



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.002

· 综述与讲座 ·

胰腺神经内分泌肿瘤诊治进展

徐天铭 李景南

【摘要】 胰腺神经内分泌肿瘤(pNEN)是一种较为罕见的胰腺肿瘤,多为散发病例,约10%具有遗传倾向。据其是否分泌功能性激素,可分为功能性和非功能性。pNEN 药物治疗可分为控制激素相关临床症状和控制肿瘤生长两类。手术是重要治疗手段之一,此外还可考虑射频消融、放射性核素治疗等方法。因pNEN 诊治过程涉及多个科室,推荐多学科诊疗综合评估制定诊治方案。

【关键词】 胰腺; 神经内分泌肿瘤; 诊治

【中图分类号】 R735.9

【文献标识码】 A

神经内分泌肿瘤(NEN)是一类起源于干细胞且表达神经内分泌标志物,并能产生分泌颗粒的肿瘤,部分NEN可分泌异位激素。近几十年来随着人们对疾病认识程度的提高,胰腺NEN(pNEN)发病率呈上升趋势。截至2022年,美国国家癌症研究所SEER数据库中pNEN发病率约1.0/10万人^[1]。然而不同地区间pNEN发病率存在差异,亚洲人群中发病率约0.11~2.20/10万人^[2]。pNEN起病隐匿,生物学特性具有高度异质性,且可能随着疾病进展发生变化。

一、临床表现

根据肿瘤是否分泌多肽类激素和(或)生物活性胺,pNEN分为无功能性和功能性两类,其中功能性pNEN约占34%。根据肿瘤遗传特质,还可分为散发性和遗传性两类,其中遗传性pNEN约占10%^[3]。

1. 无功能性pNEN:临床上多无特征性临床表现,部分患者为体检时偶然发现。若肿瘤生长压迫周围器官可能会导致腹痛、腹胀、黄疸、胰腺炎、胆管炎、消化道梗阻、消化道出血等症状。胰尾部NEN若压迫脾静脉,引起静脉回流受阻,可继发区域性门脉高压。

2. 功能性pNEN:可分泌具有不同生理功能的激素,除非特异性临床表现外,临床可表现为激素相关临床症状(表1)^[4]。部分pNEN可同时或先后分泌多种激素,从而导致更加复杂的临床表现。

3. 遗传性pNEN:多发性内分泌腺瘤病1型及4型、

希佩尔-林道综合征、1型多发性神经纤维瘤病、结节硬化症等也可伴发pNEN,上述遗传综合征均为常染色体显性遗传,具有家族聚集倾向。若怀疑合并遗传性pNEN,建议进一步筛查相关突变基因(如MEN1、CDKN1B、VHL、NF1、TSC2等),必要时进行遗传咨询。

二、辅助检查

1. 实验室检查:血清嗜铬粒蛋白A(CgA)是pNEN常用的肿瘤标志物,可协助诊断、评估瘤负荷和疗效。约30%~50%患者合并神经元特异性烯醇化酶(NSE)升高,该指标明显升高多提示神经内分泌癌。功能性胃肠胰NEN(GEP-NEN)分泌特定激素,如胃泌素、胰岛素等。临床怀疑功能性NEN,可通过检测相应功能性激素协助诊断,如胰岛素瘤、胃泌素、胰高血糖素、24小时尿5-羟吲哚乙酸等。约10%胰岛素瘤患者胰岛素维持在正常水平,因此单纯通过胰岛素水平不能除外胰岛素瘤。若胰岛素/血糖>0.4且合并典型临床表现,高度提示胰岛素瘤^[5]。外周血中胃泌素主要由胃泌素-34和胃泌素-17构成。胃泌素瘤、胃体萎缩导致壁细胞减少引起的低胃酸及长期服用抑酸药等导致的高胃泌素血症以胃泌素-34升高为主,因此针对功能性pNEN应检测胃泌素-34,不能用评价萎缩性胃炎及早期胃癌的胃泌素-17代替^[6]。

2. 影像学检查:影像评估方面,CT和MRI是pNEN定位诊断和临床分期的常规影像学评估手段。增强CT对pNEN原发灶诊断敏感度约80%左右,灌注CT+常规CT检查对胰岛素瘤诊断的敏感度和特异度均接近95%^[7]。MRI在肝转移灶和较小胰腺病变的检出方面更有优势。超声内镜能细致观察胰腺及其周围结构,特别是在微小病灶(直径2~5mm)检出方面优于CT及MRI,对pNEN诊断敏感度为86%~89%^[8]。

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUM-CH-B-022)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院消化内科
中国医学科学院肠道微生态与临床转化重点实验室

通讯作者:李景南, E-mail: lijn2008@126.com

表 1 功能性 pNEN 的临床特异性综合征

肿瘤类型	分泌激素	年发病率 (/10 万人)	肿瘤部位	主要临床症状
胰岛素瘤	胰岛素	1 ~ 32	胰腺(>99%)	Whipple 三联征,心悸、出汗、肢体震颤或易激惹等低血糖症状
胃泌素瘤	胃泌素	0.5 ~ 21.5	十二指肠(70%)、胰腺(25%)、其他部位(5%)	腹痛(79% ~ 100%)、腹泻(30% ~ 75%)、食道症状(31% ~ 56%)
血管活性肠肽瘤	血管活性肠肽	0.05 ~ 0.20	胰腺(90% ,成人),其他(10% ,神经、肾上腺、神经节)	腹泻(90% ~ 100%)、低钾血症(80% ~ 100%)、脱水
胰高血糖素瘤	胰高血糖素	0.01 ~ 0.10	胰腺(100%)	皮疹(67% ~ 90%)、糖耐量异常(38% ~ 87%)、体重下降(66% ~ 96%)
生长抑素瘤	生长抑素	罕见	胰腺(55%)、十二指肠/空肠(44%)	糖尿病(63% ~ 90%)、胆石症(65% ~ 90%)、腹泻(35% ~ 90%)
促肾上腺皮质激素(ACTH)瘤	ACTH	罕见	胰腺(占异位 Cushing 综合征的 4% ~ 16%)	Cushing 综合征
生长激素(GH)瘤	GH	未知	胰腺(30%)、肺(54%)、空肠(7%)、其他(13%)	肢端肥大症(100%)

此外,超声内镜可通过细针穿刺活检获取组织病理标本,有助于 pNEN 的定性和定位诊断。细针穿刺与手术切除获得的 pNEN 标本,应同时满足细胞学及组织病理学一致率为 78.2%,其中直径 < 2 cm 病灶一致率高达 88.9%^[9]。⁶⁸Ga-生长抑素类似物(SSA)和⁶⁸Ga 标记胰高血糖素样肽-1 类似物(如艾塞纳肽等)放射性核素显像检查可进一步提高 pNEN 诊断敏感度。

3. 病理学检查:病理诊断是 pNEN 诊断的金标准。推荐采用 WHO 2019 年发布标准对 GEP-NEN 进行分类和分级(表 2)。诊断 pNEN 必做的免疫组织化学项目包括突触素、CgA 等。胰岛素瘤相关蛋白 1 在 88% 的 NEN 中表达,还可用于鉴别神经内分泌瘤和其他分化差的肿瘤,推荐作为 pNEN 诊断指标。其他选做的免疫组织化学项目包括生长抑素受体 2 型(SSTR2)、TP53、RB1、DAXX、ATRX 等。对于功能性 pNEN 推荐采用特定激素(如胰岛素、胃泌素、生长抑素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素等)免疫组织化学检测^[10]。

表 2 GEP-NEN 的分类和分级标准

分类/分级	分化	核分裂计数 (个/10 HPF) ^a	Ki-67 指数 (%) ^b
神经内分泌瘤(NET)			
G1	良好	< 2	< 3
G2	良好	2 ~ 20	3 ~ 20
G3	良好	> 20	> 20
神经内分泌癌(NEC)			
大细胞	差	> 20	> 20
小细胞	差	> 20	> 20
混合性神经内分泌-非神经 内分泌肿瘤(MiNEN) ^c	差/良好	不一	不一

注:a:10HPF=2 mm²,HPF 通常指物镜 40 倍放大倍数、单个视野直径 0.5 mm 的放大条件(单个视野面积为 0.196 mm²);核分裂计数通过评价 50 个上述视野后得到;b:使用 MIB1 抗体,在热点区域计数至少 500 个细胞后获得;最终分级为两种增殖指标所对应分级中的较高者;c:指同一肿瘤内含有神经内分泌和非神经内分泌成分,每种成分在形态上和免疫组化上可识别,两种成分中的任何一种所占比例至少 ≥ 30%;多数 MiNEN 中两种成分均为低分化,但也可能为高分化,需要在适用情况下分别进行分级,NEN 成分的分级标准与其他 NEN 一致

4. TNM 分期:目前主要有两类 pNEN 的 TNM 分期系统,分别为美国癌症联合委员会(AJCC)及欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)分期(表 3)。在第 7 版 AJCC 指南中,将 pNEN 从胰腺肿瘤中独立出来进行 TNM 分期,但研究发现根据此版分期,Ⅱ期和Ⅲ期患者生存率方面并无明显差异^[11]。所以第 8 版 AJCC 参考 ENETS 的 TNM 分期进行改良,以期更好地反映 pNEN 生物学行为和预后。但第 8 版 AJCC 和 ENETS 分期仍有争议,如Ⅰ期和ⅡA 期生存率相似,ⅢB 期死亡相对风险比低于ⅢA 期,在此基础上推出改良 ENETS 分期(mENETS)^[12],见表 4。

表 3 AJCC 第 8 版/ENETS pNEN TNM 分期标准

分期	特征
T 分期	
T1	局限于胰腺内,且最大直径 < 2 cm
T2	局限于胰腺内,且最大直径 2 ~ 4 cm
T3	局限于胰腺内,且最大直径 > 4 cm;或侵犯十二指肠/胆管
T4	侵犯邻近器官或大血管壁
N 分期	
N0	无区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移
M 分期	
M0	无远处转移
M1	有远处转移
M1a	仅存在肝脏转移
M1b	存在至少 1 个肝脏外器官转移
M1c	同时存在肝脏和肝脏外器官转移

表 4 mENETS 综合分期标准

分期	AJCC 第 8 版/ENETS			mENETS		
IA	T1	N0	M0	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0	T2	N0	M0
Ⅱ A	T3	N0	M0	T3	N0	M0
Ⅱ B	T4	N0	M0	T1 ~ 3	N1	M0
Ⅲ	任何 T	N1	M0	T4	任何 N	M0
Ⅳ	任何 T	任何 N	M1	任何 T	任何 N	M1

三、治疗

手术切除是 pNEN 的重要治疗手段。对于局部可切除 pNEN 一般首选手术切除。若 pNEN 伴发远处转移,当原发灶及转移灶均可切除时,争取根治性手术;当原发灶可切除但转移灶切除难度大或不能切除时,可充分评估后决定是否行减瘤手术;当原发灶不能切除时,可选择新型辅助治疗和转化治疗争取手术机会。胰腺神经内分泌癌手术方式的制定建议参考胰腺癌手术标准。除手术外,若为功能性 pNEN,临床按需选用 SSA(如奥曲肽、兰瑞肽等)、干扰素、二氮嗪、质子泵抑制剂等协助控制症状。对于合并手术危险因素或进展期肿瘤无法切除,SSA、化疗、靶向治疗药物(如依维莫司、舒尼替尼等)、免疫检查点抑制剂(如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)甚至放射性核素治疗均是控制肿瘤生长的方法。肝脏是 pNEN 最常见的远处转移器官,肝转移瘤局部治疗方案包括射频消融和经动脉途径治疗,后者包括肝动脉栓塞、肝动脉化疗栓塞和肝动脉放射性微球栓塞^[13-15]。

多肽受体放射性核素治疗(PRRT)是将放射性核素标记在肿瘤靶向多肽上,通过多肽与瘤细胞膜上受体结合并进入细胞内,发挥放射性核素射线局部照射能力最终杀伤肿瘤,其中¹⁷⁷Lu-DOTATATE 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床。2020 年一项回顾性研究共纳入 114 例 G2 期转移性 pNEN 患者,这些患者接受了 234 项治疗(105 项化疗、82 项分子靶向治疗、47 项 PRRT),其中接受 PRRT 患者总生存期明显优于未接受 PRRT 患者(中位数 84 个月比 56 个月, $HR=0.55$,95% CI 0.31~0.98, $P=0.04$)^[16]。此外也有在转移性 pNEN 患者中应用 PRRT 的个案报道,均收到不错的治疗效果^[17-18]。但目前国内仅个别单位进行小规模 PRRT 临床研究,具体获益及相关治疗风险需要进一步研究探索。

四、预后

pNEN 患者预后与肿瘤的分类、分级、分期相关,早期、中期和存在转移灶的 pNEN 5 年生存率分别为 83%、67% 和 28%^[1]。手术治疗可改善患者预后,无功能性 pNEN 的术后 5 年生存率为 65%~86%,局限性胃泌素瘤患者 10 年生存率超过 90%。由于 pNEN 的生物学特性可能随着疾病的进展而发生改变,具有恶变风险,因此推荐患者进行规律随访。对于接受根治性手术治疗的 pNEN 患者,术后应每 6~12 个月随访 1 次;对未行手术治疗的低危 pNEN 患者,第 1 年应每 3 个月随访 1 次,并行常规血清学及影像学检查;若

患者病情稳定,之后 3 年应每 6 个月随访 1 次,直至每 12 个月随访 1 次。对于接受姑息或减瘤手术,及未接受手术治疗的局部进展期和转移性 pNEN 患者,应每 3~6 个月随访 1 次。

NEN 的高度异质性决定了临床表现缺乏特异性,胰腺作为功能性 NEN 最常见的发病部位,早期识别相关的临床表现是及时诊断的决定因素,影像、治疗方面目前有较多研究进展。综上,提高对本病的认识将有助于早期诊断、规范治疗、改善预后。

参 考 文 献

- [1] Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, 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.
- [2] Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(4): 43.
- [3] Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(1): 58-64.
- [4] 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.
- [5] Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(6): 737-753.
- [6] Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, et al. The biology of cholecystikinin and gastrin peptides[J]. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7(12): 1154-1165.
- [7] Zhu L, Xue H, Sun H, et al. Insulinoma Detection With MDCT: Is There a Role for Whole-Pancreas Perfusion? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(2): 306-314.
- [8] Chen Y, Huang F, Fan Y, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for detecting pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 363(6): 511-518.
- [9] 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. [online ahead of print]
- [10] 中华医学会病理学分会消化疾病学组, 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)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(1): 14-20.
- [11] Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(10): 764-777.
- [12] Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(19): 2305-2322.
- [13] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(6): 545-580.
- [14] 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(2020·广州)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(2): 76-87.
- [15] 吴文铭, 陈洁, 赵玉沛. 《中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)》解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(6): 653-656, 667.
- [16] Hayes AR, Mak IYF, Evans N, et al. Understanding the Treatment Algorithm of Patients with Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single-Institution Retrospective Analysis Comparing Outcomes of Chemotherapy, Molecular Targeted Therapy, and Peptide Receptor Radionuclide Therapy in 255 Patients[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(9): 863-875.
- [17] Kumar A, Tanwar S, Gupta S, et al. Advanced metastatic pancreatic neuroendocrine tumor treated successfully with peptide receptor radionuclide therapy: a case report[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2022, 3(3): 392-397.
- [18] Weich A, Serfling SE, Yi H, et al. Complete Remission Upon Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a G2 Pancreatic Neuroendocrine Tumor[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(4): 335-336.

(收稿日期:2023-07-15)

(本文编辑:高婷)