



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

神经内分泌肿瘤诊疗指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
NEUROENDOCRINE NEOPLASMS

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

·北京·

版权所有，侵权必究！

图书在版编目（CIP）数据

中国临床肿瘤学会（CSCO）神经内分泌肿瘤诊疗指南

·2021 / 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写

·一北京：人民卫生出版社，2021.8

ISBN 978-7-117-31866-2

I. ①中… II. ①中… III. ①神经递体—内分泌病—
肿瘤—诊疗—指南 IV. ①R736-62

中国版本图书馆CIP数据核字（2021）第155332号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

中国临床肿瘤学会（CSCO）神经内分泌肿瘤诊疗指南 2021

Zhongguo Linchuang Zhongliu Xuehui (CSCO) Shenjing Neifenmi Zhongliu Zhenliao Zhinan 2021

组织编写：中国临床肿瘤学会指南工作委员会

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地 址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编：100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷：三河市宏达印刷有限公司（胜利）

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

质量问题联系电话：010-59787234 E-mail: zhiliang@pmph.com

经

销：新华书店

开

本：787×1092 1/32 印张：5

字

数：124 千字

版

次：2021 年 8 月第 1 版

印

次：2021 年 8 月第 1 次印刷

标准书号：

ISBN 978-7-117-31866-2

定

价：50.00 元

- CSCO 诊疗指南证据类别 / 1
- CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2
- 1 神经内分泌肿瘤的诊疗总则 / 3
- 2 神经内分泌肿瘤的诊断 / 7
 - 2.1 病理诊断 / 8
 - 2.1.1 胃肠胰神经内分泌肿瘤的命名及分级标准 / 8
 - 2.1.1.1 胃肠胰神经内分泌肿瘤的分类及分级 / 8
 - 2.1.1.2 NET G3 与 NEC 的鉴别 / 10
 - 2.1.2 胃神经内分泌肿瘤的临床病理分型 / 10
 - 2.1.3 肺和纵隔（胸腺）神经内分泌肿瘤的命名及分级标准 / 12
 - 2.1.3.1 2021WHO 肺神经内分泌肿瘤的主要临床病理特征 / 13
 - 2.1.3.2 2021WHO 胸腺 / 纵隔神经内分泌肿瘤的分类及分级 / 14
 - 2.1.4 其他脏器原发神经内分泌肿瘤及来源不明的神经内分泌肿瘤的分类 / 14
 - 2.2 影像定位及诊断 / 16
 - 2.3 功能性神经内分泌肿瘤的诊断 / 21

- 3 神经内分泌肿瘤的治疗 / 27
 - 3.1 非转移性神经内分泌肿瘤的治疗 / 28
 - 3.1.1 胰腺神经内分泌肿瘤 / 28
 - 3.1.2 胃神经内分泌肿瘤 / 35
 - 3.1.3 十二指肠神经内分泌肿瘤 / 41
 - 3.1.4 空回肠和阑尾神经内分泌肿瘤 / 46
 - 3.1.5 结肠和直肠神经内分泌肿瘤 / 48
 - 3.1.6 肝胆原发及原发不明神经内分泌肿瘤 / 51
 - 3.1.6.1 原发性肝脏神经内分泌肿瘤 / 51
 - 3.1.6.2 胆道神经内分泌肿瘤 / 55
 - 3.1.6.3 原发不明神经内分泌肿瘤 / 55
 - 3.1.7 肺和胸腺神经内分泌肿瘤 / 57
 - 3.1.7.1 肺神经内分泌肿瘤 / 57
 - 3.1.7.2 胸腺神经内分泌肿瘤 / 59
 - 3.1.8 神经内分泌肿瘤的术后辅助治疗 / 64
 - 3.2 转移性神经内分泌肿瘤的治疗 / 68
 - 3.2.1 转移性神经内分泌瘤的局部治疗 / 68

- 3.2.2 转移性神经内分泌瘤的全身治疗 / 72
 - 3.2.2.1 治疗原则 / 72
 - 3.2.2.2 抗肿瘤增殖治疗 / 73
 - 3.2.2.3 控制激素相关症状的治疗 / 83
- 3.2.3 转移性神经内分泌瘤的治疗 / 86
- 附：不可切除转移性神经内分泌肿瘤常用全身治疗方案 / 93
- 4 神经内分泌肿瘤的随访 / 97
 - 4.1 胃、肠和胰腺神经内分泌肿瘤的随访 / 98
 - 4.2 肺和胸腺神经内分泌肿瘤的随访 / 103
- 5 遗传综合征相关性神经内分泌肿瘤 / 109
 - 5.1 MEN1 / 110
 - 5.2 MEN2 / 115
 - 5.3 VHL 综合征 / 118
 - 5.4 I 型多发性神经纤维瘤病 / 120
 - 5.5 结节性硬化 / 123
 - 5.6 家族孤立性内分泌肿瘤 / 125
 - 5.6.1 家族孤立性 2 型甲状旁腺功能亢进综合征 / 125

目录

- 5.6.2 *SDH* 基因相关的孤立性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 / 126
- 6 附录 / 129
 - 6.1 胃 NETs 的 TNM 分期 / 130
 - 6.2 十二指肠 / 壶腹部 NETs 的 TNM 分期 / 132
 - 6.3 空回肠 NETs 的 TNM 分期 / 134
 - 6.4 结直肠 NETs 的 TNM 分期 / 136
 - 6.5 胰腺 NETs 的 TNM 分期 / 138
 - 6.6 阑尾 NETs 的 TNM 分期 / 140

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	基本一致共识, 争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识, 争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $< 60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	<p>1A 类证据和部分 2A 类证据</p> <p>CSCO 指南将 1A 类证据，以及部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据，作为 I 级推荐。具体为：适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定，纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施</p>
II 级推荐	<p>1B 类证据和部分 2A 类证据</p> <p>CSCO 指南将 1B 类证据，以及部分在中国可及性欠佳，但专家共识度较高的 2A 类证据，作为 II 级推荐。具体为：国内外随机对照研究，提供高类别证据，但可及性差或者效价比不高；对于临床获益明显但价格较贵的措施，考虑患者可能获益，也可作为 II 级推荐</p>
III 级推荐	<p>2B 类证据和 3 类证据</p> <p>对于某些临床上习惯使用，或有探索价值的诊治措施，虽然循证医学证据相对不足，但专家组意见认为可以接受的，作为 III 级推荐</p>

1 神经内分泌肿瘤的诊疗总则

神经内分泌肿瘤的 MDT 诊疗模式

内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
MDT 学科构成	病理科 肿瘤内科 影像科 核医学科（有条件开展生长抑素受体显像） 外科（涉及原发灶和转移灶手术的科室） 介入治疗科 内分泌科（针对功能性神经内分泌肿瘤） 超声科 内镜室	放疗科 消化内科	营养科 心理科 疼痛科 检验科（生化检查）
MDT 成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师及以上	

神经内分泌肿瘤的 MDT 诊疗模式 (续表)

内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
MDT 讨论内容	1. 所有疑难复杂的患者 2. 功能性神经内分泌肿瘤 3. 肝、肺及其他部位寡转移的 NETs 4. 可能行减瘤术的 NETs 5. 因医学原因不能耐受手术的可切除患者	需要特殊辅助治疗决策的患者	主管医师认为需要进行 MDT 的特殊情况
MDT 日常活动	固定学科 固定专家 固定场所 固定时间 固定设备 (投影仪、信息系统)	根据具体情况设置	

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NENs) 是一类罕见病, 但随着内镜和生物标志物等诊断技术的进步, NENs 的发病率和患病率均呈显著上升趋势。NENs 可以起源于全身各个部位呈高度异质性。按分化程度分为分化良好生长缓慢的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 和分化差恶性度高的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC); 按是否分泌肽类激素分为功

能性和无功能性的肿瘤。因此，NENs 患者的症状和体征各异，临床容易误诊，导致患者确诊时往往已到晚期。

规范的临床诊断需要依靠：①病理分级诊断，是确诊 NENs 的关键；②影像学检查，对临床分期具有重要意义。除了传统的超声、CT、MRI、¹⁸F-FDG PET/CT 等检查外，生长抑素受体显像已经成为诊断 NENs 的重要检查手段；③生化诊断，功能性 NENs 的诊断除了根据临床症状外，不同生化指标的检测是确诊的主要依据。

由于多数患者确诊时已经转移，加之肝脏、淋巴结和骨是最常见的转移部位，因此，尽管手术是治愈 NENs 最有效的方法，但只有少数患者的肿瘤能被根治性切除。对目前可供临床选择的治疗如手术、介入、消融、药物治疗、肽受体介导的核素治疗（peptide receptor radionuclide therapy, PRRT）、放疗等手段的综合考量、整体规划，为患者量身定制最合适的治疗策略就显得尤为重要。

2 神经内分泌肿瘤的诊断

2.1 病理诊断

2.1.1 胃肠胰神经内分泌肿瘤的命名及分级标准

2.1.1.1 胃肠胰神经内分泌肿瘤的分类及分级

术语	分化程度	分级	核分裂象 (数值 /2mm ²) ^a	Ki-67 增殖指数 ^b
NET, G1	高分化	低级别	<2	<3%
NET, G2		中级别	2~20	3%~20%
NET, G3		高级别	>20	>20%
NEC, 小细胞型 (SCNEC) ^c	低分化	高级别	>20	>20%
NEC, 大细胞型 (LCNEC) ^c		高级别	>20	>20%
MinENs ^d	高或低分化	不一	不一	不一

【注释】

- a 核分裂象计数要求：计数 2mm^2 核分裂活跃区的核分裂数。一共计数 5 组，即总面积为 10mm^2 ，然后取其平均值。 2mm^2 等于多少个 40 倍物镜的高倍视野，需要根据个人显微镜的视场数和实际视野直径来换算，请参见附表。
- b Ki-67 增殖指数值：计数热点区域至少 500 个细胞来确定。当核分裂象计数分级结果与 Ki-67 分级结果不一致时，最终分级原则是就高不就低，按级别最高者分级。
- c 低分化 NEC 无需再分级，根据定义应被视为高级别。NET G3 与 NEC 鉴别见 2.1.1.2。SCNEC: small cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma。
- d 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤 (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNENs) 定义：是由神经内分泌肿瘤和非神经内分泌肿瘤组成的混合性上皮性肿瘤，每种成分都是形态学和免疫组化可辨识的独立肿瘤，且每种成分占比 $\geq 30\%$ 。在大多数 MiNENs 中，两种肿瘤成分的分化都很差，多是器官特异性癌与 NEC 的混合。但少数情况下也会出现一种或两种成分可能为高分化。因此，每种成分都应单独分级。

2.1.1.2 NET G3 与 NEC 的鉴别

内容	NET G3	NEC
形态分化	保持 NET 的器官样结构 可有小灶性坏死	具有 SCNEC 和 LCNEC 的形态特点， 常伴地图样坏死
增殖活性	Ki-67>20%， 但常 <55% 核分裂象极少 >30/2mm ²	Ki-67>20%， 但常 ≥ 55% 核分裂象常 >30/2mm ²
基因突变	胰腺： <i>DAXX/ATRX/MEN1</i>	<i>TP53/RBI</i> 结直肠： <i>KRAS/BRAF/APC</i>
病程	病程长，常有 NET G1/G2 病史	进展快，可合并有腺癌 / 鳞癌及其他 癌成分

2.1.2 胃神经内分泌肿瘤的临床病理分型

胃 NENs 的命名及分级标准与肠道和胰腺一致，但胃 NETs 因其独特的生理病理、发病机制分为三个临床亚型。病理医生在诊断胃 NETs 时，不仅要根据 Ki-67 指数和核分裂象给出明确的病理

分级 (NET G1/G2/G3), 同时还要描述肿瘤周围背景胃黏膜是否正常、是否有萎缩性胃炎或壁细胞增生, 以及是否有神经内分泌细胞系列增生等改变, 以辅助临床分型。

特征	I 型 ECL 细胞 ^a NET	II 型 ECL 细胞 ^a NET	III 型 NET
男:女	0.4:1	1:1	2.8:1
所占比例	80%~90%	5%~7%	10%~15%
高胃泌素血症	是	是	否
胃窦 G 细胞增生	是	否	否
胃酸分泌	低分泌或无分泌	高分泌	正常分泌
背景胃黏膜	萎缩性胃炎	壁细胞肥大/增生	无特异性变化
ECL 细胞 ^a 增殖	是	是	否
分级	G1 G2 (罕见) G3 (异常病例)	G1 G2 (罕见)	G1 (罕见) G2 G3 (罕见)
转移率	1%~3%	10%~30%	50%
5 年生存率	~100%	60%~90%	<50%

【注释】

- a ECL 细胞：肠嗜铬样（Enterochromaffin-like, ECL）细胞。

2.1.3 肺和纵隔（胸腺）神经内分泌肿瘤的命名及分级标准

2021 版 WHO 肺及纵隔神经内分泌肿瘤的病理诊断标准及术语基本沿用 2015 版 WHO 分类。分化好的神经内分泌肿瘤根据核分裂象及坏死分为典型类癌（typical carcinoid, TC）、不典型类癌（atypical carcinoid, AC），分别对应于 2019 版胃肠胰神经内分泌肿瘤分类的 NET G1 和 NET G2；分化差的肿瘤再分为大细胞神经内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC）和小细胞癌（small cell carcinoma, SCC）。由于小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）有专门的指南，除病理外本指南中不涵盖 SCLC 的相关内容。

对于一些灰区病例，即形态学上像类癌，而核分裂象 >10 个 / 2mm^2 ，Ki-67 指数 $>20\%$ ，甚至超过 30%，依据 2021 版 WHO 分类标准，仍将其分类为 LCNEC，建议诊断加上备注：LCNEC（具有类癌形态特点的大细胞神经内分泌癌），以便于临床个性化管理。

2.1.3.1 2021WHO 肺神经内分泌肿瘤的主要临床病理特征

内容	TC	AC	LCNEC	SCLC
部位	中央型为主 (1/3 周围型)	中央型为主 (1/3 周围型)	周围型	中央型 (5% 周围)
性别优势	女性	女性	男性	男性
神经内分泌形态	高分化	中分化	低分化	低 - 未分化
核分裂象 ($/2\text{mm}^2$)	<2 个	2~10 个	>10 个 (中位 70)	>10 个 (中位 80)
坏死	无	灶性	有	有
Ki-67 指数 (仅供参考)	通常 <5%	通常 <30%	通常 30%~100%	30%~100%
TTF1 表达	周围型大多阳性, 中央型大多阴性	周围型大多阳性, 中央型大多阴性	70% 阳性	85% 阳性
P40				
合并非小细胞癌	无	无	25% 合并	25% 合并

2.1.3.2 2021WHO 胸腺 / 纵隔神经内分泌肿瘤的分类及分级

内容	低级别	中级别	高级别	
神经内分泌肿瘤形态学分类	TC	AC	LCNEC	SCC
	无坏死 核分裂象 <2 个 / 2mm ² (平均核分裂象 1 个 /2mm ²)	有坏死和 / 或 核分裂象 2~10 个 / 2mm ² (平均核分裂象 6.5 个 /2mm ²)	非小细胞形态 神经内分泌标记物 核分裂象 >10 个 /2mm ² (平均核分裂象 45 个 / 2mm ²) 多发坏死	小细胞形态 核分裂象 >10 个 /2mm ² (平均核分裂象 110 个 / 2mm ²)

2.1.4 其他脏器原发神经内分泌肿瘤及来源不明的神经内分泌肿瘤的分类

其他脏器原发 NENs 仍参见各器官 WHO 分类标准。来源不明的 NENs 的分类，可以具体写明肿瘤分化程度、坏死、核分裂象计数及 Ki-67 指数，分级方案可以备注参考胃肠胰 NENs 或肺 NENs 标准。

参考文献

- [1] WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019.
- [2] 中华医学会病理学分会消化病学组, 2020 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识 (2020 版). 中华病理学杂志, 2021, 50 (1): 14-20.
- [3] 肺神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 肺神经内分泌肿瘤病理诊断共识. 中华病理学杂志, 2017, 46 (1): 9-13.
- [4] WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2021.

附表：实际视野直径 = 视场数 ÷ 物镜倍率

目镜视场数	18	20	22	25	26.5
40 倍物镜下 实际视野直径 (mm)	0.45	0.5	0.55	0.625	0.66
40 倍物镜下 实际视野面积 (mm ²)	0.16	0.20	0.24	0.31	0.34
2mm ² = ? 个高倍视野 (40 倍物 镜 HPF)	12.5 个 HPF	10 个 HPF	8.3 个 HPF	6.5 个 HPF	6 个 HPF

2.2 影像定位及诊断

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
影像学检查	多期增强 CT 或多期增强 MRI (2A 类) ^a 生长抑素受体显像 (2A 类) ^b	¹⁸ F-FDG PET/CT (2A 类) ^b CT/MRI 小肠造影 (2B 类) ^c	胸片 (3 类) 胃肠造影 (3 类) 腹部超声 (3 类)

【注释】

- a 影像学检查适用于神经内分泌肿瘤的诊断、分期、疗效评估及随访等诊疗过程。多数 NENs 为富血供肿瘤，其动脉期肿瘤明显强化特征对于定位及定性诊断具有高度提示作用，若无造影剂禁忌，推荐进行多期增强扫描；如有 CT 增强扫描禁忌，建议 MRI。

当 CT 怀疑肝转移时，推荐肝脏增强 MRI 作为进一步检查的手段^[1, 2]。推荐有条件者采用肝细胞特异性造影剂^[2]，可提高肝转移诊断的敏感性。对于 CT/MRI 未能检出的肝脏病灶，可选择超声造影或术中超声^[3]。

MRI 因为对软组织分辨率高、无辐射，对胰腺、脑及骨等特定部位的诊断可酌情考虑^[2, 4]。

- b 生长抑素受体显像因使用的前体化合物、放射性核素以及显像设备的不同，可以包括 $^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SSA SPECT 显像、 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ -SSA PET/CT 或 PET/MRI 显像等^[5, 6]。

生长抑素受体显像适用于 NET G1/G2； ^{18}F -FDG PET/CT 适用于 NEC 和疾病快速进展的 NETs；对于 NET G3 推荐联合显像^[2, 7, 8]。

某些特殊的 NENs，如胰岛素瘤的生长抑素受体（somatostatin receptor, SSTR）表达阳性表达率较低，因此，生长抑素受体显像诊断胰岛素瘤灵敏度低，目前临床主要依靠 GLP-1 及 DOPA 受体显像剂进行诊断，相应的显像剂分别采用 ^{68}Ga -Exendin-4 和 ^{18}F -DOPA，诊断准确率可以达到 90% 以上^[2]。

$^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ -SSA（如 TATE、TOC 和 NOC）所标记的是生长抑素受体激动剂的类似物，

除此之外，生长抑素受体拮抗剂可以与 SSTR₂ 特异性结合，肿瘤亲和力高，而正常器官组织的生理性摄取较低，所以对 NENs 原发灶和转移灶的诊断准确性和特异性较高。近年来，⁶⁸Ga/¹⁸F-JR11/LM3 生长抑素受体拮抗剂 PET 显像也得到了应用^[9-11]。

⁶⁸Ga/¹⁸F/⁶⁴Cu-SSA PET/CT 或 PET/MRI 是 PRRT 治疗病例筛选的重要手段^[2, 12]。

⁶⁸Ga/¹⁸F/⁶⁴Cu-SSA PET/CT 或 PET/MRI 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 或 PET/MRI 联合显像有助于反映肿瘤异质性和判断预后^[13]。

- c CT/MRI 小肠造影有助于发现和诊断小肠病变，两种成像的价值相当^[1]。
- d RECIST 是最常用的疗效评估标准，疗效评估和随访均建议尽量使用同一种检查手段^[14]。

参考文献

-
- [1] YU R, WACHSMAN A. Imaging of neuroendocrine tumors: indications, interpretations, limits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46 (3): 795-814.
 - [2] SUNDIN A, ARNOLD R, BAUDIN E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*, 2017, 105 (3): 212-244.
 - [3] PAVEL M, ÖBERG K, FALCONI M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020, 31 (7): 844-860.

- [4] LO GC, KAMBADAKONE A. MR imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2018, 26 (3): 391-403.
- [5] KUNIKOWSKA J, LEWINGTON V, KROLICKI L. Optimizing somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: the impact of ^{99m}Tc -HYNICTOC SPECT/SPECT/CT versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT upon clinical management. *Clin Nucl Med*, 2017, 42 (12): 905-911.
- [6] LONG T, YANG N, ZHOU M, et al. Clinical application of ^{18}F -AIF-NOTA-Octreotide PET/CT in combination with ^{18}F -FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms. *Clin Nucl Med*, 2019, 44 (6): 452-458.
- [7] CARIDEO L, PROSPERI D, PANZUTO F, et al. Role of combined [^{68}Ga] Ga-DOTA-SST Analogues and [^{18}F] FDG PET/CT in the management of GEP-NENs: a systematic review. *J Clin Med*, 2019, 8 (7): 1032.
- [8] HAN S, SUH CH, WOO S, et al. Performance of ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*, 2019, 60 (3): 369-376.
- [9] ZHU W, CHENG Y, WANG X, et al. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -DOTA-JR11 and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study. *J Nucl Med*, 2020, 61 (6): 897-903.
- [10] HUO L, ZHU W, CHENG Y, et al. A prospective randomized, double-blind study to evaluate the

safety, biodistribution, and dosimetry of ^{68}Ga -NODAGA-LM3 and ^{68}Ga -DOTA-LM3 in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* (2021-2-12).

- [11] XIE Q, LIU T, DING J, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical imaging study of [^{18}F] AIF-NOTA-JR11 for neuroendocrine neoplasms compared with [^{68}Ga] Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2021-2-25).
- [12] WERNER RA, WEICH A, KIRCHER M, et al. The theranostic promise for neuroendocrine tumors in the late 2010s-Where do we stand, where do we go? *Theranostics*, 2018, 8 (22): 6088-6100.
- [13] ZHANG P, YU J, LI J, et al. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 2340389.
- [14] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1. 1). *Eur J Cancer*, 2009, 45 (2): 228-247.

2.3 功能性神经内分泌肿瘤的诊断^{a, b}

内容	原发 NENs 部位	细胞来源	相关激素	临床表现	检测指标
类癌综合征	常见: 小肠 少见: 肺、胸腺、胰腺、胃	肠嗜铬细胞 (enterochromaffin cell, EC)	5-羟色胺、前列腺素、速激肽、P 物质、激肽	腹泻、皮肤潮红、喘鸣、心脏瓣膜纤维化	24h 尿 5-HIAA ^c
胰岛素瘤	胰腺	胰岛 B 细胞	胰岛素	Whipple 三联征 ^d	低血糖发作时同时检测血糖、胰岛素、C 肽、胰岛素原 ^e
胃泌素瘤	常见: 十二指肠、胰腺 少见: 胃	G 细胞 (胃、十二指肠) 异位分泌	胃泌素	卓 - 艾综合征 ^f	空腹血清胃泌素 ^g

功能性神经内分泌肿瘤的诊断（续表）

内容	原发 NENs 部位	细胞来源	相关激素	临床表现	检测指标
血管活性肠肽瘤	常见：胰腺 少见：胃、十二指肠	异位分泌 H 细胞（胃、十二指肠）	血管活性肠肽	分泌性腹泻、低血钾、低胃酸	血清血管活性肠肽、电解质
胰高血糖素瘤	胰腺	胰岛 A 细胞	胰高血糖素	坏死性游走性红斑、高血糖、腹泻、体重减轻	血清胰高血糖素、血糖
异位 ACTH 综合征	常见：肺、胸腺 少见：胰腺	异位分泌 ^h	ACTH	库欣综合征 ⁱ	24h 尿 UFC，血清皮质醇，血清 ACTH ^j

【注释】

- a 功能性 NENs 的确诊包括定性诊断和定位诊断。本部分主要涉及定性诊断，定位诊断通常包括常规影像学检查（CT/MRI）、内镜/超声内镜以及功能影像学（核医学）检查等。异位促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）综合征还包括双侧岩下窦静脉取血。
- b 疑诊功能性 NETs 的患者应根据是否存在激素分泌的症状进行相关检查^[1]，无症状患者通常不需要进行激素筛查。

- c 24h 尿 5-羟吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 检测前 48h 和留尿期间避免食用的食物: 鳄梨、香蕉、哈密瓜、茄子、菠萝、李子、番茄、山核桃、核桃、猕猴桃、枣、葡萄柚^[1]。
- d Whipple 三联征: 低血糖的症状和 / 或体征; 症状或体征存在时测得血糖浓度低; 血糖水平升高后缓解^[2]。
- e 当无法观察到自发性低血糖发作时, 需进行 72h 禁食试验, 该试验是诊断胰岛素瘤的标准试验。即在禁食长达 72h 期间, 出现低血糖症状和 / 或体征, 同时血糖低于 55mg/dl (3.0mmol/L)、胰岛素至少 3.0U/ml (18pmol/L)、C 肽至少 0.6ng/ml (0.2nmol/L) 和胰岛素原至少 5.0pmol/L, 说明存在内源性高胰岛素血症; 除外口服降糖药及胰岛素抗体影响, 可进行胰岛素瘤定位诊断^[2]。
- f 卓 - 艾综合征 (Zollinger-Ellison syndrome) 是由于胃泌素瘤分泌大量的胃泌素, 导致高胃酸分泌, 临床表现包括上腹痛、腹泻、消化性溃疡、恶心 / 呕吐等, 使用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 可缓解, 但停药后复发^[3]。
- g 接受质子泵抑制剂治疗的患者血清胃泌素浓度常升高, 同一患者空腹血清胃泌素浓度也可能波动。胃泌素瘤患者同时伴有胃酸增多, 胃 pH<2 且血清胃泌素水平大于正常上限的 10 倍则可诊断胃泌素瘤。胰泌素刺激试验用于区分胃泌素瘤患者与其他原因所致的高胃泌素血症患者, 胰泌素能够刺激胃泌素瘤细胞释放胃泌素, 而正常的胃 G 细胞分泌胃泌素会受到胰泌素的抑制。
- h 伴异位 ACTH 综合征的神经内分泌肿瘤, 常见于肺, 其次为胸腺、胰腺。当 NENs 患者出现低血钾、血糖升高等, 要警惕肿瘤分泌的 ACTH, 建议多学科会诊, 及时诊治^[4]。

- i 库欣综合征常见临床表现包括向心性肥胖、皮肤紫纹、高血压、糖代谢异常、低血钾、骨质疏松等。
- j 疑诊库欣综合征的筛查试验：①24h 尿游离皮质醇 (urinary free cortisol, UFC)；②午夜血清/唾液皮质醇测定；③1mg 过夜地塞米松抑制试验；④经典小剂量地塞米松抑制试验。2 项以上异常高度怀疑库欣综合征。定位生化检查包括：①血清 ACTH；②经典大剂量地塞米松抑制试验。详细诊断信息可参照《中国库欣病诊治专家共识 (2015)》^[5]。

参考文献

- [1] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors version 1. 2021 (2021-4-14). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
- [2] CRYER PE, AXELROD L, GROSSMAN AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (3): 709-728.
- [3] NORTON JA, FOSTER DS, ITO T, et al. Gastrinomas: medical or surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47 (3): 577-601.

- [4] YOUNG J, HAISSAGUERRE M, VIERA-PINTO O, et al. Management of endocrine disease: cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182 (4): R29-R58.
- [5] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识 (2015). *中华医学杂志*, 2016, 96 (11): 835-840.

3 神经内分泌肿瘤的治疗

3.1 非转移性神经内分泌肿瘤的治疗

非转移性神经内分泌肿瘤的治疗以外科手术及内镜下切除治疗为主。如患者因各种原因无法行局部切除，推荐在多学科团队的指导下进行全身系统性治疗为主的综合治疗，如转化为可切除的神经内分泌肿瘤，可积极行外科手术。

3.1.1 胰腺神经内分泌肿瘤

是否有功能	分层	肿瘤特点		I级推荐	II级推荐	III级推荐
功能性 ^a	可根治性切除的局部肿瘤	胰岛素瘤	外生性 非浸润	局部切除或肿物剜除 ^{b, c} 胰腺节段切除 ^{b, c}		
			无浸润，且无淋巴结肿大，且非贴近主胰管或胆总管	胰头部：保留十二指肠的胰头切除术或胰十二指肠切除 ^c 胰体尾：胰腺节段切除 ^c 胰体尾 ± 脾切除 ^c		

胰腺神经内分泌肿瘤（续表）

是否有功能	分层	肿瘤特点		I级推荐	II级推荐	III级推荐
功能性 ^a	可根治性切除的局部肿瘤	胰岛素瘤	肿瘤较大、影像学可疑浸润或影像学区域淋巴结可疑转移	胰头部：胰十二指肠切除 + 区域淋巴结清扫 ^{c, d} 胰体尾：胰体尾 + 脾切除 + 区域淋巴结清扫 ^{c, d}		
		非胰岛素瘤		胰头部：胰十二指肠切除 + 区域淋巴结清扫 ^{c, d} 胰体尾：胰体尾 + 脾切除 + 区域淋巴结清扫 ^{c, d}		
	联合脏器根治性切除 ^e			周围脏器侵犯，可联合脏器切除和 / 或血管重建		
	不可根治性切除的局部肿瘤 ^e			减瘤手术（建议减瘤率 $\geq 90\%$ ）	临床研究	

胰腺神经内分泌肿瘤（续表）

是否有功能	分层	肿瘤特点		I级推荐	II级推荐	III级推荐
无功能性	<2cm	意外发现、影像学进展缓慢或穿刺病理为 pNET G1 或低 G2, 且无局部侵犯、区域淋巴结转移、胰管增宽、黄疸	<1cm	观察 ^f		
			1~2cm		手术 ^f 观察 ^f	
	≥ 2cm	影像学进展快或穿刺病理为 pNET G1 或 G2, 伴有局部侵犯、区域淋巴结转移、胰管增宽、黄疸, 或穿刺病理为 pNET G3 或 pNEC		胰头部: 胰十二指肠切除 + 淋巴结清扫 ^{c, d} 胰体尾: 胰体尾切除 + 脾切除 + 淋巴结清扫 ^{c, d}		
				肿物切除或剜除 + 淋巴结清扫 ^{d, g} 胰头部: 胰十二指肠切除 + 淋巴结清扫 ^{c, d} 胰体尾: 胰体尾切除 + 脾切除 + 淋巴结清扫 ^{c, d}		
	外生性、非浸润性、进展缓慢、远离主胰管和胆总管, 无黄疸、胰管增宽					
	浸润性、靠近主胰管和胆总管, 伴黄疸或胰管增宽					

胰腺神经内分泌肿瘤（续表）

是否有功能	分层	肿瘤特点	I级推荐	II级推荐	III级推荐
无功能性	联合脏器根治性切除 ^e		周围脏器侵犯，可联合脏器切除和/或血管重建		
	不可根治性切除的局部肿瘤 ^e		除非发生消化道出血、穿孔或梗阻等急诊情况，否则不需要外科干预（全身系统治疗参见 3.2.2 和 3.2.3）	临床研究	

【注释】

- 胰腺神经内分泌瘤（pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs）患者术前如出现激素分泌相关症状，应进行相应激素水平的测定，对于激素水平较高和/或激素相关症状明显的患者，应进行积极的术前准备后再行手术。
- 胰岛素瘤大多数为良性肿瘤，若肿瘤情况允许，在保证切缘阴性（R0 切除）的前提下，可考虑局部切除或肿瘤剜除术。现有研究表明，肿瘤局部切除或剜除手术可保留更多的胰腺组织，

减少手术时间和术中失血量，虽然该手术方式增加了手术后胰痿的风险，但并未增加术后死亡率^[1, 2]。该类手术应严格选择患者，并在高水平胰腺外科中心进行。胰腺节段切除术可保留更多胰腺组织，但可能增加手术并发症和术后住院时间，建议严格选择患者，同样应在高水平胰腺外科中心开展^[3]。影像学怀疑区域淋巴结转移的胰岛素瘤患者，应进行根治性手术，即进行胰腺手术的同时应进行淋巴结清扫。

- c 在具有丰富的腹腔镜或机器人胰腺手术经验的高水平胰腺外科中心，根据患者一般情况和肿瘤情况，可选择腹腔镜或机器人手术进行胰腺局部切除或肿物剜除、胰腺节段切除、根治性手术（胰十二指肠切除+淋巴结清扫、胰体尾+脾切除+淋巴结清扫）等。
- d 推荐区域淋巴结清扫个数 ≥ 8 个^[4]。
- e 联合脏器根治性切除的肿瘤是指 pNETs 无远处转移，但局部有脏器侵犯，可联合周围脏器切除和/或血管切除重建^[5]；不可根治性切除的局部肿瘤：特指肿瘤无远处转移，但局部因血管无法切除重建，而无法进行根治性切除的情况。
- f 此部分目前尚存争议， $<1\text{cm}$ 的肿瘤，¹⁸F-FDG PET/CT 扫描可作为判断手术指征的依据，如¹⁸F-FDG PET/CT 高摄取，提示恶性潜能较高，建议手术。此外， $1\sim 2\text{cm}$ 的肿瘤可进行MDT讨论，综合权衡利弊后决定进行手术治疗（手术方式可选择肿瘤剜除、节段切除、胰体尾切除手术等，胰十二指肠切除术式的选择应慎重，淋巴结清扫存在争议，专家组建议在淋巴结活检阳性的情况下进行淋巴结清扫）或密切随访复查，密切随访期限建议每6~12个月进行一次^[6-8]。
- g 对该类术式患者需进行严格筛选，对于肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$ 的pNET G1或G2，肿瘤不大、生长缓慢、

无区域淋巴结肿大、无胰管扩张、无周围浸润性生长的证据或胰腺任意部位的肿瘤主体呈外生性生长，且与胰管和胆管有一定距离，可选择性进行保留胰腺功能的肿瘤切除术或剜除术。

参考文献

- [1] HÜTTNER FJ, KOESSLER-EBS J, HACKERT T, et al. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. *Br J Surg*, 2015, 102 (9): 1026-1036.
- [2] FINKELSTEIN P, SHARMA R, PICADO O, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21 (5): 855-866.
- [3] DRAGOMIR MP, SABO AA, PETRESCU G, et al. Central pancreatectomy: a comprehensive, up-to-date meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404 (8): 945-958.
- [4] WU L, SAHARA K, TSILIMIGRAS DI, et al. Therapeutic index of lymphadenectomy among patients with pancreatic neuroendocrine tumors: A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol*, 2019, 120 (7): 1080-1086.
- [5] TITAN AL, NORTON JA, FISHER AT, et al. Evaluation of outcomes following surgery for locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (11): e2024318.
- [6] PARTELLI S, CIROCCHI R, CRIPPA S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgi-

cal management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*, 2017, 104 (1): 34-41.

- [7] FATHI AH, ROMANYSHYN J, BARATI M, et al. Predicting aggressive behavior in nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with emphasis on tumor size significance and survival trends: a population-based analysis of 1787 patients. *Am Surg*, 2020, 86 (5): 458-466.
- [8] CHERENFANT J, STOCKER SJ, GAGE MK, et al. Predicting aggressive behavior in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*, 2013, 154 (4): 785-791; discussion 791-793.

3.1.2 胃神经内分泌肿瘤

分型	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
I 型	肿瘤 <1cm	内镜下切除 + 随访 ^a	内镜随访 ^a SSA ^c	
	肿瘤 ≥ 1cm, 浸润黏膜肌层或黏膜下层	内镜下切除 + 随访 ^b	SSA ^c	
	肿瘤浸润固有肌层 (T2) 及以上, 或伴淋巴结转移	外科手术 ^d		
II 型	原发病胃泌素瘤可切除	外科手术切除胃泌素瘤 ^e	切除胃内病灶 ^g	
	原发病胃泌素瘤不可切除	高剂量 PPI+ 全身系统治疗 ^f	切除胃内病灶 ^g	

胃神经内分泌肿瘤（续表）

分型	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
III 型	肿瘤浸润固有肌层（T2）及以上，或伴淋巴结转移	根治性切除 + 淋巴结清扫 ^b	胃局部切除 ⁱ	
	肿瘤 <1cm，未侵及固有肌层，G1	内镜下切除 ^j		
NEC		根治性切除 + 淋巴结清扫 ^k		

【注释】

- a I 型胃 NETs 比较常见，多由于自身免疫性萎缩性胃炎引起。绝大多数胃镜下见多发的、小的、息肉样病灶，病理多为 NET G1，少数 NET G2，发展相对缓慢^[1]。对于 <1cm 的 I 型胃 NETs 建议内镜下切除加定期随访。也有学者主张 <1cm 的 I 型胃 NETs 单纯内镜随访即可^[2]，每 6~12 个月复查胃镜。
- b I 型胃 NETs，最大肿瘤 ≥ 1cm，须行超声内镜（endoscopic ultrasound, EUS）检查，如浸润黏膜肌层或黏膜下层，固有肌层完整，建议内镜下治疗^[2]，切除较大病灶并定期随访，每

6~12个月复查胃镜。

- c I型胃NETs多为散在多发，内镜切除难以清除所有病灶，胃内复发常见^[3]。对于多发性病灶、内镜切除后反复复发的患者可考虑使用长效生长抑素类似物（somatostatin analogue, SSA）（包括长效奥曲肽和兰瑞肽）治疗，多个小样本的研究结果显示SSA的使用可减少复发^[4]。SSA的具体用法和疗程，还缺乏前瞻性的大样本研究。
- d I型胃NETs患者需要外科手术者较少。外科手术可根据肿瘤的大小、数目、最大病灶所在的部位以及是否伴有淋巴结转移等情况，选择胃局部切除术、胃远端切除术+淋巴结清扫或全胃切除术+淋巴结清扫等。
- e II型胃NETs是由发生于十二指肠或胰腺的胃泌素瘤引起的。如果胃泌素瘤可以切除，应进行原发病切除^[5]。根据患者一般情况以及肿瘤情况（部位/大小）选择不同的术式，包括十二指肠局部切除、胰腺局部切除或肿物剜除、胰腺节段切除、胰十二指肠切除+淋巴结清扫、胰体尾切除+脾切除+淋巴结清扫等。II型胃NETs少见，胃泌素瘤往往是与MEN1相关的，患者可能伴发甲状旁腺、垂体、肾上腺等病变，建议对该类患者进行多学科诊治讨论^[6]。
- f II型胃NETs患者，如果原发病胃泌素瘤不可切除（如发生3型肝转移），则须使用高剂量PPI抑酸对症治疗，并给予SSA等抗肿瘤增殖药物治疗^[6]。
- g II型胃NETs往往是多发的息肉样病灶，原发病胃泌素瘤切除或全身系统治疗控制以后，胃内病灶往往会好转萎缩；胃内病灶大于1cm可考虑内镜下切除。
- h III型胃NETs推荐行根治性切除+淋巴结清扫^[5]，手术切除范围及淋巴结清扫范围参照胃腺癌

- 手术原则，推荐区域淋巴结清扫个数 ≥ 15 枚。
- i III型胃 NETs，肿瘤侵及固有肌层，在 EUS 及其他影像学充分评估无淋巴结转移的情况下也可考虑行胃肿瘤局部切除术。
 - j III型胃 NETs，如果肿瘤 $<1\text{cm}$ 、未侵及固有肌层（T1）、低级别（G1 级），且 EUS 以及其他影像学评估无胃周淋巴结转移，可考虑行内镜下切除^[5, 7]。
 - k 胃 NEC 恶性程度高，多数患者确诊时已远处转移，因此可手术切除的胃 NEC 患者较少。外科手术切除范围及淋巴结清扫范围同胃腺癌手术原则^[8]。

参考文献

- [1] SCHERÜBL H, CADIOT G, JENSEN RT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*, 2010, 42 (8): 664-671.
- [2] DELLE FAVE G, O'TOOLE D, SUNDIN A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastro-duodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (2): 119-124.
- [3] MEROLA E, SBROZZI-VANNI A, PANZUTO F, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*, 2012, 95 (3): 207-213.
- [4] ROSSI RE, INVERNIZZI P, MAZZAFERRO V, et al. Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-1 gastric carcinoids: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8 (2): 140-147.
- [5] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors version 1. 2021 (2021-4-14). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
- [6] NORTON JA, FOSTER DS, ITO T, et al. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol*

Metab Clin North Am, 2018, 47 (3): 577-601.

- [7] LI YL, QIU XD, CHEN J, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of 77 cases with type 3 gastric neuroendocrine tumours. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12 (12): 1416-1427.
- [8] GARCIA-CARBONERO R, SORBYE H, BAUDIN E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology, 2016, 103 (2): 186-194.

3.1.3 十二指肠神经内分泌肿瘤

部位	分层 ^a	I级推荐	II级推荐	III级推荐
壶腹周围		局限性手术切除或胰十二指肠切除 ^b		
非壶腹周围 ^b	肿瘤 ≤ 1cm, 局限于黏膜或黏膜下层, G1, 不伴淋巴结转移	内镜切除 ^c	局限性手术切除 ^c	观察 ^d
	1cm < 肿瘤 ≤ 2cm, 局限于黏膜或黏膜下层, G1, 不伴淋巴结转移	局限性手术切除 ^e	内镜切除 ^e	
	肿瘤 > 2cm; 浸润肌层及以上; G2/G3; 伴淋巴结转移 [符合任意一项]	手术切除 ^f		

【注释】

- a 根据 SEER 数据库和一些小样本的单中心回顾性数据分析显示，位于壶腹周围的十二指肠神经内分泌瘤（duodenal neuroendocrine tumors, D-NETs）确诊时恶性程度相对更高，对比非壶腹周围 D-NETs，其肿瘤常较大（18mm vs 10mm, $P<0.001$ ），病理呈高级别（42% vs 12%, $P<0.001$ ），远处转移多见（16% vs 7%, $P<0.001$ ）。其中位总生存期也显著低于非壶腹周围 D-NETs（98 个月 vs 143 个月, $P=0.037$ ）。但壶腹周围 D-NETs 经手术切除后，中位总生存期与经手术治疗的非壶腹周围 D-NETs 相似（182 个月 vs 164 个月, $P=0.078$ ）。1 年、3 年、5 年生存率分别为 82.3%、71.4%、65.9%（壶腹周围 D-NETs）和 91.3%、83.1%、73.9%（非壶腹周围 D-NETs）^[1]。除常规增强影像学检查外，需行内镜超声检查（EUS）、核医学检查（生长抑素受体显像、¹⁸F-FDG PET 等）、病理活检等以准确评估肿瘤病理分级、肿瘤浸润深度、淋巴结和远处转移情况^[2]。
- b 对于壶腹周围 D-NETs，目前共识多推荐手术治疗，并以胰十二指肠切除为主要治疗方式^[3, 4]。对于病理低级别，局限于黏膜层或黏膜下层、直径较小的壶腹周围 D-NETs，转移风险低、预后仍较佳。对于经仔细分期、高度选择的壶腹周围 D-NETs，如可保证切缘阴性和手术安全性，可在经验丰富的中心开展局限性手术切除^[5]。
- c 推荐在经验丰富的内镜中心实施，推荐内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection, ESD）治疗^[6, 7]。对于预期内镜治疗风险大或可能内镜治疗失败的患者，可以选择内镜联合腹

- 腹腔镜 / 开腹手术切除、或开腹行局限性手术切除^[8]。
- d 对于某些无功能 D-NETs 高龄患者和不适合手术的患者，可考虑“观察和等待”策略^[9]。
 - e 对于 $1\text{cm} < \text{肿瘤} \leq 2\text{cm}$ 、局限于黏膜或黏膜下层、病理 G1、无淋巴结转移的非壶腹周围 D-NETs，治疗方式的选择需基于肿瘤的具体大小和位置、医疗中心及诊治医师的经验水平。此部分肿瘤行内镜切除难度较高，并发症相对多见，切缘阳性风险高。建议外科医师与内镜医师充分沟通，谨慎地选择治疗方案^[10-13]。
 - f 根据肿瘤具体部位及侵犯程度，可以选择局限性肿瘤切除、胰十二指肠切除或其他可达到根治切除效果的手术方式，根据淋巴结转移情况进行淋巴结切除或淋巴结清扫。

参考文献

- [1] RANDLE RW, AHMED S, NEWMAN NA, et al. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a population-based study. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18 (2): 354-362.
- [2] ROSSI RE, MILANETTO AC, ANDREASI V, et al. Risk of preoperative understaging of duodenal neuroendocrine neoplasms: a plea for caution in the treatment strategy. *J Endocrinol Invest*, (2021-3-2).
- [3] DUMITRASCU T, DIMA S, HERLEA V, et al. Neuroendocrine tumours of the ampulla of Vater: clinicopathological features, surgical approach and assessment of prognosis. *Langenbecks Arch*

- Surg, 2012, 397 (6): 933-943.
- [4] SATO Y, HASHIMOTO S, MIZUNO K, et al. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (30): 6817-6828.
 - [5] MILANETTO AC, PASQUALI C, DA BROI M, et al. Ampullary neuroendocrine neoplasms: surgical experience of a rare and challenging entity. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403 (5): 581-589.
 - [6] VALLI P V, MERTENS J C, SONNENBERG A, et al. Nonampullary duodenal adenomas rarely recur after complete endoscopic resection: a Swiss experience including a literature review. *Digestion*, 2017, 96 (3): 149-157.
 - [7] NISHIO M, HIRASAWA K, OZEKI Y, et al. Short-and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for non-ampullary duodenal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol*, 2020, 33 (3): 265-271.
 - [8] YORIMITSU N, OYAMA T, TAKAHASHI A, et al. Laparoscopy and endoscopy cooperative surgery is a safe and effective novel treatment for duodenal neuroendocrine tumor G1. *Endoscopy*, 2020, 52 (2): E68-E70.
 - [9] EXARCHOU K, MOORE A R, SMART H L, et al. A “Watch and Wait” strategy involving regular endoscopic surveillance is safe for many patients with small, sporadic, grade 1, non-ampullary, non-functioning duodenal neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* (2020-9-16).
 - [10] GAY-CHEVALLIER S, DE MESTIER L, PERINEL J, et al. Management and prognosis of localized duodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* (2020-4-24).

- [11] LEE S W, SUNG J K, CHO Y S, et al. Comparisons of therapeutic outcomes in patients with non-ampullary duodenal neuroendocrine tumors (NADNETs): A multicenter retrospective study. *Medicine*, 2019, 98 (26): e16154
- [12] DASARI B, AL-SHAKHSHIR S, PAWLIK TM, et al. Outcomes of surgical and endoscopic resection of duodenal neuroendocrine tumours (NETs): a systematic review of the literature. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22 (9): 1652-1658.
- [13] WANG R, MOHAPATRA S, JOVANI M, et al. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93 (6): 1384-1392.

3.1.4 空回肠和阑尾神经内分泌肿瘤

部位	分级	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
空回肠	NET G1-G3 及 NEC		空回肠节段切除 + 区域淋巴结清扫 ^a		
阑尾	≤ 1cm 的 NETs		阑尾切除		
	1~2cm 的 NETs	无高危因素 ^b	阑尾切除		
		伴高危因素	右半结肠切除术 + 区域淋巴结清扫		
	NEC 或 >2cm 的 NETs	无远处转移	右半结肠切除术 + 区域淋巴结清扫		

【注释】

- a 术中应仔细探查空回肠。淋巴结清扫范围为邻近的两支血管之间的肠系膜淋巴结。
- b 高危因素包括①切除不完全；②伴淋巴结转移；③肿瘤位于阑尾根部；④肿瘤侵犯系膜 >3mm；⑤伴有神经血管侵犯；⑥肿瘤分级为 G2 或 G3^[1, 2]。

参考文献

- [1] RAULT-PETIT B, DO CAO C, GUYETANT S, et al. Current management and predictive factors of lymph node metastasis of appendix neuroendocrine tumors: A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). *Ann Surg*, 2019, 270 (1): 165-171.
- [2] PAPE UF, NIEDERLE B, COSTA F, et al. Consensus conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (2): 144-152.

3.1.5 结肠和直肠神经内分泌肿瘤

部位	分级	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
结肠	<2cm 的 NETs	不伴淋巴结转移且分级为 G1 或 G2 的患者	内镜下切除 ^a	结肠切除术 + 区域淋巴结清扫术	
		伴淋巴结转移或肿瘤分级为 G3 的患者	根治性手术 ^b		
	≥ 2cm 的 NETs		根治性手术 ^b		
	NEC		根治性手术 ^b		
直肠 ^c	<1cm 的 NETs	分期为 T1、不伴淋巴结转移且分级为 G1 或 G2 的患者	内镜下切除 ^d	对于不适宜内镜切除的患者，可考虑局部完整切除	
		分期为 T2、不伴淋巴结转移且分级为 G1 或 G2 的患者	局部完整切除 ^e		

结肠和直肠神经内分泌肿瘤（续表）

部位	分级	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
直肠 ^c	1~2cm 的 NETs	分期为 T1、不伴淋巴结转移且分级为 G1 或 G2 的患者	局部完整切除 ^f	内镜下切除 ^f	
		分期 ≥ T2 或伴淋巴结转移	根治性手术 ^g		
	>2cm 或分级为 G3 的 NETs ^h		根治性手术 ^g		
	NEC	不伴远处转移	根治性手术 ^g		

【注释】

- 由于结肠 NETs 的恶性程度相对较高，内镜下切除不完全者需要行补救性手术，推荐追加结肠切除术 + 区域淋巴结清扫术^[1]。
- 根治性手术推荐术式为结肠切除术 + 区域淋巴结清扫术。
- 建议行超声内镜和盆腔 MRI 评估肿瘤分期。

- d 对于切除不完全者，若分级为G1者可密切随访观察或考虑再次切除，G2者建议追加局部切除手术^[2]。
- e 切除不完全者需要行补救手术，肿瘤位于中低位者应该行全直肠系膜切除术^[3]（total mesorectal excision, TME）如直肠前切除术（anterior resection, AR）或行腹会阴联合切除术（abdominoperineal extirpation, APE）；肿瘤位于高位者推荐追加广泛系膜切除术（切除肿瘤下缘至少5cm的直肠系膜）。
- f 切除不完全者可考虑追加肛门全层切除如直接经肛门手术：经肛门微创手术（transanal minimally invasive surgery, TAMIS）和经肛门内镜显微手术（transanal Endoscopic Microsurgery, TEM）或行TME术。
- g 推荐行AR术，对于伴有淋巴结转移、肿瘤分级为G2~G3或分期为T4的患者，术后考虑全身系统治疗。
- h 需要先行影像学分期检查以评估肿瘤状态。

参考文献

- [1] POBŁOCKI J, JASIŃSKA A, SYRENICZ A, et al. The neuroendocrine neoplasms of the digestive tract: diagnosis, treatment and nutrition. *Nutrients*, 2020, 12 (5): 1437.
- [2] BERTANI E, RAVIZZA D, MILIONE M, et al. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 45-55.

- [3] HEALD RJ, HUSBAND EM, RYALL RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?. Br J Surg, 1982, 69 (10): 613-616.

3.1.6 肝胆原发及原发不明神经内分泌肿瘤

3.1.6.1 原发性肝脏神经内分泌肿瘤

原发性肝脏神经内分泌肿瘤（primary hepatic neuroendocrine neoplasms, PHNENs）罕见，绝大多数为继发性肝脏神经内分泌肿瘤。诊断 PHNENs 必须同时满足以下两个条件：①病理明确为神经内分泌肿瘤；②经传统影像学检查联合生长抑素受体显像未能明确其他原发部位^[1, 2]。

分层		I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
单 发	可切除	①首选根治性手术 ^a ②位置深在、体积较小病灶 可考虑消融治疗 ^b	消融治疗、TAE/TACE ^c	
	不可切除	全身系统治疗	①经系统性治疗转化为可切除可行 根治性手术 ^d ② TAE/TACE	临床研究

原发性肝脏神经内分泌肿瘤（续表）

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
多发 可切除 ^e	① G1-G3 NETs, 可考虑根治性手术切除（或联合消融治疗） ② NEC 建议 MDT 指导下全身系统治疗	消融治疗、TAE/TACE ^f	临床研究
不可切除	全身系统治疗	① G1-G3 NETs 经系统性治疗转化为可切除者可考虑行根治性手术（或联合消融治疗） ^g ② 难治性功能性 PHNENs 可行姑息减瘤术 ^h ③ TAE/TACE	临床研究

【注释】

- a 单发可切除 PHNENs (G1-G3 NETs) 首选根治性手术, 单发可切除 NEC 评估手术安全性后决定是否行根治性手术^[3, 4]。术前注意评估肝功能, 预计残肝体积 $\geq 30\%$ (无肝硬化患者) 或

- ≥ 40% (肝硬化患者) 为可切除标准。根治性切除标准为手术切缘阴性 (R0 切除)。
- b 位置深、体积较小的病灶可考虑消融治疗^[5], 消融途径包括经皮、剖腹及腹腔镜 3 种方式, 常见消融方式包括射频消融、微波消融、经皮无水乙醇注射。
 - c 对于单发可切除 PHNENs, 如存在手术禁忌, 可考虑消融治疗或经肝动脉栓塞术 (trans-arterial embolisation, TAE) / 经肝动脉化疗栓塞术 (trans-arterial chemoembolisation, TACE)^[6, 7]。
 - d 对于初始单发不可切除病灶经全身系统治疗后转化为可切除病灶, 可考虑根治性手术切除。
 - e 对于残肝体积足够、肝内病灶可 R0 切除的多发 G1-G3 NETs, 可考虑根治性手术切除 (或联合消融治疗)^[8]。NEC 建议 MDT 指导下行全身系统治疗。
 - f 对于多发可切除 PHNENs, 如存在手术禁忌, 可考虑消融治疗或 TAE/TACE^[6, 7]。
 - g 对于初始不可切除肝内多发 G1-G3 NETs, 经全身系统治疗后如能达到 R0 切除, 且残肝体积足够, 可考虑根治性手术切除 (或联合消融治疗)。
 - h 对于不可切除功能性 PHNENs, 经全身系统治疗后症状控制不理想者, 评估手术安全性后可考虑姑息性减瘤术, 减瘤体积 ≥ 90%^[9]。

参考文献

- [1] PARK CH, CHUNG JW, JANG SJ, et al. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (8): 1306-1311.
- [2] GORLA AK, BASHER RK, KAMAN L, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in primary hepatic neuroendocrine Tumor. *Clin Nucl Med*, 2017, 42 (2): 118-120.
- [3] LI MX, LI QY, XIAO M, et al. Survival comparison between primary hepatic neuroendocrine neoplasms and primary pancreatic neuroendocrine neoplasms and the analysis on prognosis-related factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18 (6): 538-545.
- [4] JUNG J, HWANG S, HONG SM, et al. Long-term postresection prognosis of primary neuroendocrine tumors of the liver. *Ann Surg Treat Res*, 2019, 97 (4): 176-183.
- [5] WANG HH, LIU ZC, ZHANG G, et al. Clinical characteristics and outcome of primary hepatic neuroendocrine tumors after comprehensive therapy. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12 (9): 1031-1043.
- [6] DEL PRETE M, FIORE F, MODICA R, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33 (1): 43.
- [7] GROZINSKY-GLASBERG S, KALTSAS G, KALTSATOU M, et al. Hepatic intra-arterial therapies

in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice. *Endocrine* 2018, 60 (3): 499-509.

- [8] SHI C, ZHAO Q, DAI B, et al. Primary hepatic neuroendocrine neoplasm: Long-time surgical outcome and prognosis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (31): e11764.
- [9] GANGI A, HOWE JR. The landmark series: neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27 (9): 3270-3280.

3.1.6.2 胆道神经内分泌肿瘤

胆道神经内分泌肿瘤（包括胆囊和肝外胆管神经内分泌肿瘤）外科处理原则参照相应部位腺癌。

3.1.6.3 原发不明神经内分泌肿瘤

对于原发灶不明的神经内分泌肿瘤应谨慎诊断，结合患者的临床特征（是否伴有类癌综合征）、生化检查（血浆 CgA、24h 尿 5-HIAA、胃泌素、神经激肽 A、胰多肽）、免疫组化（CDX-2、TTF-1、PDX-1、PAX-8、Isl1、NESP55）、常规影像学检查（CT、MRI）、功能影像学检查（生长抑素受体显像、¹⁸F-FDG PET/CT）、内镜检查（电子胃肠镜、胶囊内镜）积极寻找原发灶^[1-3]。可切除病灶推荐根治性手术治疗，不可切除病灶推荐全身系统性治疗或临床研究^[4, 5]。

参考文献

- [1] PAVEL M, O'TOOLE D, COSTA F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (2): 172-185.
- [2] BERNER AM, PIPINIKAS C, RYAN A, et al. Diagnostic approaches to neuroendocrine neoplasms of unknown primary site. *Neuroendocrinology*, 2020, 110 (7-8): 563-573.
- [3] MENDA Y, O'DORISIO TM, HOWE JR, et al. Localization of unknown primary site with (68) Ga-DOTATOC PET/CT in patients with metastatic neuroendocrine tumor. *J Nucl Med*, 2017, 58 (7): 1054-1057.
- [4] ALEXANDRAKI K, ANGELOUSI A, BOUTZIOS G, et al. Management of neuroendocrine tumors of unknown primary. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18 (4): 423-431.
- [5] STOYIANNI A, PENTHEROUDAKIS G, PAVLIDIS N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37 (5): 358-365.

3.1.7 肺和胸腺神经内分泌肿瘤

3.1.7.1 肺神经内分泌肿瘤

一般而言，局限性肺神经内分泌肿瘤（lung neuroendocrine neoplasms, LNENs）的患者，如果有充足的肺储备，则首选治疗是手术完全性切除^a。具体的手术方式取决于肿瘤大小、位置和术前活检标本评估。

组织学分型	分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
TC 及 AC	I - II 及可手术切除的 III 期 ^b	1. 解剖性肺叶切除术 + 肺门纵隔淋巴结清扫术 ^c 2. 肺叶袖状切除术 + 肺门纵隔淋巴结清扫术 ^{c, d}		1. 解剖性肺段切除术 + 肺门纵隔淋巴结清扫术 ^{c, e} 2. 原发灶的局部治疗，包括经支气管镜切除 ^f
	不可手术切除的 III 期	全身系统治疗 ^g		原发灶的局部治疗 ^h
LCNEC	I ~ II 期	解剖性肺叶切除术 + 肺门纵隔淋巴结清扫术 ⁱ		临床研究
	III 期	内科治疗 ^g		临床研究

【注释】

- a 手术应做到完全性切除。

完全性切除：①切缘阴性，包括支气管、动脉、静脉、支气管周围、肿瘤附近组织；②淋巴结清扫至少 6 组，其中肺内 3 组；纵隔 3 组（必须包括 7 区）；③切除的最高纵隔淋巴结镜下阴性；④淋巴结无结外侵犯。

不完全性切除：①切缘肿瘤残留；②胸腔积液或心包积液癌细胞阳性；③淋巴结结外侵犯；④淋巴结阳性但不能切除。

不确定切除：切缘镜下阴性，但出现下列情况之一者：①淋巴结清扫未达要求；②切除的最高纵隔淋巴结阳性；③支气管切缘为原位癌；④胸腔冲洗液细胞学阳性。

- b 对于术前分期为Ⅲ期的 TC 或 AC 患者，可切除性的评估可参考 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南。
- c 一般而言，解剖性肺切除术在防止肿瘤复发方面优于楔形切除术，即使是低级别肿瘤也是如此^[1]。解剖性肺切除主要包括肺叶切除术、肺段切除术、复合肺叶切除术、全肺切除术及肺叶袖状切除术。选择开放手术还是微创手术取决于外科医生的经验。
- d 对于肺叶切除术无法根治性切除的近端肿瘤，为保留肺实质，袖状切除术优于全肺切除术^[2]，但须术中冰冻病理检查以除外支气管切缘受侵^[3]。
- e 对于肺组织外 1/3 且肿瘤直径 <2cm 的周围型病变，若术前或者术中病理诊断为 TC，在保证阴性切缘足够的前提下，解剖性肺段切除术是一种可接受的选择^[4]。术中建议对段门淋巴结进行冰冻病理活检；若段门淋巴结已发生肿瘤转移，则应补充行肺叶切除术；若术前或术中无法确

认为低级别的 BP-NENs，为确保治疗的彻底性，推荐行解剖性肺叶切除术。

- f 经支气管镜进行根治性切除为目的的治疗仅适用于手术风险极高，且无支气管腔外侵犯或转移的支气管内 TC 或 AC^[5]。支气管镜切除术后建议进行密切的术后随访^[6]。除此以外，支气管内切除肿瘤也可用于在手术前解除或减轻阻塞性肺炎，改善肺功能^[7]。其他可用于局部治疗的方法包括放疗、热消融治疗等^[8, 9]，可选择用于无法手术或拒绝手术的患者，但由于缺乏数据支持，应谨慎选择。
- g 全身系统治疗参见 3.2.2 转移性神经内分泌瘤的全身治疗和 3.2.3 转移性神经内分泌癌的治疗。
- h 对于局部症状明显的进展期疾病或合并难治性类癌综合征患者，偶尔可考虑对原发肿瘤进行姑息性手术、射频消融、冷冻消融或支气管内的治疗^[3]。
- i 由于 LCNEC 非常罕见，尚无大型随机试验确定局限性或晚期病例的最佳治疗方法^[10]，目前的治疗推荐是从 SCLC 和 NSCLC 患者的治疗方法外推而来。可手术患者（TNM I 期和 II 期）应首选手术治疗，手术也是获得准确诊断的主要方法，手术方式首选解剖性肺叶切除术 + 肺门纵隔淋巴结清扫术^[11]。

3.1.7.2 胸腺神经内分泌肿瘤

所有可能根治性切除的胸腺神经内分泌肿瘤（thymic neuroendocrine neoplasms, Th-NENs）^a 均首选手术治疗^[12]。可切除性判断多基于外科医生在胸腺手术方面的专业知识。切除的完全性是总生

存率的强烈预后因素^[13, 14]，对于可手术的患者应尽量做到原发肿瘤和区域淋巴结的完全切除^b，不推荐姑息性手术。

分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
I ~ III ^c	胸腺肿物切除术 + 区域淋巴结清扫 ^{d, e}		

【注释】

- 主要指胸腺类癌，包括 TC 和 AC，其他病理类型胸腺神经内分泌肿瘤的治疗可参考胸腺类癌，经 MDT 讨论后进行选择。
- 所有胸腺组织的完全手术切除通常需要切除心包前的所有纵隔组织，从颈部胸腺角至横膈，向外侧至两侧膈神经。
- 肿瘤的可切除性多基于外科医生在胸腺手术方面的专业知识，一般 I ~ II 期肿瘤实现完全切除的几率较大，III 期肿瘤应谨慎选择手术。
- 一项最近发表的来自中国的多中心前瞻性观察性研究发现，胸腺恶性肿瘤发生淋巴结转移的比例为 5.5%，显著高于回顾性研究的结果（2.2%， $P = 0.002$ ）^[15]。其中，Th-NENs 发生淋巴结转移率为 50%，且倾向双侧、多站转移。这与之前的回顾性研究结果类似^[16, 17]。我们建议对怀疑或确诊 Th-NENs 的患者，在手术时常规对 N1 及患侧 N2 淋巴结进行清扫，如有可能，病变对侧 N2 淋巴结也应一并清扫。N1 淋巴结指胸腺前淋巴结，N2 淋巴结右侧应包含上气管旁

淋巴结（2R区）、下气管旁淋巴结（4R区）及肺门淋巴结（10区），左侧应包含主肺动脉窗淋巴结（5区）、主动脉旁淋巴结（6区）、肺门淋巴结（10区）及下气管旁淋巴结（4L区）。

- e 选择开放手术还是微创手术取决于外科医生的经验。有研究表明，电视胸腔镜辅助的微创手术相比开胸手术能够切除更多站数及更多数量的淋巴结^[15]。一般而言，微创手术适用于小于5cm的肿块。然而大多数Th-NENs在诊断时已不适宜微创手术，这些病例需要正中胸骨劈开术甚至联合入路（如胸骨劈开术加前外侧开胸术）以实现完整的肿瘤切除。

参考文献

- [1] FILOSSO P L, GUERRERA F, FALCO N R, et al. Anatomical resections are superior to wedge resections for overall survival in patients with Stage 1 typical carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 55 (2): 273-279.
- [2] SINGH S, BERGLAND E K, CARD C M, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the diagnosis and management of patients with lung neuroendocrine tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (10): 1577-1598.

- [3] BAUDIN E, CAPLIN M, GARCIA-CARBONERO R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021, 32 (4): 439-451.
- [4] BROWN LM, COOKE DT, JETT JR, et al. Extent of resection and lymph node assessment for clinical stage T1aN0M0 Typical Carcinoid Tumors. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105 (1): 207-213.
- [5] BROKX H A, PAUL M A, POSTMUS P E, et al. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids. *Thorax*, 2015, 70 (5): 468-472.
- [6] BROKX HA, RISSE EK, PAUL MA, et al. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133 (4): 973-978.
- [7] GUARINO C, MAZZARELLA G, DE ROSA N, et al. Pre-surgical bronchoscopic treatment for typical endobronchial carcinoids. *Int J Surg*, 2016, 33 Suppl 1: S30-S35.
- [8] LENCIONI R, CROCETTI L, CIONI R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*, 2008, 9 (7): 621-628.
- [9] MURRAY P, FRANKS K, HANNA G G. A systematic review of outcomes following stereotactic ablative radiotherapy in the treatment of early-stage primary lung cancer. *Br J Radiol*, 2017, 90 (1071): 20160732.
- [10] GLISSON B S, MORAN C A. Large-cell neuroendocrine carcinoma: controversies in diagnosis and treatment. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9 (10): 1122-1129.

- [11] FASANO M, DELLA CORTE C M, PAPACCIO F, et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (8): 1133-1141.
- [12] SULLIVAN J L, WEKSLER B. Neuroendocrine tumors of the thymus: analysis of factors affecting survival in 254 patients. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103 (3): 935-939.
- [13] TIFFET O, NICHOLSON A G, LADAS G, et al. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest*, 2003, 124 (1): 141-146.
- [14] GAUR P, LEARY C, YAO J C. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg*, 2010, 251 (6): 1117-1121.
- [15] FANG W, WANG Y, PANG L, et al. Lymph node metastasis in thymic malignancies: A Chinese multicenter prospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156 (2): 824-833, e1.
- [16] GU Z, WEI Y, FU J, et al. Lymph node metastases in thymic malignancies: A Chinese Alliance for Research in Thymomas retrospective database analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25 (3): 455-461.
- [17] WEKSLER B, HOLDEN A, SULLIVAN J L. Impact of Positive Nodal Metastases in Patients with Thymic Carcinoma and Thymic Neuroendocrine Tumors. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (11): 1642-1647.

3.1.8 神经内分泌肿瘤的术后辅助治疗

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
GEP-NET G1/G2/G3	观察	临床研究	辅助治疗（3类） ^a
肺 / 胸腺神经内分泌瘤			
NEC	辅助化疗（2A类） ^b		辅助放疗（3类） ^c

【注释】

a 目前尚无高级别证据证实 NETs 术后辅助治疗疗效。部分回顾性研究得到阴性结果^[1]。由于数据有限，辅助治疗建议在 MDT 指导下进行。

(1) 对有淋巴结转移、神经血管受侵、胰管扩张、肿瘤 >4cm 等高危复发因素的 pNET G2 患者，可考虑行术后辅助治疗^[2]。胃肠道 NETs 目前暂无任何辅助治疗的证据。GEP-NETs 若考虑术后辅助治疗，推荐 SSA（针对生长抑素受体阳性的患者）^[2]。

(2) 肺类癌（包括 TC 及 AC）术后不推荐常规进行辅助治疗^[3]，在具有特别高复发风险（即 AC N2）的患者中经 MDT 讨论后可以考虑使用辅助治疗。高增殖指数、伴淋巴结转移的

胸腺不典型类癌，根据术后肿瘤分期及切除的完整性，经多学科讨论决定是否进行辅助放疗^[4]。术后辅助治疗推荐替莫唑胺/达卡巴嗪为基础的方案，或依托泊苷联合顺铂（EP）或依托泊苷联合卡铂（EC）方案^[5]。NET G3 目前无任何辅助治疗的证据，推荐经 MDT 讨论制定辅助治疗的方案。

- b 多项回顾分析显示，局限期手术根治的消化道 NEC，可从术后辅助化疗中获益^[6, 7]。推荐应用依托泊苷 + 顺铂 / 卡铂辅助化疗 4~6 周期。对于结直肠原发的患者，也可以考虑奥沙利铂、氟尿嘧啶类的方案。肺及胸腺 LCNEC 的术后辅助治疗方案参考小细胞肺癌的化疗方案，即顺铂联合依托泊苷（EP）方案或卡铂联合依托泊苷（EC）^[8-11]。
- c 术后辅助放疗的指征建议谨慎把握，仅推荐用于有高危复发风险的患者^[5]。

参考文献

- [1] BARRETT JR, RENDELL V, POKRZYWA C, et al. Adjuvant therapy following resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors provides no recurrence or survival benefit. *J Surg Oncol*. 2020, 121 (7): 1067-1073.
- [2] GAO S, SHI X, MA H, et al. The effect of using long-acting octreotide as adjuvant therapy for patients with grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors after radical resection. *J Pancreatol*, 2020, 3 (4): 167-172.
- [3] ANDERSON KL Jr, MULVIHILL MS, SPEICHER PJ, et al. Adjuvant chemotherapy does not confer superior survival in patients with atypical carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104 (4): 1221-1230.
- [4] BAUDIN E, CAPLIN M, GARCIA-CARBONERO R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021, 32 (4): 439-451.
- [5] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors version 1. 2021 (2021-4-14). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.

- [6] PELLAT A, WALTER T, AUGUSTIN J, et al. Chemotherapy in resected neuroendocrine carcinomas of the digestive tract: a national study from the french group of endocrine tumours. *Neuroendocrinology*, 2020, 110 (5): 404-412.
- [7] MAO R, LI K, CAI JQ, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation following resection for patients with nonmetastatic poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas. *Ann Surg*, 2021, 274 (2): e126-e133.
- [8] ROSSI G, CAVAZZA A, MARCHIONI A, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFR alpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (34): 8774-8785.
- [9] FILOSSO P L, GUERRERA F, EVANGELISTA A, et al. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52 (2): 339-345.
- [10] IYODA A, HIROSHIMA K, MORIYA Y, et al. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage I pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132 (2): 312-315.
- [11] KENMOTSU H, NIHO S, TSUBOI M, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin for completely resected high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: JCOG1205/1206. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (36): 4292-4301.

3.2 转移性神经内分泌肿瘤的治疗

3.2.1 转移性神经内分泌瘤的局部治疗

局部治疗是转移性 NETs 重要的治疗手段之一，建议经 MDT 讨论后进行治疗。对于外科手术无法达到根治的情况的患者，系统性全身治疗（I 级推荐）是必不可少的，但是目前术前治疗的证据尚不充分。

内容	分级	分型 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
单纯肝转移	NET G1/ G2	1 型	原发灶 + 转移灶根治性切除 (R0)	消融治疗、TAE/ TACE ^b	
		2 型 (功能性)	原发灶 + 转移灶根治性切除 (R0)，或借助 RFA、PVE、ALPPS 等达到 R0 或至少减瘤 $\geq 90\%$ 的目的 ^d 原发灶切除(小肠)(2B类) ^e	消融治疗、TAE/ TACE ^b	肝移植(3类) ^e 原发灶切除(胰腺) (2B类) ^f

转移性神经内分泌瘤的局部治疗 (续表)

内容	分级	分型 ^a	I级推荐	II级推荐	III级推荐
单纯肝转移		2型 (非功能性)	原发灶+转移灶根治性切除(R0) 原发灶切除(小肠)(2B类) ^e	借助RFA、PVE、ALPPS等达到R0或至少减瘤≥90%的目的 ^d	肝移植(3类) ^c 原发灶切除(胰腺)(2B类) ^f
		3型	原发灶切除(小肠)(2B类) ^e	消融治疗、TAE/TACE ^b	肝移植(3类) ^c 原发灶切除(胰腺)(2B类) ^f
	NET G3			消融治疗、TAE/TACE ^b	原发灶+转移灶根治性切除(R0)
胃肠道原发灶出现穿孔/出血/梗阻			原发灶切除	旁路手术/血管结扎/穿孔修补	

【注释】

- a 根据 2017 年 ENETS 肝转移分型：1 型，任何大小的肝脏单发转移灶；2 型，孤立较大肝转移灶伴多个小肝转移灶且双肝叶均受累；3 型，弥漫型，肝脏弥漫转移，左右肝叶受累^[1]。应重视对于肝转移个数及部位的评估，推荐采用普美显 MRI，生长抑素受体显像等方式进行全面评估。
- b 如存在手术禁忌或不适合手术切除者，可考虑消融治疗或 TAE/TACE。
- c 尚缺乏高质量证据支持，对考虑移植的患者需进行严格的筛选，筛选条件：①无肝外转移灶；②组织学分化好（G1/G2，Ki-67<10%）NETs；③原发灶既往已切除；④转移灶<肝脏体积的 50%；⑤患者年龄<60 岁^[2]。
- d 2 型是肝转移中最复杂且最需要经 MDT 讨论的类型，原发灶和转移灶切除可选择同期或分期手术^[3-5]。
- e 转移灶无法切除的晚期空回肠 NETs（G1/G2）患者，首选全身系统治疗联合原发灶切除。与其他部位的 NETs 不同，空回肠 NETs 切除原发灶可预防肠系膜受累以避免出现相关并发症，改善生活质量并可降低肿瘤负荷，有可能改善预后。对于伴有类癌综合征的患者，切除原发灶可减轻症状并为患者带来生存获益^[6, 7]。但目前尚没有高级别的循证医学证据，前瞻性的研究正在进行中。
- f 近期回顾性研究提示切除胰腺原发灶可能有生存获益^[8]。建议对此类患者进行 MDT 讨论，慎

重决定。

g 如果发生肝外转移，建议行全身系统性治疗为主的综合治疗，必要时MDT讨论决定局部治疗时机。

参考文献

- [1] PARTELLI S, BARTSCH DK, CAPDEVILA J, et al. ENETS Consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*, 2017, 105 (3): 255-265.
- [2] MAZZAFERRO V, SPOSITO C, COPPA J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Am J Transplant*, 2016, 16 (10): 2892-2902.
- [3] FRILLING A, MODLIN IM, KIDD M, et al. Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (1): e8-e21.
- [4] KIANMANESH R, SAUVANET A, HENTIC O, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg*, 2008, 247 (4): 659-665.
- [5] KIANMANESH R, FARGES O, ABDALLA EK, et al. Right portal vein ligation: a new planned two-

step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg*, 2003, 197 (1): 164-170.

- [6] BENNETT S, COBURN N, LAW C, et al. Upfront small bowel resection for small bowel neuroendocrine tumors with synchronous metastases: a propensity-score matched comparative population-based analysis. *Ann Surg* (2020-11-18).
- [7] CAPURSO G, RINZIVILLO M, BETTINI R, et al. Systematic review of resection of primary mid-gut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg*, 2012, 99 (11): 1480-1486.
- [8] PARTELLI S, CIROCCHI R, RANCOITA PMV, et al. A Systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases. *HPB (Oxford)*, 2018, 20 (3): 197-203.

3.2.2 转移性神经内分泌瘤的全身治疗

3.2.2.1 治疗原则

全身治疗目的包括抗肿瘤增殖和控制激素相关症状，可结合局部治疗如手术、经肝动脉栓塞或射频消融术等降低肿瘤负荷，特别是针对功能性肿瘤。

3.2.2.2 抗肿瘤增殖治疗^a

原发灶部位 ^b	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
胰腺	G1/G2	SSA (1A类) ^{c, d} 依维莫司 (1A类) ^e 索凡替尼 (1A类) ^f 舒尼替尼 (1A类) ^g CAPTEM (2A类) ^h	PRRT (2A类) ⁱ 链脲霉素为基础的化疗方案 (2A类) ^j	达卡巴嗪 ± 氟尿嘧啶 (2B类) ^k 观察 ^l
	G3 ^m	临床研究	CAPTEM (2A类)	舒尼替尼 (3类) 依维莫司 (3类) FOLFOX (2B类) 链脲霉素为基础的方案 (2B类) PRRT (3类) SSA (3类)

抗肿瘤增殖治疗（续表）

原发灶部位 ^b	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
胃肠道	G1/G2	SSA（1A类） ^{c, d} 索凡替尼（1A类） ⁿ 依维莫司（1A类） ^o	PRRT（1A类） ⁱ	观察 ^l 化疗（3类） ^p
	G3 ^m	临床研究		化疗（3类） PRRT（3类） SSA（3类）
肺或胸腺	典型类癌/ 不典型类癌	索凡替尼（1A类） ⁿ 依维莫司（1A类） ^o SSA（2A类） ^q	化疗（2B类） ^r PRRT（2B类） ⁱ	观察 ^l

【注释】

- a 由于缺少治疗晚期 NETs 不同方法疗效对比的随机对照研究，同时缺乏疗效预测标志物，因此晚期 NETs 最佳治疗顺序尚不确定。可根据肿瘤 SSTR 表达、肿瘤进展速度、瘤负荷、患者体力状态、治疗方法的不良反应及可及性等多种因素选择治疗方法。

- b 胃肠胰与肺、胸腺是 NETs 最常见原发部位。原发灶为其他器官的晚期 NETs 由于缺少单独的研究数据，建议治疗参考非胰腺 NETs 的治疗方法。
- c 长效生长抑素类似物（somatostatin analogue, SSA）包括长效奥曲肽和兰瑞肽。基于 PROMID 和 CLARINET 两项 III 期随机安慰剂对照临床研究结果，推荐 SSA 作为一线治疗用于生长缓慢、Ki-67 指数 $\leq 10\%$ 的 SSTR 阳性的晚期 GEP-NETs 治疗^[1, 2]。
- d SSA 一线治疗 Ki-67 $>10\%$ 的 G2 GEP-NETs 是否优于其他治疗方法，缺少随机对照研究数据支持。推荐用于 SSTR 阳性且疾病进展缓慢的患者。疾病进展缓慢的定义为根据 RECIST 标准，疾病稳定 >1 年。
- e RADIANT-3 研究中，依维莫司治疗晚期疾病进展的 pNETs，中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）从安慰剂组的 4.6 个月增加至 11.0 个月（ $P < 0.001$ ）。依维莫司组的总有效率（overall response rate, ORR）为 5%。不良反应包括口腔炎、腹泻、皮疹、高血糖、肺炎^[3]。
- f SANET-p 研究中，索凡替尼治疗晚期疾病进展的 pNETs，中位 PFS 从安慰剂组的 3.7 个月延长至索凡替尼组 10.9 个月（ $P = 0.0011$ ）。ORR 为 19%。不良反应包括高血压、蛋白尿、高甘油三酯血症^[4]。
- g 随机对照 III 期研究结果显示，与安慰剂对比，舒尼替尼治疗晚期疾病进展的 pNETs 患者的中位 PFS 从 5.5 个月延长至 11.4 个月（ $P < 0.001$ ）。ORR 为 9%。不良反应包括高血压、手足综合征、腹泻、乏力和血细胞减少^[5]。
- h 根据随机 II 期 ECOG/ACRIN 2211 研究的结果，替莫唑胺联合卡培他滨（CAPTEM）与替莫唑

胺 (TEM) 单药治疗晚期 pNETs, 在 PFS 延长方面具有优效性 (22.7 个月 vs 14.4 个月, $P = 0.023$), TEM (27.8%) 与 CAPTEM (33.3%) 的 ORR 无差异^[6]。O (6) - 甲基鸟嘌呤 -DNA 甲基转移酶 (MGMT) 表达或启动子甲基化预测 CAPTEM 疗效的研究数据相互矛盾, 目前不建议常规进行 MGMT 检测指导用药。

- i PRRT 治疗在我国尚未获批用于临床治疗, 生长抑素受体显像是筛选 PRRT 治疗的必要检查, 用于明确病灶 SSTR 表达程度和肿瘤负荷。PRRT 的治疗药物目前主要推荐 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, 治疗剂量为 200mCi (根据患者体重、肿瘤负荷、肿瘤 SSTR 表达程度、进展速度、血细胞计数等临床因素调整), 治疗 4 个周期, 间隔 8~12 周。PRRT 主要不良反应是骨髓抑制和肾功能损伤, 治疗过程中需密切监测。

前瞻性 III 期 NETTER-1 研究证实了转移性中肠 NETs 在标准剂量的 SSA 治疗进展后, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 治疗在 PFS 及 ORR 方面优于高剂量奥曲肽 (28.4 个月 vs 8.5 个月, 18% vs 3%)^[7]。

PRRT 治疗中肠以外 SSTR 阳性 NETs 的数据主要来自大型登记研究及回顾性研究。PRRT 治疗晚期 pNETs 中位 ORR 58%, 中位 PFS 为 25~34 个月^[8]; 治疗中肠以外其他部位的晚期胃肠 (gastrointestinal, GI) 或肺 / 胸腺 NETs 的 ORR 4%~39%^[9]。

- j 多项回顾性研究显示链脲霉素 (Streptozocin, STZ) 联合 5-FU 和 / 或阿霉素治疗晚期 pNETs ORR 为 35%~40%。但链脲霉素尚未获批在我国使用^[10-12]。
- k 多项回顾性研究显示达卡巴嗪为基础的化疗方案治疗晚期 pNETs ORR 为 36%~50%^[13, 14]。
- l 对于部分肿瘤长期处于疾病稳定状态, 特别是 NET GI, 或肺或胸腺典型类癌, 且低肿瘤负荷

- 患者可采用观察等待策略。
- m GEP-NET G3 的治疗缺少大型前瞻性研究数据，因此建议患者参加临床研究。小型回顾性研究采用的治疗方案包括 SSA、化疗（CAPTEM、FOLFOX、链脲霉素为基础方案）、分子靶向药物（依维莫司，舒尼替尼）、PRRT 等。其中 SSA 可考虑用于 SSTR 阳性且肿瘤进展缓慢、瘤负荷较小或不适合其他治疗方法的患者^[15-18]。
 - n SANET-ep 研究中，索凡替尼治疗病情进展的晚期非胰腺 NETs，中位 PFS 从安慰剂组的 3.8 个月延长至索凡替尼组 9.2 个月 ($P < 0.0001$)。ORR 为 10%^[19]。
 - o RADIANT-4 研究中，依维莫司治疗病情进展的无功能非胰腺 NETs 的中位 PFS 较安慰剂组显著延长 (11.0 个月 vs 3.9 个月, $P < 0.00001$)，ORR 2%^[20]。
 - p 化疗治疗晚期 GI-NETs 的疗效较 pNETs 差。在了一项系统评价中，化疗治疗晚期 GI-NETs ORR 为 11.5%^[21]。在其他治疗方法无效，Ki-67 较高或肿瘤显著进展的患者中可考虑化疗。方案包括 CAPTEM，链脲霉素为基础的方案及 FOLFOX 等^[16]。
 - q SSA 可用于进展缓慢的 SSTR 阳性肺和胸腺 NETs 的一线治疗。两项回顾性研究显示 SSA 治疗晚期肺 NETs PFS 分别为 17 个月和 11 个月。随机 II 期 LUNA 研究中晚期肺和胸腺 NETs 患者，使用帕瑞肽 60mg/4 周，9 个月无进展率为 39%^[22-24]。
 - r 目前缺少大样本随机对照研究结果支持的晚期肺和胸腺 NETs 最佳化疗方案。小型随机对照研究及回顾性研究显示可能有效的化疗方案包括达卡巴嗪或替莫唑胺为基础的化疗、奥沙利铂为基础的化疗、链脲霉素为基础的化疗及依托泊苷 + 顺铂 / 卡铂^[25-30]。

参考文献

- [1] RINKE A, MÜLLER H H, SCHADE-BRITTINGER C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (28): 4656-4663.
- [2] CAPLIN M E, PAVEL M, ĆWIKŁA J B, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2014, 371 (3): 224-233.
- [3] YAO J C, SHAH M H, ITO T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011, 364 (6): 514-523.
- [4] XU J, SHEN L, BAI C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (11): 1489-1499.
- [5] RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL J L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011, 364 (6): 501-513.
- [6] KUNZ P L, CATALANO P J, NIMEIRI H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the

- ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15_suppl): 4004.
- [7] STROSBERG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, et al. Phase 3 trial of (177) Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2017, 376 (2): 125-135.
- [8] RAMAGE J, NARAEV B G, HALFDANARSON T R. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*, 2018, 45 (4): 236-248.
- [9] BRABANDER T, VAN DER ZWAN WA, TEUNISSEN JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [(177) Lu-DOTA (0), Tyr (3)] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (16): 4617-4624.
- [10] KOUVARAKI MA, AJANI JA, HOFF P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (23): 4762-4771.
- [11] CLEWEMAR ANTONODIMITRAKIS P, SUNDIN A, WASSBERG C, et al. Streptozocin and 5-fluorouracil for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy, prognostic factors and toxicity. *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (3-4): 345-353.
- [12] DILZ L M, DENECKE T, STEFFEN I G, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (10): 1253-1262.
- [13] DE MESTIER L, WALTER T, BRIXI H, et al. Comparison of temozolomide-capecitabine to 5-fluo-

- ouracile-dacarbazine in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses. *Neuroendocrinology*, 2019, 108 (4): 343-353.
- [14] KRUG S, GRESS T M, MICHL P, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion*, 2017, 96 (2): 67-75.
- [15] MCGARRAH P W, HOBDAJ T J, STARR J S, et al. Efficacy of somatostatin analog (SSA) monotherapy for well-differentiated grade 3 (G3) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol*, 2020, 38 (4_suppl): 617.
- [16] APOSTOLIDIS L, DAL BUONO A, MEROLA E, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes for systemic therapy in well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (NET G3). *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (8): 1936.
- [17] PANZUTO F, RINZIVILLO M, SPADA F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3. *Pancreas*, 2017, 46 (3): 302-305.
- [18] PELLAT A, DREYER C, COUFFIGNAL C, et al. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*, 2018, 107 (1): 24-31.
- [19] XU J, SHEN L, ZHOU Z, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (11): 1500-1512.

- [20] YAO J C, FAZIO N, SINGH S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2016, 387 (10022): 968-977.
- [21] LAMARCA A, ELLIOTT E, BARRIUSO J, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause?. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44 (5): 26-41.
- [22] SULLIVAN I, LE TEUFF G, GUIGAY J, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 259-267.
- [23] BONGIOVANNI A, RECINE F, RIVA N, et al. Outcome analysis of first-line somatostatin analog treatment in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors and prognostic significance of 18FDG-PET/CT. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18 (4): 415-420.
- [24] FEROLLA P, BRIZZI MP, MEYER T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (12): 1652-1664.
- [25] FEROLLA P, BERRUTI A, SPADA F, et al. 1161MO Lanreotide autogel (LAN) and temozolomide (TMZ) combination therapy in progressive thoracic neuroendocrine tumours (TNETs): ATLANT study results. *Ann Oncol*, 2020, 31 (suppl_4): S773.
- [26] SARANGA-PERRY V, MORSE B, CENTENO B, et al. Treatment of metastatic neuroendo-

crine tumors of the thymus with capecitabine and temozolomide: a case series. *Neuroendocrinology*, 2013, 97 (4): 318-321.

- [27] AL-TOUBAH T, MORSE B, STROSBURG J. Capecitabine and temozolomide in advanced lung neuroendocrine neoplasms. *Oncologist*, 2020, 25 (1): e48-e52.
- [28] WANG X, LI Y, DUAN J, et al. Capecitabine and temozolomide as a promising therapy for advanced thymic atypical carcinoid. *Oncologist*, 2019, 24 (6): 798-802.
- [29] ROBELIN P, HADOUX J, FORESTIER J, et al. Characterization, prognosis, and treatment of patients with metastatic lung carcinoid tumors. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (6): 993-1002.
- [30] SPADA F, ANTONUZZO L, MARCONCINI R, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy in advanced neuroendocrine tumors: clinical outcomes and preliminary correlation with biological factors. *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (6): 806-814.

3.2.2.3 控制激素相关症状的治疗^{a, b}

分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
类癌综合征	SSA (1A 类) ^c	TE (1A 类) ^d	
胰岛素瘤	调整饮食 依维莫司 ^e	SSA ^f 二氮嗪 ^e	
胃泌素瘤	高剂量 PPI ^g	SSA ^g	
血管活性肠肽瘤	纠正脱水和电解质失衡 SSA ^c		
胰高血糖素瘤	治疗高血糖或糖尿病 SSA ^c		
异位 ACTH 综合征	治疗低血钾、高血糖、高血压 药物治疗(酮康唑、米非司酮、 米托坦等) ^h 双侧肾上腺切除 ^h	SSA ⁱ	

【注释】

- a 功能性神经内分泌肿瘤主要包括类癌综合征、胰岛素瘤、胃泌素瘤、血管活性肠肽瘤、胰高血糖素瘤以及异位 ACTH 综合征等，其临床表现及诊断参见“2.3 功能性神经内分泌肿瘤的诊断”。
- b 功能性神经内分泌肿瘤的治疗包括抗肿瘤增殖治疗和控制激素相关症状治疗。此外，功能性神经内分泌肿瘤通过降低肿瘤负荷，如姑息性切除原发灶或局部处理肝转移灶等，可以达到减轻激素相关症状的目的，但这样的治疗模式需要在 MDT 框架下进行。
- c SSA 可一线用于类癌综合征、血管活性肠肽瘤和胰高血糖素瘤患者的激素症状控制；类癌综合征使用 SSA 常规剂量患者症状控制不佳时可考虑增加 SSA 剂量^[1]。
- d TE (telotristat ethyl, 特罗司他乙酯) 是一种口服的色氨酸羟化酶 (5-羟色胺合成限速酶) 抑制剂，TE 250mg，每日 3 次，可用于类癌综合征腹泻的二线治疗，并可与 SSA 联合使用^[2, 3]。
- e 胰岛素瘤低血糖发作，可以通过饮食调整和二氮嗪或依维莫司来稳定血糖^[3]。
- f 胰岛素瘤低血糖未控制时使用 SSA 需谨慎，部分患者使用 SSA 可能加重低血糖症。
- g 胃泌素瘤高胃酸分泌需要高剂量 PPI 治疗，通常每天给药两次；可考虑使用 SSA 控制激素症状。
- h 库欣综合征的治疗可参考《中国库欣病诊治专家共识 (2015)》^[4]。
- i 伴异位 ACTH 综合征的神经内分泌肿瘤，常见于肺和胸腺类癌，SSTR 阳性的患者使用 SSA 治疗可能有效^[5]，但其作用有限，在控制异位 ACTH 综合征时一般不单独应用，可联合其他有效的药物使用^[6]。

参考文献

- [1] PAVEL M, ÖBERG K, FALCONI M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020, 31 (7): 844-860.
- [2] KULKE M H, HORSCH D, CAPLIN M E, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (1): 14-23.
- [3] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors version 1. 2021 (2021-4-14). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
- [4] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识 (2015). *中华医学杂志*, 2016, 96 (11): 835-840.
- [5] YOUNG J, HAISSAGUERRE M, VIERA-PINTO O, et al. Management of endocrine disease: cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182 (4): R29-R58.
- [6] PIVONELLO R, FERONE D, LAMBERTS SW, et al. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 2005, 352 (23): 2457-2458.

3.2.3 转移性神经内分泌癌的治疗

神经内分泌癌（NEC）较为罕见，包括小细胞和大细胞型^[1, 2]，可以发生于多种器官，包括肺、消化道（食管、胃、小肠、结直肠、胰腺、胆囊、肝）、膀胱、肾、宫颈、卵巢、子宫、前列腺等部位，也可以原发灶不明。与小细胞肺癌高侵袭转移特征相似，大多数 NEC 在诊断时分期较晚或已伴有远处转移，预后不良^[1, 3]。本指南中不涵盖小细胞肺癌的相关内容。

治疗线数	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗	体能状态较好 (PS 0~2)	依托泊苷 + 顺铂或卡铂 (3 类) ^a 伊立替康 + 顺铂 (3 类) ^a	替莫唑胺 + 卡培他滨 (3 类) ^b	dMMR/MSI-H/TMB-H: 帕博利珠单抗 (1A 类) ^d 临床研究 放疗 (3 类) ^c
	体能状态较差 (PS 3~4)	最佳支持治疗	局部姑息放疗	

转移性神经内分泌癌的治疗 (续表)

治疗线数	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
二线治疗	体能状态较好 (PS 0~2)	dMMR/MSI-H/TMB-H: 帕博利珠单抗 (1A 类) ^d	FOLFOX (3 类) ^e FOLFIRI (3 类) ^e CAPTEM+/- 贝伐珠单抗 (3 类) ^e 依托泊苷 + 顺铂或卡铂 (3 类) ^e 伊立替康 + 顺铂 (3 类) ^e 替莫唑胺单药 (3 类) ^e	PD-1/PD-L1+/-CTLA4 单抗 (3 类) ^f 临床研究
	体能状态较差 (PS 3~4)	最佳支持治疗	局部姑息放疗	

【注释】

- a 对于局部晚期、不可切除或转移性 NEC，一线治疗推荐采用顺铂或卡铂联合依托泊苷方案^[410]。多个小样本或回顾性研究显示，依托泊苷联合顺铂或卡铂化疗的 ORR 为 30%~70%，mOS 11~19

- 个月。一线治疗也可考虑伊立替康联合顺铂方案^[11-14]。
- b NORDIC NEC 研究显示，Ki-67 指数与化疗反应显著相关^[3]。Ki-67 $\geq 55\%$ 较 Ki-67 $<55\%$ 的患者对铂类为基础的化疗有更高的应答率（42% vs 15%），但是 Ki-67 $\geq 55\%$ 患者的总生存期显著低于 Ki-67 $<55\%$ 的患者（10 个月 vs 14 个月）。因此，在选择化疗方案时，可同时参考 Ki-67 指数。对于 Ki-67 $\geq 55\%$ 的患者，首选 EP/EC，而 Ki-67 $<55\%$ 的患者，一线治疗可考虑以替莫唑胺为主的方案^[15]。
 - c 对于局部晚期不可手术切除的分化差 NEC，经 MDT 讨论，必要时可考虑局部放射治疗^[16]。
 - d 如果存在 dMMR/MSI-H 或 TMB-H，可考虑帕博利珠单抗治疗^[17]。
 - e 目前二线治疗缺乏标准方案，可考虑采用 FOLFOX、FOLFIRI、替莫唑胺联合卡培他滨（CAPTEM）、依托泊苷 + 顺铂、伊立替康 + 顺铂、替莫唑胺单药等方案^[18-21]。
 - f 对于既往已接受过系统治疗且持续进展，缺乏标准治疗的转移性 NEC 患者，也可以考虑免疫检查点抑制剂如伊匹木单抗联合纳武和 / 或单抗治疗^[22]或其他免疫检查点抑制剂治疗^[23-26]。

参考文献

- [1] DASARI A, MEHTA K, BYERS LA, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162, 983 cases. *Cancer*, 2018, 124 (4): 807-815.
- [2] NUÑEZ-VALDOVINOS B, CARMONA-BAYONAS A, JIMENEZ-FONSECA P, et al. Neuroendocrine tumor heterogeneity adds uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: real-world data from the spanish tumor registry (R-GETNE). *Oncologist*, 2018, 23 (4): 422-432.
- [3] SORBYE H, WELIN S, LANGER SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NOR-DIC NEC study. *Ann Oncol*, 2013, 24 (1): 152-160.
- [4] GARCIA-CARBONERO R, SORBYE H, BAUDIN E, et al. ENETS Consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*, 2016, 103 (2): 186-194.
- [5] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors version 1. 2021 (2021-4-14). <https://www.nccn.org/>

- login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
- [6] MITRY E, BAUDIN E, DUCREUX M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*, 1999, 81 (8): 1351-1355.
- [7] THOMAS K, VOROS BA, BOUDREAUX JP, et al. Current treatment options in gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Oncologist*, 2019, 24 (8): 1076-1088.
- [8] SORBYE H, STROSBURG J, BAUDIN E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*, 2014, 120 (18): 2814-2823.
- [9] PAVEL M, ÖBERG K, FALCONI M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020, 31 (7): 844-860.
- [10] IWASA S, MORIZANE C, OKUSAKA T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40 (4): 313-318.
- [11] OKUMA HS, IWASA S, SHOJI H, et al. Irinotecan plus cisplatin in patients with extensive-disease poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Anticancer Res*, 2014, 34 (9): 5037-5041.
- [12] OKITA NT, KATO K, TAKAHARI D, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: Chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*, 2011, 14 (2): 161-165.

- [13] NAKANO K, TAKAHASHI S, YUASA T, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (8): 697-703.
- [14] YAMAGUCHI T, MACHIDA N, MORIZANE C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci*, 2014, 105 (9): 1176-81.
- [15] SPADA F, ANTONUZZO L, MARCONCINI R, et al. Chemotherapy with capecitabine plus temozolomide (CAP-TEM) in patients with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): An Italian multicenter retrospective analysis. *J Clin Oncol*, 2015, 33: e15174.
- [16] TAKADA M, FUKUOKA M, KAWAHARA M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (14): 3054-3060.
- [17] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017, 357 (6349): 409-413.
- [18] MCNAMARA MG, FRIZZIERO M, JACOBS T, et al. Second-line treatment in patients with advance extra-pulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920915299.
- [19] WALTER T, MALKA D, HENTIC O, et al. Evaluating bevacizumab in combination with FOL-

- FIRI after the failure of platinum-etoposide regimen in patients with advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: the PRODIGE 41-BEVANEC randomized phase II study. *Dig Liver Dis*, 2018, 50 (2): 195-198.
- [20] WELIN S, SORBYE H, SEBJORNSEN S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*, 2011, 117 (20): 4617-22.
- [21] KOBAYASHI N, TAKEDA Y, OKUBO N, et al. Phase II study of temozolomide monotherapy in patients with extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. *Cancer Sci*, 2021, 112 (5): 1936-1942.
- [22] KLEIN O, KEE D, MARKMAN B, et al. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (17): 4454-4459.
- [23] MULVEY C, RAJ NP, CHAN JA, et al. Phase II study of pembrolizumab-based therapy in previously treated extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: Results of Part A (pembrolizumab alone). *J Clin Oncol*, 2019, 37 (4_suppl): 363.
- [24] CHRISTIAN F, LEONIDAS A, MARTINA F, et al. A phase II , open label, multicenter trial of avelumab in patients with advanced, metastatic high-grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after first-line chemotherapy (AVENEC). *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl): 4103-4103.
- [25] LU M, ZHANG P, ZHANG Y, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of toripalimab in patients with

recurrent or metastatic neuroendocrine neoplasms: a multiple-center phase Ib trial. Clin Cancer Res, 2020, 26 (10): 2337-2345.

- [26] YAO JC, STROSBURG J, FAZIO N, et al. Activity & Safety of Spartalizumab (PDR001) in Patients (pts) With Advanced Neuroendocrine Tumors (NET) of Pancreatic (Pan), Gastrointestinal (GI), or Thoracic (T) Origin, & Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma (GEP-NEC) Who Have Progressed on Prior Treatment (Tx) Ann Oncol. 2018, 29 (suppl 8): III 467-III 468.

附：不可切除转移性神经内分泌肿瘤常用全身治疗方案

[奥曲肽 LAR]

奥曲肽 LAR 20mg 或 30mg，深部肌内注射，每 4 周重复

[兰瑞肽 Autogel]

兰瑞肽 Autogel 120mg，皮下注射，每 4 周重复

[兰瑞肽]

兰瑞肽 40mg，肌内注射，每 2 周重复

[索凡替尼]

索凡替尼 300mg，口服，每天1次

[舒尼替尼]

舒尼替尼 37.5mg，口服，每天1次

[依维莫司]

依维莫司 10mg，口服，每天1次

(基于临床药物使用经验，建议 5mg，口服，每天1次作为起始剂量)

[CAPTEM]

卡培他滨 750mg/m²，口服，每天2次，第1~14天

替莫唑胺 150~200mg/m²，口服，每天1次，第10~14天

每4周重复

(注意两种药物的服药顺序)

[mFOLFOX6]

奥沙利铂 85mg/m²，静脉输注 2h，第1天

LV 400mg/m²，静脉输注 2h，第 1 天

5-FU 400mg/m²，静脉推注，第 1 天；然后 1 200mg/(m²·d) × 2d 持续静脉输注（总量 2 400mg/m²，输注 46~48h）

每 2 周重复

[CAPOX]

奥沙利铂 130mg/m²，静脉输注大于 2h，第 1 天

卡培他滨 1 000mg/m²，口服，每天 2 次，第 1~14 天

每 3 周重复

[IP]

伊立替康 60mg/m²，静脉输注第 1，8，15 天

顺铂 60mg/m²，静脉输注第 1 天

每 4 周重复，共 4~6 周期

伊立替康 65mg/m²，静脉输注第 1，8 天

顺铂 30mg/m²，静脉输注第 1，8 天

每 3 周重复，共 4~6 周期

[EP]

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1~3 天

顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1 天

每 3 周重复，共 4~6 周期

依托泊苷 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1~3 天

顺铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1 天

每 3 周重复，共 4~6 周期

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1~3 天

顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1~3 天

每 3 周重复，共 4~6 周期

[EC]

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉输注第 1~3 天

卡铂 $\text{AUC}=5$ ，静脉输注第 1 天

每 3 周重复，共 4~6 周期

4 神经内分泌肿瘤的随访

4.1 胃、肠和胰腺神经内分泌肿瘤的随访^a

原发灶	肿瘤情况	临床和影像随访 ^b	CgA	标志物 ^c	内镜检查	CT/ MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^d
胃	内镜随访 和治疗	1型胃 NET 患者, 建议每 6~12 个月随访 1 次共 5 年, 包括胃镜和相关化验 (维生素 B ₁₂ 和甲状腺功能), 5 年后每年随访 1 次	是	肿瘤相关激素/ NSE	胃镜检查 ^f	是	是 (根据病情需要)
	RO/R1 术后	1~3 型胃 NET 和 NEC 患者, 建议每 3~6 个月随访 1 次共 5 年, 以后每年随访 1 次					
	姑息切除 或未切除 或转移	2~3 型 NETs 和 NEC 患者, 应每 2~3 个月随访 1 次					

胃、肠和胰腺神经内分泌肿瘤的随访（续表）

原发灶	肿瘤情况	临床和影像随访 ^b	CgA	标志物 ^c	内镜检查	CT/ MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^d
肠 ^a	RO/R1术后	对于 G1 或 G2 (Ki-67 < 5%) 患者, 可每 6 个月随访 1 次共 5 年 ^e ; 5 年后可每年随访 1 次 对于 ≥ G2 (Ki-67 ≥ 5%) 患者, 可每 3~6 个月随访 1 次共 5 年 ^e ; 5 年后可每年随访 1 次	是	肿瘤相关激素/ NSE	肠镜检查 ^f	是	是
	姑息切除或未切除或转移	NETs 和 NEC 患者, 应每隔 2~3 个月随访 1 次					

胃、肠和胰腺神经内分泌肿瘤的随访 (续表)

原发灶	肿瘤情况	临床和影像随访 ^b	CgA	标志物 ^c	内镜检查	CT/ MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^d
胰腺	R0/R1术后	对于 G1 或 G2 (Ki-67 < 5%) 患者可每 6 个月随访 1 次共 5 年 ^e ; 5 年后可每年随访 1 次 对于 ≥ G2 (Ki-67 ≥ 5%) 患者, 可每 3 个月随访 1 次共 5 年 ^e ; 5 年后可每年随访 1 次	是	肿瘤相 / 关激素 / NSE		是	是
	姑息切除或未切除或转移	NETs 和 NEC 患者, 应每隔 2~3 个月随访 1 次					

【注释】

- a 除来源于阑尾或直肠的 G1 且最大径 $<1\text{cm}$ 的神经内分泌瘤患者，R0 切除后可不进行长期随访外，其余的神经内分泌肿瘤患者均建议终身随访。
- b 所有患者的随访是基于临床检查（肿瘤和功能综合征的控制情况均需要评估）和常规影像学检查。对 MEN1 患者进行专门的随访。
- c 如果 CgA 不升高，则 NSE 作为替代性生物标志物主要用于 NET G2 或 NEN G3 肿瘤中。NSE 在诊断时升高，可能对晚期 NENs 有预后价值。
- d 生长抑素受体显像最好为 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ -SSA PET 显像，其次可选择生长抑素受体 SPECT 显像，如肿瘤第一次评估时 ^{18}F -FDG PET/CT 显像优于生长抑素受体显像，随访时选择 ^{18}F -FDG PET/CT。肿瘤切除后，在常规影像学结果异常或可疑的情况下使用 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ -SSA PET 显像。如果先前影像证实 SSTR 表达，12~36 个月后建议复查 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}/^{64}\text{Cu}$ -SSA PET 显像。
- e G1-G2 R0 切除术后的随访时间可适当延长至 6~12 个月随访一次。
- f 根据临床需要，如肿瘤在胃镜及肠镜下可见。

参考文献

- [1] 徐建明, 梁后杰, 秦叔逵等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识, 临床肿瘤学杂志, 2016, 21 (10): 927-946.
- [2] PAVEL M, OBERG K, FALCONI M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2020, 31 (7): 844-860.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识, 中华消化杂志, 2021, 2 (41): 76-87.

4.2 肺和胸腺神经内分泌肿瘤的随访

原发灶		肿瘤情况	第一次随访(月)	临床和影像随访 ^a	CgA	标志物 ^b	内镜检查	CT/MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^c
肺	TC	R0术后	6或12 ^d	pT1-T2N0, 每年1次随访2年; 每3年1次随访10年; 10年后每5年1次 pT3-T4或N阳性, 每6个月1次随访2年; 每2~3年1次随访10年; 10年后每3~5年1次 影像可疑/异常时行PET成像 ^c	是	肿瘤相关激素/NSE	支气管镜 ^e	是	是

肺和胸腺神经内分泌肿瘤的随访 (续表)

原发灶		肿瘤情况	第一次随访 (月)	临床和影像随访 ^a	CgA	标志物 ^b	内镜检查	CT/MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^c
肺	TC	姑息切除或转移	3	每3~24个月(逐步增加时间间隔) 每1~5年重复一次PET成像 ^c					
	AC	RO术后	3	每6~12个月1次随访5年; 每1~2年随访10年;10年后根据N状态每2~5年随访1次 影像可疑/异常时行PET成像 ^c	是	肿瘤相关激素/NSE	支气管镜 ^e	是	是
		姑息切除或转移	3	每3~12个月1次(逐步增加时间间隔) 每6个月~2年重复一次PET成像 ^c					

肺和胸腺神经内分泌肿瘤的随访（续表）

原发灶		肿瘤情况	第一次随访（月）	临床和影像随访 ^a	CgA	标志物 ^b	内镜检查	CT/MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^c
肺	LCNEC	R0术后	3	第1~2年每3个月，第3年每6个月，然后每年随访		NSE	支气管镜 ^e	是	是
		姑息切除或转移	1.5~3	根据治疗及疾病控制情况决定		NSE	支气管镜 ^e	是	是
胸腺		R0术后	3~6 ^d	每6个月1次随访5年；每1~2年1次随访10年10年后根据切缘和TN分期，每2-5年1次影像可疑/异常时行PET成像 ^e	是	肿瘤相关激素/NSE		是	是

肺和胸腺神经内分泌肿瘤的随访（续表）

原发灶	肿瘤情况	第一次随访（月）	临床和影像随访 ^a	CgA	标志物 ^b	内镜检查	CT/MRI	生长抑素受体显像/ ¹⁸ F-FDG PET ^c
胸腺	姑息切除或转移	3	每3~12个月（逐步增加时间间隔） 每6个月~2年重复一次PET成像 ^c					

【注释】

- 所有患者的随访是基于临床检查（肿瘤和功能综合征的控制情况均需要评估）和常规影像学检查。对MEN1患者进行专门的随访。
- NSE在诊断时升高，可能对晚期NENs有预后价值。
- 生长抑素受体显像最好为⁶⁸Ga/¹⁸F/⁶⁴Cu-SSA PET显像，其次可选择生长抑素受体SPECT显像，如肿瘤第一次评估时¹⁸F-FDG PET/CT显像优于生长抑素受体显像，随访时选择¹⁸F-FDG PET/CT。肿瘤切除后，在常规影像学结果异常或可疑的情况下使用⁶⁸Ga/¹⁸F/⁶⁴Cu-SSA PET显像。

- d 淋巴结阳性或者 pT3-T4: 每 6 个月随访一次; pT1-T2 N0: 每 12 个月随访一次。对于胸腺类癌, 如果是 R0 切除的 TC, 第 1 次评估可以推迟到 6 个月。
- e 根据临床需要, 如肿瘤在支气管镜下可见。

参考文献

- [1] BAUDIN E, CAPLIN M, GARCIA-CARBONERO R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021, 32 (4): 439-451.

5 遗传综合征相关性神经内分泌肿瘤

95% 神经内分泌肿瘤为散发性，不会遗传。但约有 5% 神经内分泌肿瘤的发生发展与遗传因素密切相关，具有明确的基因突变或缺失甚至染色体的改变，常为常染色体显性遗传，临床表现为包括神经内分泌肿瘤在内的多发性肿瘤综合征，临床表现形式多样，称为遗传综合征相关性神经内分泌肿瘤。如多发性神经内分泌肿瘤（multiple endocrine neoplasia, MEN）1 型（MEN1）和 2 型（MEN2），Von Hippel-Lindau syndrome（VHL）综合征，1 型多发性神经纤维瘤病（Neurofibromatosis type 1, NF1），结节性硬化（Tuberous sclerosis, TSC），家族孤立性 2 型甲状旁腺功能亢进（hyperparathyroidism 2, HRPT2）综合征，SDH 基因相关的孤立性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤等。

5.1 MEN1

	临床评估	治疗	监测
诊断或临床疑似 MEN1 ^{a,b,c}	甲状旁腺： • 血清 Ca^{2+} 如果血钙升高：甲状旁腺激素（PTH）和 25-OH 维生素 D • 影像学检查： 颈部 US、甲状旁腺双时像 sestamibi SPECT 检查	甲状旁腺次切除术 ± 冷冻保留甲状旁腺 ± 胸腺切除术或全甲状旁腺切除术与自体移植 ± 冷冻保留甲状旁腺 ± 胸腺切除术 ^f	每年检测血钙；如有升高，PTH、25-OH 维生素 D 及 US

MEN1 (续表)

诊断或临床疑似 MEN1 ^{a, b, c}	临床评估	治疗	监测
	胃肠胰: <ul style="list-style-type: none"> • 根据临床指征行生化评估(胃泌素、胃酸、血糖) • 腹部/盆腔增强 CT 或 MRI • 基于生长抑素受体显像 	参照散发性胃肠胰神经内分泌肿瘤治疗 ^{g, h, i}	监测既往升高激素; CT/MRI; 超声内镜(参照散发性胃肠胰神经内分泌肿瘤)
	垂体 ^d : <ul style="list-style-type: none"> • 垂体或鞍区 MRI 平扫加增强扫描 • 根据临床指征行生化评估(生长激素、皮质醇、IGF-1 等) 	与内分泌科医师协作治疗	3~5 年复查异常激素及垂体增强 MRI
	肾上腺增生或腺瘤 ^e : <ul style="list-style-type: none"> • 24h 尿儿茶酚胺、血浆肾上腺素、US、CT 等 	15%~20% 肾上腺皮质肿瘤发展成恶性, 直径 $\geq 3\text{cm}$ 时积极手术治疗	-
	肺支气管/胸腺: <ul style="list-style-type: none"> • 根据临床指征进行生化评估 • 胸部/腹部/盆腔平扫及增强 CT 	参照散发肺部神经内分泌肿瘤	参照散发肺部神经内分泌肿瘤

【注释】

- a 临床诊断 MEN1 需要满足单一个体同时患有 2 种或 2 种以上 MEN1 相关的肿瘤^[1, 2]。

最常见的 MEN1 肿瘤是甲状旁腺功能亢进 ($\geq 95\%$ 患者), 其次是 pNETs 和垂体肿瘤, MEN1 还可能与肺和胸腺类癌 ($<8\%$ 患者)、肾上腺腺瘤或肾上腺癌 (27%~36%)、甲状腺腺瘤 ($<10\%$)、多发脂肪瘤和皮肤血管瘤 (胶原瘤和血管纤维瘤; 60%~90%) 相关。
- b 对已经确诊或疑似 MEN1 患者, 临床评估内容
 - (1) 行生化检查以评估激素水平。
 - (2) 需要行影像学检查, 以定位肿瘤或增生的病灶。
 - (3) 行遗传咨询和基因检测 (附录 1)。
- c 以下个体, 应接受遗传咨询及 MEN1 相关的基因检测 (附录 1)^[2-4]
 - (1) 临床确诊或疑似 MEN1 的个体。
 - (2) 存在风险的已知有 MEN1 胚系基因突变的个体的亲属。
 - (3) 患者年龄小于 50 岁, 过早发生和 / 或术后复发的原发性甲状旁腺功能亢进 (primary hyperparathyroidism, pHPT), 或十二指肠和胰腺的多发性神经内分泌肿瘤。
- d 具有分泌功能的垂体瘤依次为泌乳素瘤 (60%)、生长激素瘤 (10%~20%)、产 ACTH 瘤 (5% 左右)。
- e 20%~40% 的 MEN1 患者存在肾上腺皮质增生, 多为双侧弥漫性增生, 大多无分泌功能。

- f MEN1 的甲状腺外科治疗、管理同散发肿瘤患者。
- g MEN1 相关的转移性胰腺神经内分泌肿瘤增长速度较散发患者慢；无症状、惰性肿瘤可进行观察。
- h 胰腺^[5, 6]神经内分泌肿瘤手术适应证：①有症状的功能性肿瘤；②肿瘤直径 >2cm；③6~12 个月内肿瘤增长速度增快。
- i 推荐胰腺神经内分泌肿瘤术前行超声内镜进行评估、定位。

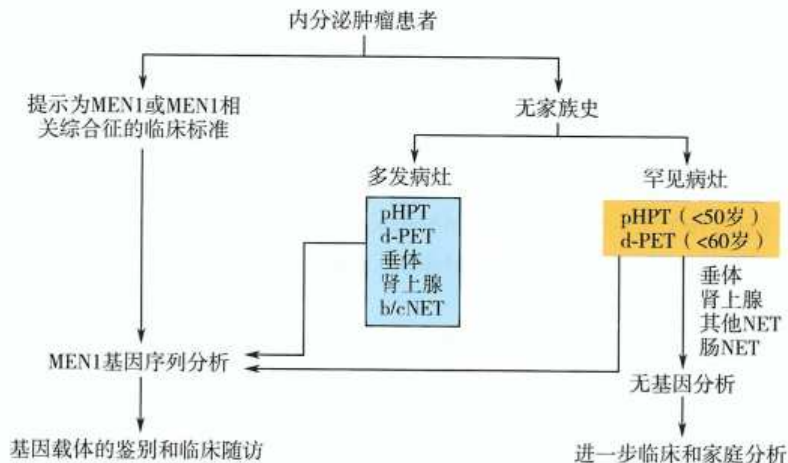
参考文献

- [1] JENSEN RT, NORTON JA. Treatment of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Some Clarity But Continued Controversy. *Pancreas*, 2017, 46 (5): 589-594.
- [2] THAKKER R V, NEWY P J, WALLS G V, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (9): 2990-3011.
- [3] GIUSTI F, MARINI F, BRANDI M L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 [updated 2017 Dec 14]. Seattle: GeneReviews®, 2005.
- [4] ELLARD S, HATTERSLEY A T, BREWER C M, et al. Detection of an MEN1 gene mutation depends on clinical features and supports current referral criteria for diagnostic molecular genetic testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62 (2): 169-175.
- [5] YATES CJ, NEWY PJ, THAKKER RV. Challenges and controversies in management of pancreatic

neuroendocrine tumours in patients with MEN1. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3 (11): 895-905.

- [6] FROST M, LINES KE, THAKKER RV. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (4): 216-227.

附录1 MEN1 基因筛查流程



5.2 MEN2

分类	临床评估		治疗	监测
	临床表现	检查内容		
MEN2 • MEN2A ^{a, b} • MEN2B ^{c, d, e}	甲状腺 ^f 髓样癌 ^g	Ca ²⁺ 、降钙素、CEA、US等	参照甲状腺髓样癌治疗	-
	嗜铬细胞瘤 ^h	24h尿儿茶酚胺、血浆肾上腺素、US、CT、 ¹³¹ I MIBG等	参照嗜铬细胞瘤和副神经节瘤指南 ^{i, j}	-
	原发性甲状旁腺功能亢进	Ca ²⁺ ；如果Ca ²⁺ 高，查PTH、25-OH维生素D及US等	甲状旁腺切除术 ^k	每年监测血钙

【注释】

a 临床诊断MEN2A需要满足在单一个体（或近亲）或在一级亲属中患有≥2种MEN2A相关的

肿瘤^[1, 2]。最常见的 MEN2A 是甲状腺髓样癌（98%），其次为嗜铬细胞瘤（50%）及甲状旁腺功能亢进（25%）^[3]。

- b 部分 MEN2A 患者表现为苔藓淀粉样变、Hirschsprung 病（巨结肠，仅 2%~5% MEN2A 和家族孤立性甲状腺髓样癌患者出现）。
- c 临床诊断 MEN2B 需要存在甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma, MTC）、嗜铬细胞瘤、分布在舌和唇的黏膜神经瘤、有髓鞘角膜神经纤维、晶状体异位、口唇增厚的独特面容、Marfanoid 体型、不能流泪^[1, 2]。

最常见的 MEN2B 是甲状腺髓样癌（98%），其次是黏膜神经瘤或肠神经瘤（95%）、肾上腺嗜铬细胞瘤（50%）及甲状旁腺功能亢进（<1%）^[3]。

- d 需进行 *RET* 基因检测情况^[1, 2]
 - （1）诊断为 MTC 或临床诊断为 MEN2 或原发性 C 细胞增生的个体。
 - （2）已知种系 *RET* 突变个体的危险亲属。
- e 需进行 MEN2 临床评估情况
 - （1）有临床诊断或怀疑为 MEN2 的个体，即使 *RET* 基因测试呈阴性。
 - （2）即使风险亲属没有在受影响的家庭成员中发现 *RET* 突变，或没有在受影响的或高危的家庭成员也需进行 *RET* 基因检测。
- f 对于 *RET* 癌基因检测呈阳性但无其他症状的患者，根据遗传性 *RET* 突变的侵袭性或诊断时间，在生命的前 5 年内进行预防性甲状腺切除术。

- g MTC 几乎见于所有 MEN2A 和 MEN2B 患者中，而且常为首发症状。
- h 嗜铬细胞瘤更可能是多灶性。评估嗜铬细胞瘤应在任何麻醉前或有创操作前进行。
- i 对双侧同时发病的嗜铬细胞瘤，推荐行双侧肾上腺切除术。
- j 对于同时存在的肿瘤，手术切除治疗嗜铬细胞瘤要优先于甲状腺切除术治疗甲状腺髓样癌。
- k 当所有甲状旁腺都有异常时，推荐行甲状旁腺次全切除术。有些甲状腺外科医生建议行甲状旁腺全切除术和甲状旁腺自体移植；但是，也有一些外科医生认为该术式发生甲状旁腺功能减退的风险太高（约 6%）。

参考文献

- [1] ENG C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. 2019. Seattle: GeneReviews®, 1999.
- [2] KLOOS R T, ENG C, EVANS DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid, 2009, 19 (6): 565-612.
- [3] MOORE F D, SCOINSKI M A, JOSTE N E. Atlas of diagnostic oncology. 3rd. Philadelphia: Elsevier Science Limited, 2003.

5.3 VHL 综合征

分型	突变基因	临床表现	诊断	治疗原则
I 型	<i>VHL</i> 基因 ^a (缺失或截断)	可发生视网膜和中枢神经系统血管母细胞瘤、肾透明细胞癌、胰腺囊性或神经内分泌肿瘤等, 不发生嗜铬细胞瘤	满足以下任何一条: ① <i>VHL</i> 基因突变 ② VHL 综合征家族史 + 一个 VHL 综合征相关肿瘤 ^b ③ 两个或以上部位血管母细胞瘤 ④ 一个血管母细胞瘤 + 嗜铬细胞瘤 ⑤ 一个血管母细胞瘤 + 肾透明细胞癌	①多学科讨论 ^c ②早期以手术为主 ^d ③复杂病灶可选择放疗 ④晚期胰腺神经内分泌肿瘤或肾透明细胞癌可采用靶向药物(如舒尼替尼、依维莫司等)或参照散发性病例
II A 型	<i>VHL</i> 基因 (错义突变)	可发生血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤等, 较少出现肾透明细胞癌		
II B 型	<i>VHL</i> 基因 (错义突变)	可发生各种类型 VHL 相关肿瘤, 例如血管母细胞瘤、肾透明细胞癌、嗜铬细胞瘤及胰腺神经内分泌肿瘤等		
II C 型	<i>VHL</i> 基因 (错义突变)	多仅有嗜铬细胞瘤		

【注释】

- a VHL 综合征为常染色体遗传病，是 *VHL* 基因失活或错义突变引起，基因位于染色体 3p25-26，是一种抑癌基因，可编码 pVHL 蛋白，这种蛋白与缺氧诱导因子的降解以及调控细胞周期蛋白 Jade-1 有关。因此 VHL 综合征肿瘤均富含血管，并过表达 HIF-1 α 、VEGF 等^[1]。
- b VHL 综合征相关肿瘤均富含血管，包括血管母细胞瘤、肾透明细胞癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、胰腺神经内分泌肿瘤等，发病年龄平均约 28 岁。
- c 多学科讨论应根据病灶累及器官决定参与的科室，包括眼科、神经外科、内分泌科、泌尿外科、胰腺外科、消化内科、肿瘤内科、放疗科等。
- d 视网膜血管母细胞瘤应及早采取手术治疗；中枢神经系统血管母细胞瘤出现占位效应引起症状时才需采取手术治疗；VHL 综合征相关肾透明细胞癌较散发病例侵袭性低，可在肿瘤直径 $\geq 3\text{cm}$ 时才手术切除；VHL 综合征相关嗜铬细胞瘤（或副神经节瘤）的恶性程度较散发病例低，多为无功能性，手术是主要治疗方式。胰腺神经内分泌肿瘤直径 $\geq 3\text{cm}$ 或肿瘤快速生长或怀疑有淋巴结转移时应采取手术切除（若肿瘤位于胰头，直径 $\geq 2\text{cm}$ 时就应手术治疗）^[2, 3]。

随访原则：目前无统一的标准，可参照散发性病例。

参考文献

- [1] MINNETTI M, GROSSMAN A. Somatic and germline mutations in NETs: Implications for their diag-

nosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30 (1): 115-127.

[2] CHOU A, TOON C, PICKETT J, et al. von Hippel-Lindau syndrome. Front Horm Res, 2013, 41: 30-49.

[3] KEUTGEN XM, HAMMEL P, CHOYKE PL, et al. Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13 (9): 537-549.

5.4 I型多发性神经纤维瘤病

突变基因	临床表现	诊断	治疗原则
NF1 基因 ^a (失活突变)	①皮肤或虹膜色素异常：牛奶咖啡斑、虹膜 Lisch 结节 ②神经系统和非神经系统多发肿瘤形成：皮肤多发神经纤维瘤、丛状神经纤维瘤 ^b ③骨骼、心血管系统异常	满足以下两条或以上： ①≥ 6 个牛奶咖啡斑 ②≥ 2 个神经纤维瘤或 1 个丛状神经纤维瘤 ③腋窝或腹股沟斑点 ④视神经胶质瘤 ⑤≥ 2 个视网膜虹膜色素	①皮肤色素性疾病及皮肤神经纤维瘤往往无需特殊治疗 ②丛状神经纤维瘤有恶变风险，尽早手术 ③其他肿瘤可参照散发肿瘤的治疗原则，手术为主，药物治疗可选 mTOR 抑制剂

I 型多发性神经纤维瘤病 (续表)

突变基因	临床表现	诊断	治疗原则
NF1 基因 ^a (失活突变)	④认知缺陷 ⑤发生其他肿瘤的风险明显升高, 例如视通路神经胶质瘤、恶性外周神经鞘瘤、胃肠道间质瘤等	缺陷瘤 ⑥骨质病变(蝶窦发育不全或假性关节病) ⑦一级亲属患有≥1个以上病变	④ NF1 相关胃肠道间质瘤对伊马替尼疗效欠佳, 新一代的 MEK 抑制剂正在研究中

注: NF1: neurofibromatosis type 1, I 型多发性神经纤维瘤病。

【注释】

- a NF1 为常染色体显性遗传病, 是最常见的发展成外周神经系统肿瘤的家族性疾病。NF1 基因位于染色体 11q11.2, 为一种抑癌基因, 可编码神经纤维瘤蛋白。NF1 基因的失活突变激活了 RAS 及其下游激酶, 包括 MEK-MAPK 通路以及 mTOR 活性异常, 进而促进 NF1 相关肿瘤的发生发展^[1]。
- b 皮肤多发神经纤维瘤是一种良性施万细胞肿瘤, 是 NF1 特征性的临床表现, 多起病于青少年期, 一般不会恶变。而丛状神经纤维瘤可发生于 30%~50% 的 NF1 患者, 多于出生时即出现, 可沿神经生长, 有发生恶变的风险^[2]。

随访原则: 目前无统一的标准, 可参照散发性病例。

参考文献

- [1] BERGQVIST C, SERVY A, VALEYRIE-ALLANORE L, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15 (1): 37.
- [2] HIRBE AC, GUTMANN DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol, 2014, 13 (8): 834-843.

5.5 结节性硬化

突变基因	临床表现 ^b	诊断	治疗原则
<i>TSC1</i> 或 <i>TSC2</i> 基因 ^a (胚系突变)	<p>①全身多器官错构瘤和低级别肿瘤</p> <p>②因错构瘤继发癫痫、精神障碍、肾衰竭、皮肤色素减退</p>	<p>有明确 <i>TSC1</i> 或 <i>TSC2</i> 基因突变者可确诊 TSC，满足以下标准中的 2 个主要标准或一个主要标准 + 2 个次要标准也可诊断</p> <p>①主要标准：a. 血管纤维瘤 (≥ 3 个) 或前额白斑；b. 色素减退斑 (≥ 3 个)；c. 非外伤性指甲或甲周纤维瘤；d. 鲨样斑；e. 多发性视网膜结节性错构瘤；f. 皮质发育不良；g. 室管膜下结节；h. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤；i. 心脏横纹肌瘤；j. 淋巴管肌瘤病；k. 肾错构瘤</p> <p>②次要标准：a. 牙釉质凹陷 (≥ 3 个)；b. 口腔纤维瘤 (≥ 2 个)；c. 非肾脏错构瘤；d. 视网膜色素缺乏斑；e. 彩色皮肤病变；f. 肾多发囊肿</p>	<p>①多学科讨论</p> <p>②手术为主</p> <p>③皮肤及肿瘤病变可选择 mTOR 抑制剂依维莫司</p>

注：TSC：tuberous sclerosis，结节性硬化。

【注释】

- a *TSC1* 基因位于染色体 9q34, *TSC2* 基因位于染色体 16p13.3, 分别编码 Hamartin 及 Tuberin 蛋白, 这两种蛋白是 Rheb 小 G 蛋白的 GTP 酶激活蛋白, 而 Rheb 小 G 蛋白是 mTOR 通路的主要负性调控蛋白。因此, *TSC1/TSC2* 基因突变可引起 mTOR 通路激活, 刺激细胞生长与增殖, 导致 TSC 的发生^[1, 2]。
- b 胰腺神经内分泌肿瘤包括胃泌素瘤、胰岛素瘤、无功能胰岛细胞瘤, 可发生于 1%~5% 的 TSC 患者^[3]。
随访原则: 目前无统一的标准, 可参照散发性病例。

参考文献

- [1] SAMUELI S, ABRAHAM K, DRESSLER A, et al. Tuberous sclerosis complex: new criteria for diagnostic work-up and management. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127 (15-16): 619-630.
- [2] KRUEGER DA, NORTHRUP H, INTERNATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX CONSENSUS GROUP. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 2013, 49 (4): 255-265.
- [3] MARTYN C, YAO JC. *Handbook of Gastroenteropancreatic and Thoracic Neuroendocrine Tumors*. Bristol: BioScientifica Tumours, 2011.

5.6 家族孤立性内分泌肿瘤

5.6.1 家族孤立性 2 型甲状旁腺功能亢进综合征

突变基因	临床表现	诊断	治疗原则
<i>HRPT2</i> 基因 ^a	<p>①多腺体、多灶性甲状旁腺腺瘤和甲状旁腺癌，血钙及甲状腺旁腺素升高</p> <p>②上下颌骨纤维瘤</p> <p>③肾错构瘤或囊性肾脏病</p> <p>④子宫息肉</p> <p>⑤少见：胰腺癌、肾皮质或乳头状细胞癌、睾丸混合性生殖细胞瘤和 Hürthle 细胞甲状腺腺瘤</p>	临床表现 + 家族史或基因检测，需排除 <i>MEN1</i> 基因突变	<p>①手术治疗为主</p> <p>②少见部位的疾病如胰腺癌、肾皮质或乳头状细胞癌、睾丸混合性生殖细胞瘤参照散发性疾病</p> <p>③一级亲属常规行基因检测</p> <p>④有 <i>HRPT2</i> 基因突变者应定期随访</p>

注：*HRPT2*：hyperparathyroidism 2，家族孤立性 2 型甲状旁腺功能亢进综合征。

5.6.2 SDH 基因相关的孤立性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

突变基因	临床表现	诊断	治疗原则
SDH 基因	<p>①副神经节瘤和 / 或嗜铬细胞瘤形成</p> <p>②发生于头颈部多为无功能性，发生在交感神经节常有功能性症状：儿茶酚胺分泌过量引起的症状（包括高血压、头痛、出汗、心悸等）</p>	<p>①从头部到盆腔的 CT 或 MRI 或 ^{68}Ga PET/CT</p> <p>②部分患者血浆异丙肾上腺素水平升高</p> <p>③ SDH 基因突变，免疫组化检测 SDHB、SDHA^b</p>	<p>①对分泌儿茶酚胺的肿瘤应采取手术治疗，术前使用 α 受体拮抗剂</p> <p>②不分泌儿茶酚胺的肿瘤，可采取手术、放疗、消融等局部治疗</p>

【注释】

- a 常染色体遗传病，*HRPT2* 基因位于染色体 1q25-31，编码 parafibromin 蛋白，作为人 Paf1 复合物的一部分，成为 RNA 聚合酶 II 的辅助因子^[1]。一级亲属常规行基因检测有 *HRPT2* 基因突变者应定期随访。
- b 免疫组化检测 SDHB 阴性，可提示 *SDHx* 基因突变，SDHA 阴性可提示 *SDHA* 基因突变^[2]。对

一级亲属进行基因检测，*SDH* 基因突变携带者，应每年监测血压、血浆 / 尿儿茶酚胺 / 甲氧肾上腺素检测、每 2~3 年接受影像学检查（包括腹部、盆腔、颈部、胸部）。

参考文献

- [1] CARPTEN J D, ROBBINS C M, VILLABLANCA A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*, 2002, 32 (4): 676-680.
- [2] DOYLE L A. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*, 2014, 120 (12): 1763-1774.

6 附录

以下仅列出 GEP-NETs (包含 G1/G2/G3) 的 AJCC 第 8 版分期。肺和胸腺的 NENs 参照肺癌和胸腺瘤 / 癌。所有 NEC 的分期均参照相应部位腺癌的分期。

6.1 胃 NETs 的 TNM 分期

原发肿瘤 (T)*

TX 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤的证据

T1 侵犯黏膜固有层或黏膜下层, 且肿瘤直径 $\leq 1\text{cm}$

T2 侵犯固有肌层, 或肿瘤直径 $>1\text{cm}$

T3 侵透固有肌层到达浆膜下层, 未穿透浆膜

T4 侵犯脏层腹膜 (浆膜) 或其他器官或邻近结构

*注: 对任意 T 分期, 加 (m) 表示多发肿瘤 [TX (#) 或 TX (m)], X=1-4, #= 原发肿瘤的数量。多发肿瘤如 T 分期不同, 则使用分期最高者。举例: 如果有两个原发肿瘤, 其中一个侵至浆膜, 定义原发肿瘤 T3 (2) 或 T3 (m)。

区域淋巴结 (N)

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 仅有肝转移

M1b 至少有一处肝外转移 (如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨)

M1c 同时有肝和肝外转移

预后分期分组

T	N	M	分期
T1	N0	M0	I 期
T2-3	N0	M0	II 期
T4	N0	M0	III 期
任何 T	N1	M0	III 期
任何 T	任何 N	M1	IV 期

6.2 十二指肠 / 壶腹部 NETs 的 TNM 分期

原发肿瘤 (T)

TX 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤的证据

T1 侵犯黏膜固有层或黏膜下层，且肿瘤直径 $\leq 1\text{cm}$ （十二指肠）
局限于 Oddi 括约肌，且肿瘤直径 $\leq 1\text{cm}$ （壶腹部）

T2 侵犯固有肌层，或肿瘤直径 $>1\text{cm}$ （十二指肠）
侵犯十二指肠黏膜下层或固有肌层，或肿瘤直径 $>1\text{cm}$ （壶腹部）

T3 侵犯胰腺或胰周脂肪组织（十二指肠、壶腹部）

T4 侵犯脏层腹膜（浆膜）或其他器官（十二指肠、壶腹部）

注：多发肿瘤应具体指明（用最大肿瘤评估 T 分期）：如原发肿瘤数目确定，使用 T (#)，如 pT3 (4) N0M0，如原发肿瘤数目不确定或数目太多，使用 T (m)，如 pT3 (m) N0M0。

区域淋巴结 (N)

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 仅有肝转移

M1b 至少有一处肝外转移 (如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨)

M1c 同时有肝和肝外转移

预后分期分组

T	N	M	分期
T1	N0	M0	I 期
T2-3	N0	M0	II 期
T4	N0	M0	III 期
任何 T	N1	M0	III 期
任何 T	任何 N	M1	IV 期

6.3 空回肠 NETs 的 TNM 分期

原发性肿瘤 (T)*

TX 原发性肿瘤无法评估

T0 无原发性肿瘤的证据

T1 侵犯黏膜固有层或黏膜下层, 且肿瘤直径 $\leq 1\text{cm}$

T2 侵犯固有肌层, 或肿瘤直径 $>1\text{cm}$

T3 穿透固有肌层达浆膜下组织, 未穿透浆膜

T4 侵犯脏层腹膜 (浆膜) 或其他器官或邻近结构

*注: 对任意 T 分期, 加 (m) 表示多发肿瘤 [TX (#) 或 TX (m)], X=1-4, #= 原发性肿瘤的数量。多发肿瘤如 T 分期不同, 则使用分期最高者。举例: 如果有两个原发性肿瘤, 其中一个穿透固有肌层达浆膜下组织, 未穿透浆膜 (空肠和回肠), 定义原发性肿瘤 T3 (2) 或 T3 (m)。

区域淋巴结 (N)

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 区域淋巴结转移 <12 个

N2 较大的肠系膜结节 (>2cm) 和 / 或多发淋巴结转移 (≥ 12 个), 尤其是包绕肠系膜上动脉的淋巴结

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 仅有肝转移

M1b 至少有一处肝外转移 (如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨)

M1c 同时有肝和肝外转移

预后分期分组

T	N	M	分期
T1	N0	M0	I 期
T2-3	N0	M0	II 期
T4	N0	M0	III 期
任何 T	N1-2	M0	III 期
任何 T	任何 N	M1	IV 期

6.4 结直肠 NETs 的 TNM 分期

原发肿瘤 (T)^{*}

TX 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤的证据

T1 侵犯黏膜固有层或黏膜下层, 且肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$

T1a 肿瘤直径 $< 1\text{cm}$

T1b 肿瘤直径 $1\sim 2\text{cm}$

T2 侵犯固有肌层, 或侵犯黏膜固有层或黏膜下层, 且肿瘤直径 $> 2\text{cm}$

T3 侵透固有肌层达浆膜下组织, 未穿透浆膜

T4 侵犯脏层腹膜 (浆膜) 或其他器官或邻近结构

*注: 对任意 T 分期, 加 (m) 表示多发肿瘤 [TX (#) 或 TX (m)], X=1-4, #= 原发肿瘤的数量。多发肿瘤如 T 分期不同, 则使用分期最高者。举例: 如果有两个原发肿瘤, 其中一个侵透固有肌层达浆膜下组织, 未穿透浆膜, 定义原发肿瘤 T3 (2) 或 T3 (m)。

区域淋巴结 (N)

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 仅有肝转移

M1b 至少有一处肝外转移 (如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨)

M1c 同时有肝和肝外转移

预后分期分组

T	N	M	分期
T1	N0	M0	I 期
T2	N0	M0	II A 期
T3	N0	M0	II B 期
T4	N0	M0	III A 期
任何 T	N1	M0	III B 期
任何 T	任何 N	M1	IV 期

6.5 胰腺 NETs 的 TNM 分期

原发肿瘤 (T)

TX 原发肿瘤无法评估

T1 局限于胰腺内^{*}，且肿瘤直径 <2cm

T2 局限于胰腺内^{*}，且肿瘤直径 2~4cm

T3 局限于胰腺内^{*}，且肿瘤直径 >4cm；或侵犯十二指肠或胆管

T4 侵犯邻近器官（胃、脾、结肠、肾上腺）或大血管壁（腹腔动脉或肠系膜上动脉）

* 局限于胰腺内指未侵犯邻近器官（胃、脾、结肠、肾上腺）或大血管壁（腹腔动脉或肠系膜上动脉）。肿瘤侵犯胰周脂肪不是分期的依据。

注：多发肿瘤应具体指明（用最大肿瘤评估 T 分期）：如原发肿瘤数目确定，使用 T（#），如 pT3（4）N0M0，如原发肿瘤数目不确定或数目太多，使用 T（m），如 pT3（m）N0M0。

区域淋巴结 (N)

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 仅有肝转移

M1b 至少有一处肝外转移 (如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨)

M1c 同时有肝和肝外转移

预后分期分组

T	N	M	分期
T1	N0	M0	I 期
T2-3	N0	M0	II 期
T4	N0	M0	III 期
任何 T	N1	M0	III 期
任何 T	任何 N	M1	IV 期

6.6 阑尾 NETs 的 TNM 分期

原发肿瘤 (T)

TX 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤的证据

T1 肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$

T2 $2\text{cm} < \text{肿瘤直径} \leq 4\text{cm}$

T3 肿瘤直径 $>4\text{cm}$, 或侵犯浆膜下层, 或侵犯阑尾系膜

T4 穿透腹膜或直接侵犯邻近器官或结构 (侵犯邻近肠管的浆膜下层粘连除外), 例如腹壁或骨骼肌

区域淋巴结 (N)

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

M1a 仅有肝转移

M1b 至少有一处肝外转移（如肺、卵巢、非区域淋巴结、腹膜、骨）

M1c 同时有肝和肝外转移

预后分期分组

T	N	M	分期
T1	N0	M0	I期
T2-3	N0	M0	II期
T4	N0	M0	III期
任何 T	N1	M0	III期
任何 T	任何 N	M1	IV期

