

胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状

王刚, 马原, 曲凤智, 孙备

王刚, 马原, 曲凤智, 孙备, 哈尔滨医科大学附属第一医院
胰腺外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

王刚, 副教授, 硕士生导师, 主要从事急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81370565, 81100314
黑龙江省新世纪优秀人才培养计划基金资助项目, No. 1253-NCET-017

作者贡献分布: 马原负责撰写文章初稿; 王刚负责文章修改; 曲凤智负责查阅相关参考文献; 孙备审校。

通讯作者: 马原, 主治医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰腺外科。
8868669@qq.com

电话: 0451-53670428

收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-07-08

接受日期: 2015-07-13 在线出版日期: 2015-08-28

Status quo of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

Gang Wang, Yuan Ma, Feng-Zhi Qu, Bei Sun

Gang Wang, Yuan Ma, Feng-Zhi Qu, Bei Sun,
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the
First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, Nos. 81370565 and 81100314; Excellent Talent
Training Plan of Heilongjiang Province in the New
Century, No. 1253-NCET-017

Correspondence to: Yuan Ma, Attending Physician,
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the
First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001,
Heilongjiang Province, China. 8868669@qq.com

Received: 2015-03-31 Revised: 2015-07-08

Accepted: 2015-07-13 Published online: 2015-08-28

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) are clinically rare digestive system tumors, which are characterized by insidious onset, a high potential of malignant tendency and a

high misdiagnosis rate. In recent years, with the gradual increase of incidence and the continuous improvement of clinical diagnosis level, the detection and diagnosis rates of PNETs have been constantly increasing. In view of their malignant potential, early diagnosis and surgical intervention are essential. Therefore, clinicians should raise their awareness of this disease so as to effectively improve the diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic neuroendocrine tumors; Diagnosis; Treatment

Wang G, Ma Y, Qu FZ, Sun B. Status quo of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(24): 3817-3823
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3817.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3817>

摘要

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)是一种起病隐匿、具有恶性倾向、误诊率高的临床罕见的消化系统肿瘤。近年来,随着其发病率的逐渐增加及临床诊断水平的不断进步, PNETs的检出率与确诊率正在不断提高。鉴于其存在恶变的可能,早期诊断及手术治疗便显得至关重要。因此,临床医师需加强对PNETs的重视程度,从而有效提高对该病的诊疗水平。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗

背景资料

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)是起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的一大类异质性肿瘤的总称,其中以胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)最为常见。在我国PNETs的误诊率较高,因此如何提高临床医师对此病的诊疗水平便显得迫在眉睫。

同行评议者

刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科; 谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病肝胆外科; 于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

■ 研究前沿

PNETs是一种临床罕见的消化系统肿瘤, 相对于胰腺导管腺癌其生物学进展缓慢, 但因其起病隐匿、症状不典型、误诊率高, 多数患者就诊时已属晚期。因此, 早期诊断、及时治疗可明显改善患者的预后。

核心提示: 本文较为详实地描述了胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors)的临床诊断及治疗过程, 以期提高临床医师对此病的重视程度及诊疗水平。

王刚, 马原, 曲凤智, 孙备. 胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3817-3823 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3817.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3817>

0 引言

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)是一种临床罕见的消化系统肿瘤, 约占胰腺肿瘤的7%^[1]。PNETs多为散发病变, 以30-60岁者多见, 男性发病率略高于女性, 所有PNETs均具有相似的免疫组织化学特征, 包括嗜铬粒蛋白A(chromogranin A)和突触素(synaptophysin)。随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像技术的发展, 尤其是内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)下细针穿刺活检技术(fine needle aspiration biopsy, FNA)的成熟, PNETs的检出率与确诊率正不断提高^[2,3]。PNETs常用的血清学指标有嗜铬粒蛋白A和神经特异性烯醇化酶, 异常升高提示有神经内分泌肿瘤的可能。根据患者的激素水平和临床表现, PNETs又可分为功能性和无功能性两类^[4], 其中功能性PNETs临床以胰岛素瘤、胰高血糖素瘤和胃泌素瘤较为常见^[5]。随着近年来对PNETs的进一步研究^[6]发现, PNETs总体以无功能性PNETs占大多数。功能性PNETs的临床表现与相关激素的升高有直接联系, 如典型的胰岛素瘤患者临床表现常符合Whipple三联征(空腹及劳作后反复发作低血糖; 发作时血糖<2.8 mmol/L; 口服或静脉补充葡萄糖后症状迅速缓解)^[7], 且72 h饥饿试验阳性; 胃泌素瘤的典型临床表现为暴发性消化性溃疡即Zollinger-Ellison综合征, 常伴有腹痛、腹泻等症状^[8]; 胰高血糖素瘤的典型临床症状为“4D”征, 包括坏死性游走性红斑和皮炎(dermatitis)、糖尿病(diabetes)、深静脉血栓形成(deep venous thrombosis)以及抑郁症(depression)^[9]。无功能性PNETs没有特异性激素升高引起相应的临床症状, 又因为胰腺位于腹腔较深位置, 许多患者无明显腹部不适等

临床表现, 常因体检时意外发现。也有部分患者由于肿瘤巨大压迫周围器官而引起相应梗阻性症状就诊^[10]。

1 PNETs的诊断

1.1 PNETs的定性诊断 定性诊断对功能性PNETs尤为重要^[11]。由于PNETs发病率低, 临床表现差异性大, 临床医生认识不足, 误诊率较高。胰岛素瘤首先需要与胰岛母细胞增生症或胰源性非胰岛素瘤低血糖综合征相鉴别, 前者在饥饿及运动时易出现低血糖症状, 且72 h饥饿试验阳性; 后者往往进食后一段时间出现低血糖症状, 且72 h饥饿试验阴性; 术中探查前者病灶小有包膜, 后者往往无明确病灶。此外, 还需与中枢系统疾病相鉴别, 患者往往长期服用精神类药物, 而症状并无缓解, 在行其他检查时发现胰岛素瘤^[12]。胰高血糖素瘤常与湿疹和糖尿病相混淆^[13], 对于合并坏死性游走性红斑的糖尿病患者应检测其胰高血糖素水平。此外, 还需排除多发性内分泌肿瘤 I 型(multiple endocrine neoplasia I, MEN- I)的可能。胰岛素瘤的定性诊断主要依赖于Whipple三联征, 结合同步血清胰岛素浓度 ≥ 36 pmol/L, 血清胰岛素水平和血糖比值 >0.3 ; C反应肽浓度 ≥ 200 pmol/L, 胰岛素原 ≥ 5 pmol/L大多可明确诊断^[14]。对于不具有典型症状的胰岛素瘤患者还可通过饥饿试验来协助诊断^[15]。对于难治性及少见部位消化性溃疡的患者应怀疑是否患有胃泌素瘤。胃泌素瘤需与低胃酸继发性高胃泌素血症、其他PNETs引起的胃溃疡、胃窦部胃泌素细胞增生等相鉴别。生长抑素瘤可导致低胃酸、糖尿病、腹痛、腹泻等症状, 检测血生长抑素水平, 十二指肠来源的生长抑素瘤常为阴性, 而胰腺来源的生长抑素瘤常为阳性。此外, 仍需排除MEN- I 可能^[16]。

1.2 PNETs的定位诊断 定位诊断对于PNETs的手术治疗有重要价值。PNETs常用的定位手段有彩超、CT、MRI、EUS、术中胰腺彩超等。此外, 正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)显现出较CT及MRI更高的敏感性及特异性, 可尝试应用。除胰岛素瘤外, 多数胰腺内分泌肿瘤高表达有生长抑素受体, 利用¹¹¹钪标记的生长抑素受体成像技术被认为是目前最具敏感性的定位手段^[17]。定位诊断不但要明确肿瘤的原发部

位, 还需要评估肿瘤周围淋巴结情况及是否存在远处转移。胰腺增强CT是目前PNETs术前定位诊断的首选检查方法^[18]。临床中胰腺增强CT的阳性率较高, 对肿瘤的定位比较准确, 而且也可以良好的显示肿瘤周围的组织结构, 对指导手术有重要意义。研究^[19]表明, EUS对PNETs的确诊率为83%-94%, 尤其善于发现胰头、胰颈部位的肿瘤, 在结合了CT及MRI等检查后, 确诊率可达到96%-100%^[20]。除上述辅助方法定位外, 术中探查亦是关键因素。

1.3 PNETs的病理诊断 PNETs的病理诊断应该包含以下几部分: (1)肿瘤的性质、大小、部位、浸润程度、淋巴结是否转移; (2)肿瘤的分级; (3)免疫组织化学^[21]。其中分级标准采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)神经内分泌肿瘤分类、分级标准(2010版)诊断标准^[22-24]: G₁(低级别), 核分裂数<2/10 HPF、Ki67指数≤2%; G₂(中级别), 核分裂数为(2-20)/10 HPF和/或Ki67指数为3%-20%; G₃(高级别), 核分裂数>20/10 HPF、Ki67指数>20%。PNETs的分期采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)于2010年发布的TNM分期(第7版), 将PNETs分为7期即0、I A、I B、II A、II B、III、IV。目前认为PNETs不存在绝对良性的肿瘤, 即便是G₁的病变也有相当比例可以发生肝转移。G₁、G₂、G₃病变具有同时性远处转移的比例分别21%、30%和50%。

2 PNETs的治疗

目前认为PNETs发生远处转移的最常见部位是肝脏, 其他常见的转移部位包括肺、脑等。外科手术治疗不论是在缓解难治性神经内分泌症状还是为患者提供进一步的治愈机会方面均有不可替代的作用。但近年来随着新方法、新技术和新药物的不断进展, 综合治疗手段也逐渐发挥出更大的作用。目前的共识是: 所有转移性PNET病例均应接受以外科为核心的多学科协作治疗。

2.1 PNETs的手术指征 PNETs虽然生长缓慢, 却经常转移到肝脏, 转移病变可能在此后较长一段时间内局限于肝脏, 这段时间被称为PNETs肝转移综合治疗的窗口期。PNETs肝转移常表现为双叶多发病变, 肿瘤负荷高。对于已发生肝转移的PNETs, 其转移灶生长较缓慢,

常见致死原因是胰腺原发灶生长所致, 而非肝转移灶本身。虽然术后易复发, 5年无病存活率仅为3%, 但肿瘤复发后仍局限于肝脏内, 再次手术仍可获益, 5年总存活率达79%。目前, 常规处理策略是切除胰腺原发病灶、周围转移淋巴结及肝脏表面转移灶, 对不能切除的肝脏转移灶的应行肝动脉栓塞、外科减瘤、射频消融、化疗、靶向治疗等综合治疗^[25]。术式包括: 根治性部分肝切除术、姑息性部分肝切除、全肝切除及肝移植治疗。对于局部可切除PNETs的手术治疗: (1)无功能性PNETs以胰头部多见, 恶性比例超过50%, 且多有局部侵犯与远处转移, 若肿瘤直径<2 cm, 则根据部位不同, 行肿瘤摘除术、胰十二指肠切除术、胰体尾切除术或胰腺节段切除术, 可以附加或不附加淋巴结清扫, 但如果肿瘤直径>2 cm, 则恶性可能性较大, 需行胰十二指肠切除术或胰体尾切除+脾切除术, 且必须加以淋巴结清扫。位置表浅, 直径<2 cm, 距离主胰管较远(2-3 cm)的胰岛素瘤, 首选摘除术, 胰体尾部距离主胰管较近的肿瘤或多发肿瘤, 可采取胰体尾切除术, 术中根据脾脏血供情况决定是否保留脾脏; 但对于肿瘤直径>2 cm、可疑恶性的肿瘤, 不推荐保留脾脏。胰头和钩突部的巨大肿瘤或多发肿瘤, 可行保留十二指肠的胰头切除、保留幽门的胰头十二指肠切除或胰十二指肠切除术。胰腺胃泌素瘤多位于胰头及钩突部, 直径常>2 cm, 多为恶性, 因此, 不论采用何种术式, 均应行区域淋巴结清扫; (2)对于可切除的局部复发病灶、孤立的远处转移灶, 或发病时不可切除的PNETs, 经综合治疗后变化为可切除的病灶时, 如果患者一般情况允许, 均应考虑手术治疗; (3)体检意外发现的直径≤2 cm的无功能性PNETs, 是否需要手术治疗目前尚有争议, 应根据肿瘤的位置、手术创伤的程度、患者年龄、身体状况和患者从手术中的获利, 权衡做出选择^[26,27]。对于局部进展期或者转移性PNETs的手术治疗, 目前认为: 姑息性切除和减瘤术并不能改善患者的生存期及生存质量, 但合并下列情况时可根据具体情况考虑手术治疗: (1)转移性或局部晚期G₁/G₂级无功能性PNETs, 为预防和治疗急性胰腺炎、出血、黄疸、梗阻等严重并发症, 可行姑息性手术治疗; (2)功能性PNETs的减瘤术应尽量切除90%以上的病灶, 以控制激素的分泌, 缓解激素过

■ 相关报道

目前, 中华医学会外科学分会胰腺外科学组在2014年发布了《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南》对PNETs的诊治过程进行了详细的相关阐述。

■ 创新盘点

外科手术是目前治疗PNETs的最主要手段, 不同种类的肿瘤所采取的外科手术方式亦不尽相同. 随着微创化、功能保留性手术方式理念的深入人心, 合理的术式选择便可使患者最大程度的受益.

量分泌的相关症状; (3)无功能性转移性PNETs, 如仅存在不可切除的肝转移病灶, 原发病灶切除可能有利于对肝转移灶的处理, 可考虑行原发灶的切除^[28].

2.2 PNETs的手术方式 对于PNETs患者手术方式的选择主要依据肿瘤的部位、大小、数量、性质、与胰管的关系等因素来选择, 术中彩超与快速病理报告对术式的选择起着决定性的作用, 具体术式包括: 胰腺肿瘤切除术、胰十二指肠切除术、保留十二指肠的胰头切除术、胰腺中段切除术和保留脾脏的胰体尾切除术^[29]. 最理想的手术方式是以最小的创伤、在完整切除肿瘤的同时, 尽可能的保留胰腺原有的内、外分泌功能^[30]. 功能保留性手术对PNETs的治疗具有很多优势: 最大限度的保留了器官及功能, 有效地降低了围手术期死亡率; 最大限度地减少手术创伤, 降低了胰痿发生率; 保留了胃、十二指肠、胆道的完整性和连续性; 最大限度地保留了胰腺组织, 有效降低甚至避免了胰腺内外分泌功能障碍, 进而减少胰腺内、外分泌功能不全的发生^[31]. 胰腺肿瘤切除术具有创伤小, 操作简单, 对于处理良性及低度恶性PNETs, 具有较大的优势. 此术式保留了胃、十二指肠及胆总管的完整性和连续性, 最大程度地保留了正常胰腺组织, 有效降低了胰腺内外分泌功能障碍, 从而达到功能保留的目的^[32]. 1943年, Mallet-Guy^[33]首次提出了保留脾脏的胰腺远端切除术. 直到1982年, 有学者^[34]将“保留脾脏的胰体尾切除术”应用到胰腺外伤的患者后, 该术式才引起普遍关注. 研究^[35,36]表明, 因胰腺肿瘤而被切除的脾脏中, 约有50%无肿瘤浸润及转移, 我们称其成为“无辜性脾切除”. 随着对脾脏功能的研究深入, 外科医生逐渐认识到脾脏不仅是造血、储血、滤血、毁血的器官, 同时具有重要的抗感染、抗肿瘤、免疫调节、内分泌等功能^[37]. 因而, 保留脾脏的胰体尾切除术对增加机体对抗术后应激反应的能力, 降低全身感染的发生率有重要意义. 保留脾脏的胰体尾切除术治疗PNETs的适应证为局限于胰体尾的良性或低度恶性肿瘤, 因肿瘤位置与主胰管距离非常接近, 或者主胰管位置不确定, 缝合胰腺组织时极易造成主胰管狭窄, 为避免引起术后难治性胰痿、腹腔脓肿甚至腹腔大出血可能, 遂行保留脾脏的胰体尾切除术^[38]. 保留十二指肠的胰

头切除术(duodenum preserving pancreatic head resection, DPPHR)与胰十二指肠切除术相比, DPPHR保留了大部分正常的胰腺组织, 能够减少手术对于胰岛素分泌及糖代谢的干扰, 保证了胰岛素的分泌能力; 同时, 最大程度保留胃肠道的连续性及其完整性, 因而减少了术后胃排空障碍的发生率; 患者并发症减少, 死亡率也明显降低, 术后生存质量显著提高^[39,40]. 随着操作方法的成熟和设备器械的进步, 腹腔镜技术逐渐被应用于腹部外科手术中, 因为其具有创伤小、恢复快、住院时间短等特点而受到外科医师的认可和患者的欢迎^[41].

2.3 PNETs的其他治疗 对于不可切除的PNETs, 要根据是否为功能性PNETs或无功能性PNETs来采取决定^[42]. 功能性PNETs因分泌大量的激素, 导致相应的症状, 因此应选择减瘤术, 并在最大限度的切除肿瘤的前提下尽可能保留正常的组织^[43]. 《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)》中建议尽可能切除90%以上的病灶或者转移病灶. 对于无功能性不可切除的PNETs, 原则上不建议做减瘤手术. 对于存在肝脏或肝外转移的PNETs, 是否需要行原发病灶减瘤术, 目前尚有争议^[44,45]. Bettini等^[46]回顾性分析对比了切除和不切除原发病灶的肝脏转移性PNETs患者延长生存期的趋势, 但未发现统计学差异. 因此, 《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)》不推荐常规姑息切除原发病灶, 但在出现严重的并发症如出血、胆道或消化系梗阻危及生命时, 可考虑行原发病灶减瘤术. 对于无法进行手术的患者, 动脉介入治疗具有较为广阔的前景. 选择性动脉化疗栓塞或动脉栓塞(transhepatic arterial chemotherapy and embolization, TACE)以及选择性动脉内放射性微球治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)能够有效的缓解症状^[47]. 受体特异性的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)在欧洲已成为不可切除的PNETs患者的一线治疗手段. 链脲霉素联合5氟尿嘧啶和/或表阿霉素治疗G₁/G₂ pNETs的证据最为充分, 客观有效率为35%-40%. 对于转移性pNETs, 舒尼替尼(Sunitinib)和依维莫司(Everolimus)的三期临床试验已经证实了靶向药物对转移性PNET的确切疗效^[48,49]. 生长抑素类药物可用于进展缓慢的pNETs(G₁/G₂)和生长抑素受体阳性的pNET(G₃)的治疗, 且不良反

应较小。舒尼替尼和依维莫司对晚期和转移性pNETs具有较好的疗效及耐受性。此外, 在转移性PNETs的治疗中长效奥曲肽(Lanreotide)得到广泛应用, 目前的证据显示生长抑素类似物不仅可以有效控制肿瘤造成的神经内分泌症状, 还可能在控制肿瘤生长方面起到更为积极的作用。国外的多中心随机对照双盲试验均证明靶向药物对于延长无法手术患者的生存期具有重要意义^[50]。

3 结论

PNETs总体预后较胰腺癌好, 而外科手术治疗是PNETs的首选治疗方法。目前, 我国PNETs误诊率较高, 临床医生需加强对该病的重视程度, 以提高对该病的诊疗水平。

4 参考文献

- Capozzi M, Caterina I, De Divitiis C, von Arx C, Maiolino P, Tatangelo F, Cavalcanti E, Di Girolamo E, Iaffaioli RV, Scala S, Tafuto S; ENETS Center of Excellence Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors in Naples (Italy). Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *Int J Surg* 2015 Jun 27. [Epub ahead of print] [PMID: 26123382 DOI: 10.1016/j.jisu.2015.06.064]
- Weisbrod AB, Kitano M, Thomas F, Williams D, Gulati N, Gesuwan K, Liu Y, Venzon D, Turkbey I, Choyke P, Yao J, Libutti SK, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Assessment of tumor growth in pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel Lindau syndrome. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 163-169 [PMID: 24440063 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.025]
- Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 163-171, ix [PMID: 21349417 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.004]
- Song S, Shi R, Li B, Liu Y. Diagnosis and treatment of pancreatic vasoactive intestinal peptide endocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38: 811-814 [PMID: 19657309 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b2bc7c]
- Stern AW, Allison SO, Chu C. Pancreatic carcinoma in an African clawed frog (*Xenopus laevis*). *Comp Med* 2014; 64: 421-423 [PMID: 25527022]
- Khagi S, Saif MW. Pancreatic neuroendocrine tumors: targeting the molecular basis of disease. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 38-43 [PMID: 25390554 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000146]
- Wang SE, Su CH, Kuo YJ, Shyr YM, Li AF, Chen TH, Wu CW, Lee CH. Comparison of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors in the pancreas and peripancreatic region. *Pancreas* 2011; 40: 253-259 [PMID: 20966805 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f94cc4]
- Furukori M, Imai K, Karasaki H, Watanabe K, Oikawa K, Miyokawa N, Taniguchi M, Furukawa H. Clinicopathological features of

- small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17949-17954 [PMID: 25548493 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17949]
- Mirancea GV, Moroşanu AM, Carniciu S, Dima S, Bacalbasa N, Popescu I, Ionescu-Tîrgovişte C, Mirancea N. Relevant infrastructural alterations in a pancreatic neuroendocrine tumor: an insulinoma case. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55: 659-668 [PMID: 25178341]
- Inagaki M, Watanabe K, Yoshikawa D, Suzuki S, Ishizaki A, Matsumoto K, Haneda M, Tokusashi Y, Miyokawa N, Sato S, Kasai S. A malignant nonfunctioning pancreatic endocrine tumor with a unique pattern of intraductal growth. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 318-323 [PMID: 17520210 DOI: 10.1007/s00534-006-1140-2]
- Langer P, Fendrich V, Bartsch DK. [Minimally invasive resection of neuroendocrine pancreatic tumors]. *Chirurg* 2009; 80: 105-112 [PMID: 19099267 DOI: 10.1007/s00104-008-1613-8]
- Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Reiser MF, Berger F. [Gastroenteropancreatic endocrine tumors]. *Radiologe* 2014; 54: 989-997 [PMID: 25234769 DOI: 10.1007/s00117-014-2689-4]
- Rishi A, Goggins M, Wood LD, Hruban RH. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol* 2015; 42: 28-39 [PMID: 25726050 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.004]
- Weinstein S, Morgan T, Poder L, Shin L, Jeffrey RB, Aslam R, Yee J. Value of Intraoperative Sonography in Pancreatic Surgery. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 1307-1318 [PMID: 26112636 DOI: 10.7863/ultra.34.7.1307]
- Fernández-Cruz L, Pelegrina A. Surgery for gastrinoma: Short and long-term results. *Cir Esp* 2015; 93: 390-395 [PMID: 25748044 DOI: 10.1016/j.ciresp.2014.10.016]
- Peixoto RD, Noonan KL, Pavlovich P, Kennecke HF, Lim HJ. Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 247-252 [PMID: 25083296 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.019]
- Raymond E, Faivre S. Learning experiences with sunitinib continuous daily dosing in patients with pancreatic neuroendocrine tumours. *Curr Oncol* 2014; 21: 309-317 [PMID: 25489258 DOI: 10.3747/co.21.1647]
- Valle JW, Faivre S, Hubner RA, Grande E, Raymond E. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 1230-1238 [PMID: 25283354 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.09.001]
- 孙备, 李乐. 胰腺囊性肿瘤外科治疗术式原则—保留器官功能的胰腺切除术. *中国实用外科杂志* 2013; 33: 529-532
- Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, Strasberg SS, Fields RC, Cao D, Hawkins WG. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg* 2014; 259: 197-203 [PMID: 24253141 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000348]
- Faivre S, Castellano D, Strosberg J, González E, Salazar R. Pancreatic NETs: where do we stand now? *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 361-366

应用要点

通过对PNETs进行定性、定位诊断以及选取合适的手术方式, 可提高对该病的诊治经验, 进而显著改善患者的预后。

■名词解释

胰腺神经内分泌肿瘤(PNETs): 是胰腺神经内分泌肿瘤的总称, 根据是否存在特异性激素分泌症状分为功能性和无功能性两大类。该病起病隐匿、诊断困难、具有恶性倾向, 近年来发病率呈上升趋势, 外科手术是目前治疗PNETs的最主要手段。

- 22 [PMID: 24452757 DOI: 10.1007/s10555-013-9466-0] Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, D'Ambra M, Monari F, Campana D, Tomassetti P, Santini D, Minni F. WHO 2010 classification of pancreatic endocrine tumors. is the new always better than the old? *Pancreatol* 2014; 14: 539-541 [PMID: 25266640 DOI: 10.1016/j.pan.2014.09.005]
- 23 Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacı G, Hacıhasanoglu E, Behzatoglu K, Calay O. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19: 81-87 [PMID: 25702616 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.01.001]
- 24 Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, Krasinskas AM, Jang KT, Frankel WL, Balci S, Sigel C, Klimstra DS. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 683-690 [PMID: 25723112 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000408]
- 25 Al-Kurd A, Chapchay K, Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H. Laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4908-4916 [PMID: 24803802 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4908]
- 26 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014). 中国实用外科杂志 2014; 34: 1117-1119
- 27 Brunner SM, Weber F, Werner JM, Agha A, Farkas SA, Schlitt HJ, Hornung M. Neuroendocrine tumors of the pancreas: a retrospective single-center analysis using the ENETS TNM-classification and immunohistochemical markers for risk stratification. *BMC Surg* 2015; 15: 49 [PMID: 25928025 DOI: 10.1186/s12893-015-0033-1]
- 28 Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E, Strickler JH. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 166-169 [PMID: 25662891 DOI: 10.1007/s12029-015-9689-0]
- 29 Kimura W, Yano M, Sugawara S, Okazaki S, Sato T, Moriya T, Watanabe T, Fujimoto H, Tezuka K, Takeshita A, Hirai I. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein: techniques and its significance. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 813-823 [PMID: 20024588 DOI: 10.1007/s00534-009-0250-z]
- 30 Fischer L, Bergmann F, Schimmack S, Hinz U, Prieß S, Müller-Stich BP, Werner J, Hackert T, Büchler MW. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg* 2014; 101: 1405-1412 [PMID: 25132004 DOI: 10.1002/bjs.9603]
- 31 Falconi M, Zerbi A, Crippa S, Balzano G, Boninsegna L, Capitanio V, Bassi C, Di Carlo V, Pederzoli P. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1621-1627 [PMID: 20162460 DOI: 10.1245/s10434-010-0949-8]
- 32 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-712 [PMID: 20664470 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e]
- 33 Mallet-Guy PA. Late and very late results of resections of the nervous system in the treatment of chronic relapsing pancreatitis. *Am J Surg* 1983; 145: 234-238 [PMID: 6824137 DOI: 10.1016/0002-9610(83)90069-7]
- 34 Kim EY, You YK, Kim DG, Lee SH, Han JH, Park SK, Na GH, Hong TH. Dual-incision laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 174-177 [PMID: 25741499 DOI: 10.4174/ast.2015.88.3.174]
- 35 张牧, 姜洪池. 保脾措施今日观. 中国实用外科杂志 2009; 29: 377-378
- 36 Strosberg J. Advances in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs). *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6: S10-S12 [PMID: 24312683]
- 37 Fragulidis GP, Derpapas MK, Vezakis A, Melemini A, Theodoraki K, Limouris G, Polydorou A. Non-functioning pancreatic endocrine tumors: eleven-year experience in a single institute. *J BUON* 2014; 19: 449-452 [PMID: 24965405]
- 38 Strosberg JR, Fisher GA, Benson AB, Anthony LB, Arslan B, Gibbs JF, Greeno E, Iyer RV, Kim MK, Maples WJ, Philip PA, Wolin EM, Cherepanov D, Broder MS. Appropriateness of systemic treatments in unresectable metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2450-2459 [PMID: 25741154 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2450]
- 39 Busquets J, Fabregat J, Borobia FG, Jorba R, Valls C, Serrano T, Ramos E, Pelaez N, Rafecas A. Organ-preserving surgery for benign lesions and low-grade malignancies of the pancreatic head: a matched case-control study. *Surg Today* 2010; 40: 125-131 [PMID: 20107951 DOI: 10.1007/s00595-008-4038-6]
- 40 Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kobayashi S, Kojima M, Miyauchi H, Asano T. Inferior head resection of the pancreas for intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 798-802 [PMID: 19727540 DOI: 10.1007/s00534-009-0173-8]
- 41 Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, Lang H, Musholt TJ. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 349-358 [PMID: 25682055 DOI: 10.1007/s00423-015-1277-z]
- 42 Gurung B, Hua X, Runke M, Bennett B, LiVolsi V, Roses R, Fraker DA, Metz DC. PTCH 1 staining of pancreatic neuroendocrine tumor (PNET) samples from patients with and without multiple endocrine neoplasia (MEN-1) syndrome reveals a potential therapeutic target. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 219-224 [PMID: 25482929 DOI: 10.4161/15384047.2014.987574]
- 43 Cappelli C, Boggi U, Mazzeo S, Cervelli R, Campani D, Funel N, Contillo BP, Bartolozzi C. Contrast enhancement pattern on multidetector CT predicts malignancy in pancreatic endocrine tumours. *Eur Radiol* 2015; 25: 751-759 [PMID: 25447971 DOI: 10.1007/s00330-014-3485-2]
- 44 Maistrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. [Modern technologies and diagnostics in treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2015; 174: 26-33 [PMID: 25962290]
- 45 Kon T, Wada R, Suzuki R, Nakayama Y, Ebina

- Y, Yagihashi S. VIP and calcitonin-producing pancreatic neuroendocrine tumor with watery diarrhea: clinicopathological features and the effect of somatostatin analogue. *JOP* 2012; 13: 226-230 [PMID: 22406608]
- 46 Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, Crippa S, Capelli P, Bassi C, Scarpa A, Pederzoli P, Falconi M. Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 49-55 [PMID: 18463008 DOI: 10.1016/j.dld.2008.03.015]
- 47 Pitt SC, Knuth J, Keily JM, McDermott JC, Weber SM, Chen H, Rilling WS, Quebbeman EJ, Agarwal DM, Pitt HA. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1951-1960 [PMID: 18709512 DOI: 10.1007/s11605-008-0640-6]
- 48 Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 35: 92-103 [PMID: 25993147 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.92]
- 49 Yuan F, Shi M, Ji J, Shi H, Zhou C, Yu Y, Liu B, Zhu Z, Zhang J. KRAS and DAXX/ATRX gene mutations are correlated with the clinicopathological features, advanced diseases, and poor prognosis in Chinese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 957-965 [PMID: 25210493 DOI: 10.7150/ijbs.9773]
- 50 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]

同行评价

本文较为详实地描述了PNETs的临床诊断及治疗过程。文章描述合理, 观点新颖且正确, 为PNETs的诊断及治疗提供文献参考。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

