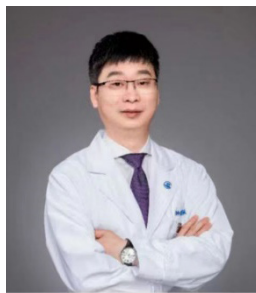




· 专题论著 ·



徐晓武，复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科副主任，胰腺微创手术中心主任，肿瘤外科微创手术平台副主任。师从国内著名微创外科专家牟一平教授，在国内率先开展各类腹腔镜微创胰腺和胃肠手术。中国医师协会外科医师分会微创外科医师委员会青年委员，中国抗癌协会胰腺癌专业委员会常务委员，上海市医学会普外科专科分会青年委员，上海市医学会普外科专科分会微创学组委员，上海市抗癌协会胰腺癌专业委员会多区域诊疗协作青年学组副组长，上海市抗癌协会胰腺癌专业委员会委员。擅长各类胰腺的机器人及腹腔镜微创手术，

每年率领团队完成各类胰腺手术500余例，其中微创比例超过80%。同时开展了大量保留功能的胰腺微创手术，包括保脾胰体尾切除、胰腺中段切除、胰腺肿瘤剜除、保留十二指肠的胰头切除等。多次完成腹腔镜胰十二指肠切除术的会议及网络直播，具有丰富的临床诊疗经验。除开展临床诊治工作及临床研究外，同时带领研究小组致力开展与胰腺恶性肿瘤相关的基础转化研究。研究的主要方向围绕驱动基因在胰腺癌发生、发展中的作用以及代谢异常在胰腺癌中的作用，近5年在*Cancer Research*、*Oncogene*、*Cancer Letters*、*Cell Proliferation*等杂志发表了多篇原创研究论文，探寻调控胰腺癌恶性潜能的分子机制，为逆转胰腺癌发生、发展、侵袭及转移等恶性潜能提供预测和干预靶点，改善患者预后。作为项目负责人主持国家自然科学基金项目2项、主持省部级科研项目4项，作为第一作者或通信作者在SCI收录期刊上发表论文20篇。作为主要完成人（排名第二）获浙江省科技进步二等奖一项。

机器人与腹腔镜微创手术治疗分化良好的胰腺神经内分泌瘤的临床研究

刘文生¹，吉顺荣¹，卓奇峰¹，高鹤丽¹，史逸华¹，许文彦¹，刘梦奇¹，李 征¹，虞先濬¹，
陈 洁²，徐晓武¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，上海 200032；

2. 复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心，头颈及神经内分泌肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

〔摘要〕背景与目的：胰腺神经内分泌瘤（pancreatic neuroendocrine tumor, pNET）为少见肿瘤，目前仍缺乏总结微创手术治疗pNET的临床效果的大样本临床研究数据，本研究通过分析接受手术治疗的pNET患者的临床资料，以期为pNET的外科治疗提供参考。方法：回顾性分析2018年9月—2022年7月于复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科行微创手术的118例分化良好的pNET患者的临床资料。根据微创手术方式分为机器人组和腹腔镜组，根据手术切除方式分为规则切除组和局部切除组。收集其手术及术后相关临床资料进行分析。结果：本研究纳入的118例pNET患者中，机器人组17例，腹腔镜组101例。局部切除组32例，规则切除组86例。机器人组和腹腔镜组在手术时间、术中出血量方面无显著差异（ $P>0.05$ ）。局部切除

第一作者：刘文生（ORCID: 0000-0002-2177-326X），博士，主治医师。

通信作者：徐晓武（ORCID: 0000-0001-5792-9839），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科副主任，胰腺微创手术中心主任，E-mail: xuxiaowu@fudanpci.org。

组的手术时间 [(145.3±55.5) min] 明显短于规则切除组 [(247.4±94.7) min] ($P<0.05$)。同时, 局部切除组的术中出血量 [(71.8±23.2) mL] 明显少于规则切除组 [(147.5±59.9) mL] ($P<0.05$)。机器人组的术后胃肠功能恢复早于腹腔镜组 ($P<0.05$), 两组在术后下床活动时间、术后胰瘘、胃排空延迟、术区积液及术后住院时间等方面均无显著差异 ($P>0.05$)。局部切除组的术后B级胰瘘发生率高于规则切除组 ($P<0.05$), 局部切除组的术后住院时间要明显长于规则切除组 ($P<0.05$)。结论: 微创手术治疗分化良好的pNET安全、可行。腹腔镜和机器人在微创手术疗效方面无显著差异。肿瘤局部切除因术后胰瘘发生率增高, 术后住院时间较长, 但其远期获益可期。

[关键词] 胰腺神经内分泌瘤; 微创手术; 机器人手术; 肿瘤局部切除手术; 功能保留手术

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.09.005

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)09-0786-08

Clinical study of robot and laparoscopic minimally invasive surgery for well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors LIU Wensheng¹, JI Shunrong¹, ZHUO Qifeng¹, GAO Heli¹, SHI Yihua¹, XU Wenyan¹, LIU Mengqi¹, LI Zheng¹, YU Xianjun¹, CHEN Jie², XU Xiaowu¹ (1. Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China; 2. Center for Neuroendocrine Tumors, Department of Head, Neck and Neuroendocrine Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: XU Xiaowu, E-mail: xuxiaowu@fudanpci.org.

[Abstract] **Background and purpose:** Pancreatic neuroendocrine tumor (pNET) is a rare tumor. At present, there is still a lack of large-scale clinical research data to summarize the clinical effect of minimally invasive technology in the treatment of pNET. This study analyzed the clinical data of pNET patients undergoing surgical treatment, in order to provide reference for the surgical treatment of pNET. **Methods:** The clinical data of 118 patients with well-differentiated pNET undergoing minimally invasive surgery admitted by the Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center from September 2018 to July 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into robot group ($n=17$) and laparoscopic group ($n=101$) according to the minimally invasive operation mode. According to the surgical resection mode, they were divided into regular resection group ($n=86$) and local resection group ($n=32$). The clinical data of operation and postoperation were collected and analyzed. **Results:** Of the 118 patients who underwent minimally invasive surgery on pNET included in this study, 17 were in the robot group, and 101 were in the laparoscopic group. There were 32 cases in local resection group and 86 cases in regular resection group. There was no significant difference between robot group and laparoscopic group in operation time and intraoperative bleeding ($P>0.05$). The operation time of local resection group [(145.3±55.5) min] was significantly shorter compared with regular resection group [(247.4±94.7) min] ($P<0.05$). At the same time, the bleeding volume [(71.8±23.2) mL] was significantly less in the local resection group than in the regular resection group [(147.5±59.9) mL] ($P<0.05$). The recovery of gastrointestinal function in the robot group was earlier compared with laparoscopic group ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of postoperative ambulatory time, postoperative pancreatic fistula, delayed gastric emptying, postoperative effusion and postoperative hospitalization time ($P>0.05$). The incidence of postoperative b-pancreatic fistula was higher in the local resection group than in the regular resection group ($P<0.05$), and the postoperative hospital stay was significantly longer in the local resection group than in the regular resection group ($P<0.05$). **Conclusion:** Minimally invasive surgery is safe and feasible to treat well-differentiated pNET. There was no significant difference in minimally invasive effect between laparoscope and robot. The incidence of pancreatic fistula after local resection of tumor is higher, and the postoperative hospital stay is longer, however the long-term benefit is expected.

[Key Words] Pancreatic neuroendocrine tumor; Minimally invasive surgery; Robotic surgery; Local excision of tumor; Function-preserving operation

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是一类来源于神经内分泌细胞、相对少见但具有高度异质性的肿瘤, 可发生于身体每个器官, 常见于胃肠道、胰腺、肺等部位。近

年来, NEN的发病率不断上升, 美国的流行病学调查结果显示, 过去40年其发病率上升了6.4倍, 达到了6.98/10万^[1]。对于亚洲人群, 胰腺是NEN最常见的发病部位^[2-3]。2019年世界

卫生组织 (World Health Organization, WHO) 第5版病理学分类系统根据肿瘤细胞的Ki-67增殖指数及核分裂象将胰腺NEN (pancreatic NEN, pNEN) 分为分化好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET)、分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤 (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN), 并将NET细分为G1、G2及G3^[4]。

手术切除是治疗分化良好的胰腺NET (pancreatic NET, pNET) 的主要手段。复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科自2018年对分化良好的pNET开展了多手段综合治疗, 包括手术治疗、药物治疗及介入消融治疗等^[5]。本文对接受微创手术 (包括腹腔镜及机器人) 的118例患者的临床资料进行总结分析, 比较不同微创手术方式 (腹腔镜或机器人)、不同手术切除方式 (规则切除或局部切除) 的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 病例资料

回顾分析2018年9月—2022年7月于复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科行微创手术治疗的118例分化良好的pNET患者的临床资料。患者术前均行胸腹盆腔增强计算机体层成像 (computed tomography, CT) 检查及¹⁸F-FDG/⁶⁸Ga-NOC正电子发射CT (positron emission tomography and CT, PET/CT) 双扫描显像。对于合并肝转移的患者, 进一步完善肝脏普美显磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 评估转移情况及疗效。对于拟行肿瘤局部切除者, 如术前¹⁸F-FDG PET/CT提示病灶高代谢, 则行超声内镜下穿刺以明确病理学分级, 术中行周围淋巴结快速冷冻切片病理学检查确认有无转移。所有患者术后病理学检查均证实为pNET, 其中合并胰腺导管腺癌1例, 合并实性假乳头状瘤1例, 合并导管内乳头状黏液瘤1例, 胰腺内多发病灶2例 (其中1例存在病理异质性, 胰头病灶为G1, 胰体尾病灶为G2)。

入组的118例患者中, 男性49例, 女性69

例; 年龄22~74岁, 平均55.2岁。体重指数 (body mass index, BMI) 为 (25.7±3.6) kg/m²。其中17例行机器人手术, 101例行腹腔镜手术。32例行肿瘤局部切除术 (2例患者为胰腺多发病灶, 胰头病灶行局部切除, 联合胰体尾切除, 纳入局部切除病例统计), 其中2例患者¹⁸F-FDG PET/CT提示病灶高代谢, 行超声内镜下穿刺, 病理学检查提示G1; 86例行规则切除术 (胰十二指肠切除术、胰体尾切除术、保留十二指肠胰头切除术), 其中7例pNET合并肝转移, 经全身药物治疗后或联合肝动脉介入栓塞 (transcatheter arterial embolization, TAE) 治疗后, 疗效评估为部分缓解 (partial response, PR), 行规则胰十二指肠切除术或胰体尾脾切除联合肝转移瘤切除。无功能性pNET患者112例, 功能性pNET患者6例, 均为胰岛素瘤, 临床表现为Whipple三联征。肿瘤位于胰头及钩突部40例, 胰颈部19例, 胰体尾部57例, 胰腺多发病灶2例。肿瘤直径为0.3~6.5 cm, 平均 (3.0±2.3) cm。参照WHO第5版病理学分类系统, 肿瘤分级大部分为低级别、分化良好的pNET, 其中G1 54例, G2 63例 [肿瘤异质性病例1例 (胰头为G1, 胰尾为G2)], G3 1例。患者及家属术前均签署手术知情同意书。根据微创手术方式分为机器人组和腹腔镜组, 根据手术切除方式分为规则切除组和局部切除组。患者的基线人口统计资料和肿瘤特征见表1, 机器人组和腹腔镜组患者一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$), 局部切除组中56.3%的患者肿瘤位于胰头及钩突部, 而规则切除组中58.1%的患者肿瘤位于胰体尾部, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 局部切除组的肿瘤直径明显小于规则切除组 ($P<0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ① 行微创手术 (腹腔镜或机器人) 治疗者, 术后病理学检查证实为pNET; ② 无远处转移, 或有肝内转移, 为1型肝转移^[6], 行整块切除者, 或有肝内转移, 为两肝多发 (2型及3型), 但已行全身药物治疗, 或联合TAE治疗, 肝内病灶治疗效果达PR。

排除标准: ① 术后失访; ② 微创手术操作

困难而中转开腹者。

1.3 观察指标和评价标准

统计患者手术时间、术中出血量、术中输血率、中转开腹情况、术后下床活动时间、术后排气时间、术后恢复流质饮食时间、术后住院时间及术后并发症发生率等。术后并发症根据Clavien-Dindo分级系统进行判断^[7]，严重并发症为Clavien-Dindo III级或更高级别并发症。术后胰瘘标准采用国际胰腺外科研究组修订的2016版定义及分级系统^[8]。

1.4 随访

采用电话和门诊方式进行随访，随访时间截至2022年8月。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验；计数资料用率和例数表示，组间比较采用 χ^2 检验，等级资料应用秩和检验，不同组的术后并发症发生率用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 患者的基线人口统计资料和肿瘤特征

Tab. 1 Baseline demographics and tumor characteristics of patients

[n(%)]

Characteristic	Minimally invasive surgery		χ^2/t value	P value	Surgical resection mode		χ^2/t value	P value
	Robot (n=17)	Laparoscopic (n=101)			Local resection (n=32)	Regular resection (n=86)		
Gender			2.448	0.118			2.433	0.119
Male	10 (58.8)	39 (38.6)			17 (53.1)	32 (37.2)		
Female	7 (41.2)	62 (61.4)			15 (46.9)	54 (62.8)		
Tumor location			3.500	0.321			18.202	0.000 4
Pancreatic head and unciform process	8 (47.1)	32 (31.7)			18 (56.3)	22 (25.6)		
Pancreatic neck	4 (23.5)	15 (14.9)			5 (15.6)	14 (16.3)		
Pancreatic body and tail	5 (29.4)	52 (51.5)			7 (21.9)	50 (58.1)		
Multiple lesions of pancreas	0 (0.0)	2 (19.8)			2 (6.3)	0 (0.0)		
Maximum diameter of tumor/cm $\bar{x} \pm s$	3.04 \pm 2.58	3.66 \pm 2.34	0.996	0.321	1.58 \pm 1.47	3.45 \pm 2.62	3.814	<0.001
Histological grade			1.120	0.571			1.241	0.538
G1	6 (35.3)	48 (47.5)			17 (53.1)	37 (43.0)		
G2	11 (64.5)	52 (51.5)			15 (46.9)	48 (55.8)		
G3	0 (0.0)	1 (1.0)			0 (0.0)	1 (1.0)		
Pathologically heterogeneous cases	0 (0.0)	1 (1.0)	1.036	0.309	1 (1.0)	0 (0.0)	0.267	0.605
Positive lymph node	3 (17.6)	6 (5.9)	1.413	0.235	0 (0.0)	9 (10.5)	2.292	0.130

2 结果

2.1 术中情况

机器人组和腹腔镜组在手术时间、术中出血量方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，局部切除组手术时间 [(145.3 \pm 55.5) min] 明显短于规则切除组 [(247.4 \pm 94.7) min] ($P < 0.05$)，局部切除组术中出血量

[(71.8 \pm 23.2) mL] 明显少于规则切除组 [(147.5 \pm 59.9) mL] ($P < 0.05$)，两组均无术中输血及中转开腹病例 (表2)。

2.2 术后情况

机器人组和腹腔镜组在术后下床活动时间、术后胰瘘、胃排空延迟、术区积液及术后住院时间等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而在

术后排气时间及恢复流质饮食上差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组均无胆漏、术后出血及死亡病例。局部切除组的术后排气时间和恢复流质饮食时间要早于规则切除组 ($P < 0.05$), 局部切除组的术后B级胰瘘发生率明显高于规则切除组 ($P < 0.05$), 局部切除组的胃排空延迟发生率及术区积液穿刺引流发生率同样高于规则切除组, 尽管差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但这可能是局部切除组的术后住院时间要明显长于规则切除组的原因 ($P < 0.05$)。再次入院患者3例, 均为腹腔镜组, 2例为局部切除手术,

1例为规则切除手术, 均因术区积液需行CT引导下积液穿刺引流而入院, 经常规引流及抗感染治疗后痊愈。无术后出血、二次手术或介入止血、术后死亡病例 (表3)。

2.3 随访情况

术后患者均获得随访, 平均随访17.1 (1~40)个月, 未发生肿瘤复发或转移。6例胰岛素瘤患者随访1~28个月, 术后未出现低血糖症状。本组患者均未出现明显的胰腺内外分泌功能不足。

表2 不同术式术中结果比较

Tab. 2 Comparison between intraoperative outcomes of different procedures

($\bar{x} \pm s$)

Indicator of intraoperative condition	Minimally invasive surgery		<i>t</i> value	<i>P</i> value	Surgical resection mode		<i>t</i> value	<i>P</i> value
	Robot (<i>n</i> =17)	Laparoscopic (<i>n</i> =101)			Local resection (<i>n</i> =32)	Regular resection (<i>n</i> =86)		
Operation time/min	190.2±84.1	185.6±62.4	0.267	0.790	145.3±55.5	247.4±94.7	5.734	<0.001
Intraoperative blood loss/mL	81.7±50.2	111.2±71.6	1.630	0.106	71.8±23.2	147.5±59.9	6.942	<0.001

表3 不同术式术后效果比较

Tab. 3 Comparison between postoperative outcomes of different procedures

Postoperative outcomes index	Minimally invasive surgery		χ^2/t value	<i>P</i> value	Surgical resection mode		χ^2/t value	<i>P</i> value
	Robot (<i>n</i> =17)	Laparoscopic (<i>n</i> =101)			Local resection (<i>n</i> =32)	Regular resection (<i>n</i> =86)		
postoperative activity time $\bar{x} \pm s$	2.1±0.3	2.2±0.5	0.799	0.426	2.1±0.4	2.1±0.5	0	1.000
First exhaust time $\bar{x} \pm s$	1.8±0.5	2.2±0.4	3.675	0.000	1.5±0.7	2.3±0.4	7.755	<0.001
Time to resume liquid diet $\bar{x} \pm s$	3.0±0.6	3.6±0.5	4.445	0.000	3.1±0.9	3.6±1.0	2.478	0.015
Pancreatic fistula			3.701	0.296			8.486	0.037
Without <i>n</i> (%)	5 (29.4)	24 (23.8)			8 (25.0)	26 (30.2)		
Biochemical leakage <i>n</i> (%)	8 (47.1)	29 (28.7)			8 (25.0)	39 (45.3)		
Grade B <i>n</i> (%)	4 (23.5)	47 (46.5)			16 (50.0)	20 (23.3)		
Grade C <i>n</i> (%)	0(0.0)	1 (1.0)			0(0.0)	1 (1.2)		
Delayed gastric emptying <i>n</i> (%)	1 (5.9)	2 (2.0)	0.013	0.910	2 (6.3)	1 (1.2)	0.815	0.367
Puncture drainage of peritoneal effusion <i>n</i> (%)	1 (5.9)	2 (2.0)	0.013	0.910	2 (6.3)	1 (1.2)	0.815	0.367
Postoperative hospital stay/d $\bar{x} \pm s$	9.9±4.2	10.8±6.4	0.559	0.577	12.1±5.6	9.1±4.9	2.843	0.005
Readmission <i>n</i> (%)	0(0.0)	3 (3.0)	0.013	0.910	2 (6.3)	1 (1.2)	0.815	0.367

3 讨论

微创外科技术的出现及微创理念的发展是近30年以来外科的革命性进步,其中腹腔镜及机器人辅助手术系统的成熟和临床推广应用是微创外科时代的标志。微创外科技术在胰腺外科领域的应用相对较晚,但近年来进展迅速,已可成熟开展开放手术的全部术式。分化良好的pNET生物侵袭性低,更适宜微创外科技术的推广应用^[9],但pNET为少见肿瘤,仍缺乏大样本临床研究数据以总结微创技术治疗pNET的临床效果,本研究分析复旦大学附属肿瘤医院收治的118例pNET手术患者的临床资料,以期为pNET外科治疗提供参考。

1999年Van Nieuwenhove等^[10]报道了首例腹腔镜手术治疗pNET,2002年Melvin等^[11]报道了首例机器人手术治疗pNET,随着微创技术的进步,采用微创手术治疗pNET的病例数不断增加,手术指征也不断扩大。目前微创手术成为分化良好的pNET的首选治疗方式^[12]。

微创手术具有创伤小、痛苦轻、恢复快及住院时间短等优势。本研究纳入的118例pNET患者,机器人组和腹腔镜组手术时间较既往研究短,可能与本研究病例中肿瘤局部切除和胰体尾切除手术较多有关,术中出血量、术后下床活动时间、术后排气时间、术后开放流质饮食时间及术后平均住院时间等与既往研究^[13-15]类似。一项研究^[13]纳入了94例非功能性pNET行胰体尾切除手术的患者,其中52例为开放手术,42例为腹腔镜手术,结果显示,腹腔镜组住院时间明显缩短,较开放组缩短2 d,两组的术后并发症发生率无显著差异。另一项研究^[16]分析了72例低级别、分化良好的pNET患者,行腹腔镜规则切除手术或局部切除手术,分析其长期临床疗效,结果显示,其5年生存率为90%。

机器人辅助手术系统的出现使微创手术治疗pNET的适应证进一步扩大,微创优势更加凸显^[17]。机器人具有三维的局部放大视野、手部震颤过滤,无角度限制的仿真手腕机械臂,同时有第三操作臂辅助牵拉、遮挡帮助暴露术野,这些优势使机器人手术能更好地定位病灶、精细解

剖、准确地缝合和止血,在狭小空间操作更稳定从容,因此可以预见机器人手术在pNET外科治疗中会有更广泛的应用。但关于腹腔镜与机器人手术治疗pNET的临床效果比较,目前文献报道仍较少。

本研究发现,机器人组和腹腔镜组的手术时间和出血量差异无统计学意义($P>0.05$),两组均无中转开腹病例。术后并发症如胰痿、胃排空延迟、术区积液、术后出血及再次入院等方面也无显著差异;机器人组比腹腔镜组的术后住院时间短[(9.9 ± 4.2) d vs (10.8 ± 6.4) d],但差异无统计学意义($P>0.05$)。机器人组的术后排气时间及恢复流质饮食时间要早于腹腔镜组($P<0.05$),提示机器人组的术后胃肠功能恢复更快。因本研究纳入的机器人手术病例较少,可能需要将来纳入更多的病例进行统计学分析以验证上述结果。国内学者赵之明等^[18]分析了22例胰头胰岛素瘤患者行机器人或腹腔镜肿瘤局部切除术的临床资料,发现两组的术中出血量、手术时间、术后住院时间及B级胰痿发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),腹腔镜组的中转开腹率为36.36%,机器人组无1例中转开腹。国内学者Zhang等^[19]比较了43例胰体尾部pNET患者行腹腔镜和机器人胰体尾切除的临床效果,结果显示,机器人手术有更高的保脾成功率,出血量更少,而且淋巴结清扫数量要优于腹腔镜。

肿瘤最大径 ≤ 2 cm的非功能性pNET的发病率一直呈上升趋势,据统计1988—2009年发病率增加约7倍,其诊治越来越受到临床医师的关注^[20]。对这部分小肿瘤患者可采取手术切除或保守观察,手术切除一般推荐肿瘤局部切除术,可以保留更多的胰腺组织,对于患者胰腺内外分泌功能的保护使患者术后的生活质量更好;但对于合并有危险因素的患者,仍需行规则性切除。

本研究中局部切除组与规则切除组在肿瘤位置方面有显著差异($P<0.05$),局部切除组中56.3%的患者肿瘤位于胰头及钩突部,而规则切除组中58.1%的患者肿瘤位于胰体尾部。这可能是由于胰头部肿瘤如行规则胰十二指肠切除术,手术创伤及术后风险较大,术后对生活质量影响

明显,得益于微创外科技术的成熟,对于肿瘤最大径 ≤ 2 cm的非功能性pNET大部分经外科和肿瘤学评估可行局部切除手术,避免更大的创伤,保留更多胰腺功能;而对于胰体尾部肿瘤,行规则胰体尾切除对胰腺功能和生活质量的影响可控,而手术风险较局部切除手术小,选择胰体尾切除更为合适。局部切除组较规则切除组的手术时间短和术中出血量少($P < 0.05$),可能原因是局部切除组的肿瘤直径较规则切除组小,局部切除手术因手术范围小,无联合切除器官,创伤较规则切除小。但从术后情况看,局部切除组的术后B级胰瘘发生率高于规则切除组,这可能是局部切除组患者的术后住院时间明显长于规则切除组的原因。

局部切除手术更小的手术范围和创伤并未让患者术后短期内获益。主要原因可能是肿瘤局部切除术后的胰瘘发生率较高,这可能是因为pNET患者胰腺质地较软,另外局部切除术一般不进行胰肠吻合封闭创面,而多采取敞开引流的方式,创面封闭多用肝圆韧带覆盖创面。避免胰肠吻合的优点是可避免肠液激活胰酶,避免胰瘘的强腐蚀性及其继发的严重出血。对于敞开引流不畅可能产生的局部积液,可行CT引导下积液穿刺引流,风险可控。对于接受肿瘤局部切除手术的患者而言,其更有意义的获益在于远期生活质量的保障,保留胰腺功能可以有效地保护患者的消化功能和血糖调控功能,考虑到这部分患者多为中青年,且其肿瘤生物学行为惰性,生存期较长,远期生活质量的保护更为重要。

肿瘤最大径 ≤ 2 cm的非功能性pNET一般恶性程度较低,患者预后较好,但也有少部分患者在手术时发现伴有淋巴结转移,而保守治疗者也会在短期内出现疾病进展。考虑到胰腺手术的复杂性和高风险,且缺乏高质量的循证医学证据,对于肿瘤最大径 ≤ 2 cm的非功能性pNET应采取手术切除还是随访观察,目前仍存有争议^[21]。国内学者周雨等^[20]研究发现,年龄、肿瘤最大径、分化程度和组织学分级可能与预后不良有关。欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)共

识^[22]认为高龄和存在严重合并症的患者可考虑暂时随访观察,而对年轻患者,特别是伴主胰管侵犯、局部侵袭征象和淋巴结转移的患者,仍建议首选手术切除。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[23]指出 < 1 cm的低病理学分级、偶发的散发无功能性pNET在充分权衡风险获益后,可考虑暂时随访观察,如选择密切随访,随访问隔为6~12个月。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会神经内分泌肿瘤学组共识^[24]则建议对肿瘤最大径 > 1 cm者进行手术切除。其各有循证医学证据支持,但限于目前的证据数量和质量,未能达成一致。因此对于肿瘤最大径 ≤ 2 cm的非功能性pNET需要充分与患者及家属沟通,在权衡不同治疗选择的利弊及患者意愿基础上综合分析确定治疗策略。

新世纪的外科已进入微创外科时代,微创理念被广为接受并应用于临床,微创设备和技术手段日新月异,微创外科技术在胰腺外科领域中的应用日趋成熟。pNET的生物学行为决定了微创外科与其治疗需求高度契合,应用前景广阔。由于pNET异质性较高,不同方案的选择应在多学科讨论下,根据患者的具体情况而定。随着微创外科技术的不断进步及术者经验的不断积累,微创外科尤其是机器人手术系统在pNET中的应用会越来越广泛。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342.
- [2] FAN J H, ZHANG Y Q, SHI S S, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71699-71708.
- [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] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019

- WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182–188.
- [5] 刘文生, 许文彦, 吉顺荣, 等. 腹腔镜胰体尾切除治疗神经内分泌肿瘤单中心研究 [J]. *腹腔镜外科杂志*, 2019, 24(10): 766–769.
- LIU W S, XU W Y, JI S R, et al. A single institution study of laparoscopic pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumor in body and tail of pancreas [J]. *J Laparosc Surg*, 2019, 24(10): 766–769.
- [6] 王 于, 陈 洁. 胰腺神经内分泌肿瘤复杂肝转移的介入及药物治疗策略 [J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(4): 389–394.
- WANG Y, CHEN J. The management strategies of interventional therapy and drug therapy of complicated pancreatic neuroendocrine neoplasms with liver metastases [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2020, 11(4): 389–394.
- [7] DINDO D, DEMARTINES N, CLAVIEN P A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 205–213.
- [8] BASSI C, MARCHEGIANI G, DERVENIS C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after [J]. *Surgery*, 2017, 161(3): 584–591.
- [9] THOMASCHIEWSKI M, NEEFF H, KECK T, et al. Is there any role for minimally invasive surgery in NET? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(4): 443–457.
- [10] VAN NIEUWENHOVE Y, DELVAUX G. Laparoscopic management of neuroendocrine tumours of the pancreas [J]. *Acta Chir Belg*, 1999, 99(5): 249–252.
- [11] MELVIN W S, NEEDLEMAN B J, KRAUSE K R, et al. Computer-enhanced robotic telesurgery. Initial experience in foregut surgery [J]. *Surg Endosc*, 2002, 16(12): 1790–1792.
- [12] ZIOGAS I A, SCHMITZ R, MORIS D, et al. The role of surgery for pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(2): 629–639.
- [13] HAN S H, HAN I W, HEO J S, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a large single-center study [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(1): 443–449.
- [14] DRYMOUSIS P, RAPTIS D A, SPALDING D, et al. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(5): 397–406.
- [15] TAN H L, TEO R Y A, SYN N L, et al. Minimally invasive versus open pancreatectomies for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a propensity-score-matched study [J]. *World J Surg*, 2020, 44(9): 3043–3051.
- [16] HAUGVIK S P, MARANGOS I P, RØSOK B I, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *World J Surg*, 2013, 37(3): 582–590.
- [17] CABA MOLINA D, LAMBRETON F, ARRANGOIZ MAJUL R. Trends in robotic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy [J]. *J Laparosc Adv Surg Tech A*, 2019, 29(2): 147–151.
- [18] 赵之明, 尹注增, 姜 楠, 等. 机器人与腹腔镜肿瘤切除术治疗胰头部胰岛素瘤的对比研究 [J]. *腹腔镜外科杂志*, 2020, 25(4): 241–244.
- ZHAO Z M, YIN Z Z, JIANG N, et al. A comparative study of robotic and laparoscopic tumor enucleation in the treatment of pancreatic head insulinoma [J]. *J Laparosc Surg*, 2020, 25(4): 241–244.
- [19] ZHANG J Q, JIN J B, CHEN S, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy for PNETs: laparoscopic or robotic approach? [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33872–33883.
- [20] 周 雨, 陈洛海, 李德智, 等. 小非功能性胰腺神经内分泌肿瘤的预后因素 [J]. *中华消化杂志*, 2018(3): 187–191.
- ZHOU Y, CHEN L H, LI D Z, et al. Prognostic factors of small non-functional pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Chin J Dig*, 2018(3): 187–191.
- [21] 姜佳霖, 吴文铭, 赵玉沛. 微小胰腺神经内分泌肿瘤的诊疗进展 [J]. *中华外科杂志*, 2018(12): 951–956.
- JIANG J L, WU W M, ZHAO Y P. Current diagnosis and treatment progress of small pancreatic neuroendocrine neoplasm [J]. *Chin J Surg*, 2018(12): 951–956.
- [22] 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.
- [23] SHAH M H, GOLDNER W S, BENSON A B, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7): 839–868.
- [24] YANG G, JI M, CHEN J, et al. Surgery management for sporadic small (≤ 2 cm), non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: a consensus statement by the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET) [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 567–574.

(收稿日期: 2022-08-12 修回日期: 2022-09-10)