

· 论著 ·

286 例功能性胰腺神经内分泌肿瘤的临床特点及治疗:一项单中心回顾性研究

李浩明^{1,2} 曲玉清^{1,3} 王先令¹ 郭清华¹ 陈予龙¹ 裴育¹ 杜锦¹ 闫文华¹ 臧丽¹
谷伟军¹ 窦京涛¹ 巴建明¹ 吕朝晖¹ 母义明¹

¹中国人民解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100089; ²河北省涉县医院内分泌科,邯郸 056400; ³烟台毓璜顶医院内分泌科 264000

通信作者:王先令,Email:wangxianling1972@sohu.com

李浩明和曲玉清为共同第一作者

【摘要】 目的 总结了较大样本功能性胰腺神经内分泌肿瘤(PanNENs)的临床特点及诊疗经过。**方法** 回顾性分析2000年1月至2020年7月中国人民解放军总医院第一医学中心经病理诊断确诊的功能性PanNENs患者的临床资料、相关激素检查、影像学检查及病理结果。**结果** 本研究共纳入286例患者(男性103例,女性183例),平均年龄为(45.55±15.23)岁,平均病程为24(12,60)个月。286例患者中,最常见罹患的是胰岛素瘤(266/286),其次是胰高血糖素瘤(10/286)、生长抑素瘤(3/286)、异位分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)的肿瘤(3/286)、胃泌素瘤(2/286)和血管活性肠肽(VIP)瘤(2/286)。胰岛素瘤患者中,9例为多发性内分泌腺瘤病1型(MEN1)患者。肿瘤定位明确且局限的280例患者接受手术治疗。5例远处转移或者术后复发者同时接受介入治疗或药物化疗,经治疗后激素增多的症状得到明显缓解。术后肿瘤病理分级,神经内分泌肿瘤(NET)G1占41.95%、NET G2占54.90%、NET G3占3.15%、神经内分泌癌(NEC)占0%。**结论** 多学科协作并进行系统的内分泌评估和精确定位肿瘤,精准施治,对改善功能性PanNENs患者的预后十分重要。

【关键词】 神经内分泌肿瘤;胰腺;胰岛素瘤;多发性内分泌腺瘤病

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2011-5001-06)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200729-07073

Clinical characteristics and management of 286 patients with functional pancreatic neuroendocrine neoplasms: a single institution retrospective study

Li Haoming^{1,2}, Qu Yuqing^{1,3}, Wang Xianling¹, Guo Qinghua¹, Chen Yulong¹, Pei Yu¹, Du Jin¹, Yan Wenhua¹, Zang Li¹, Gu Weijun¹, Dou Jingtao¹, Ba Jianming¹, Lyu Zhaohui¹, Mu Yiming¹. ¹Department of Endocrinology, The First Clinical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Endocrinology, Shexian Hospital, Handan 056400, China; ³Department of Endocrinology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China

Corresponding author: Wang Xianling, Email:wangxianling1972@sohu.com

Li Haoming and Qu Yuqing are co-first authors

【Abstract】 Objective To summarize the clinical characteristics and management of functional pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) in a large Chinese cohort. **Methods** Retrospective review was performed in patients with a definite diagnosis of functional PanNENs administrated in the First Clinical Center of Chinese PLA Hospital between January 2000 and July 2020. The clinical data, related hormone examinations, imaging examinations and pathological findings were extracted from their medical records and analyzed. **Results** A total of 286 patients (male 103, female 183) aged (45.55±15.23) years were diagnosed to have definite functional PanNENs, with a duration of 24(12,60) months. The most frequent functional PanNENs was insulinoma (266/286), followed by glucagonoma (10/286), somatostatinoma (3/286), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) producing-tumor (3/286), gastrinomas (2/286) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) tumor (2/286). Nine patients were diagnosed to have multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in which all the associated functional PanNENs were insulinomas. Two hun-

dred and eighty patients with tumor localized in pancreas or with limited metastasis underwent surgery. The symptoms associated with hormonal over-secretion relieved significantly after surgery. Five patients with unresectable or recurrent metastases after surgery underwent systemic chemotherapy or other targeted therapies. With these various therapies, the symptoms also partially relieved. According to findings in pathological and immunochemical examination, all the functional PanNENs were categorized to neuroendocrine tumors (NET) G1 (41.95%), NET G2 (54.90%), NET G3 (3.15%), and neuroendocrine carcinoma (NEC) (0%).

Conclusion Multidisciplinary collaboration is essential for precise diagnosis and tumor localization, as well as successful surgery or other targeted therapies, to improve the prognosis of patients suffered from these disorders.

【Keywords】 Neuroendocrine neoplasms; Pancreas; Insulinoma; Multiple endocrine neoplasia type 1

Fund program: Special Research Program of Capital Healthcare (2011-5001-06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200729-07073

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasms, PanNENs) 根据是否具有分泌功能分为功能性 PanNENs 和无功能性 PanNENs。功能性 PanNENs 中最常见的是胰岛素瘤, 其次为胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、胃泌素瘤及血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 瘤。此外, 一些肿瘤甚至可以异位分泌促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)/促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 等导致异位激素分泌综合征^[1]。

功能性 PanNENs 发病率低, 但临床表现异质性强且复杂多变。在既往的文献报道中, 该疾病的误诊率和漏诊率很高。对内分泌医师来说, 及早识别该类疾病并正确施治非常重要^[2]。本研究分析了近 20 年就诊于中国人民解放军总医院第一医学中心的 286 例患者病例资料, 总结了该病的临床特点及诊治经验。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2000 年 1 月至 2020 年 7 月在中国人民解放军总医院第一医学中心住院经过手术或者活检病理确诊的 286 例功能性 PanNENs 患者的临床资料。

1.2 方法 收集所有患者的如下资料: (1) 一般情况, 包括性别、年龄、家族史、临床表现。(2) 不同影像学定位资料, 无创性检查包括胰腺彩超、腹部增强计算机断层扫描 (CT)、腹部增强磁共振成像 (MRI)、¹⁸氟标记的脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像 (¹⁸F-FDG PET-CT) 和 ⁶⁸镓标记生长抑素类似物的 PET-CT (⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT); 有创性检查包括胰腺十二指肠上动脉数字减影血管造影 (DSA)、内镜超声 (EUS) 和术中超声 (IOUS)。(3) 肿瘤的特点, 包括数目、大小、位置和转移情况。

(4) 治疗, 包括手术、化疗、生长抑素类似物、介入治疗。(5) 病理及免疫组化。

1.3 纳入标准 功能性 PanNENs 的诊断: (1) 激素自主性分泌增多的临床表现, 如胰岛素瘤的反复低血糖、胃泌素瘤的反复消化性溃疡、胰高血糖素瘤的坏死松解性游走性红斑 (necrolytic migratory erythema, NME)、VIP 瘤的水样泻等。(2) 激素分泌增多的实验室证据, 例如在未应用外源性胰岛素和胰岛素促泌剂的前提下, 当空腹血糖 ≤ 3.0 mmol/L 时血清胰岛素仍持续 ≥ 3 mIU/L 为胰岛素自主高分泌。血浆 ACTH 持续显著升高导致异位 ACTH 综合征, 肿瘤切除后血 ACTH 水平显著下降, 异位 ACTH 综合征临床表现部分缓解。(3) 活检或者手术病理证据证实 (相应激素免疫组化染色阳性)。

1.3.1 神经内分泌肿瘤分级及分类 根据 2018 国际癌症研究机构 (IARC)/世界卫生组织 (WHO) 胰腺神经内分泌肿瘤分类框架共识进行分级, 神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NENs) 分为高、中分化神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumors, NET) 和低分化神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)^[3]。

1.3.2 多发性内分泌腺瘤病 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1) 的诊断标准 符合以下 3 项中的一项即可诊断: (1) 同一个体患有 2 个或以上的相关性肿瘤。(2) 家族史: 直系亲属中确诊为 MEN1 患者。(3) 检测到抑癌基因 *menin* 突变^[4]。

1.3.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差表示。非正态分布的定量资料以中位数 (M) 或四分位距 (P_{25}, P_{75}) 表示。

2 结果

2.1 基线资料 286 例确诊的功能性 PanNENs 患

者,其中男性 103 例,女性 183 例,平均年龄为 (45.55 ± 15.23) 岁。胰岛素瘤为最常见的功能性 PanNETs,共 266 例患者,其次为胰高血糖素瘤患者 10 例,生长抑素瘤患者 3 例,异位分泌 ACTH 的肿瘤

患者 3 例,胃泌素瘤患者 2 例,VIP 瘤患者 2 例。9 例患者确诊 MEN1,功能性 PanNETs 均为胰岛素瘤。NET G1 41.95%、NET G2 54.90%、NET G3 3.15%、NEC 0%,详见表 1。

表 1 功能性 PanNETs 的基本情况

肿瘤类型	性别 (男/女)	年龄(岁)	病程 (月)	直径(cm)						分级			数目		遗传性	
				单发			多发			NET G1	NET G2	NET G3	单发	多发	散发	MEN-1
				<1 cm	1~2 cm	>2 cm	<1 cm	1~2 cm	>2 cm							
总数	103/183	45.55 ± 15.23	24(12,60)	25	179	64	5	9	4	120	157	9	268	18	277	9
胰岛素瘤	95/171	45.55 ± 15.25	24(12,60)	22	178	50	4	9	3	113	145	8	250	16	257	9
胰高血糖素瘤	4/6	51.20 ± 13.58	2(1,20.5)	3		7				3	7		10	0	10	0
生长抑素瘤	1/2	26,52,67 ^a	0.3,1,1 ^a		1	1			1	3			2	1	3	0
分泌 ACTH 肿瘤	2/1	16,31,36 ^a	1,1,24 ^a			2	1				2	1	2	1	3	0
胃泌素瘤	0/2	39,53 ^a	0.5,24 ^a			2				1	1		2	0	2	0
VIP 瘤	1/1	35,42 ^a	12,12 ^a			2					2		2	0	2	0

注:pNETs:胰腺内分泌肿瘤;NET:神经内分泌瘤;MEN1:多发性内分泌腺瘤病-1;ACTH:促肾上腺皮质激素;VIP:血管活性肠肽;^a:因为例数极少,年龄和病程均用具体值表示

2.2 胰岛素瘤 266 例胰岛素瘤患者中,250 例为单发肿瘤,16 例为多发肿瘤。其中 9 例为 MEN1。患者发生低血糖时的平均血糖为 (1.89 ± 0.59) mmol/L(正常范围 3.4~6.1 mmol/L),血浆胰岛素浓度 25.7(17.10,55.95) mIU/L(正常范围 2.6~24.9 mIU/L),胰岛素释放指数 0.93(0.56,1.45) mIU/L[正常范围 <0.3 mIU/L]。部分患者低血糖

表现类似癫痫发作,其中 44 例患者(16.48%)曾被误诊为癫痫并给予抗癫痫药物(AEDs)治疗,误治时间为 1~10 年。

在肿瘤定位方面,应用了多种无创性和有创性检查。各种检查措施在临床上开展的时间先后不一,且患者因经济原因接受的检查方法不同,在检查率和阳性率方面也存在很大差别,见表 2。

表 2 各种定位检查方法的检查率及阳性率

检查项目	检查率	阳性率
腹部增强 CT	80.5% (214/266)	76.2% (163/214)
腹部超声	66.2% (176/266)	27.3% (48/176)
DSA	57.9% (154/266)	83.8% (129/154)
腹部增强 MRI	53.0% (141/266)	92.9% (131/141)
超声内镜	52.3% (139/266)	96.4% (134/139)
超声造影	46.6% (124/266)	87.1% (108/124)
¹⁸ F-FDG PET/CT	4.5% (12/266)	83.3% (10/12)
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE PET/CT	1.5% (4/266)	75.0% (3/4)

注:CT:计算机断层摄影;DSA:数字减影血管造影;MRI:磁共振成像;¹⁸F-FDG PET/CT:¹⁸氟标记的脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像;⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT:⁶⁸镓标记生长抑素类似物的正电子发射计算机断层显像

在治疗方面,263 例患者接受了外科手术切除治疗,术后病理显示 247 例为单发肿瘤,16 例为多发肿瘤。所有手术患者中有 258 例患者经过一次手术切除后低血糖症状完全缓解,2 例患者经过两次手术后症状缓解,3 例患者第一次手术未探查肿瘤,经过 1~3 年再次手术后症状得以缓解。经治疗成功的患者中有 9 例患者术后复发,复发时间最短为术后 1 年,最长术后 21 年。3 例无手术机会者中有 2 例发现时即合并肝转移,分别给予二氮嗪对症治疗或肝动脉化疗栓塞术联合胰十二指肠动脉灌注

化疗术,另外 1 例患者因肿瘤与胰腺分界不清而未切除。

2.3 胃泌素瘤 3 例胃泌素瘤患者均有反复胃溃疡或者十二指肠溃疡病史,长期应用抑酸药物治疗。3 例患者入院后,由于无法检测胃泌素,根据患者的临床表现高度怀疑胃泌素瘤,并进行了多种影像学定位检查,最终在胰腺定位发现肿瘤。2 例患者均行手术切除治疗,且术后病理支持胃泌素瘤的诊断。在随访过程中,2 例患者未再发生消化性溃疡。另外 1 例患者拒绝行穿刺活检和手术治疗,无法取得

病理结果,因此未被纳入本文。

2.4 胰高血糖素瘤 10 例患者确诊为单发胰高血糖素瘤。3 例患者初发症状为 NME,其中 2 例合并糖尿病 (diabetes mellitus, DM),1 例合并胆结石。2 例患者在诊断胰高血糖素瘤时伴有轻微的 DM。5 例患者初始表现为腹痛或胰腺占位。7 例患者行手术治疗,其中 4 例患者合并肝脏、结肠或网膜的转移。未手术的 3 例患者中有 2 例合并肝转移,其中 1 例患者行超声引导下胰腺微波消融治疗。

2.5 生长抑素瘤 3 例生长抑素瘤中,2 例合并 DM,1 例合并胆石病。3 例均行手术切除治疗。

2.6 VIP 瘤 2 例患者临床表现为周期性腹泻 1 年。入院后影像学定位检查发现胰腺占位病变,临床诊断为 VIP 瘤。2 例患者均行手术切除治疗,术后免疫组化显示 VIP 染色强阳性。1 例患者合并肝脏转移同时行肝动脉栓塞化疗。患者治疗后周期性腹泻症状明显缓解。

2.7 异位分泌 ACTH 的肿瘤 3 例患者出现快速进展的库欣综合征表现。入院后相关化验结果显示:血浆 ACTH (74.23 ± 29.35) pmol/L,正常值 < 10.12 pmol/L,上午 8 时]和血清游离皮质醇 (1348.16 ± 422.74) nmol/L,正常值为 $198.7 \sim 797.5$ nmol/L,上午 8 时]均显著升高。行大剂量地塞米松抑制试验进一步确诊为异位分泌 ACTH 综合征。影像学检查发现胰腺内占位性病变。经手术切除肿瘤后,患者血中 ACTH 和游离皮质醇明显下降,库欣综合征的症状部分缓解。术后病理显示免疫组化 ACTH 染色强阳性。

2.8 MEN1 9 例患者达到了 MEN1 的诊断标准。这 9 例 MEN1 患者存在的功能性 PanNENs 均为胰岛素瘤 (其中 6 例为单发肿瘤,3 例为多发性肿瘤)。9 例患者均行手术切除治疗,术后 7 例患者病情缓解,2 例患者术后低血糖症状复发行第 2 次手术切除后治愈。

3 讨论

功能性 PanNENs 是一类少见的肿瘤。美国 PanNENs 发病率为 $(2.5 \sim 5)/100\ 000$, 占所有胰腺肿瘤的 $1\% \sim 2\%$ [5-6]。由于本病发病率低、临床表现复杂多样,因此该病从发病到确诊往往需很长时间,甚至有报道部分患者在确诊时已有远处转移且预后极差。本组病例患者从出现症状到确诊,病程中位数为 24 个月,最长达 6 年,也能体现诊断存

在明显延误现象,因此应当引起临床实践中的高度重视。

根据肿瘤高分泌的激素不同,功能性 PanNENs 可分为多种类型的肿瘤,其中最常见的是胰岛素瘤,发病率为 $(1 \sim 4)/100$ 万人 [7];其他类型的肿瘤,如胃泌素瘤、胰高糖素瘤、生长抑素瘤及 VIP 瘤更为罕见。本研究中也与文献报道一致,胰岛素瘤为最常见的类型,共 266 例患者,其次为胰高血糖素瘤 (10 例)、生长抑素瘤 (3 例)、异位分泌 ACTH 的肿瘤 (3 例)、胃泌素瘤 (2 例)、VIP 瘤 (2 例)。功能性 PanNENs 多为散发型,少数为 MEN1 相关性;本研究中仅 9 例患者与 MEN1 相关。

功能性 PanNENs 的临床表现复杂多变,极易造成误诊和漏诊。胰岛素瘤患者由于肿瘤持续高分泌胰岛素且不受低血糖反馈调节,常反复发生低血糖。长期反复严重低血糖会导致患者出现精神神经症状,其中部分症状、体征与癫痫发作相似,容易导致误诊、误治。在本文中,16.48% 的胰岛素瘤患者曾被误诊为癫痫并且长期应用抗癫痫药物治疗。如果症状发作时及时监测血糖以及观察到患者喂服糖水或者静脉输注葡萄糖后症状即刻缓解,应该能够及早进行甄别。胃泌素瘤由于可以持续高分泌胃泌素,导致胃酸分泌显著增多,从而导致反复发作的消化性溃疡、多发性溃疡、非常见部位溃疡 (如空肠、十二指肠末端)。如果只是满足于质子泵抑制剂应用可使患者消化道溃疡症状减轻而致临床上忽略进一步寻找病因,很容易导致胃泌素瘤被漏诊 [8]。VIP 瘤由于 VIP 大量合成与释放,使肠道水和电解质分泌显著增加从而致大量水泻及钾和碳酸氢盐的丢失。此外,VIP 还明显抑制胃酸分泌,并导致低胃酸或无胃酸,所以患者表现为以大量水泻、严重低血钾、无胃酸或低胃酸为特征的综合征。由于该疾病少见,常常被漏诊。胰高血糖素瘤分泌过量的胰高血糖素入血,使分解代谢作用增强而产生皮肤坏死、NME,但其血糖只是略升高。患者常常首诊于皮肤科而被确诊。内分泌科医生应当加强对于 NME 这种特征性皮肤改变的识别以减少漏诊。生长抑素瘤因释放大量的生长抑素引起 DM、胆结石、消化不良、脂肪泻、贫血等。其表现常常缺乏特异性,不容易被及时发现。异位 ACTH 综合征比较罕见,约占库欣综合征的 15%。PanNENs 很少分泌 ACTH 进而引起库欣综合征,因此病因查找时常常会遗漏胰腺

内分泌肿瘤的筛查而导致延误诊断。事实上,异位分泌 ACTH 的 PanNENs 通常在确诊时伴有肝脏转移,且库欣综合征临床表现进展迅速且预后极差。在本研究中,该 3 例患者从症状出现到确诊的时间是 1~24 个月。

由于除了胰岛素之外,其他的胰腺、胃肠道内分泌激素的检查在大多数医院不是常规开展的,这就给确诊带来了很大困难。因此,详细收集病史、体格检查以及缜密的分析尤为重要。功能性 PanNENs 在临床确诊后,需要采取多种影像学检查进行定位诊断。由于功能性 PanNENs 具有一定的恶变潜能,因此准确定位对于发现原发肿瘤和肿瘤扩散十分重要,尤其在决定手术前。

近年来,关于功能性 PanNENs 的定位诊断研究很多。目前非侵入性的检查主要包括超声、CT、MRI、 ^{18}F -FDG PET/CT 和 ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT 等。但有时肿瘤体积太小或者隐匿(直径 < 1 cm),无法用一种或多种传统非侵入性影像学检查方法发现。由于胰岛素瘤和其他胰腺神经内分泌肿瘤通常都是一种富血供肿瘤,因此选择性血管造影检查的阳性率较高。侵袭性影像学检查方法包括选择性血管造影、功能性定位方法(经动脉钙剂刺激肝静脉取血检测胃泌素和胰岛素)、EUS 和 IIOUS。在本研究中,各影像学方法检测出胰岛素瘤的阳性率从高到低依次为 EUS (96.4%)、腹部增强 MRI (92.9%)、超声造影 (87.1%)、DSA (83.8%)、腹部增强 CT (76.2%) 和常规超声 (27.3%)。由于 ^{18}F -FDG PET/CT 和 ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT 检查费用较高,只有部分怀疑胰岛素瘤的患者实行了这两种检查。但是其检出的阳性率较高,分别为 10 例/12 例、3 例/4 例。在临床实践中,慎重起见,必须有 3 种以上影像学定位检查同时发现胰腺内肿瘤的患者才接受手术治疗。这种诊疗模式会将一部分肿瘤体积小或者肿瘤血供不丰富的功能性 PanNENs 患者在初诊时予以排除,造成一定程度的选择性偏倚。因此,对疑诊功能性 PanNENs 而影像学检查不明确或者不一致的患者,不行手术治疗而是嘱其定期随访。

功能性 PanNENs 的主要治疗方法是手术治疗。对于无远处转移或淋巴结转移的患者,手术切除治疗是目前唯一一种可以治愈的方法。对于合并局限性转移的患者,手术切除原发灶及转移灶仍是首选的治疗方案。对于合并邻近器官浸润的患者,手术

切除全部病灶的可能性极小,但减瘤手术因为能改善预后也常常被选用^[9-15]。在本文中,对于病变仅局限于胰腺的患者,多数经过一次手术就全部切除病灶,仅有部分患者由于术后症状未缓解或复发采取了二次手术。

对于无法手术切除的局部晚期及转移性 PanNENs,应采取全身药物治疗。链脲霉素、依维莫司等常用于功能性 PanNENs 的治疗,能明显提高患者的无进展生存率和总生存率。舒尼替尼是一种新型口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)在内的 9 种以上酪氨酸激酶的活性,能明显提高进展性 PanNENs 患者的生存率^[15]。

本文中,4 例胰岛素瘤患者和 1 例术后复发的胰高血糖素瘤患者继续应用了长效生长抑素类似物治疗,并且取得了一定的治疗效果。超过 70% 的功能性 PanNENs 肿瘤细胞表面表达生长抑素受体(SSTR)。长效生长抑素类似物通过与 SSTR1-5 结合而发挥抑制胰腺神经内分泌激素的分泌,可缓解功能性 PanNENs 激素分泌增多导致的症状,同时还可以抑制肿瘤生长^[15]。

肝脏是功能性 PanNENs 常见的转移部位,介入治疗、消融治疗是肝脏转移瘤非手术治疗的常见方法;这些微创治疗模式,可明显缩小转移灶体积、缓解激素分泌增多症状和延长生存期。在本文中,1 例伴肝转移的胰岛素瘤患者进行了肝动脉化疗栓塞,1 例伴肝转移的胰高血糖素瘤患者进行了微波消融治疗,上述患者经过微创治疗后激素分泌增多症状很大程度上得到缓解。

在本文中,3 例患者确诊为功能性 PanNENs 导致的异位 ACTH 综合征。在肿瘤切除后库欣综合征的症状部分缓解。但遗憾的是,术后病情迅速复发并恶化。这也提示早期识别并正确治疗对于这类患者尤其重要。姑息治疗可以采用类固醇激素合成抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂和双侧肾上腺全切等措施,以减轻异位 ACTH 综合征的症状和相应代谢异常。

需要强调的是,部分 PanNENs 为家族遗传性综合征,是 MEN1、von Hippel-Lindau 病、神经纤维瘤病 1 型和结节性硬化症的临床表现之一。约 80% 的 MEN1 合并胰腺或十二指肠的 NENs。其中最常见的是 NENs 是胰岛素瘤和胃泌素瘤。在本文中,9 例确诊

胰岛素瘤的患者,进一步检查发现同时合并存在原发性甲状旁腺功能亢进症、垂体瘤等。随后的基因检查发现*menin*突变,进一步印证了MEN1型的诊断。因此,对于临床上定性定位诊断明确的功能性PanNENs的患者,不能仅仅满足于这一诊断,而要有发散性思维,注意进一步寻找是否伴发其他MEN1组分肿瘤的情况,如果有阳性发现,还要进一步进行家系调查和基因检测进行及早识别。

4 研究的局限性

本研究为回顾性研究,有一定的偏倚。10年前,胰腺内分泌肿瘤的影像学定位方法相对有限并且其准确性欠佳。并非全部患者都系统进行了全部影像学定位检查。近年来,越来越多的新的影像学定位措施应用于临床,大大提高了体积小、隐匿性肿瘤的检出率。另外,关于胰腺内分泌激素的测定,除胰岛素外,胰高血糖素、胃泌素、生长抑素和VIP等激素,未开展常规检测。除胰岛素瘤之外,其他功能性PanNENs的诊断,主要是依靠临床表现、术后病理及术后或者针对性治疗后症状消失或者缓解明确。

5 结论

通过对较大样本功能性PanNENs病例的回顾性分析,笔者认为对于高度疑诊PanNENs的患者,应进行系统的内分泌筛查,应加强胰腺外科、影像科、介入科、肿瘤内科、病理科等科室的共同协作,避免单打一模式。多学科协作模式,有助于提高确诊率、精确定位肿瘤以及精准施治,对于改善患者预后非常重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 殷美琦,凌菁,陆而立,等. 以低血糖为首表现的伴肝脏多发转移的恶性胰岛素瘤 1 例并文献复习[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39 (6): 429-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2019. 06. 017.
- [2] Yu J, Ping F, Zhang H, et al. Clinical management of malignant insulinoma: a single institution's experience over three decades [J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18 (1): 92. DOI: 10. 1186/s12902-018-0321-8.
- [3] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. Mod Pathol, 2018, 31 (12): 1770-1786. DOI: 10. 1038/s41379-018-0110-y.
- [4] 童安莉. 多发性内分泌腺瘤病 1 型中胰腺神经内分泌肿瘤的诊治进展与展望[J]. 中华消化杂志, 2019, 39 (8): 525-527. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2019. 08. 006.
- [5] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors [J]. Cancer, 2003, 97 (4): 934-959. DOI: 10. 1002/cncr. 11105.
- [6] Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes [J]. Cancer, 2015, 121 (4): 589-597. DOI: 10. 1002/cncr. 29099.
- [7] Aggeli C, Nixon AM, Karoumpalis I, et al. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: an update [J]. Hormones (Athens), 2016, 15 (2): 157-169. DOI: 10. 14310/horm. 2002. 1670.
- [8] Gong S, Li Z, Liu XB, et al. Gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 after total pancreatectomy: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (50): e18275. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000018275.
- [9] Duan F, Bai YH, Cui L, et al. CT during celiac artery angiography for localization of clinically suspected small insulinomas [J]. Cancer Imaging, 2018, 26; 18 (1): 22. DOI: 10. 1186/s40644-018-0155-7.
- [10] Raina A, Conrad MA, Sahn B, et al. Endoscopic ultrasound with or without fine-needle aspiration has a meaningful impact on clinical care in the pediatric population [J]. Endosc Ultrasound, 2017, 6 (3): 195-200. DOI: 10. 4103/eus. eus_2_17.
- [11] Nockel P, Babic B, Millo C, et al. Localization of insulinoma using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT scan [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102 (1): 195-199. DOI: 10. 1210/jc. 2016-3445.
- [12] Gao H, Wang W, Xu H, et al. Distinct clinicopathological and prognostic features of insulinoma with synchronous distant metastasis [J]. Pancreatol, 2019, 19 (3): 472-477. DOI: 10. 1016/j. pan. 2019. 02. 011.
- [13] Niitsu Y, Minami I, Izumiyama H, et al. Clinical outcomes of 20 Japanese patients with insulinoma treated with diazoxide [J]. Endocr J, 2019, 66 (2): 149-155. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ18-0353.
- [14] Marx SJ. Recent topics around multiple endocrine neoplasia type 1 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (4): 1296-1301. DOI: 10. 1210/jc. 2017-02340.
- [15] Ishida H, Lam AK. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: the latest surgical and medical treatment strategies based on the current World Health Organization classification [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145: 102835. DOI: 10. 1016/j. critrevonc. 2019. 102835.

(收稿日期:2020-07-29)

(本文编辑:刘欣)