



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.008
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.008
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(9):1245-1249.

· 胰腺外科专题研究 ·

胰腺神经内分泌肿瘤 9 例临床分析

蔡大明, 刘弋

(安徽医科大学第一附属医院 普通外科, 安徽 合肥 230022)

摘要

目的: 探讨胰腺神经内分泌肿瘤 (PNEN) 临床及病理特点、诊断与治疗方法, 为进一步提高该病的认识提供帮助。

方法: 回顾性分析 2011 年 12 月—2013 年 12 月期间安徽医科大学第一附属医院收治的 9 例 PNEN 患者的临床及病理资料。

结果: 9 例患者中, 男 3 例, 女 6 例; 9 例均行 B 超及 CT 检查, 2 例行 MRI 检查。影像学提示肿瘤位于胰头部 3 例, 颈体部 1 例, 胰尾部 1 例, 体尾部 3 例, 体尾部及肝脏膈面发现结节 1 例。9 例患者有不同的临床症状, 胰岛细胞瘤 1 例, 可见明显的低血糖症状, 具体表现为头晕、乏力, 并伴随有嗜睡、饥饿感、神志不清, 其余患者无典型症状; 所有患者均接受手术治疗, 均经术后病理及免疫组化证实。

结论: PNEN 发病率低, 起病隐匿, 常无典型临床症状和体征, 确诊主要依靠病理活检及免疫组化, 目前手术治疗为其首选的治疗方法。

关键词

胰腺肿瘤 / 外科学; 胰腺肿瘤 / 病理学; 神经内分泌瘤
中图分类号: R735.9

Pancreatic neuroendocrine neoplasms: a clinical analysis of 9 cases

CAI Daming, LIU Yi

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathologic features, diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNEN), so as to provide knowledge for further understanding of this condition.

Methods: The clinical and pathological data of the 9 PNEN patients admitted in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from December 2011 to December 2013 were retrospectively analyzed.

Results: Of the 9 patients, 3 cases were male and 6 were female; all cases underwent ultrasound and CT examination, and 2 cases had MRI examination. The imaging examinations showed that the tumor was located in the head of the pancreas in 3 cases, neck of the pancreas in one case, the tail of the pancreas in one case, the body and tail of the pancreas in 3 cases, and body and tail of the pancreas with concomitant tumor in the diaphragmatic surface of the liver in one case. The 9 patients exhibited dissimilar clinical symptoms, of whom one case with islet cell tumor had typical symptoms of hypoglycemia such as dizziness and fatigue accompanied with drowsiness, hunger sensation and unconsciousness, and the other cases had no typical symptoms. All patients received surgical treatment, and their diagnoses were confirmed by postoperative pathological and immunohistochemical examinations.

收稿日期: 2015-03-26; 修订日期: 2015-08-13。

作者简介: 蔡大明, 安徽医科大学第一附属医院住院医师, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通信作者: 刘弋, Email: yiliu@medmail.com.cn

Conclusion: PNEN has low prevalence, insidious onset and usually without specific clinical signs and symptoms. Its diagnosis mainly relies on pathological biopsy and immunohistochemical staining, and surgery is the first option of treatment.

Key words Pancreatic Neoplasms/surg; Pancreatic Neoplasms/pathol; Neuroendocrine Tumors

CLC number: R735.9

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是来源于神经内分泌系统的一类肿瘤, 是较为罕见临床疾病, 最常见于消化系统, 胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NEN) 是所有NEN中最常见的类型。其中, 胰腺神经内分泌肿瘤 (PNEN) 约占GEP-NEN的45%^[1]。根据有无激素相关的临床特征性表现, 分为功能性和无功能性的PNEN。由于此类疾病大多数不具有特征性的临床表现, 临床诊断率低, 笔者回顾性分析我院2011年12月—2013年12月期间收治的经手术和病理证实的PNEN患者资料, 旨在进一步分析该病的特点, 提高对该病的诊断和提出合理的治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年12月—2013年12月安徽医科大学第一附属医院收治经病理证实的PNEN患者9例, 其中男3例, 女6例, 男女之比为1:2; 年龄28~76岁, 平均年龄55岁。

1.2 诊断标准

按照2010年WHO消化系统神经内分泌肿瘤新分类 (第4版)^[2]对本组PNEN进行命名和分级分类。

1.3 术前检查

所有患者均进行CA19-9检测, 1例>37 U/mL, 轻度增高; 本组患者均行B超及CT检查, 2例行MRI检查。影像学提示肿瘤位于胰头部3例, 颈体部1例, 尾部1例, 体尾部3例, 体尾部及肝脏膈面发现结节1例。

1.4 术后处理

术后7 d所有患者均接受生长抑素 (皮下注射, 1次/8 h), 奥美拉唑 (40 mg静推, 1次/d) 治疗, 共3~4 d。

1.5 随访

本组患者随访时间3~24个月不等, 随访项目主要为腹部B超及肿瘤指标。

2 结果

2.1 临床表现

9例患者有不同的临床症状, 胰岛细胞瘤1例 (1/9, 11.1%), 可见明显的低血糖症状, 具体表现为头晕、乏力, 并伴有嗜睡、饥饿感、神志不清。有明确腹痛, 腹部不适主诉4例 (4/9, 44.4%), 腹部包块伴腹胀不适2例 (2/9, 22.2%), 无明显不适主诉2例 (2/9, 22.2%)。

2.2 外科治疗

9例患者均接受外科手术治疗, 其中行肿瘤局部切除1例 (1/9, 11.1%), 胰头局部切除+胰肠引流术1例 (1/9, 11.1%), 行保留脾脏胰体尾部切除术3例 (3/9, 33.3%), 行脾脏部分切除+胰腺体尾部切除术1例 (1/9, 11.1%), 行胰十二指肠切除术1例 (1/9, 11.1%), 胰腺节段切除+胰肠吻合1例 (1/9, 11.1%), 行胰体尾部切除术+肝转移灶切除1例 (1/9, 11.1%)。手术时间为2.5~4 h, 术中出血为50~400 mL, 术中输血1例, 术后胃肠道功能恢复时间3~5 d, 住院时间12~20 d, 术后发生胰瘘1例, 经保守治疗后带管出院, 1个月后拔除引流管, 其他患者无明显并发症发生。

2.3 病理学检查结果

本组9例PNEN均为实性, 直径0.6~4.5 cm, 其中>2 cm者3例, 1~2 cm者2例, <1 cm者2例, 2例呈浸润生长。根据2010年WHO消化系统肿瘤新分类 (第4版)^[2], 9例患者中胰腺神经内分泌瘤 (NET) 8例, G₁级6例 (6/9, 66.7%), G₂级2例 (2/9, 22.2%), 胰腺神经内分泌癌 (NEC) 1例 (1/9, 11.1%); 本组9例患者手术标本免疫组化结果和特殊染色结果如下: 嗜铬粒蛋白 (CgA) 阳性9例, 突触素 (Syn) 阳性8例, 神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 阳性9例, 肌酸激酶 (CK) 阳性8例, 胰岛素 (insulin) 染色阳性1例, 绒毛蛋白 (villin) 染色全阴性 (表1-3)。

表1 9例PNEN临床资料及肿瘤生物学特征

Table 1 Clinical data and biological features of the tumor of the 9 PNEN patients

病例	性别	年龄(岁)	部位	肿块直径(cm)	核分裂象(个/10HP)	Ki-67指数(%)
1	女	63	胰尾	4.5	<2	<2
2	男	73	胰体尾	浸润生长	<2	<2
3	男	67	胰体尾	3.0	1~2	5
4	女	51	胰头	0.8	<2	<2
5	女	42	胰头	浸润生长	5~6	15
6	女	54	胰体尾	1.5	2~3	3
7	男	76	胰体尾肝转移	1.2	>10	>20
8	女	28	胰头	0.6	<2	<2
9	女	40	胰体	3.5	<2	<2

表2 9例PNEN患者手术标本免疫组化和特殊染色结果

Table 2 Results of immunohistochemical and special staining of the surgical specimens from the 9 PNEN patients

病例	Syn	CgA	NSE	CK	insulin	villin
1	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
2	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
3	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
4	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
5	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
6	(+)/(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
7	(+)	(+)	(+)	(+)/(+)	(-)	(-)
8	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
9	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)

表3 9例PNEN患者手术标本组织学分级

Table 3 Histologic classification of surgical specimens from the 9 PNEN patients

1	2	3	4	5	6	7	8	9
G ₁	G ₁	G ₂	G ₁	G ₂	G ₁	NEC	G ₁	G ₁

2.4 随访结果

本组9例患者均获得随访,随访时间为3~24个月,1例患者术后肿瘤腹腔广泛转移,术后1年死亡,1例胰头部胰岛细胞瘤术后胰尾部再发手术,1例患者术后新发糖尿病,其余患者目前均存活,中位随访时间内,诉生活质量较高,无明显不适主诉。

3 讨论

3.1 发病特点

近年来,随着内镜和影像学技术的发展,PNEN的发病率逐年上升,2011年美国发病率达3.65/10万^[3],但是目前国内尚无该病的流行病学报道,间接地反映了我国医生对该病的认识尚有不足,需要我们共同去总结该病的特点,提高诊

治水平。

关于发病的年龄与性别问题,本组资料男女比例为1:2,发病年龄28~76岁,平均年龄55岁,国内学者姜若愚等^[4]报道平均发病年龄48.9岁,男女比例为1:1.38,田瑞清等^[5]报告为平均年龄44岁,男女比例为1.13:1,国外学者Muniraj等^[6]报道PNEN任何年龄段,但好发年龄为40~60岁,Strosberg等^[7]报告就诊时患者的平均年龄为59岁,这些数据与本研究的结果基本一致。

关于发病部位,本组患者胰头3例,胰体部1例,胰尾1例,胰体尾部3例,体尾部并转移至肝脏1例,国内外研究者报告数据均不相一致^[4-8],好发部位尚无定论。

3.2 临床特点

PNEN是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,根据其是否伴有激素相关的临床特征,可将其分为功能性PNEN和无功能性PNEN。功能性PNEN常常有明显的激素相关的特征性临床表现,容易诊断,最常见为胰岛素瘤和胃泌素瘤;非功能性PNEN多数起病隐匿,病程缓慢,临床症状无特异性,常常由体检发现或者肿瘤增大并压迫周围器官出现症状时就诊。本组资料中,1例为典型的胰岛细胞瘤,可见明显的低血糖症状,具体表现为头晕、乏力,并伴随有嗜睡、饥饿感、神志不清,4例有明确腹痛,腹部不适主诉,2例腹部包块伴腹胀不适,2例无明显不适主诉,因此,临床上只要出现低血糖症状等激素相关症状的胰腺肿瘤要高度怀疑有PNEN。

3.3 病理特点

根据2013版中国病理诊断共识意见^[9-11],神经内分泌标记物CgA、Syn为必须检测的项目,NSE列为可选择项目。此外本组资料还进行了CK检查,以及insulin染色和villin染色。本组

资料中CgA的阳性率100%，Syn阳性率88.9%，NSE阳性率100%，CK阳性率88.9%，insulin染色11.1%，villin染色0%，反映了CgA，Syn，NSE，CK均有较高的阳性率，其中CgA比Syn的敏感性高，insulin染色阳性可直接反映出有无胰岛素分泌。NEN依靠增殖活性分级，采用核分裂象和Ki-67阳性指数两项指标，大多数情况下，核分裂象和Ki-67阳性指数呈正相关，少数情况下可能不一致，此时采用分级更高的结果，无论采用哪项指标，都在病理报告中记录具体数值。2010年，WHO新标准^[12]中根据Ki-67将神经内分泌类肿瘤分为3个组织级别，即低级别（G₁，Ki-67<3%），中级别（G₂，Ki-67为3%~20%）和高级别（G₃，Ki-67>20%），新标准不推荐使用NET G₃级别分类，因为NET G₃已属于NEC范畴，而NET被定义为高分化。本组资料中，NET G₁级6例（66.7%），NET G₂级2例（22.2%），NEC 1例（11.1%），反映了PNEN中高分化的轻度异型性的神经内分泌瘤多见。

3.4 治疗

3.4.1 手术治疗 手术仍是治疗PNEN的主要方法。手术方式应根据肿瘤性质、大小、部位、有无周围组织侵犯、有无转移等因素进行选择^[12]。结合本组患者资料，对于体积比较小，直径<1 cm的且远离主胰管的良性PNEN肿瘤，可行局部肿瘤切除术，如若位于胰头部则行胰头局部切除+胰肠吻合，避免损伤较多组织器官，减少术后并发症的发生，耿诚等^[13]提出的胰腺局部良性肿瘤精准切除术有利于术后恢复与本研究基本一致。对于直径1~2 cm PNEN肿瘤行局部扩大或广泛切除，若肿瘤位于胰颈体部，且靠近主胰管，则行胰腺节段切除+胰肠吻合术，这样可以保存胰腺的内外分泌功能及胰腺的功能，避免术后新发糖尿病，陈武强等^[14]也认为对于颈体部的良性肿瘤，节段切除是安全有效的手术方式；若位于胰腺体尾部，行胰腺体尾切除术，可分为保留脾脏和不保留脾脏两种术式；若位于胰头部，肿瘤较大，则可行胰十二指肠切除术；对于有肝转移病灶的患者，首选的治疗方案为原发肿瘤根治切除联合肝转移灶切除术，国内学者石毅等^[15]指出：有肝脏转移灶的患者，如能积极手术并辅以介入治疗仍可使患者获得长期生存，2014年中国胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南^[16]也指出：肝转移灶无法切除情况下，原发病灶切除可能有利于肝转移灶的处理，可以考虑切除

原发灶。对于>2 cm的NEN，在快速病理无法确定其良恶性的情况下，应尽量行相对规范的根治性手术，同时应尽可能多地保留胰腺组织。

3.4.2 非手术治疗 根据2014年中华医学会胰腺病专家组撰写的《胰腺神经内分泌肿瘤诊治专家共识》^[17]，对于无症状且无法手术者，出现疾病明显进展或有症状无法手术者，需经验丰富的医师判断后考虑治疗方式。主要有：靶向治疗、生长抑素类似物治疗、化疗、干扰素治疗。对于临床上有肿瘤负荷的患者推荐使用长效奥曲肽制剂^[18]。

3.4.3 并发症治疗 本组9例PNEN术后均予以生长抑素奥曲肽皮下注射，预防胰瘘发生。

3.5 预后

目前认为，所有的NEN都是具有恶性潜能的肿瘤，应该长期随访^[19]。本组患者均获得随访，术后中位生存期为14个月。PNEN的预后取决于多种因素：肿瘤的原发部位，病理分型、分期、分化程度、细胞增殖指数Ki-67以及患者的发病年龄、身体条件等。据SEER的数据，NEN的5年生存率为27%~43%，良性胰岛素瘤的5年生存率可超过95%^[20]。

综上所述，过去PNEN的低患病率导致临床医生对其认识进展缓慢，误诊率和漏诊率均较高，近年来，随着诊断和治疗水平的提高，尤其是影像学的进展和不同的分子靶向药物在临床治疗上的成功，对PNEN的认识正在不断地加深，但是仍然有很多临床医生认识不足，因此研究PNEN特点以及诊治是每个临床医生刻不容缓的任务，相信将来可以更好地诊断与治疗该疾病，当然这还需要更多的医学工作者继续研究。

参考文献

- [1] 徐建明. 重视对胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的认识[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(2):158-160.
- [2] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. World Health Organization classification of tumors and genetics of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010:13-14.
- [3] Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012, 26(6):691-703.
- [4] 姜若愚, 何向辉, 遂宁, 等. 31例胰腺神经内分泌肿瘤临床诊治分析[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(5):390-391.
- [5] 田瑞清, 侯宝华, 王慧玲, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤49例诊治分析[J]. 广东医学, 2014, 35(3):379-381.

- [6] Muniraj T, Vignesh S, Shetty S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Dis Mon, 2013, 59(1): 5-19.
- [7] Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, et al. Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. Gastrointest Cancer Res, 2008, 2(3):113-125.
- [8] 袁柏思, 魏娟, 王少东, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤: 临床病例回顾性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(4):456-460.
- [9] 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(2013版)[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(10):691-694.
- [10] Oberg K, Akerström G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl5):v223-227.
- [11] Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum[J]. Pancreas, 2010, 39(6):767-774.
- [12] 胡亚, 赵玉沛, 廖泉, 等. 恶性胰腺神经内分泌肿瘤的外科手术选择[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(18):1398-1401.
- [13] 耿诚, 马尚智, 王喜艳, 等. 功能性胰岛细胞瘤的精准切除术[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(3):329-332.
- [14] 陈武强, 顾元龙, 李建平, 等. 胰腺中段切除术的临床应用[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(9):1152-1154.
- [15] 石毅, 孙跃明, 苗毅, 等. 无功能胰腺神经内分泌瘤的诊断与外科治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(10):939-942.
- [16] 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)[J]. 中华外科杂志, 2014, 52(12):888-890.
- [17] 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌学组(筹). 胰腺神经内分泌肿瘤诊治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(9):717-720.
- [18] 柯牧京, 李宜雄. 胰腺神经内分泌肿瘤诊断和治疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(9):1258-1263.
- [19] CSCO神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9):815-832.
- [20] Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas(GEP-NETs): a phase II study[J]. Ann Oncol, 2010, 21(7):787-794.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 蔡大明, 刘弋. 胰腺神经内分泌肿瘤9例临床分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(9):1245-1249. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.008

Cite this article as: CAI DM, LIU Y, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: a clinical analysis of 9 cases[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(9):1245-1249. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.008

本刊 2016 年各期重点内容安排

本刊 2016 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏移植及肝脏外科消融、微创手术

第 2 期 胆管细胞癌基础与临床

第 3 期 胰腺手术的规范化与个体化方案

第 4 期 胃肠道微创手术及新技术

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤基础与临床研究

第 6 期 主动脉瘤与主动脉夹层的外科处理

第 7 期 肝细胞癌基础与临床研究

第 8 期 胆道外科疾病的微创治疗

第 9 期 胰腺肿瘤的基础与临床研究

第 10 期 消化道肿瘤及胃肠外科疾病

第 11 期 乳腺、甲状腺及内分泌外科

第 12 期 血管外科疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部