



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.003
China Journal of General Surgery, 2023, 32(9):1305-1312.

· 专题研究 ·

胰腺神经内分泌肿瘤临床特征分析：附111例报告

刘娅¹, 贾妍¹, 黄伊林¹, 王婕¹, 王涵玥¹, 史宇薪¹, 陈廷寅², 彭杰¹

(中南大学湘雅医院 1. 消化内科 2. 网络信息中心, 湖南 长沙 410008)

摘要

背景与目的: 胰腺神经内分泌肿瘤 (pNETs) 是一种具有恶变潜能的起源于胰岛内分泌细胞的上皮源性肿瘤, 在临床上较为罕见。部分肿瘤分泌过量激素, 从而引起特定的内分泌综合征。本研究旨在分析 pNETs 的临床特征、CT 及超声内镜 (EUS) 基本特征, 以及各临床特征与预后的相关性, 为临床诊疗提供参考。

方法: 回顾 2016 年 1 月 1 日—2023 年 5 月 1 日期间中南大学湘雅医院收治的 111 例 pNETs 患者的临床资料。所有患者均经手术切除或活检病理确诊。收集患者的一般资料、实验室指标及影像学资料, 分析 pNETs 患者不同临床分期、病理分级的临床特征及影像学特征, 以及与预后相关的危险因素。

结果: 在确诊的 111 例 pNETs 患者中, 男性 53 例 (47.7%), 女性 58 例 (52.3%); 平均年龄为 (50.54 ± 13.38) 岁, 其中非功能性 pNETs (NF-pNETs) 61 例 (55.0%), 功能性 pNETs (F-pNETs) 50 例 (45.0%)。临床特征分析显示, 中晚期组 (III/IV 期) 患者病理分级更高、肿瘤多无功能以压迫或转移等症状为主, 神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 阳性率更高, 治疗方式因出现转移则以化疗、生物制剂治疗等非手术治疗为主。根据病理分级, CT 特征分析显示, 与低级别组 (G1/G2) 比较, 高级别组 (G3/NEC) 肿瘤形态多不规则、边界欠清以及更易出现淋巴结转移和远处转移 (均 $P < 0.05$); EUS 特征分析显示, 高级别组患者肿瘤长径大于低级别组 ($P < 0.05$)。中位随访时间为 37 个月, 回访率为 78.37%, 共纳入 87 例行预后相关因素分析, 结果显示, 治疗方式 (手术 vs. 非手术: $HR = 0.232$, 95% $CI = 0.056 \sim 0.969$, $P = 0.045$)、病灶形态 (不规则 vs. 规则: $HR = 7.038$, 95% $CI = 2.028 \sim 24.427$, $P = 0.002$)、NSE (阳性 vs. 阴性: $HR = 3.584$, 95% $CI = 1.029 \sim 12.481$, $P = 0.045$) 为患者预后的独立危险因素。

结论: 手术是 pNETs 的首选治疗方式, F-pNETs 手术率高于 NF-pNETs。CT 及 EUS 引导下细针穿刺抽吸/活检术 (EUS-FNA) 为诊断 pNETs 较为敏感和准确的方法。病灶的形态、治疗方式、NSE 有预测患者临床预后的潜能。因此, 分析 pNETs 临床特征、影像学表现有助于综合评估病情, 监测疾病进展情况, 制定相应诊疗方案, 改善预后。

关键词

胰腺肿瘤/诊断; 胰腺肿瘤/治疗; 神经内分泌瘤; 预后
中图分类号: R735.9

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82170661)。

收稿日期: 2023-06-09; **修订日期:** 2023-09-05。

作者简介: 刘娅, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事胰腺疾病方面的研究。

通信作者: 彭杰, Email: pengjie2014@csu.edu.cn; 陈廷寅, Email: chengtinyin@xiangya.com.cn

Analysis clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors: a report of 111 cases

LIU Ya¹, JIA Yan¹, HUANG Yilin¹, WANG Jie¹, WANG Hanyue¹, SHI Yuxin¹, CHEN Tingyin², PENG Jie¹

(1. Department of Gastroenterology 2. Network Information Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Background & Aims: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are rare epithelial-origin tumors arising from pancreatic islet endocrine cells with malignant potential. Some tumors secrete excessive hormones, leading to specific endocrine syndromes. This study was performed to analyze the clinical characteristics, basic features of CT and endoscopic ultrasonography (EUS), and the correlation between various clinical features and prognosis of pNETs to provide clinical reference.

Methods: The clinical data of 111 patients with pNETs treated in Xiangya Hospital, Central South University, from January 1, 2016, to May 1, 2023, were reviewed. All patients were pathologically confirmed through surgical resection or biopsy. The general information, laboratory indexes, and imaging data of patients were collected. The clinical characteristics, pathological grade, imaging features of pNETs, and risk factors related to prognosis were analyzed.

Results: Among the 111 diagnosed pNETs patients, there were 53 males (47.7%) and 58 females (52.3%), with a mean age of (50.54±13.38) years. There were 61 cases (55.0%) of non-functional pNETs (NF-pNETs) and 50 cases (45.0%) of functional pNETs (F-pNETs). Analysis of clinical characteristics revealed that patients in the advanced stage (III/IV) had higher pathological grades, and tumors mostly non-functional, manifesting predominantly through symptoms related to compression or metastasis, higher positivity for neuron-specific enolase (NSE), and non-surgical treatment, such as chemotherapy and biologics, predominated in cases with metastasis. According to the pathological grades, CT feature analysis revealed that, compared to the low-grade group (G1/G2), the high-grade group (G3/NEC) had irregular tumor shapes, unclear borders, and were more prone to lymph node metastasis and distant metastasis (all $P<0.05$); EUS feature analysis showed that patients in the high-grade group had a greater tumor longitudinal diameter compared to the low-grade group ($P<0.05$). The median follow-up time was 37 months, with a follow-up rate of 78.37%. A total of 87 cases were included in the analysis of prognosis-related factors, and the results showed that treatment method (surgery vs. non-surgery: $HR=0.232$, 95% $CI=0.056-0.969$, $P=0.045$), lesion morphology (irregular vs. regular: $HR=7.038$, 95% $CI=2.028-24.427$, $P=0.002$), and NSE (positive vs. negative: $HR=3.584$, 95% $CI=1.029-12.481$, $P=0.045$) were independent risk factors for prognosis of patients.

Conclusion: Surgery is the preferred treatment for pNETs, with a higher surgical rate for F-pNETs than NF-pNETs. CT and EUS-guided fine-needle aspiration/biopsy (EUS-FNA) are sensitive and accurate methods for diagnosing pNETs. Lesion morphology, treatment method, and NSE have the potential to predict clinical prognosis in patients. Therefore, analyzing the clinical characteristics and imaging features of pNETs is helpful for comprehensive disease assessment, monitoring disease progression, making appropriate diagnosis and treatment plans, and improving prognosis.

Key words

Pancreatic Neoplasms/diag; Pancreatic Neoplasms/ther; Neuroendocrine Tumors; Prognosis

CLC number: R735.9

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs) 作为第二常见的胰腺肿瘤, 占有胰腺肿瘤的10%^[1-2]。pNETs可在各个年龄段发病, 在我国发病率也呈逐年增长趋势。近年来CT和MRI等影像技术的进步, pNETs检出率也呈上升趋势^[3-4]。随着对疾病认识的不断深入, 2017年第8版美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 肿瘤分期标准将pNETs分为I、II、III、IV期^[5-6], 根据有丝分裂指数或Ki-67指数WHO病理分类标准将其分为G1、G2、G3和NEC 4级^[7]。pNETs可分为功能性pNETs (F-pNETs) 和非功能性pNETs (NF-pNETs), F-pNETs具有分泌功能并释放过量激素, 从而引起特定的内分泌综合征^[8]。而NF-pNETs为隐匿起病的分化较差的肿瘤, 多在筛查时发现或压迫邻近器官, 初诊时多出现淋巴结/肝转移, 预后差, 不可切除比例高, 5年生存率30%~40%^[9]。pNETs具有高度异质性, 故不同临床分期的患者临床病理特征、治疗方式均不同, 预后也存在较大差异^[10]。pNETs治疗首选手术, 对于F-pNETs多行手术治疗以控制症状, 而NF-pNETs越来越多地采取非手术治疗。同时研究^[11]表明, 直径<2 cm的NF-pNETs适用于非手术治疗的主动监测。这就要求对pNETs精确诊断和分级。目前关于pNETs临床特征、CT表现和超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 表现与pNETs分期、分级之间的关系报道较少, 因此, 本研究通过回顾性分析pNETs患者的临床资料, 分析CT及EUS的基本特征, 并探讨其与预后的相关性, 为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究, 收集2016年1月1日—2023年5月1日中南大学湘雅医院确诊为pNETs患者的临床资料。纳入标准: (1) 经手术切除或活检 (穿刺或切检) 病理确诊; (2) 临床资料及病理资料完整; (3) 术前在我院行CT及EUS检查, 且图像质量符合诊断标准。排除标准: (1) 其他部位神经内分泌肿瘤; (2) 手术后或其他治疗后复发患者; (3) 合并其他肿瘤患者; (4) 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤。

1.2 研究内容

本研究收集pNETs患者的临床资料包括年龄、性别、肿瘤有无功能、WHO分级、AJCC分期、免疫组化标志物、肿瘤标志物, 记录每例患者的病理资料。肿瘤定义为HE染色切片可见的典型神经内分泌肿瘤特征。CT表现包括肿瘤大小、部位、病灶形态、病灶边界、有无囊性变/坏死、远处转移及淋巴结转移。EUS表现包括回声强度、内部血流信号等。

1.3 分期分级标准

临床分期采用AJCC肿瘤分期标准对pNETs进行TNM分期, 均由术前腹部CT平扫增强、MRI、PET-CT等影像学资料明确肿瘤^[12]。综合分期分为I期 (T1N0M0)、II期 (T2/T3N0M0)、III期 (T4N0M0/任何TN1M0)、IV期 (任何T任何NM1)^[5]。本研究将I、II期划分为早中期, 将III、IV期划分为中晚期。病理分级采用WHO分类标准分为G1级 (核分裂象数<2/mm²或Ki-67<3%)、G2级 (核分裂象数: 2~20/mm²或Ki-67: 3%~20%)、G3级 (分化程度高分化, 核分裂象数>20/mm²或Ki-67>20%)、NEC (分化程度低分化, 核分裂象数>20/mm²或Ki-67>20%)^[7]。本文将G1、G2级划分为低级别组, G3级、NEC划分为高级别组。

1.4 检查方式

采用Siemens Somatom Definition FLASH CT扫描仪, 患者取仰卧位, 均行常规平扫+双期增强平扫, 扫描参数: 管电压120 kV, 管电流210 mA, 层厚2 mm, 层间距2 mm, 螺距0.969, 准直1.25 mm。采用高压注射器经肘正中静脉注射非离子对比剂碘海醇80 mL, 注射速度为2.5~3.0 mL/s, 分别于注射对比剂30 s和60 s行动脉期及静脉期扫描。采用GF-UE 260型EUS行超声内镜, 于胃内、十二指肠内对胰腺头颈部、体尾部进行扫描, 频率采用7.5/12 MHz。

1.5 图像分析

由2位中级及以上职称的腹部影像学/消化内镜诊断医师 (未告知病理及其他检验检查结果) 独立分析CT影像/EUS结果, 意见不一致时由两位医师协商确定。分析内容包括: (1) 肿块大小: 测量病灶的长径和短径, 当病灶为多发时取最大病灶分析并测量; (2) 肿块部位: 胰头颈、胰体尾及多发/弥漫; (3) 肿块形态: 规则/不规则; (4) 肿块边界: 清楚/不清楚; (5) 囊变/坏死; (6) 侵犯血管/

胰周组织；(7)转移：淋巴转移/远处转移；(8)超声回声强度及内部血流信号。

1.6 统计学处理

采用SPSS 27.0进行统计学分析。服从正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验或方差分析;计数资料采用绝对值和百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验进行组间比较分析。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank检验进行生存时间比较,Cox回归模型进行单因素及多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 pNETs患者的临床特征

本研究共纳入111例患者,男性53例,女性58例,平均年龄为(50.54 \pm 13.38)岁,按照病理分级,G1级40例(36.0%)、G2级33例(29.7%)、G3级9例(8.1%)、NEC 11例(10.0%)及因活检组织较少等原因未分级的患者为18例(16.2%)。其中50例(45.0%)患者为F-pNETs,主要表现为出现Whipple三联征、卓-艾综合征等激素改变症状。61例(55.0%)患者为体检时发现、出现压迫等症状的NF-pNETs。与NF-pNETs组比较,F-pNETs组女性发病率更高,为37例,病理分级低,病灶长径小,边界相对清楚,多以手术治疗为主(均 $P<0.05$);而年龄组成、病灶位置两组之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)(表1)。

2.2 pNETs不同AJCC分期的临床特征分析

根据AJCC分期,本研究分为早中期组和中晚期组,其中早中期组60例(54.1%),中晚期组51例(45.9%)。与早中期相比,中晚期患者男性占比更高,肿瘤以非功能性为主,病理分级NEC、G3级占比更高,手术根治性治疗机会少

(均 $P<0.05$)。Syn、Ki-67、CgA作为pNETs特征性免疫标志物阳性率高,但两组差异无统计学意义($P>0.05$)。而在中晚期患者神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)阳性为20例(39.2%)、CA19-9阳性16例(31.4%)及CEA阳性9例(17.6%),与早中期患者相比阳性率明显升高差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2)。

表1 111例pNETs患者临床病理特征

Table 1 Clinicopathologic characteristics of 111 patients with pNETs

资料	NF-pNETs (n=61)	F-pNETs (n=50)	P
性别[n(%)]			
男	40(65.6)	13(26.0)	<0.001
女	21(34.4)	37(74.0)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.41 \pm 13.92	48.26 \pm 12.46	0.451
WHO分级[n(%)]			
G1	17(27.9)	23(46.0)	0.023
G2	19(31.1)	14(28.0)	
G3	7(11.5)	2(4.0)	
NEC	10(16.4)	1(2.0)	
未分级	8(13.1)	10(20.0)	
肿块直径[cm,n(%)]			
<2	13(21.3)	31(62.0)	<0.001
2~4	26(42.6)	10(20.0)	
>4	22(36.1)	9(18.0)	
肿瘤部位[n(%)]			
胰头颈	23(37.7)	25(50.0)	0.419
胰体尾	33(54.1)	23(46.0)	
多发/弥漫	5(8.2)	2(4.0)	
病灶形态[n(%)]			
规则	38(62.3)	37(74.0)	0.225
不规则	23(37.7)	13(26.0)	
病灶边界[n(%)]			
清楚	32(52.5)	37(74.0)	0.030
模糊	29(47.5)	13(26.0)	
治疗方式[n(%)]			
手术	35(57.4)	41(82.0)	0.007
非手术	26(42.6)	9(18.0)	

表2 pNETs临床特征与AJCC分期的关系[n (%)]
Table 2 Relationship between clinical features of pNETs and AJCC stage [n (%)]

特征	早中期 (n=60)	中晚期 (n=51)	χ^2	P
年龄(岁)				
≤50	34(56.7)	28(54.9)	0.035	1.000
>50	26(43.3)	23(45.1)		
性别			4.639	0.037
男	23(38.3)	30(58.8)		
女	37(61.7)	21(41.2)		
有无功能			11.798	0.001
有	36(60.0)	14(27.5)		
无	24(40.0)	37(72.5)		
WHO 分级			20.014	<0.001
G1	32(53.3)	8(15.7)		
G2	14(23.3)	19(37.3)		
G3	3(5.0)	6(11.8)		
NEC	2(3.3)	9(17.6)		
未分级	9(15.0)	9(17.6)		
免疫组化标志物				
CD56	35(58.3)	26(51.0)	0.602	0.451
syn	53(88.3)	39(76.5)	2.734	0.130
sstr2	23(38.3)	18(35.3)	0.109	0.844
Ki-67	51(85.0)	42(82.4)	0.142	0.798
CgA	53(88.3)	38(74.5)	3.566	0.082
肿瘤标志物				
CA19-9	8(13.3)	16(31.4)	5.294	0.036
CA125	2(3.3)	7(13.7)	2.723	0.099
AFP	6(10.0)	8(15.7)	0.809	0.403
CEA	1(1.7)	9(17.6)	6.749	0.009
NSE	7(11.7)	20(39.2)	11.366	<0.001
治疗方式			28.043	<0.001
手术	54(90.0)	22(43.1)		
非手术	6(10.0)	29(56.9)		

2.3 pNETs不同病理分级CT特征分析

排除未分级pNETs患者(18例),共有93例患者纳入分析,其中低级别组73例(65.8%),高级别组20例(34.2%)。pNETs病灶长径<2 cm 38例(40.9%),2~4 cm 32例(34.4%),>4 cm 23例(24.7%),病灶主要以单个肿块分布于胰头颈/胰体尾部,多发/弥漫较少见仅5例,且两组在肿块长径和病灶分布位置差异无统计学意义(均P>0.05)。与低级别组比较,高级别组更易出现病灶形态不规则、边界欠清,并且并发淋巴结和远处转移,两组差异有统计学意义(均P<0.05)。而病灶囊性/坏死样改变、

侵犯周围组织/血管的发生率,两组差异无统计学意义(均P>0.05)(表3)。

表3 CT特征与病理分级的关系[n (%)]
Table 3 Relationship between CT features and pathological grade [n (%)]

CT特征	低级别 (n=73)	高级别 (n=20)	χ^2	P
肿瘤直径(cm)				
<2	33(45.2)	5(25.0)	5.945	0.051
2~4	26(35.6)	6(30.0)		
>4	14(19.2)	9(45.0)		
肿瘤部位			4.082	0.128
胰头颈	36(49.3)	5(25.0)		
胰体尾	33(45.2)	14(70.0)		
多发/弥漫	4(5.5)	1(5.0)		
病灶形态			12.5	<0.001
规则	56(76.7)	7(35.0)		
不规则	17(23.3)	13(65.0)		
病灶边界			15.157	<0.001
清楚	53(72.6)	5(25.0)		
模糊	20(27.4)	15(75.0)		
囊变/坏死			0.011	0.916
有	8(11.0)	3(15.0)		
无	65(89.0)	17(85.0)		
侵犯血管/胰周组织			1.539	0.215
有	8(11.0)	5(25.0)		
无	65(89.0)	15(75.0)		
淋巴结转移			7.634	0.006
有	10(13.7)	9(45.0)		
无	63(86.3)	11(55.0)		
远处转移			7.394	0.009
有	20(27.4)	12(60.0)		
无	53(72.6)	8(40.0)		

2.4 pNETs不同病理分级EUS特征分析

行EUS的pNETs患者共24例,排除未分级pNETs患者(7例),共17例纳入分析。据不同病理分期分为低级别组14例和高级别组3例,其中高级别组病灶长径3例均>4 cm,而低级别组病灶长径多为2~4 cm(50%),差异具有统计学意义(P<0.05),对于肿瘤分布部位、病灶形态、边界、病灶内部回声强弱及血流信号强弱两组差异无统计学意义(均P>0.05)(表4)。据统计EUS检出率为21/24(87.5%),总体检出率略高于CT。共有20例患者行EUS-FNA,活检的阳性率为85.0%(17/20),对不同大小病灶的阳性率与CT的检出率相近。

表4 EUS特征与病理分级的关系[n (%)]

Table 4 Relationship between EUS features and pathological grade [n (%)]

EUS特征	低级别(n=14)	高级别(n=3)	P
肿瘤长径(cm)			
<2	4(28.6)	0(0.0)	0.035
2~4	7(50.0)	0(0.0)	
>4	3(21.4)	3(100.0)	
肿瘤部位			
胰头颈	5(35.7)	2(66.7)	0.712
胰体尾	7(50.0)	1(33.3)	
多发/弥漫	2(14.3)	0(0.0)	
病灶形态			
规则	9(64.3)	0(0.0)	0.082
不规则	5(35.7)	3(100.0)	
病灶边界			
清楚	8(57.1)	1(33.3)	0.576
模糊	6(42.9)	2(66.7)	
回声强度			
低回声	10(71.4)	3(100.0)	0.541
高回声	4(28.6)	0(0.0)	
内部血流信号			
强	2(14.3)	1(33.3)	0.465
弱	12(85.7)	2(66.7)	

2.5 pNETs患者生存分析及预后相关因素分析

中位随访时间为37个月，回访率为78.37%。共87例患者纳入，其中G1期和G2期患者因存活率高于50%无法评估中位生存时间，高级别组患者中位生存时间为21个月。对纳入pNETs患者的临床特征及影像学表现行预后相关因素分析，Cox单因素分析发现，有无功能、年龄、病灶部位、病灶形态、NSE阳性、治疗方式、AJCC分期为影响pNETs患者死亡的危险因素（均 $P<0.05$ ），而性别、病灶囊性变/坏死、病灶部位与患者预后无关（均 $P>0.05$ ）。为了进一步分析预后的独立危险因素，将单因素分析筛选出的变量纳入多因素Cox回归模型，结果显示，治疗方式（手术 vs. 非手术： $HR=0.232$ ， $95\% CI=0.056\sim 0.969$ ， $P=0.045$ ）、病灶形态（不规则 vs. 规则： $HR=7.038$ ， $95\% CI=2.028\sim 24.427$ ， $P=0.002$ ）、NSE（阳性 vs. 阴性： $HR=3.584$ ， $95\% CI=1.029\sim 12.481$ ， $P=0.045$ ）为患者预后的独立危险因素（表5）。

表5 pNETs患者预后的Cox多因素分析

Table 5 Cox multivariate analysis of prognostic factors in pNETs patients

因素	HR(95% CI)	P
治疗方式	0.232(0.056~0.969)	0.045
病灶形态	7.038(2.028~24.427)	0.002
NSE	3.584(1.029~12.481)	0.045

3 讨论

神经内分泌肿瘤以pNETs最常见，占胰腺肿瘤的10%，近年其发病率增长迅速^[13-14]。pNETs是起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的异质性肿瘤^[15-16]。根据有无分泌激素的能力，pNETs可分为有功能的F-pNETs和无功能的NF-pNETs^[11,17]。pNETs临床表现多样，可为病灶小的良性、生长缓慢且预后良好的惰性肿瘤，亦可表现为强侵袭性、广泛转移的恶性病变。既往研究^[2]发现，NF-pNETs占总病变的50%~85%，本研究发现其占55%。NF-pNETs多无特异性症状，起病隐匿，随着影像学技术水平的提高，体检意识的增强，对于NF-pNETs（特别是<2 cm）的检出率明显增加^[18]。

F-pNETs分泌特异性激素，随后出现相关症状，故而发现多早于NF-pNETs，并且肿瘤体积相对较小，肿瘤边界清楚，WHO分级以G1、G2等低级别为主，这与本研究结果一致，可能是由于NF-pNETs多隐匿起病，通常在疾病晚期因占位效应或转移相关症状就诊，导致病灶体积相对较大，疾病进展进而病灶边界模糊，WHO分级以高级别为主，从而恶变率高，预后欠佳^[7,19-20]。本研究发现pNETs患者男女比例约为1:1，女性患F-pNETs比例高于男性，这与既往研究结果男女发病率相似不一致，但在pNETs临床特征分析中发现，男性患者处于疾病中晚期概率更大，且既往研究也提示男性手术预后更差，术后复发及相应并发症的发生率更高^[21-22]。

与既往研究一致的是，不同病理分级的pNETs在胰头、胰体、胰尾的发病率基本相当，且大多数为散发或孤立性病灶，与pNETs患者的临床预后无关^[6,23]。约10%的pNETs与遗传综合征相关，主要由于MEN1、VHL、NF1和TSC2基因突变，表现为多发性病灶，且通常累及胰腺外器官^[24]。在外周血生物标志物中，NSE在高分化组患者中明显升高，且其基线水平与pNETs患者预后相关，有助于在患者的诊断和随访中提供参考价值^[13, 25]。

在众多影像学检查中, CT和EUS对pNETs的诊断和分期至关重要^[26-27]。根据不同WHO分级分析pNETs患者CT影像学特征,提示病灶形态不规则、边界欠清、淋巴结/远处转移具有区分低级别病灶和高级别病灶的潜力,这与Kim等^[28]研究结果一致。同时在本研究多因素回归分析中,发现CT提示的病灶形态是影响患者预后的独立危险因素,这是由于病灶形态与病理分级相关,多提示肿瘤恶性程度高,向邻近组织浸润、侵犯,从而影响患者预后^[23]。同时本研究针对不同病理分期分析pNETs的EUS特征,高级别组患者肿瘤长径大于低级别组,余特征差异没有统计学意义。在本研究中CT对pNETs的检出率(85.6%)稍低于EUS(87.5%),与EUS-FNA的检出率相近,且随着病灶长径的增大,三者检出率明显升高。Sugimoto等^[29]研究表明EUS对pNETs检出率特别是小病灶(<2 cm)明显高于CT,本研究与其结果不一致,考虑与样本量少,存在II类错误有关。

随着靶向治疗和化疗等治疗方式的不断进展,治疗pNETs方式依据不同的病理分级、临床分期、功能状态而不同^[30]。对于可切除高级别病灶,推荐手术切除和铂类化疗联合或不联合放疗,而可切除的低级别病灶的首选治疗方法是手术切除。对于检查发现的小pNETs(<1 cm),可考虑进行观察。如果低级别病灶出现局部复发或转移,推荐手术切除和靶向分子治疗(依维莫司或舒尼替尼)。如果高级别病灶存在转移,推荐铂类化疗^[31]。诚然手术是pNETs治疗的首选方法,但低级别病灶与高级别病灶具有不同的生物侵袭性,因而常常有不同的治疗方式而被区别开来。本研究也提示NF-pNETs非手术治疗率明显高于F-pNETs患者,同时早中期患者也多采取手术根治治疗,且是否行手术治疗影响患者的预后,但尚缺乏各手术方式、治疗方式与预后之间的关系的研究^[32]。

总之,pNETs是具有恶变潜能的、高度异质性的消化系统肿瘤。F-pNETs多以激素相关性症状为主诉表现,NF-pNETs临床表现多缺乏特异性。EUS检出率略高于CT,病灶形态不规则、边界欠清、转移有区分不同病理分级或临床分期的潜能。同时病灶不规则、选择非手术治疗、NSE阳性往往提示预后欠佳,但仍需进一步完善手术方式、化疗、靶向治疗等治疗方式对预后的影响,为临床诊疗提供参考。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘娅:研究设计,数据收集,数据分析,论文撰写;贾妍:数据收集,数据分析,论文评审;黄伊林:数据解释,论文评审,数据分析;王婕:数据收集,数据分析,论文编辑;王涵玥:数据分析,论文评审与编辑;史宇薪:论文编辑,实验验证;陈廷寅:实验设计,数据收集,论文撰写与评审;彭杰:实验设计,资金支持,监督,论文评审与编辑。

参考文献

- [1] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [2] Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(5): 468-477. doi: 10.1097/MOG.0000000000000571.
- [3] Halperin DM, Kulke MH, Yao JC. A tale of two tumors: treating pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 1-16. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012908.
- [4] Ciaravino V, De Robertis R, Tinazzi Martini P, et al. Imaging presentation of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Insights Imaging*, 2018, 9(6):943-953. doi: 10.1007/s13244-018-0658-6.
- [5] American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2016.
- [6] 吴文铭,陈洁,白春梅,等.中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(6):579-599. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210520-00224.
- [7] Wu WM, Chen J, Bai CM, et al. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms (2020)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(6):579-599. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210520-00224.
- [7] Cheung ANY. WHO Classification of Tumours 5th Edition, Digestive System[M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2018.
- [8] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):153-171. doi: 10.1159/000443171.
- [9] Marini F, Giusti F, Tonelli F, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4041. doi: 10.3390/ijms22084041.
- [10] Fujimori N, Osoegawa T, Lee L, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(2):245-

252. doi: [10.3109/00365521.2015.1083050](https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1083050).
- [11] Kimura W, Tezuka K, Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Surg Today*, 2011, 41(10): 1332-1343. doi: [10.1007/s00595-011-4547-6](https://doi.org/10.1007/s00595-011-4547-6).
- [12] 章正威, 张秀梅, 王翔, 等. 胆囊神经内分泌癌临床特征及诊治分析: 附 3 例报告并文献回顾[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(2): 225-235. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.011).
Zhang ZW, Zhang XM, Wang X, et al. Analysis of clinical characteristics, diagnosis and treatment of neuroendocrine carcinoma of gallbladder: a report of 3 cases and literature review[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(2):225-235. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.011).
- [13] van Adrichem RC, Kamp K, Vandamme T, et al. Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):746-747. doi: [10.1093/annonc/mdv626](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv626).
- [14] Yan J, Yu S, Jia C, et al. Molecular subtyping in pancreatic neuroendocrine neoplasms: new insights into clinical, pathological unmet needs and challenges[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2020, 1874(1):188367. doi: [10.1016/j.bbcan.2020.188367](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188367).
- [15] Luchini C, Scarpa A. Neoplastic Progression in Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2023. doi: [10.5858/arpa.2022-0417-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0417-RA). [Online ahead of print]
- [16] Li YL, Cheng ZX, Yu FH, et al. Advances in medical treatment for pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(20):2163-2175. doi: [10.3748/wjg.v28.i20.2163](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i20.2163).
- [17] Cloyd JM, Poultsides GA. The landmark series: pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 1039-1049. doi: [10.1245/s10434-020-09133-x](https://doi.org/10.1245/s10434-020-09133-x).
- [18] Sonbol MB, Mazza GL, Mi LY, et al. Survival and incidence patterns of pancreatic neuroendocrine tumors over the last 2 decades: a SEER database analysis[J]. *Oncologist*, 2022, 27(7): 573-578. doi: [10.1093/oncolo/oyac049](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac049).
- [19] Hochwald SN, Sui ZE, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(11):2633-2642. doi: [10.1200/JCO.2002.10.030](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.030).
- [20] Wang SE, Su CH, Kuo YJ, et al. Comparison of functional and non-functional neuroendocrine tumors in the pancreas and peripancreatic region[J]. *Pancreas*, 2011, 40(2): 253-259. doi: [10.1097/MPA.0b013e3181f94cc4](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181f94cc4).
- [21] Muscogiuri G, Barrea L, Feola T, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: does sex matter?[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(9):631-641. doi: [10.1016/j.tem.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.010).
- [22] Muscogiuri G, Altieri B, Albertelli M, et al. Epidemiology of pancreatic neuroendocrine neoplasms: a gender perspective[J]. *Endocrine*, 2020, 69(2): 441-450. doi: [10.1007/s12020-020-02331-3](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02331-3).
- [23] 王明亮, 纪元, 姚秀忠, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的 CT 和 MRI 特征[J]. *肿瘤影像学*, 2021, 30(4): 245-251. doi: [10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.003](https://doi.org/10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.003).
Wang ML, Ji Y, Yao XZ, et al. CT and MRI features of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Oncoradiology*, 2021, 30(4): 245-251. doi: [10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.003](https://doi.org/10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.003).
- [24] Konukiewicz B, Jesinghaus M, Kasajima A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls[J]. *Virchows Arch*, 2022, 480(2):247-257. doi: [10.1007/s00428-021-03211-5](https://doi.org/10.1007/s00428-021-03211-5).
- [25] Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12):3741-3749. doi: [10.1210/jc.2011-0666](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0666).
- [26] Horton KM, Hruban RH, Yeo C, et al. Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors[J]. *Radiographics*, 2006, 26(2): 453-464. doi: [10.1148/rg.262055056](https://doi.org/10.1148/rg.262055056).
- [27] Javed AA, Pulvirenti A, Razi S, et al. Grading Pancreatic Neuroendocrine Tumors via Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration: A Multi-Institutional Study[J]. *Ann Surg*, 2022: e1284-1290. doi: [10.1097/SLA.0000000000005390](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005390).
- [28] Kim DW, Kim HJ, Kim KW, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5): 1375-1383. doi: [10.1007/s00330-014-3532-z](https://doi.org/10.1007/s00330-014-3532-z).
- [29] Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration for pancreatic neuroendocrine tumor grading[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26):8118-8124. doi: [10.3748/wjg.v21.i26.8118](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.8118).
- [30] 郭鑫, 任思谦, 原春辉. 胰腺神经内分泌肿瘤综合诊治进展[J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(12):1094-1098. doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.2019.12.026](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.12.026).
Guo X, Ren SQ, Yuan CH. Evolution of comprehensive diagnosis and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2019, 27(12): 1094-1098. doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.2019.12.026](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.12.026).
- [31] Kulke M, Shah M, Benson Iii AB, et al. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015[EB/OL]. doi: [10.6004/jnccn.2015.0011](https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0011). Available at: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/13/1/article-p78.xml>.
- [32] Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): analysis of overall survival of non-surgical management versus surgical resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(5):855-866. doi: [10.1007/s11605-017-3365-6](https://doi.org/10.1007/s11605-017-3365-6).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘娅, 贾妍, 黄伊林, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤临床特征分析: 附 111 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(9):1305-1312. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.003)

Cite this article as: Liu Y, Jia Y, Huang YL, et al. Analysis clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors: a report of 111 cases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(9): 1305-1312. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.003)