

tic marker of myelodysplasia[J]. *Int J Dermatol*, 2012, 51(8):976-978.

[29] Gill HH, Leung AY, Trendell-Smith NJ, et al. Sweet syndrome due to myelodysplastic syndrome: possible therapeutic role of intravenous immunoglobulin in addition to standard treatment[J]. *Adv Hematol*, 2010, 20:328316.

[30] Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, et al. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret) in a case of refractory Sweet's syndrome[J]. *Dermatology*, 2011, 222(2):123-127.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-03-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.049

胰腺神经内分泌瘤的影像诊断及治疗进展

周开渝 综述, 陈小余 审校

(武警重庆总队医院放射科, 重庆 400061)

关键词: 胰腺神经内分泌瘤; 影像诊断; 治疗

中图分类号: R816.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)19-2523-03

胰腺神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)是一种年发病率约十万分之一的,在胰腺肿瘤中占1%~2%的低度恶性肿瘤^[1]。因其发病较隐匿,患者常因有明显症状时才就诊,但随着现代医学技术的进步,其诊断率在逐渐提高。PNETs可以发生于任何年龄,但主要发病年龄集中于40~60岁。大多数PNETs是单发性的,其病因可能与相关肿瘤抑制基因的失活或促癌基因的激活有关,部分还与遗传性内分泌疾病相关^[2]。其影像表现及临床治疗也有所不同。本文就PNETs目前的影像诊断及治疗作一综述。

1 PNETs 分型及临床特点

PNETs根据肿瘤细胞是否具有分泌功能,以及是否主动外源性或内源性分泌相关激素,分为功能性及非功能性肿瘤。非功能性肿瘤,其一种是不分泌激素,另一种则是分泌激素太少而不引起明显激素水平异常或其分泌内源性前体激素而非直接分泌激素的肿瘤。在PNETs中,胰岛素瘤是最常见的,其次分别是胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、胰多肽瘤、生长抑素瘤等。其主要临床表现往往取决于肿瘤细胞是否具有分泌功能,其临床症状也不一样。有的患者发病时可无明显症状,大部分PNETs患者就诊时表现为以腹痛为主的临床症状^[3]。其中胰岛素瘤作为主要的PNETs,其恶性程度较低,大约仅有10%的胰岛素瘤有恶性病变可能,其主要临床表现即为大量分泌胰岛素引起的低糖血症,腹泻及低钾血症等。约90%的胰岛素瘤系单发且为胰岛小细胞型^[4]。胃泌素瘤作为第2位常见的分泌型PNETs,其主要的临床症状表现为消化性溃疡及其并发症,肿瘤呈慢性生长过程,被发现时往往已错过最佳诊断及治疗时机,50%~60%的胃泌素瘤诊断时已明确为恶性^[5]。

2 PNETs 目前的影像诊断

随着医学影像技术的不断发展,PNETs的诊断率也在逐步的提高。影像学成像技术诸如CT及MRI等在诊断过程中均起到了重要的作用。对于伴有转移的PNETs,生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)的应用在诸多诊疗指南中也被多次提及。与此同时,针对无明显外分泌性且无激素相关代谢症状,常规影像学检查也无明确发现的PNETs,内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)的应用也相应地提高了PNETs的诊断率^[6-7]。

2.1 CT CT对比增强是诊断PNETs的首要检查技术,其诊

断准确率超过80%。针对直径大于2cm的肿瘤,其敏感性较高,但对于有症状的非功能性PNETs,以及血管活性肠肽瘤和胰高血糖素瘤,CT的诊断敏感性则需瘤体超过3cm时才能发挥明显诊断作用^[8]。大多数PNETs的CT平扫及增强后强化方式相似,部分肿瘤生长较大时可出现坏死、囊变出血及钙化等。如胰岛素瘤CT平扫时常见为等密度或略低密度结节,增强扫描时动脉期肿瘤多呈显著增强,较正常强化胰腺高10~30Hu,同时可以发现肝脏转移灶,常为多发,呈大小不一的圆形或椭圆形低密度灶,极少数可有钙化或囊变。胰腺胃泌素瘤CT平扫时多为等密度结节,增强扫描时结节显著强化,直径多在1.5cm以上。选择性血管造影及DSA可以发现较小的胃泌素瘤常呈多血管性,肿瘤染色类似于胰岛素瘤。血管活性肠肽瘤肿瘤体积较大,常达1.5~10cm,可发生于胰腺的各个部位,以胰尾多见。CT平扫时可为略低密度、等密度或高密度肿块,增强后较胰腺实质更显著强化,边界清楚,周围组织很少有浸润。胰高血糖素瘤与其他PNETs有相似的多血供表现,其肿瘤发生在胰尾部多见,约占50%,并且多为恶性。肿瘤较大,多在5~10cm,增强后肿块不均匀明显强化。CT双期增强扫描不但可以判断肿瘤的大小,周围有无侵犯及转移等,还对判断肿瘤周围动静脉的分布及血管解剖也具有重要作用,尤其是通过薄层重建技术可以取得较高的诊断价值,同时能为PNETs的手术切除提供重要的手术解剖参考^[9-10]。

2.2 MRI 在MRI中,典型的胰腺神经内分泌瘤表现为在T1加权像呈低信号,T2加权像表现为高信号,部分生长较大的肿瘤因囊变、出血或钙化可出现信号不均。同时磁共振胰胆管成像(MRCP)还可以观察胰腺肿物与胰管的关系,有助于鉴别诊断。因此,MRI可合理的替代CT对PNETs的影像学检查。在MRI成像中,病灶部位可在T1、T2两个信号中清晰地分辨出而不需增强对比,减少了CT在增强对比中结果的可变性。近年来,磁共振LAVA脉冲序列(一种快速的三维容积T1加权脂肪抑制成像技术)动态增强技术广泛应用于胰腺神经内分泌瘤的诊断。在磁共振LAVA动态增强扫描过程中,肿瘤病变的轮廓更加清晰,大多数肿瘤在动脉期、门静脉期和延迟期中到强的均匀性增强,肿瘤信号强度仍然高于正常胰腺实质;少数肿瘤呈周边结节性强化或环状强化^[11]。在对64例伴有转移的PNETs患者的诊断中,MRI对于转移到肝脏病灶的诊断率较CT增强及生长抑素受体显像技术明显增

高^[12]。因此,有部分专家更倾向于用 MRI 对 PNETs 进行分级。在敏感性上,MRI 与其他影像学检查方法一样,受制于病灶的大小,许多小于 1 cm 的病灶在增强 MRI 上即无法被发现,而约有 50% 的大小在 1~2 cm 的病灶有漏诊的可能。但是随着近年来分辨率及技术上的进步,这一问题正在逐渐得到改善^[13-14]。

2.3 EUS EUS 提供了一个分辨率更高的胰腺形态影像表现,其最小可以发现大小为 2~3 mm 的病灶,EUS 提供了一个诊断 PNETs 更加准确的选择。有文献报道 37 例传统腹部超声及 CT 未发现的 PNETs 患者中,选择行 EUS 检查后其敏感性 & 特异性分别达到 85% 和 92%^[15]。对于无症状的 PNETs 患者,EUS 的诊断率为 55%~100%,尤其是针对大小在 0.4~1.5 cm 的病灶,其诊断价值明显高于 CT 及 MRI^[16]。限制 EUS 应用的主要障碍在于部分医院的条件限制及优秀内镜操作医师的匮乏。

2.4 SRS 许多 PNETs 都表现为血液中高水平生长抑素受体表达,这些高表达的受体能够被生长抑素类似物奥曲肽所示踪,SRS 对于肉眼能观察到的胃泌素瘤的诊断率为 100%;对于胰高血糖素瘤及非功能性胰腺肿瘤的诊断也有较高准确性,但对于胰岛素瘤及部分低分化的神经内分泌瘤,由于生长抑素受体的表达不明显,其应用也受到了部分限制^[17]。同时,由于 SRS 是基于分子诊断层次的应用,对高度怀疑有全腹或部分转移的 PNETs 患者,SRS 推荐作为基本诊断方式,但也正是由于其这一诊断特点,SRS 并不能提供关于瘤体的具体大小及为外科手术可行性提供参考,可作为一项重要的辅助性参考检查。

3 PNETs 的治疗

PNETs 的治疗选择主要取决于以下方面:症状的严重程度;肿瘤的分化水平,分级、分期;治疗的预期有效性。然而很多 PNETs,尤其是非功能性 PNETs,往往由于缺乏足够临床症状表现而延误诊治,最终只能行姑息性治疗。

3.1 广泛性 PNETs 的治疗 手术治疗切除是治疗远处转移或病灶占位较大的 PNETs 的最基本治疗方式,完全性根治切除手术治疗后的患者预后均较好^[18]。一项针对 728 例 PNETs 患者回顾性研究显示,在 425 例建议行手术治疗的患者中最终行手术治疗的患者为 310 例,行手术切除的患者不论肿瘤是否局限,其生存预后均较拒绝手术的患者高^[19-20]。

3.2 散发 PNETs 的治疗 对于小于 2 cm 的胰岛素瘤,通常采用摘除术;手术预后较好,其手术治愈率为 85%~95%^[21]。对于胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管加压素瘤等存在恶性病变可能的 PNETs,病灶切除加区域淋巴结清扫是必要的。大于 2 cm 的 PNETs 其恶性程度的可能性极大,必要时可行扩大性根治切除术,甚至切除部位周边重建血管。

3.3 PNETs 伴随 MEN1 的治疗 PNETs 伴随 MEN1 的手术治疗适应证一直存在争议,对于大于 2 cm 并伴有 MEN1 的患者,手术切除是目前推荐的治疗方式,但往往大部分伴随有 MEN1 的 PNET 患者是非功能性的且无明显临床症状,对于这部分患者,目前主张 EUS 或 MRI 定期随访^[7]。

3.4 伴有肝转移的 PNETs 治疗 目前针对伴有肝转移的 PNET 患者行联合切除手术治疗后其 5 年生存率大约为 60%,但前提需满足伴有肝转移的患者行手术切除时可以切除受浸润肝脏组织达到 90% 以上,并且保证患者的肝功能不受严重打击^[22]。此外肝移植、肝动脉栓塞、冰冻消融、射频消融等技术在联合有肝转移的 PNETs 患者的治疗中发挥了越来越重要的作用。

3.5 非手术治疗 细胞毒素药物治疗在低分化及快速生长的 PNETs 患者的治疗中起到了越来越重要的作用,一组联合随机对照实验发现,链霉素联合阿霉素药物治疗的患者组较链霉素联合氟尿嘧啶治疗组的病死率明显降低,但受制于其细胞毒性产生的额外不良反应及繁琐的药物治疗方案,有研究者提出口服替莫唑胺可以达到同样的效果^[23]。

3.6 PNETs 新的治疗方向 目前,已经有越来越多的研究发现,PNETs 的发生、发展过程中,血管内皮生长因子在 PNETs 转移播散中发挥重要作用,但其具体作用机制仍有待进一步研究^[24]。此外,雷帕霉素靶蛋白抑制剂,肽受体放射性同位素治疗等分子信号通路中相关关键因子的靶向性治疗研究也取得了巨大进步^[25]。

综上所述,PNETs 虽然种类繁多,但具有各自相对独有的影像学表现及临床特点,随着医学影像学及分子生物学等技术的不断进步,为 PNETs 诊断及治疗提供了更加可靠的依据。综合应用各种影像检查技术并不断探索新的治疗方式将为诊断和治疗 PNETs 提供更加光明的前景。

参考文献:

- [1] Klimstra DS. Nonductal neoplasms of the pancreas[J]. *Mod Pathol*,2007,20(Suppl 1):S94-S112.
- [2] Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors[J]. *Gastroenterology*,2008,135(5):1469-1492.
- [3] Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms; the massachusetts general hospital experience from 1977 to 2005[J]. *Arch Surg*,2007,142(4):347-354.
- [4] Grant CS. Insulinoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,2005,19(5):783-798.
- [5] Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited; diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion[J]. *Curr Gastroenterol Rep*,2004,6(6):454-463.
- [6] Muniraj T, Vignesh S, Shetty S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Dis Mon*,2013,59(1):5-19.
- [7] Raman SP, Hruban RH, Cameron JL, et al. Pancreatic imaging mimics; part 2, pancreatic neuroendocrine tumors and their mimics[J]. *ALR Am J Roentgenol*,2012,199(2):309-318.
- [8] Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases[J]. *Arch Surg*,2010,145(3):276-280.
- [9] Rufini V, Baum RP, Castaldi P, et al. Role of PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors[J]. *Abdom Imaging*,2012,37(6):1004-1020.
- [10] Kawamoto S, Johnson PT, Shi C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes; evaluation with MDCT[J]. *ALR Am J Roentgenol*,2013,200(3):283-290.
- [11] 徐志明,曾蒙苏. 胰腺神经内分泌瘤的 MRI 特点[J]. *军医进修学院学报*,2009,4:490-492.
- [12] Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors; a prospective

- comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1): 70-78.
- [13] Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, et al. Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(6): 897-907.
- [14] Grieser C, Heine G, Stelter L, et al. Morphological analysis and differentiation of benign cystic neoplasms of the pancreas using computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *Rof*, 2013, 185(3): 219-227.
- [15] Haghighi S, Molaei M, Foroughi F, et al. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors-report of 22 cases from a tertiary center in Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(9): 4537-4540.
- [16] Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(23): 3678-3684.
- [17] Chougnet CN, Leboulleux S, Caramella C, et al. Frequency and characterization of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor patients with high-grade of uptake at somatostatin receptor scintigraphy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(2): 229-239.
- [18] Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(7): 419-428.
- [19] Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival [J]. *Cancer*, 2009, 115(4): 741-751.
- [20] Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(1): 87-109.
- [21] Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(3): 327-331.
- [22] Minter RM, Simeone DM. Contemporary management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Gastroint Surg*, 2012, 16(4): 435-446.
- [23] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine Cancer carcinomas [J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 268-275.
- [24] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 501-513.
- [25] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 514-523.

(收稿日期: 2014-02-08 修回日期: 2014-03-09)

(上接第 2508 页)

麻醉与浅全身麻醉的复合应用日益增加^[6-8]。

术中患儿循环呼吸稳定,这是因为小儿末梢血管发育尚不健全,循环功能调节所占比重较少。浓度越小,麻醉药越少,对交感神经阻滞和对循环功能的影响就越小。小儿骶管麻醉国内类似报道与全凭静脉麻醉相比较^[6-8],如果掌握得法,其优越性可见一斑。国内骶管麻醉中,局部麻醉药目前多采用 1%利多卡因和 0.25%布比卡因及 0.3%罗哌卡因,而之所以没选择更低浓度是因为这方面也没有更多的经验。小儿骶管血管丰富,药物吸收与代谢都较快,小儿骶管麻醉一般采用单次注射,如果手术时间稍长,单用利多卡因阻滞时间就可能不足。布比卡因毒性较大,对运动神经阻滞强,恢复较慢。本研究采用了 0.5%利多卡因+0.3%(0.2%)罗哌卡因,利多卡因起效快,时间短,罗哌卡因起效慢,时间长,而且罗哌卡因在低浓度时可产生高度的感觉运动分离现象,因而运动功能恢复较快,感觉恢复时间较长,对于小儿术后镇痛有一定的帮助^[9],可减少阿片类药物的应用,膀胱功能恢复较快,减少尿潴留和术后安置尿管增加尿道狭窄的风险^[10]。从结果来看, A 组罗哌卡因浓度较低,作用时间较短,膀胱功能恢复时间也较 B 组短,显然安全性也就更高,整个术中患儿处于相对清醒状态,即使少量辅助药物,术毕大多也是可以唤醒的,患儿家属感觉良好,术后疼痛发生率低,避免术后因疼痛而大剂量使用阿片类药物,护理轻松,满意度高,值得推广。

参考文献:

- [1] 李丹枫,董全玲,曹经山,等.布托啡诺与盐酸布比卡因混

合液用于小儿骶管麻醉的观察 [J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(8): 1130-1132.

- [2] 施建忠,沈社良. 0.25%甲磺酸罗哌卡因用于小儿骶管麻醉的应用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(26): 4162-4163.
- [3] 庄心良,曾因明,陈伯銮. *现代麻醉学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2003.
- [4] 安刚. *婴幼儿麻醉学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 574.
- [5] 黄世清,陈丽萍,李淑容,等. 垂直穿刺法在小儿骶管阻滞中的应用 [J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(Z1): 145-146.
- [6] 范国义,白雁荣. 甲磺酸罗哌卡因在儿童骶管麻醉的临床应用 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2009, 41(1): 88-90.
- [7] 任安虎. 靶控输注咪唑安定氯胺酮辅助小儿骶管阻滞麻醉临床应用 [J]. *河北医药*, 2011, 33(9): 1366-1367.
- [8] 黎智勇,杨景芳,刘育琼. 小剂量咪唑安定、氯胺酮辅助骶管麻醉用于小儿下腹部手术 31 例临床观察 [J]. *山东医药*, 2009, 49(45): 97-98.
- [9] 程照宇,王琛,刘卫军. 儿童包皮环切术骶管麻醉与术后镇痛 [J]. *天津医药*, 2004, 32(4): 252-253.
- [10] 刘卫军. 小儿骶管硬膜外间隙阻滞技术及用药新进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(16): 2606-2609.

(收稿日期: 2014-02-11 修回日期: 2014-03-15)