

胰腺神经内分泌肿瘤的临床特征与预后分析

孙文白,张蓬波,张冲,张易,张秀忠,任泽强

作者单位:徐州医科大学附属医院肿瘤外科,江苏 徐州 221002

通信作者:任泽强,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为胰腺外科,E-mail:rzq0805@189.cn

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(81702435)

摘要:目的 探讨胰腺神经内分泌肿瘤(pNENs)的临床病理特点、诊治及预后相关影响因素。方法 选取徐州医科大学附属医院2011年1月至2017年5月收治的pNENs病人55例,研究病人的一般情况、临床表现、影像学检查、肿瘤大小、手术方式及病理等方面并予以随访,并分析诸因素与预后的关系。结果 55例病人中,男性19例,女性36例,男:女为1:1.9,年龄范围为13~75岁,平均年龄46岁。55例病人中功能性肿瘤26例(47.27%),无功能性肿瘤29例(52.33%),均行手术治疗;根据WHO 2010版分级标准G1、G2、G3级肿瘤分别为38(69.1%)、9(16.36%)、8(14.55%),根据AJCC 8版TNM分期标准I、II、III、IV分别为42(76.36%)、7(12.73%)、1(1.82%)、5(9.1%),其中肝转移4例,腹腔广泛转移1例。49(89.10%)例病人获得随访,随访时间4~75个月,随访病人术后1、3、5年总生存率分别为92.6%、79.6%、75.6%。对影响肿瘤预后的相关因素进行统计学分析,发现TNM分期、手术性质、肿瘤分级、淋巴结及远处转移、血管侵犯与病人的预后相关,其中TNM分期、手术方式为影响病人预后的独立影响因素。结论 pNENs临床表现多样,CT与MRI为主要检查手段,确诊需病理诊断,外科手术为主要治疗手段,根治性手术切除可较好改善病人预后。WHO分级、TNM分期能对病人预后进行积极指导,远处及淋巴结转移、血管侵犯提示预后较差。

关键词:胰腺肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 临床表现; 诊断; 治疗; 预后

Analysis of clinical characteristics and prognosis of pancreatic neuroendocrine neoplasms

SUN Wenbai, ZHANG Pengbo, ZHANG Chong, ZHANG Yi, ZHANG Xiuzhong, REN Zeqiang

Author Affiliation: Department of Tumor Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou

Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics, diagnosis, treatment and prognosis factors of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNENs). **Methods** 55 patients with PNENs in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University between 2011 and 2017 were. The data included age, gender, symptoms, tumor size, pathological grades, TNM staging, treatment and follow up. **Results** The 55 cases were made up of 19 males and 36 females with the age ranging from 13 to 75 years old (mean age 46). Of the 55 PNENs, 29 (52.33%) nonfunctional tumors. According to the tumor grading criteria (WHO, 2010 version), patients with G1, G2 and G3 were 38 (69.1%), 9 (16.36%), 8 (14.55%). According to the tumor staging criteria (AJCC, 2017 version), were 42 (76.36%), 7 (12.73%), 1 (1.82%), 5 (9.1%), respectively 4 cases of liver metastasis and 1 case of extensive abdominal metastasis. 49 (89.1%) patients got followed-up successfully after surgery survival rates in 1, 3 and 5 years are 92.6%, 79.6%, 75.6% respectively. Univariate analysis revealed that factors such as radical operation, lymph node metastasis, distant metastasis, vascular invasion, TNM staging and pathological grading, were associated with prognosis ($P < 0.05$). TNM staging and operation method were proven to be independent risk factors of survival by multivariate analysis. **Conclusion** PNENs have multiple clinical manifestations CT and MRI are main inspection methods definite diagnosis depends on pathology. Surgical operation is the most important therapy, radical operation gave the patient a better prognosis. TNM AJCC Eighth Edition of 2017 and WHO pathological classification in 2010 have good predictive abilities on survival The lymph node metastasis, distant metastasis and vascular invasion are closely related to the prognosis of pNENs.

Key words: Pancreatic neoplasms; Neuroendocrine tumors; Symptoms; Diagnosis; Therapy; Prognosis

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNENs)是一种临床上较为罕见的来源于神经内分泌细胞和肽能神经的胰腺肿瘤,约占全身肿瘤的

1%~2%,占全身内分泌肿瘤的4%~8%^[1-2]。近20年来,随着生活方式的改变,诊断水平的提高,pNENs的发病率显著上升^[3]。由于pNENs的临床表现各异

且发病率低,从而出现误诊误治,延误病情。国内关于 pNENs 的流行病学数据尚不全面,笔者回顾性研究 55 例 pNENs 病人的临床及病理资料,探讨 pNENs 的外科诊疗要点及影响预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集徐州医科大学附属医院 2011 年 1 月至 2017 年 5 月间收治并经病理证实的 55 例 pNENs 病人的临床资料。55 例病人中,男性 19 例,女性 36 例,男女比例为 1:1.9,年龄范围为 13~75 岁,平均年龄 46 岁。大于等于 40 岁的有 39 (70.91%) 例,小于 40 岁的 16 (29.09%) 例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。所有病人或其近亲属均知情同意。

1.2 研究方法 回顾性分析 55 例 pNENs 病人的临床症状、影像学检查、肿瘤大小及部位、TNM 分期、手术方式及病理免疫组化等方面,分析相关因素与预后的关系。

依据 WHO2010 年第 4 版分级标准^[4]及 ACJ18 版(2017)^[5]分期标准,对所有病例进行分级分期。术后通过电话或门诊复诊的方式予以随访,随访时间截至 2017 年 10 月。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 进行统计分析,使用 Kaplan-Meier 法描述生存曲线行生存分析,Log-rank 检验行单因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义的变量行进一步 COX 回归多因素分析,变量筛选采用向后逐步(似然比)法,变量纳入标准为 0.05,剔除标准为 0.1。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现 55 例病人中功能性肿瘤 26 例 (47.27%),无功能性肿瘤 29 例 (52.33%)。功能性肿瘤中胰岛素瘤 22 例 (40.00%),均具有 Whipple 三联征表现,主要表现为大汗心慌(19 例),发作性意识障碍、晕厥(17 例),精神异常(7 例)和四肢抽搐(5 例),发作时测血糖均低于 2.8 mmol/L,空腹胰岛素与血糖之比 > 0.3 ;胃泌素瘤 2 例,首诊原因均为长期上腹部疼痛,服用质子泵抑制剂难以缓解,胃镜示有不同程度的消化道溃疡。血管活性肠肽瘤 2 例,长期严重腹泻为就诊原因。无功能性肿瘤 19 例,多为无特异性的消化道症状,包括腹痛不适(11 例),腹胀恶心(7 例),黄疸(6 例)及腹部肿块(1 例),有 6 例病人通过体检发现,无明显不适。

2.2 影像学检查 术前 19 例行腹部 B 超检查,8 例 (42.11%) 提示胰腺占位,表现为胰腺内实性或囊实性占位,低回声或不均匀回声像。51 例行 CT

检查,44 例 (86.27%) 提示胰腺占位,表现为胰腺内低回声肿块,动脉期不均匀强化病灶,部分囊实性占位。17 例病人行 MRI 检查 (MRCP4 例),14 例 (82.35%) 提示胰腺内占位,大部分肿瘤表现为 T1W1 低信号、T2W1 高或略高信号,强化后表现为动脉期明显强化,部分病人轻度强化或不强化。13 例病人行超声内镜 (EUS),多数病人因肿瘤体积较小,CT/MRI 无法明确或定位不清进而行敏感性较高的 EUS,11 例 (84.62%) 提示胰腺内占位。对于诊断 pNENs,腹部 B 超与 CT、MRI 之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术前经影像学检查明确肿瘤部位,胰头部 20 例,胰颈部 7 例,胰体部 5 例,体尾交界部 3 例,胰尾部 19 例,1 例病人于胰头与胰尾部各有一肿块。

2.3 手术治疗 55 例病人均行手术治疗,根治性手术 51 例,1 例病人于胰头与胰尾部各有一肿块,行全胰切除术;2 例病人有单灶肝脏转移,行原发肿瘤 + 肝转移灶根治性切除,见表 1。姑息性切除 4 例,2 例病人因术中探查发现有多处肝脏转移,1 例病人术中发现腹腔转移,予以切除原发灶解除梗阻压迫等症状;1 例病人肿瘤侵犯肠系膜上动脉,并与小肠无法分离,予以活检并行胆肠吻合。

表 1 51 例 pNENs 根治性手术方式

手术方式	例数
胰十二指肠切除术	9 (包含腹腔镜 3)
胰体尾(胰尾) + 脾切除术	7 (包含腹腔镜 2)
胰体尾(胰尾) + 保脾术	11 (包含腹腔镜 3)
胰腺中段切除术 + 胰肠吻合	5 (包含腹腔镜 1)
肿瘤剜除术	16 (包含腹腔镜 5)
全胰腺切除术	1
胰体尾 + 脾脏切除术 + 肝转移灶切除术	1
胰十二指肠切除术 + 肝转移灶切除	1

2.4 术后病理及免疫组化 55 例肿瘤直径 0.8~8 cm,平均直径 3.34 cm;胰腺高分化神经内分泌肿瘤 (NET) 47 例,胰腺神经内分泌癌 (NEC) 8 例, G1、G2、G3 级肿瘤分别为 38、9、8 例;TNM 分期 IA、IB、II A、II B、III、IV 分别为 18、24、4、3、1、5 例,侵犯血管 7 例,侵犯神经 4 例,淋巴结转移 6 例,肝转移 4 例,腹腔多处转移 1 例。免疫组化中 CgA 阳性率为 78.18% (43/55),其中 NET 阳性率为 80.85% (38/47),NEC 阳性率为 62.50% (5/8),Syn 阳性率为 92.73% (51/55),其中 NET 阳性率为 93.62% (44/47),NEC 阳性率为 87.50% (7/8)。

2.5 随访 至 2017 年 10 月,49 (89.10%) 例病人获得随访,失访 6 例,随访时间 4~75 个月,无瘤生

存 31 例,8 例出现肿瘤复发或进展,死亡 10 例,主要原因均为肿瘤转移扩散,4 例于术后一年内死亡,6 例分别于术后 19、25、28、28、30、41 个月后死亡。随访病人术后 1、3、5 年总生存率分别为 92.6%、79.6%、75.6%;。对相关数据进行单因素分析,显示肿瘤分级、肿瘤分期 TNM、手术方式、远处转移、淋巴结转移等与预后有关(表 2)。不同影响因素作用下的生存曲线见图 1~6。多因素分析结果显示,肿瘤 TNM 分期和手术方式是影响病人预后的独立影响因素($P < 0.05$)(表 3)。

表 2 55 例 pNENs 病人临床病理因素单因素分析

因素	例数	生存率/%		χ^2 值	P 值
		3 年	5 年		
性别				0.002	0.969
男	19	75.8	75.8		
女	36	81.3	76.2		
年龄				0.603	0.740
<60 岁	39	81.6	76.2		
≥60 岁	16	70.9	70.9		
功能				0.579	0.447
有	26	79.8	79.8		
无	29	80.0	66.7		
肿瘤直径				1.189	0.275
<2 cm	20	90.9	77.9		
≥2 cm	35	73.5	73.5		
根治性手术				56.161	<0.001
是	51	86.3	82.0		
否	4	0.0	0.0		
TNM 分期				36.164	<0.001
I	42	96.6	90.5		
II	7	51.4	51.4		
III	1	0.0	0.0		
IV	5	20.0	20.0		
病理分级				20.830	<0.001
G1	38	92.8	92.8		
G2	9	71.4	47.6		
G3	8	33.3	33.3		
远处转移				10.083	0.001
有	5	26.7	26.7		
无	50	84.7	80.2		
淋巴结转移				10.966	0.001
有	6	33.3	33.3		
无	49	82.6	82.6		
血管浸润				6.829	0.009
有	7	42.9	42.9		
无	48	87.2	82.6		

表 3 pNENs 49 例病人临床病理因素分析

变量	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% 置信区间
TNM 分期	0.715	0.299	5.734	0.017	2.044	1.139~3.669
根治性手术	-2.949	1.234	5.708	0.017	0.052	0.005~0.589

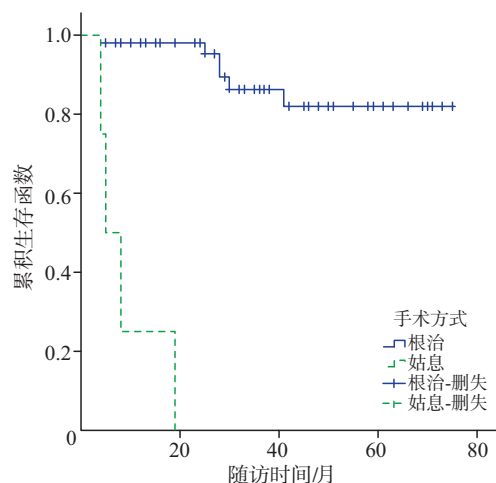


图 1 pNENs 49 例根治或姑息切除的相关生存曲线

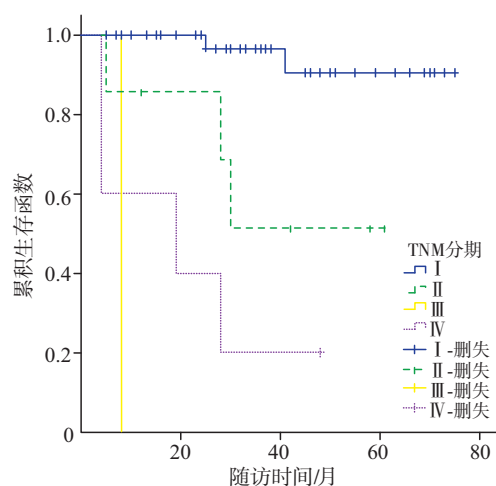


图 2 pNENs 49 例 TNM 分期的相关生存曲线

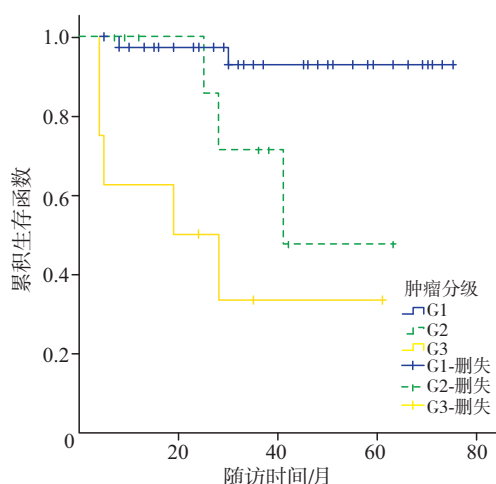


图 3 pNENs 49 例肿瘤分级的相关生存曲线

3 讨论

pNENs 的发病率逐年上升,约为每年 0.32/10 万,约占胃肠胰神经内分泌肿瘤的 30%^[6]。

pNENs 根据肿瘤是否具有内分泌功能,分类为 F-pNENs 和 NF-pNENs, F-pNENs 又主要包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤等。

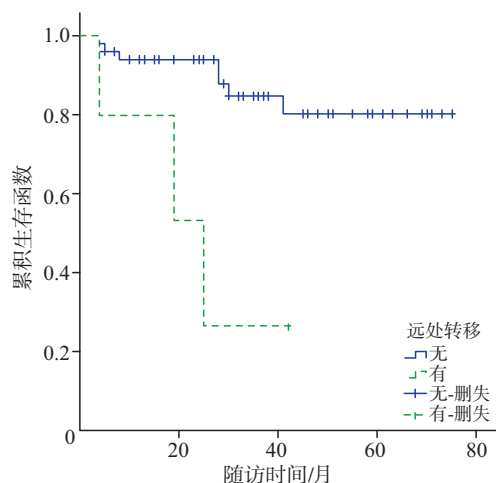


图4 pNENs 49例远处转移的相关生存曲线

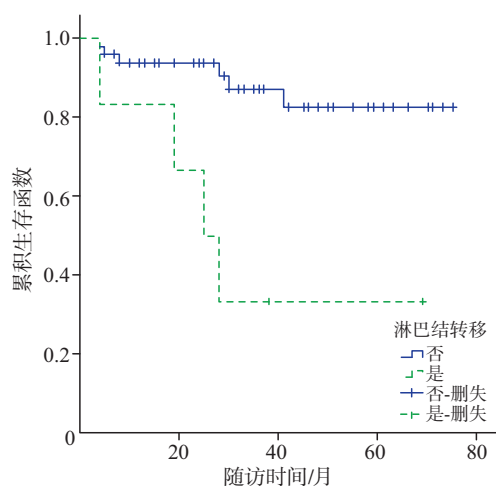


图5 pNENs 49例淋巴结转移的相关生存曲线

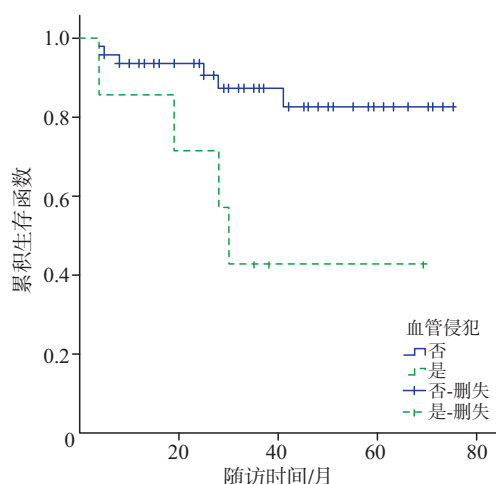


图6 pNENs 49例血管侵犯的相关生存曲线

其中胰岛素瘤最为常见,由于胰岛素不受血糖调节而过度分泌,导致病人出现 Whipple 三联征表现;本研究中 22 例病人最终经病理证实为胰岛素瘤,均有不同程度的 Whipple 三联征表现,部分病人因神经精神症状明显,首诊时被误诊,故应注意到低血糖发作间隙病人可完全正常,怀疑低血糖时应反复检

测血糖并考虑到胰岛素瘤可能性。胃泌素瘤主要表现为胃酸分泌过多所产生的卓艾综合征,引起消化性溃疡、食管返流同时可伴腹泻,后期可因反复的消化道溃疡出现穿孔或狭窄,随着质子泵抑制剂类药物的广泛使用,多数病人症状易被掩盖;本研究中两例病人均有消化道溃疡,服用质子泵抑制剂仍难缓解,进一步查血清胃泌素发现明显升高,予以考虑胃泌素瘤。血管活性肠肽瘤发生率为 1/100 万/年,典型症状为水样腹泻和低钾,本文中 2 例病人腹泻脱水症状典型。无功能性肿瘤占 pNENs 的 45%~60%,在部分文献中可达 90%^[7],因肿瘤多为惰性且生长较为缓慢,导致较晚期才出现如肿瘤占位压迫或转移而导致的腹痛腹胀、梗阻性黄疸和门静脉高压等症状,距肿瘤发生已有平均约 5~7 年时间,多数 NF-pNENs 在诊断时已处在进展期,三成以下病人可接受根治性治疗^[8-9],可考虑与病人病情隐匿、症状不典型从而导致延误治疗有关。随着影像学检查技术的发展,偶然发现的 NF-pNENs 正逐渐增多,本研究中有 6 例病人通过体检发现胰腺占位。

腹部 B 超、CT、MRI 和 EUS 为诊断 pNENs 主要影像学手段。其中 B 超常用于筛查;CT 和增强 CT 为 pNENs 的首选检查,灵敏度较高,MRI 对肝转移灶较 CT 准确率高,CT 与 MRI 联合诊断敏感性可达 75% 以上^[10],同时均能反应肿瘤的位置特点,术前预测分期,对手术治疗有指导性意义^[11]。本研究中 CT 检查阳性率为 86.27%,MRI 检查阳性率为 82.35%,准确率均较高,与 B 超(42.11%)比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。EUS 检出率可达 90%,在明确直径较肿瘤(< 1 cm)及局部淋巴结转移时具有独特诊断优势,同时可在 EUS 引导下穿刺活检术^[12-13];本研究中 3 例直径较小病灶未能在 CT/MRI 下发现,而通过 EUS 明确。生长抑素受体显像特异性及敏感性均较高,且对肝转移灶灵敏度最高,PET-CT 对恶性程度高、代谢旺盛的肿瘤有较好诊断效果。

手术是治疗 pNENs 的主要方式,根治性手术应完整切除原发灶及可能存在的局部转移淋巴结或远处转移,是病人得到治愈的唯一手段^[14]。手术方式根据病灶所处部位、大小、浸润程度、是否存在淋巴或远处转移等所决定。即使病人已明确有发生转移,也应行手术尽量切除病灶,以减轻肿瘤负荷,控制相关症状并提高生存质量。本研究中所有病人均行手术治疗,多因素分析显示手术方式是影响病人预后的独立影响因素,接受根治性手术的病人

预后显著好于姑息性切除的病人。对于胰岛素瘤或小于 2 cm 的无功能性肿瘤,并与主胰管分界清晰时,可行腹腔镜下局部剝除术,可减少对胰腺功能的损伤,利于术后的快速康复;有 7 例病人术前明确定位后,行腹腔镜下肿瘤剝除术均获得较好效果。肝转移是 pNENs 最常见的转移部位,早期除肝转移外无其他转移的肿瘤行减瘤术可能延长病人的生存率^[15]。本研究中 2 例病人存在单灶肝转移,行根治性切除后与姑息切除病人相比,术后平均生存期显著延长(33.5 比 13.5 个月)。本研究中单因素分析显示淋巴结转移影响病人预后,这与 Hashim 等^[14]研究结果相符,但其病人五年生存率较本研究高;术中建议对除 < 2 cm 的胰岛素瘤外,其他肿瘤应行周围淋巴结清扫。无法手术根治性切除的局部晚期及转移性 pNENs 可行生长抑素类似物治疗以延长生存期,包括奥曲肽、兰瑞肽和帕瑞肽,DCR 可达 50%~60%^[16]。根治性手术治疗后病理报告为 G3 级病人,可按照导管腺癌的治疗原则给予全身辅助治疗和(或)局部治疗^[17]。

2010 年《消化系统肿瘤 WHO 分类》对根据核分裂像数和(或)Ki-67 标记率对 pNENs 进行分级。本研究中以 G1 级肿瘤为主,共 38 例(69.1%),可能与 G1 级肿瘤发展缓慢,侵袭程度低有关,G3 级为 8 例(14.55%);G1、G2、G3 级肿瘤术后五年生存率为 92.8%、47.6%、33.3%,单因分析差异有统计学意义($P < 0.05$)。AJCC(2017)根据肿瘤大小、侵犯范围 and 有无转移等进行分期,本研究中以 I 期(76.36%)最多见,I、II、III、IV 期的 5 年总生存率为 90.5%、51.4%、0%(仅 1 例,存在偏倚)、20%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示 TNM 分期为影响预后的独立影响因素($P < 0.05$),所以对于该疾病应提高意识,争取做到早期诊断,并及时予以治疗。

综上所述,pNENs 临床表现各异,易误诊漏诊;根治性手术切除可较好改善病人预后;通过 TNM 分期和 WHO 分级,并结合淋巴结及远处转移、血管侵犯等因素可对疾病预后进行指导。

参考文献

- [1] YAO JC, HASSAN M, PHAN A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [2] TSAI HJ, WU CC, TSAI CR, et al. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan; a nation-wide cancer registry-based study[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62487. DOI: 10.1371/journal.pone.0062487.
- [3] LAWRENCE B, GUSTAFSSON BI, CHAN A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(1): 1-18.
- [4] BOSMAN FT, CARNEIRO F, HRUBAN RH, et al. WHO classification of tumors of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010.
- [5] BERGSLAND EK, WOLTERING EA, RINDI G, et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. American Joint Committee on Cancer 2017[M]. In: Amin M. B. et al (eds) AJCC Cancer Staging Manual. Eight Edition. Springer 2017: 407-419.
- [6] KOS-KUDIA B, ROSIEK V, BOROWSKA M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)[J]. Endokrynologia Polska, 2017, 68(2): 169-197.
- [7] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumor, (V. 3. 2017)[DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [8] YAO JC, HASSAN M, PHAN A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [9] KALTSAS G A, BESSER G M, GROSSMAN A B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours[J]. Endocr Rev, 2004, 25(3): 458-511.
- [10] AYTAC E, OZDEMIR Y, OZUNER G, et al. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal[J]. J Visc Surg, 2014, 151(1): 3-7.
- [11] MANFREDI R, BONATTI M, MANTOVANI W, et al. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behaviour[J]. Eur Radiol, 2013, 23(11): 3029-3039.
- [12] XU MM, SETHI A. Diagnosing biliary malignancy[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2015, 25(4): 677-690.
- [13] AMIN S, DIMAIO CJ, KIM MK. Advanced EUS imaging for early detection of pancreatic cancer[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2013, 23(3): 607-623.
- [14] HASHIM YM, TRINKAUS KM, LINEHAN DC, et al. Regional lymphadenectomy indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs)[J]. Ann Surg, 2014, 259(2): 197-203.
- [15] BACCHETTI S, PASQUAL EM, BERTOZZI S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies[J]. Gland Surg, 2014, 3(4): 243-251.
- [16] IGARASHI H, HIJIOKA M, LEE L, et al. Biotherapy of pancreatic neuroendocrine tumors using somatostatin analogs[J]. Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(8): 618-622.
- [17] 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]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(12): 841-844.

(收稿日期: 2017-11-26, 修回日期: 2018-01-12)