

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.027>

· 综述 ·

胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状

刘冬晓 综述 周峰, 闫昌盛, 王林, 王拥卫, 吴祥松 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs)是一类少见的胰腺肿瘤。不同类型的胰腺神经内分泌肿瘤的临床表现各具特征。检查手段的进步使pNETs的检出率不断提高。外科手术是pNETs治疗的基石, 栓塞治疗、射频消融、选择性内放射治疗以及药物治疗也具有重要意义。

[关键词] 胰腺神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗

Current situation of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

LIU Dongxiao, ZHOU Feng, YAN Changsheng, WANG Lin, WANG Yongwei, WU Xiangsong

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) is a rare category of pancreatic tumors. The different types of pNETs have various clinical manifestations. The detective rate of pNETs increased with the improvement of examination technique. Surgery operation is the cornerstone of pNETs' treatment, embolization, radiofrequency ablation, selective internal radiotherapy and medical therapy also play an important role in its treatment.

Keywords pancreatic neuroendocrine tumors; diagnosis; treatment

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NET)是起源于弥散神经内分泌系统细胞和肽能神经元的一类异质性肿瘤的总称, 其中最常累及的部位是胰腺。胰腺NET依据肿瘤的分泌状态和患者的临床表现, 分为胰腺功能性神经内分泌肿瘤(F-pNETs)和胰腺非功能性神经内分泌肿瘤(NF-pNETs)。pNETs呈散发性, 也可能作为遗传性肿

瘤综合征的一部分发生, 如多发性内分泌腺瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)、希佩尔-林道病(Von Hippel-Lindau)、神经纤维瘤病1型(neurofibromatosis, NF-1)、结节性硬化综合征(tuberous sclerosis complex, TSC)等。pNETs症状不典型, 具有恶变倾向, 误诊率高。因此, 提高该病的诊疗水平, 做到早期诊断和手术治疗十分重要。

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-15

通信作者 (Corresponding author): 吴祥松, Email: 13633621389@163.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541498); 黑龙江省科技计划 (LCO8C25); 黑龙江省博士后资助项目 (313000247)。This work was supported by Science and Technology Research Project of Heilongjiang Provincial Education Department (12541498); Science and Technology Plan of Heilongjiang Province (LCO8C25); Post-doctoral Assistance of Heilongjiang Province (313000247), China.

1 pNETs 的分级与分期

WHO、欧洲神经内分泌肿瘤协会(European Neuroendocrine Tumour Society, ENETs)、美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分别提出了pNETs的分期系统^[1-3]。WHO分类基于细胞增殖(有丝分裂计数和Ki-67指数)。ENETs分期系统以及AJCC分期系统都是根据胰腺癌TNM分期系统制定而来。2017版WHO的pNETs具体分级诊断标准包括NETG1, 核分裂数 $<2/10$ HPF、Ki-67 $<3\%$; NETG2, 核分裂数为 $2\sim 20/10$ HPF和/或Ki-67为 $3\%\sim 20\%$; NETG3, 核分裂数 $>20/10$ HPF、Ki-67 $>20\%$ 和神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)G3(低分化)。此外, 还包括混合腺神经内分泌癌(mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm, MiNEN)^[2]。新标准强调了低分化形态学与NEC、高分化形态学与神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NET)的联系。这种显著的表型差异可能反映了显著不同的遗传背景, 而事实上, 目前的分子生物学证据表明高分化与低分化神经内分泌肿瘤分子途径不同^[4]。如MEN1, DAXX和ATRX异常基因频繁出现于NET而非NEC, 反之, TP53和RB基因改变高发于NEC而非NET^[5-7]。pNETs分为7期包括0, IA, IB, IIA, IIB, III和IV。

2 基于组织病理学, 生物标志物和放射学以及临床特征诊断 pNETs

2.1 常见 pNETs 的临床特征

胰岛素瘤主要临床表现为神经低血糖症(混乱、健忘、昏迷、视力改变及意识改变)和交感神经过度刺激(出汗、震颤、心悸)。这些症状多发生在禁食、延迟进餐或运动期间。胰岛素瘤的定性诊断主要依靠Whipple三联征。空腹低血糖可由胰岛素瘤以外的多种原因引起, 包括胰岛母细胞增生症、外源性胰岛素、降糖药的应用、胰岛素抗体或胰岛素受体抗体的存在、非胰岛素瘤肿瘤相关低血糖症或各种代谢原因^[8]。不同机构推荐的胰岛素瘤的诊断标准不同, 梅奥诊所的诊断标准为: 血浆葡萄糖 <2.5 mmol/L(45 mg/dL), 放射免疫分析法检测血浆胰岛素水平 >6 μ U/mL(43 pmol/L), 结合血浆C肽水平升高 ≥ 200 pmol/L, 磺酰脲类药物阴性^[9]。胰岛素瘤诊断的金标准是72 h饥饿实验, 大多数胰岛素瘤患者在48 h内呈现阳性反应, 33%的患者在12 h内出现低血糖症状, 80%在24 h出

现症状, 90%在48 h出现, 98%在72 h出现^[10]。

胃泌素瘤(Zollinger-Ellison syndrome, ZES)的主要表现是难治性及少见部位的消化性溃疡或严重的胃食管反流病。ZES需与低胃酸继发性高胃泌素血症、其他pNETs引起的胃溃疡、胃窦部胃泌素细胞增生等相鉴别。

血管活性肠肽瘤(vasoactive intestinal peptide, VIP瘤)的特征性表现为水样腹泻, 导致脱水和低钾血症。过量的血管活性肠肽分泌可引起高血糖(20%~50%), 高钙血症(25%~50%), 胃酸缺乏(20%~50%), 潮红(15%~30%)^[8]。诊断一般通过记录腹泻量(通常每日 >3 L), 伴血浆VIP水平(>500 pg/mL)升高。其他疾病可能表现出大量腹泻以及VIP瘤相似的症状, 但这些症状并非血浆VIP水平升高引起, 如ZES、慢性泻药滥用、AIDS和罕见的分泌性腹泻。

胰高血糖素瘤表现为特异性皮炎(坏死性游走性红斑)、体重减轻、糖尿病或葡萄糖耐受不良、黏膜异常(舌炎、唇炎、口炎)及腹泻等。胰高血糖素瘤通过检测血浆胰高血糖素水平来确诊, 一般为 >500 pg/mL。但肝硬化、胰腺炎、糖尿病、肾衰竭、家族性胰高血糖素血症等也可引起血浆胰高血糖素水平异常^[8]。

大多数生长抑素瘤患者以糖尿病、胆囊疾病、腹泻、体重减轻和脂肪泻为特征。诊断生长抑素瘤需要评估血浆生长抑素类似物水平, 但甲状腺髓样癌、肺癌、嗜铬细胞瘤等亦可导致血浆生长抑素类似物水平上升^[8]。NF-pNETs没有特异性激素升高引起的临床症状, 患者常在体检时意外发现或肿瘤巨大压迫邻近器官引起梗阻性症状而就诊。

2.2 实验室检查

血浆嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)主要用于诊断和预后, 并评估治疗反应, 它的特异性和敏感性取决于肿瘤的类型和体积^[11]。5-羟色胺吲哚乙酸是5-羟色胺的代谢物, 其在转移性pNETs患者中含量升高, 主要用于诊断和随访。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)的异常增高, 也提示神经内分泌瘤的可能。NF-pNETs多分泌胰多肽、NSE、人绒毛膜促性腺激素^[9]。此外, F-pNETs患者血浆中与临床特征相关的特异性激素也用于临床诊断。

2.3 影像学检查

目前CT是胰腺癌诊断和分期的最佳方法。

PET-CT扫描的灵敏度高达94%~100%^[12]。有研究^[13]报道:CT纹理分析和CT特征相结合建立的放射学模型对诊断pNETs分级的准确率为79.3%,这类类似于超声内镜下细针穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)的结果。胰腺增强CT是pNETs术前定位诊断的首选方案。它具有阳性率高、定位准确的特点,并且对指导手术也具有重要意义。MRI用于肿瘤的分期与进展的评价,也用于肝脏转移性病变的检测。EUS-FNA对pNETs诊断的灵敏度为83%~93%^[14]。但对于胰头部位以及间质富纤维化的肿瘤,EUS-FNA的定位与取样充分性将受到限制。因此有研究^[15]建议在对疑似pNETs的患者行EUS-FNA之前,联合使用磁共振T2加权成像(T2 weighted image, T2WI),当MRI上表现出低信号区时,建议利用负压抽吸技术,造影增强超声内镜(contrast-enhanced endoscopic ultrasonography, CE-EUS)等,以提高FNA的成功率。原发性pNETs很小时,很难通过传统的横断面成像(CT, MRI, 超声)对肿瘤进行定位。目前,同位素Ga68标记生长抑素类似物的正电子发射断层扫描(PET)在肿瘤诊断中非常敏感,并且有利于对病灶进行定位和分期^[16]。其他同位素还包括:C11标记的5-HTP以及F18-DOPA。生长抑素受体显像在pNETs成像中应用,优点在于能采集全身图像,显示原发病灶及转移灶,并且还可以筛选生长抑素受体放射治疗的候选患者^[17]。

3 外科治疗

3.1 可切除 pNETs 的手术治疗

手术是目前唯一可能治愈pNETs的方法。1)有伴随症状,有功能的胰岛素瘤,胰腺ZES等,直径>2 cm或存在胰腺导管扩张等具有侵袭性特征的pNETs建议手术治疗^[18]。胰头部的pNETs建议行胰十二指肠切除术,也可根据病灶大小,局部浸润情况等行保留器官的各种胰头切除术;胰体尾部的pNETs应行远端胰腺切除术,可保留或联合脾切除;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、孤立远处转移灶、或发病时不可切除的pNETs,经综合治疗后转化为可切除的病灶时,如果患者一般情况允许,均考虑手术治疗。3)对于≤2 cm的肿瘤,手术是否应作为首选治疗方案尚有争议。一些外科医生建

议如肿瘤为位置表浅、距离主胰管较远的胰岛素瘤时,可考虑肿瘤摘除术。但也有人^[19]推荐可对这类小pNETs实施密切监测,认为大多数≤2 cm的pNETs可能是良性的,恶性程度低,且其生长过程缓慢,适合采取密切观察的方案。根据ENETS指南推荐的监测方案,对于≤2 cm的pNETs,6个月内需密切监测,之后每年进行一次影像学检查,他们认为终止监测的原因为症状的出现以及胰管的扩张,而进行手术的原因为肿瘤的增大和患者的选择^[20]。中国pNETs治疗指南与共识(2014)中指出,对于<2 cm的pNETs,应综合考虑肿瘤的位置、手术创伤的程度、患者年龄、身体状况和从手术中的获利,然后再做出选择^[21]。综合欧美指南与中国专家共识,对于<2 cm的pNETs,必须充分论证和权衡利弊之后,再做出手术或者等待观察的选择。如对一名年轻的患者,长期忍受疾病存在所面对的压力是不可想象的。因此,医生专业方面的评估论证与患者个体的心理状态同等重要,这也体现了一种人文关怀。

关于选择开放手术还是腹腔镜手术亦存在争议。Drymousis等^[22]荟萃分析906例行传统手术与腹腔镜手术的pNETs患者,发现腹腔镜切除术出血量少、住院时间短,而胰瘘发生率、手术时间及病死率差异无统计学意义。Tamburrino等^[23]也有类似发现。但需要注意的是,腹腔镜手术前需要综合考虑患者的自身因素以及疾病进展程度,以便对患者进行筛选。腹腔镜手术预后评估的研究有限,需要大量的随机对照试验来指明哪些患者、哪种程度的疾病选择腹腔镜手术是最佳的。

3.2 转移性 pNETs 的治疗

3.2.1 pNETs 伴肝转移的根治性手术

pNETs患者40%~80%伴随转移,其中40%~93%为肝转移^[24],肝转移对预后有负面影响。在pNETs伴肝转移的管理中,手术目的是为降低pNETs的肿瘤负荷和激素分泌。如肝转移患者不进行治疗,5年生存率仅30%~40%^[25]。如果对肝转移实施切除,生存率将得到提高。在完全切除的情况下,5年生存率可达到60%~80%^[26]。即使不完全切除,细胞减灭手术不仅可以减少激素分泌而且对生存有益。

G₁或G₂ pNETs、功能性肿瘤、可切除的肝转移、无肝外转移的患者应将肝切除作为pNETs肝转移的首选治疗方案^[27]。如果手术能切除大部分转移瘤(>90%的瘤体),应考虑原发病灶和肝转移

病灶同时或分期切除。有研究^[28]报道大多数患者会在术后2年内出现肿瘤复发, 5年内复发率高达80%。目前, 大多数研究报道了不同来源的神经内分泌肿瘤伴肝转移的治疗效果, 包括结肠、肺、胸腺和胃等, 但没有单一的研究报告pNETs伴肝转移的预后。没有随机试验比较肝切除术与其他非手术治疗pNETs伴肝转移的效果^[29]。

3.2.2 细胞减灭术

细胞减灭术目的在于控制症状, 提高生存率和改善生活质量。细胞减灭性肝切除适用于非手术治疗无法控制症状的难治性患者, 要求切除90%以上的瘤体^[30]。减少肿瘤体积可降低肿瘤的免疫抑制作用, 降低进一步转移的可能性。减灭手术对于大多数F-pNETs的症状控制是有效的。

3.2.3 肝移植

正交异性肝移植(orthogonal liver transplantation, OLT)可用于pNETs的治疗有两大理由: 与其他转移性疾病相比, 神经内分泌肿瘤转移的侵袭性较低、pNETs肝转移患者R0切除率较低^[24,31]。肝移植适用于难治性激素过剩状态且转移性肿瘤局限于肝脏的患者。Mazzafarro等^[24]提出以下准则: 组织学检查确诊为低级别NET(低Ki-67指数)、原发性肿瘤位于门静脉分支、原发性肿瘤切缘明显、<50%的肝受累、OLT之前6个月病情稳定、年龄<55岁。pNETs肝转移患者OLT的5年生存率十分可观, 但复发率仍然很高。所以目前肝移植并非常规治疗手段。近期的回顾性研究^[32]和荟萃分析^[33]显示: 对pNETs伴不可切除肝转移的患者实施原发肿瘤的姑息性切除可以增加患者的长期生存率。

3.2.4 肝定向疗法

肝定向疗法可以用于治疗pNETs肝转移瘤或肝外转移患者来控制相关疾病的症状。包括动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)、经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)以及选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)。TAE和TACE能有效地减少肿瘤大小、改善患者症状, 且栓塞与肿瘤播散风险无关, 这与RFA相比是一个优势。门静脉阻塞、肝储备不足、患者状态不良是TAE和TACE的禁忌证。RFA用于治疗≤5 cm不可切除转移瘤, 其与手术相结合可用于去除孤立的转移灶, 对于>5 cm的肿瘤, RFA作用有限^[34]。当转移灶临近重要结构或位于肝表面时禁用RFA。近期有研究^[35]称SIRT治疗后3个月, 疾病的总体控制率达到88.9%。SIRT在治疗不可切除的pNETs肝转移瘤是非常有效的。

4 pNETs 的药物治疗

药物治疗适用于pNETs晚期不可切除的患者, 包括作用于激素受体的药物、化疗和分子靶向治疗。

4.1 针对激素受体的药物

生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSAs)作用于pNETs上的生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR), 能有效控制肿瘤生长和激素分泌。对于单独使用SSAs无法控制症状的难治性VIP瘤患者, 可联合使用干扰素, 这样不仅能降低循环激素水平, 也能直接抑制肿瘤细胞的增殖。

4.2 化疗药物

化疗适用于晚期和不可切除的pNETs患者, 包括多种细胞毒性药物的使用, 如链脲霉素、顺铂、达卡巴嗪、多柔比星、5-FU等。链脲霉素联合5-FU/表柔比星对于治疗G₁/G₂ pNETs是有效的, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为20%~45%^[36]。对于高分化pNETs伴转移的患者, 单独使用替莫唑胺或者与卡培他滨联合, 部分缓解率为70%, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为18个月, 2年生存率92%^[37]。对于分化差的高级别肿瘤, 优选基于铂的方案, 如顺铂和依托铂苷联合使用可以获得42%~67%的缓解率^[38]。

4.3 分子靶向药物

来自多中心的随机对照双盲试验表明靶向治疗对于延长无法手术患者的生存期具有重要意义^[39]。mTOR蛋白是一种苏氨酸激酶, 是细胞通路的关键组分, 负责调节细胞的生长和增殖。mTOR在多种肿瘤中表达上调, 包括pNETs^[40]。mTOR抑制剂依维莫司已经在pNETs患者II期和III期试验中显示出确切效果^[41], 临床上用于晚期pNETs的治疗, 也可以用于控制难治性F-pNETs患者的激素过量分泌状态, 如胰岛素瘤及VIP瘤。舒尼替尼是酪氨酸激酶PDGFRs, VEGFR1, VEGFR2, cKIT和FRT3的抑制剂^[42]。它是国际公认的pNETs治疗药物, 用于抗肿瘤增殖和控制激素过量。舒尼替尼与安慰剂对照的III期研究^[39]显示: 舒尼替尼治疗组的有效率为9.3%, PFS增加11.1个月(安慰剂组PFS为5.5个月)。肽受体介导的靶向放射性核素(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)可用于难治性F-pNETs综合征的治疗。它使用⁹⁰Y或¹⁷⁷Lu标记SSA, 对肿瘤组织及其

转移瘤进行有针对性的治疗^[43]。

5 结语

胰腺神经内分泌肿瘤患者临床表现多样, 诊断方法复杂, 患者在确定诊断时往往已处于疾病晚期。手术是目前唯一可能使患者得到治愈的方法。因此, 我们首先应提高早期诊断率, 争取根治性切除肿瘤。其次根据患者的基础状态, 相关症状, 肿瘤分级和分期等, 个体化地制定治疗方案。最后多学科综合诊疗(multi-disciplinary team, MDT)应贯穿于整个诊疗过程, 以期给患者带来最佳的治疗效果。

参考文献

- Bosman F, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumors of the digestive system[M]//International Agency for Research on Cancer, 2010: 322-326.
- Klöppl G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classification of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: A statement[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(6): 595-597.
- Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al. Exocrine and endocrine pancreas[M]//AJCC Cancer Staging Atlas. New York: Springer, 2012: 297-308.
- Inzani F, Petrone G, Rindi G. The new World Health Organization classification for pancreatic neuroendocrine neoplasia[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3): 463-470.
- Basturk O, Tang L, Hruban RH, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(4): 437-447.
- Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: A pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 1011-1017.
- Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 65-71.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandl ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes[J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 98-119.
- Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Kuśnierz K, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors-management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)[J]. *Endokrynol Pol*, 2013, 64(6): 459-479.
- Grant CS. Insulinoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(5): 783-798.
- Singh S, Law C. Chromogranin A: A sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(3): 313-334.
- Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([18F]FDOPA, [68Ga]tracers, [11C]/[18F]-HTP)[J]. *QJ Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 59(1): 58-69.
- Canellas R, Burk KS, Parakh A, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grade based on CT features and texture analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(2): 341-346.
- Atiq M, Bhutani MS, Bektas M, et al. EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(3): 791-800.
- Hijioka S, Hara K, Mizuno N, et al. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS-FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *J Gastroenterol*. 2016, 51(9): 923-930.
- Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas[J]. *Gland Surg*, 2018, 7(1): 20-27.
- Diakou E, Alexandraki KI, Tsolakis AV, et al. Somatostatin and dopamine receptor expression in neuroendocrine neoplasms: correlation of immunohistochemical findings with somatostatin receptor scintigraphy visual scores[J]. *Clinical Endocrinology*, 2015, 83(3): 420-428.
- 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.
- Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4784-4789.
- Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(1): 34-41.
- 王春友, 李非, 赵玉沛, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2015, 13(3): 175-178. WANG Chunyou, LI Fei, ZHAO Yupei, et al. Guidelines for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (2014)[J]. *Chinese General Surgery Literature. Electronic Edition*, 2015, 13(3): 175-178.
- Drymoussis P, Raptis DA, Spalding D, et al. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis[J]. *HPB*, 2014, 16(5): 397-406.
- Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, et al. Systematic review and meta-

- analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNEs)[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(1): 65-73.
24. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(4): 460-466.
 25. House MG, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(1): 138-145.
 26. Glazer ES, Tseng JF, Alrefaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases[J]. *HPB*, 2010, 12(6): 427-433.
 27. 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.
 28. Tao L, Xiu D, Sadula A, et al. Surgical resection of primary tumor improves survival of pancreatic neuroendocrine tumor with liver metastases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79785-79792.
 29. Du S, Wang Z, Sang X, et al. Surgical resection improves the outcome of the patients with neuroendocrine tumor liver metastases: large data from Asia[J]. *Medicine*, 2015, 94(2): e388.
 30. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 2: CD007060.
 31. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasisstathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review[J]. *Surgery*, 2017, 162(3): 525-536.
 32. Lin C, Dai H, Hong X, et al. The prognostic impact of primary tumor resection in pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous multifocal liver metastases[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(5): 608-614.
 33. Zhou B, Zhan C, Ding Y, et al. Role of palliative resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 975-982.
 34. Karabulut K, Akyildiz HY, Lance C, et al. Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases[J]. *Surgery*, 2011, 150(2): 316-325.
 35. Jia Z, Pazfomagalli R, Frey G, et al. Single-institution experience of radioembolization with yttrium-90 microspheres for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumors[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(9): 1617-1623.
 36. Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(1): 131-144.
 37. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas[J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 268-275.
 38. Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(9): 1176-1181.
 39. 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.
 40. Shi C, Klimstra DS. Pancreatic neuroendocrine tumors: Pathologic and molecular characteristics[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2014, 31(6): 498-511.
 41. Wolin EM. Long-term everolimus treatment of patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Chemotherapy*, 2015, 60(3): 143-50.
 42. Capurso G, Archibugi L, Delle Fave G. Molecular pathogenesis and targeted therapy of sporadic pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(8): 594-601.
 43. Filice A, Fraternali A, Frasoldati A, et al. Radiolabeled somatostatin analogues therapy in advanced neuroendocrine tumors: A single centre experience[J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 320198.

本文引用: 刘冬晓, 周峰, 闫昌盛, 王林, 王拥卫, 吴祥松. 胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 849-854. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.027

Cite this article as: LIU Dongxiao, ZHOU Feng, YAN Changsheng, WANG Lin, WANG Yongwei, WU Xiangsong. Current situation of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 849-854. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.027