

文章编号:1005-2208(2014)12-1117-03

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.12.01

胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)

中华医学会外科学分会胰腺外科学组

中图分类号:R6 文献标志码:C

【关键词】 胰腺;神经内分泌肿瘤

Keywords pancreas; neuroendocrine neoplasms

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs)原称为胰岛细胞瘤,约占原发性胰腺肿瘤的3%。依据激素的分泌状态和病人的临床表现,分为功能性和无功能性胰腺神经内分泌肿瘤。无功能性pNENs约占pNENs的75%~85%,功能性pNENs约占20%。常见的功能性pNENs包括胰岛素瘤和胃泌素瘤,胰岛素瘤一般位于胰腺,而胃泌素瘤多见于十二指肠或胰腺;其余的功能性pNENs均少见,统称为罕见功能性胰腺神经内分泌肿瘤(rare functional pancreatic neuroendocrine tumors, RFTs),包括生长抑素瘤、胰高糖素瘤、生长激素瘤等。

大部分pNENs是散发和无功能性的,多因肿瘤局部压迫症状或体检时发现,部分因肝脏及其他部位的转移,进一步检查发现原发pNENs病灶。功能性pNENs常表现为激素相关的症状,如低血糖、多发性消化性溃疡、腹泻等,临床上通常较早发现。少部分pNENs是遗传性神经内分泌肿瘤综合征的表现之一,如多发性神经内分泌肿瘤I型(MEN-I)和Von Hippel-Lindau综合征,这类病人一般较年轻,家族中或本人也有其他神经内分泌肿瘤的病史。

胰腺神经内分泌肿瘤病人临床表现多样,诊疗措施较复杂且周期较长,建议在多学科综合治疗团队(multidisciplinary team, MDT)的模式下进行,由胰腺外科、内分泌科、影像诊断科、内镜、肿瘤内科、介入科、病理科和护理等专业人员共同参与,并贯穿病人诊治的全部过程。根据病人的基础健康状况、激素分泌相关临床症状和肿瘤分期、分级等信息,以循证医学为基础,个体化地应用多学科及多种治疗手段,以获得最佳的治疗效果^[1]。

1 pNENs的分期和分级

1.1 pNENs的分级 按组织分化程度和细胞增殖活性进行分级。增殖活性分级推荐采用每高倍镜下核分裂像数和(或)Ki-67阳性指数两项指标,分级标准见表1。

1.2 pNENs的分期 推荐采用AJCC于2010年发布的TNM分期(第7版),见表2。

表1 2010年WHO神经内分泌肿瘤分级

分级	核分裂像数(/10HPF) ¹⁾	Ki-67阳性指数(%) ²⁾
G1(低级别)	<2	<3
G2(中级别)	2~20	3~20
G3(高级别)	>20	>20

注:1)核分裂活跃区至少计数50个高倍视野;2)用MIB1抗体,在核标记最强的区域计数500~2000个细胞的阳性百分比,核分裂相和Ki-67指数分级不一致时,采用分级高的参数

表2 胰腺神经内分泌肿瘤的TNM分期(AJCC第7版)

分期	原发灶	区域淋巴结	远处转移
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T2	N0	M0
II A	T3	N0	M0
II B	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	任何N	M0
IV	任何T	任何N	M1

原发灶(T)

Tx 原发灶无法评估

T0 无原发灶证据

Tis 原位肿瘤

T1 肿瘤位于胰腺内,最大径<2 cm

T2 肿瘤位于胰腺内,最大径>2 cm

T3 肿瘤超出胰腺,但未侵犯腹腔干或肠系膜上动脉

T4 肿瘤侵犯腹腔干或肠系膜上动脉

区域淋巴结(N)

Nx 淋巴结状态无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 区域淋巴结转移

远处转移(M)

M0 无远处转移

M1 远处转移

2 pNENs的术前诊断

胰腺神经内分泌肿瘤的术前诊断包括定性诊断和定位

通讯作者:赵玉沛, E-mail: zhao8028@263.net

诊断。定性诊断即明确病变的性质,穿刺活检是常用的手段,但对可切除胰腺肿瘤,不要求术前一定取得病理学证据。胰腺神经内分泌肿瘤常用的血清学指标有嗜铬粒蛋白A(CgA)和神经特异性烯醇化酶(NSE),异常升高提示有神经内分泌肿瘤的可能。对于功能性胰腺神经内分泌肿瘤,依据激素分泌的相关症状和血清激素的水平,可判断肿瘤的功能状态,并指导对激素相关症状的对症治疗。影像学检查如增强CT和MRI对胰腺神经内分泌肿瘤有重要的诊断价值,多表现为动脉相早期强化的富血供病灶。对于胰腺神经内分泌肿瘤的手术治疗,定位诊断是关键步骤,定位诊断明确原发肿瘤的部位,同时评估肿瘤周围淋巴结的状态及是否有远处转移。定位检查常用的手段有:(1)胰腺增强CT和(或)MRI;(2)内镜超声检查;(3)生长抑素受体显像和⁶⁸Ga-PET-CT;(4)经皮经肝穿刺脾静脉分段取血;(5)动脉造影;(6)术中超声。

3 pNENs的手术治疗

手术是pNENs的主要治疗手段,也是目前惟一可能治愈pNENs的方法,手术的目的是争取R0切除。

3.1 局部可切除pNENs的手术治疗 (1)胰岛素瘤和直径 ≤ 2 cm的无功能性pNENs,可考虑行肿瘤摘除术或局部切除术。直径 >2 cm或有恶性倾向的pNENs,无论是否有功能,均建议行手术切除,必要时可包括相邻器官并清扫区域淋巴结^[2]。胰头部的pNENs建议行胰十二指肠切除术,亦可根据病灶大小、局部浸润范围等行保留器官的各种胰头切除术;胰体尾部的pNENs应行远端胰腺切除术,可保留或联合脾切除;位于胰体的肿瘤可行节段性胰腺切除术。(2)对于可切除的局部复发病灶、孤立的远处转移灶,或初始不可切除的pNENs,经综合治疗后转化为可切除的病灶时,如果病人一般状况允许,应考虑行手术切除。(3)偶然发现的直径 ≤ 2 cm的无功能pNENs,是否均需手术切除尚有争议,应根据肿瘤的位置、手术创伤的程度、病人年龄、身体状况和病人从手术中的获益,衡量利弊做出选择。

3.2 局部进展期和转移性pNENs的手术治疗 局部不可切除pNENs的影像学评估和标准参照中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《胰腺癌诊治指南(2014)》。目前认为,减瘤术或姑息性原发灶切除不能延长病人的生存,但在下列情况下可考虑:(1)局部晚期或转移性G1/G2级无功能pNENs病人,为预防或治疗出血、急性胰腺炎、黄疸、消化道梗阻等严重危及生命和生活质量的并发症,可行姑息性原发灶切除术。(2)功能性pNENs的减瘤术。对功能性pNENs病人,减瘤手术(切除 $>90\%$ 的病灶,含转移灶)有助于控制激素的分泌,缓解激素过量分泌的相关症状。减瘤术时应尽可能保留正常的组织和脏器。(3)无功能性肿瘤的减瘤术。对无功能转移性pNENs,如仅存在不可切除的肝转移灶,原发灶切除可能有利于对肝转移灶的处理,可考虑行原发灶切除。

3.3 家族性神经内分泌肿瘤综合征病人胰腺病灶的处理

对于合并MEN-I和Von Hippel-Lindau综合征的病人,因其胰腺内常存在多个病灶,术前需仔细判断手术时机以及手术方式。术中需结合超声检查,尽可能发现所有病灶。推荐施行远端胰腺切除+胰头部的病灶剜除术,以尽量保留一部分胰腺功能。

3.4 胆囊切除术 进展期pNENs病人手术后,若需要长期接受长效生长抑素治疗,建议在手术时同时切除胆囊,以减少患胆汁淤积和胆囊炎的风险,尤其是原来已经合并胆囊结石的病人。

4 pNENs切除的术前评估和准备

4.1 术前评估 需排除遗传性综合征如MEN-I、Von Hippel-Lindau综合征,这些遗传病需要特殊的术前准备、治疗和随访策略。术前应仔细评估原发灶,如肿瘤局部侵犯的范围、与周围脏器的关系、淋巴结转移情况、是否存在远处转移和激素的分泌状态。重要的是评估病人接受手术的风险获益比,制定个体化的手术计划。依据神经内分泌肿瘤的自然病程及生长相对缓慢的生物学行为,如手术的风险超过获益,应放弃手术切除。术前应检查血清CgA和NSE,血清CgA水平的变化可反映肿瘤的转移、复发,对预后也重要的预测价值;NSE对G3级肿瘤的随访有重要价值。

4.2 术前准备 pNENs手术除常规的术前准备外,尚有不同与其他胰腺手术之处:对功能性pNENs病人,术前应检测血清激素水平,并控制激素过量分泌引起的症状;如采用葡萄糖滴注控制胰岛素瘤的低血糖;质子泵抑制剂控制胃泌素瘤的腹泻和溃疡出血;生长抑素控制血管活性肠肽瘤(VIP瘤)的腹泻和水电解质失衡;胰高糖素瘤病人容易形成血栓,可采用小分子质量肝素抗凝。合并类癌综合征的病人在麻醉前需静脉输注短效生长抑素,防止出现类癌危象。

5 晚期pNENs的综合治疗

5.1 pNENs肝转移的治疗 (1)肝脏是pNENs最容易出现远处转移的部位,如果手术能切除绝大部分($>90\%$ 的病灶)转移灶,可考虑行原发灶和肝转移灶同期或分期切除^[3]。如肿瘤位于胰头部,建议先行肝转移灶切除,然后二次手术切除胰十二指肠。拟行肝转移灶切除时,应满足以下条件:①分化好的G1/G2肿瘤;②无远处淋巴结转移和肝外转移、无弥漫性腹膜转移;③无右心功能不全。肝转移灶切除的病人5年存活率为47%~76%,高于未切除者的30%~40%,但切除后的复发率可达76%,且多数于2年内复发。(2)射频消融、动脉栓塞化疗、选择性内放射治疗等局部治疗手段可用于控制肝转移灶,有效减轻肿瘤负荷,减少激素分泌,从而改善病人的生活质量。目前尚无前瞻性临床研究证明针对肝脏的局部治疗可改善病人的预后,但在临床实践中,这些局部治疗通常会与全身治疗联合应用。(3)肝移植:肝移植是治疗pNENs肝转移的手段之一,但须严

格掌握手术指征。行肝移植的指征是pNENs伴不可切除的肝脏多发转移灶,无肝外转移和区域淋巴结转移;原发灶可完整切除,活检肿瘤Ki-67<10%(Ki67<5%预后更好);存在无法用药物控制的、影响病人生活质量的症状;无肝移植禁忌证。

5.2 转移性pNENs的药物治疗

5.2.1 生长抑素类药物 生长抑素类药物治疗pNENs的客观有效率<10%,但疾病控制率可达50%~60%。大量回顾性研究以及随机的前瞻性研究表明^[4],生长抑素类药物可用于进展缓慢的pNENs(G1/G2)和生长抑素受体阳性的pNEC(G3)的治疗,且副反应较小。

5.2.2 分子靶向药物 前瞻性临床研究研究表明,舒尼替尼和依维莫司对晚期和转移性pNENs具有较好的疗效及耐受性。舒尼替尼是多靶点酪氨酸激酶抑制剂^[5];依维莫司是口服的mTOR抑制剂,二药均可显著延长pNENs的无肿瘤进展生存期。

5.2.3 化疗 链脲霉素联合5-氟尿嘧啶(5-FU)和(或)表阿霉素治疗G1/G2 pNENs的证据最为充分,客观有效率为35%~40%。近期的小样本、回顾性研究提示,替莫唑胺单药或联合卡培他滨对转移性pNENs也有一定疗效。5-FU或卡培他滨联合奥沙利铂或伊立替康等方案也可以作为pNENs二线治疗的选择。

6 术后随访和辅助治疗

6.1 术后随访 所有的pNENs均为潜在恶性,所以应该进行长期随访。行根治性切除术后pNENs病人,建议每6~12个月随访1次,随访10年,若出现症状随时复查。对于未行手术切除的低危病人,第1年应每3个月随访1次,以后每半年随访1次,至少3年,之后每年1次。有远处转移的pNENs病人,应每3~6个月随访1次,接受治疗的病人随访时间应当相应缩短。胰腺神经内分泌癌病人按照导管腺癌随访要求进行随访。随访内容至少应包括血清CgA和NSE、影像学检查如CT或MRI,对于表达生长抑素受体2a的pNENs也可联合生长抑素显像进行随访。

6.2 辅助治疗 R0/R1切除术后,目前尚无高质量的循证医学证据支持长效生长抑素、化疗或分子靶向药物等辅助治疗能使pNENs病人获益,故不推荐对行根治术后的G1/G2病人常规给予辅助性药物治疗;对有肿瘤复发高危因素的病人,如淋巴结转移、血管内癌栓,切缘阳性,可考虑开展

辅助治疗的临床研究。对于根治术后病理检查报告为G3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。

6.3 对初始合并转移的pNENs,如转移灶和原发灶均获得R0切除,因复发率高,建议给予辅助治疗预防复发。但采用何种治疗方法或药物,目前没有成熟的方案,建议开展前瞻性临床研究。

《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)》执笔者:楼文晖,吴文铭

《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)》审定专家:中华医学会外科学分会胰腺外科学组全体成员

附:中华医学会外科学分会胰腺外科学组成员名单

组长:赵玉沛

副组长:苗毅,王春友,杨尹默

委员(依姓氏汉语拼音顺序):蔡守旺,郭克建,郝纯毅,郝继辉,黄鹤光,江建新,金钢,李非,李海民,李维勤,李宜雄,梁廷波,廖泉,刘续宝,楼文晖,彭承宏,秦仁义,区金锐,孙备,谭广,王槐志,王磊,王树森,王伟林,王雪峰,韦军民,吴新民,仵正,徐克森,原春辉,赵永福

参考文献

- [1] Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut [J]. Neuroendocrinology, 2009, 89(4):471-476.
- [2] Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional Lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) [J]. Ann Surg, 2014, 259(2): 197-203.
- [3] Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3129-3136.
- [4] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2014, 371(3):224-233.
- [5] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2011, 364(4):501-513.

(2014-11-04收稿)

《中国实用外科杂志》关于文章基金项目标注的要求

基金项目是指文章产出的资助背景,如国家自然科学基金、国家科技攻关计划、卫生部科学研究基金等。获得各种基金资助产出的文章应在文章首页地脚以“基金项目:”作为标识,注明基金项目名称,并在圆括号内注明项目编号。

基金项目的标注应置作者单位上方。

基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依次列出,其间以分号“;”隔开。