

· 病例报道 ·

无功能性胰腺神经内分泌癌肝转移一例

温志坚 万云燕 段朋

Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors with synchronous hepatic metastasis: a report of one case Wen Zhijian, Wan Yunyan, Duan Peng. Department of Hepatobiliary Surgery, Chenggong Hospital, Xiamen University, Xiamen 361000, China
Corresponding author: Wan Yunyan, Email: docwan@163.com

【Key words】 Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors; Hepatic metastasis; Diagnosis; Treatment

【关键词】 无功能性胰腺内分泌肿瘤; 肝转移; 诊断; 治疗

1 临床资料

1.1 一般资料

患者女, 52 岁。体格检查发现胰尾及肝脏多发占位性病变 2 d, 无腹痛、腹胀、黄疸、消瘦等, 于 2008 年 10 月 24 日入院。既往有高血压病史 2 年。体格检查: 一般情况好, 皮肤、巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 心、肺检查无异常, 腹平软, 未扪及包块, 全腹无压痛、反跳痛, 墨菲征阴性, 肝脾肋下未触及, 肝区无叩击痛, 肝浊音界正常, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。

1.2 实验室检查

血常规、肝肾功能、血钙、凝血功能指标正常。血糖 5.4 mmol/L。肿瘤标志物检查: AFP 3.44 $\mu\text{g/L}$, CA19-9 10.35 U/mL, CA125 6.57 U/mL, CA153 9.11 U/mL, CEA 1.79 $\mu\text{g/L}$, 神经元特异性烯醇化酶 5.80 $\mu\text{g/L}$ 。

1.3 影像学检查

腹部彩色多普勒超声检查: 胰腺、肝脏多发占位性病变, 考虑胰尾癌伴肝内多发转移可能、肝内多发囊肿。MRI 检查: 胰尾部及肝脏多发占位性病变, 考虑胰腺癌、肝脏转移性肿瘤及肝脏多发囊肿、脂肪肝。PET-CT 检查: 胰尾部占位性病变, 最大径约 2.5 cm, 代谢增高, 病灶内见钙化影, 肝脏左、右叶多发高代谢病灶(图 1), 考虑胰尾肿瘤伴肝脏多发转移, 余检查范围内未见明确肿瘤转移征象。

1.4 治疗

考虑患者无功能性胰腺内分泌肿瘤肝转移可能性大, 于 2008 年 10 月 30 日在全身麻醉下行手术治疗, 术中探查见胰尾部肿瘤大小约 2.0 cm $\times$ 1.5 cm, 质地坚硬, 界限清楚, 位

于胰腺实质内, 无腹腔积液及腹腔种植转移; 肝脏左右叶多发转移癌, 最大转移癌位于肝左叶内, 大小约 6 cm $\times$ 5 cm。术中冷冻切片病理检查示胰尾部恶性肿瘤。行胰尾切除 + 脾切除 + 肝左叶切除 + 肝右叶转移肿瘤 RFA + 门静脉置管 + 5-氟尿嘧啶缓释剂放置术。围手术期予醋酸奥曲肽皮下注射, 使用 10 d 后换注射用醋酸奥曲肽(20 mg/28 d)深部肌肉注射。患者术后恢复满意, 无严重并发症出现。术后给予胸腺肽 $\alpha 1$ 1.6 mg 皮下注射调节免疫治疗, 术后 1 个月给予卡铂 + 依托泊苷经门静脉化疗 1 个疗程, 4 周后重复, 并静脉注射重组人血管内皮抑制剂(12 mg/d, 1 ~ 14 d)及口服吉非替尼片(250 mg/d, 11 ~ 21 d)治疗 4 个疗程, 同时辅以人参皂甙性药物调节免疫治疗。

手术切除标本见肿瘤浸润周围胰腺组织并累及被膜(图 2)。病理检查: 胰尾部神经内分泌癌, 分化好, 胰腺切缘阴性。胰尾部淋巴结见癌转移(1/2)。肝脏多发胰腺神经内分泌转移癌, 脉管内见癌栓。免疫组织化学染色检查: 上皮细胞标志物 CK8、CK18, 神经内分泌细胞标志物突触素、CD56 呈阳性表达(图 3)。

1.5 随访

术后 3 个月复查 PET-CT 检查示: 胰腺切缘代谢增高, 考虑局部复发可能, 肝内多发转移癌, 肿瘤代谢活跃(图 4)。将化疗方案调整为卡铂 + 重酒石长春瑞滨注射液门静脉滴注共 3 个疗程, 并加用注射用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 调节免疫治疗。术后 1 年行 TACE 治疗, 间隔 3 个月后再行 TACE 治疗, 术后 17 个月复查 PET-CT 及 MRI 检查示胰腺无复发, 肝脏转移癌明显缩小(图 5)。目前已随访 4 年, 一般情况良好。

2 讨论

无功能性胰腺内分泌肿瘤(nonfunctioning pancreatic endocrine tumors, NFPETs)是一种罕见的肿瘤。多数患者就诊时已有转移, 中位总体生存时间 26 个月, 发生转移的 NFPETs 患者中位总体生存时间为 16 个月, 5 年生存率仅为 18.3%^[1]。影像学是主要的诊断手段, 确诊需结合免疫组织化学染色或电镜检查^[2-3]。一般认为只有当肿瘤浸润周围组织、脉管或有转移时才能诊断为恶性, 不过 WHO 的病理分级正被越来越多的学者接受。

本例患者无腹痛以及激素过度分泌等症状, 血糖以及肿瘤标志物未见明显异常。通过影像学检查提示胰腺占位、肝脏多发占位, 且均为高代谢肿瘤, 考虑胰尾癌伴肝内多发转移可能。综合考虑无功能性胰腺内分泌肿瘤的可能性大, 但

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.03.015

作者单位: 361000 厦门大学附属成功医院肝胆外科[温志坚、万云燕(现在湖北医药学院附属太和医院普通外科)、段朋(现在福建省漳州市医院外科重症监护室)]

通信作者: 万云燕, Email: docwan@163.com

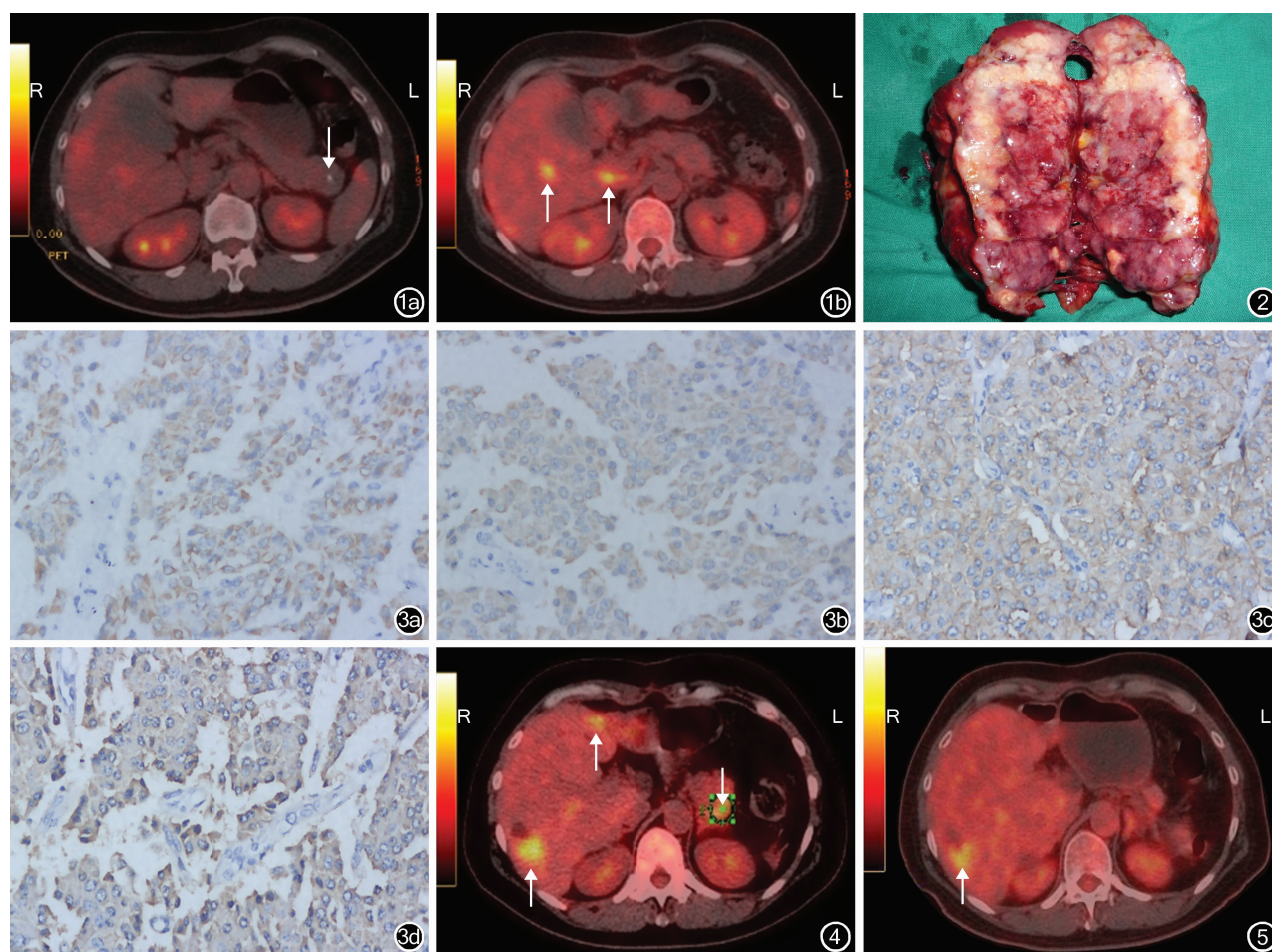


图1 术前 PET-CT 检查结果 1a: 胰尾部占位性病变, 最大径约 2.5 cm, 病灶内见钙化影(↓); 1b: 肝脏左、右叶多发高代谢病灶(↑)
图2 手术切除后标本: 胰尾部肿瘤浸润周围胰腺组织并累及被膜 图3 胰尾部肿瘤病理检查结果 免疫组织化学染色 ×200 3a: 上皮细胞标志物 CK8 呈阳性表达; 3b: 上皮细胞标志物 CK18 呈阳性表达; 3c: 神经内分泌细胞标志物突触素呈阳性表达; 3d: 神经内分泌细胞标志物 CD56 呈阳性表达 图4 术后 3 个月复查 PET-CT 检查示胰腺切缘代谢增高(↓), 考虑局部复发可能, 肝内多发转移癌(↑), 病灶代谢活跃 图5 术后 17 个月复查 PET-CT 检查示胰腺无复发, 肝脏转移癌(↑)明显缩小

确诊仍需术后病理证实。目前免疫组织化学染色检查常用标志物有上皮细胞标志物 CK 和神经内分泌细胞标志物神经元特异性烯醇化酶、突触素、嗜铬素 A、神经细胞黏附分子及 CD56 等, 至少 2 项阳性才能诊断为神经内分泌肿瘤, 本例免疫组织化学染色检查符合 NFPETs 的诊断。

根治性手术切除是目前 NFPETs 的唯一治愈方法, 据报道局限病灶彻底切除后 5 年生存率为 80%^[4]。赵玉沛和宁力^[5]认为: 若发生肝转移, 除非能将原发癌和转移癌彻底切除, 否则无手术必要。不过许多学者建议对发生肝转移患者也进行积极地姑息手术治疗。我国最近提出的《胰腺内分泌肿瘤的诊断和外科治疗指南(讨论稿)》^[6], 也建议对发生肝转移患者进行积极的手术治疗。在综合考虑并征得家属意见后行手术治疗, 术中冷冻切片病理检查示胰尾部恶性肿瘤, 故行“胰尾切除+脾切除+肝左叶切除+肝右叶转移肿瘤 RFA+门静脉置管+5-氟尿嘧啶缓释剂放置术”。

对不能切除或者发生转移的患者, 化疗是一种常用的方法。尽管多数学者认为胃肠胰神经内分泌肿瘤对化疗的疗

效不确定, 且短时间内即可出现耐药^[7]。但有文献报道在低分化的肿瘤中最高有效率可达 70%^[8]。链脲霉素联合 5-氟尿嘧啶或阿霉素被看做是胰腺内分泌肿瘤的基本化疗方案, 对增殖活性较高的胰腺内分泌肿瘤, 推荐用顺铂或卡铂联合依托泊苷进行化疗^[9]。术中将 5-氟尿嘧啶缓释剂放置于本例患者大网膜中, 术后前期笔者经门静脉使用卡铂+依托泊苷化疗, 术后 3 个月复查效果欠理想。由于卡铂+重酒石酸长春瑞滨注射液对小细胞肺癌疗效显著, 而小细胞肺癌和 NFPETs 均起源于神经内分泌细胞^[10], 故笔者尝试用卡铂+重酒石酸长春瑞滨注射液化疗 3 个疗程后效果明显。

介入治疗也可能是一种有效的手段。胰腺内分泌肿瘤肝转移癌通常是血供丰富的, 国外文献报道 33%~80% 的胰腺内分泌肿瘤患者行 TACE 术后肿瘤体积减小^[11]。我国《胰腺内分泌肿瘤的诊断和外科治疗指南(讨论稿)》也建议术中可对肝内转移癌进行介入治疗^[6]。故术后行 TACE 治疗, 随访 4 年的效果令人满意。

在本例患者中, 笔者还尝试生长抑素类似物(somatostatin

analogues, SSA) 以及干扰素治疗。胃肠胰神经内分泌肿瘤大多表达高水平的生长抑素受体, 因此, SSA 被广泛用于功能性胰腺内分泌肿瘤的症状控制, 但 SSA 治疗对 NFPETs 是否有利尚有争议。我国《胰腺内分泌肿瘤的诊断和外科治疗指南(讨论稿)》也建议对 NFPETs 患者给予中长效的 SSA 治疗^[6]。干扰素- α 能使 10%~15% 的胃肠胰神经内分泌肿瘤缩小, 它对低度增殖的肿瘤作用较明显^[8]。关于干扰素- α 与 SSA 对控制肿瘤增殖是否有协同作用, 目前仍有争议^[12]。干扰素- α 对 NFPETs 的疗效, 目前尚无专门的临床对照试验报道。

综上, 手术根治性切除是目前治愈胰腺神经内分泌癌的唯一方法, 对发生肝转移患者, 姑息性手术包括减瘤手术对患者仍是有利的, 介入治疗、化疗、SSA、免疫治疗及其他靶向治疗对部分患者有效, 但尚缺乏大样本的临床研究。多学科的综合治疗或许是理想的治疗方法。

参考文献

- [1] Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival[J]. Ann Oncol, 2008, 19(10): 1727-1733.
- [2] 张正筠, 周光文. 无功能性胰腺内分泌肿瘤外科诊治的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2007, 34(8): 556-558.
- [3] 黄忠连, 王年飞, 张明军, 等. 胰腺混合性腺泡-神经内分泌癌并肝转移误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(8): 26-28.
- [4] Kouvaraki MA, Solorzano CC, Shapiro SE, et al. Surgical treatment of non-functioning pancreatic islet cell tumors[J]. J Surg Oncol, 2005, 89(3): 170-185.
- [5] 赵玉沛, 宁力. 无功能胰腺内分泌肿瘤手术治疗方法的选择[J]. 外科理论与实践, 2005, 10(6): 495-496.
- [6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺内分泌肿瘤的诊断和外科治疗指南(讨论稿)[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(2): 105-107.
- [7] 余九华, 张达, 王钢乐. 提高对直肠类癌的认识[J]. 华北国防医药, 2010, 22(4): 384-386.
- [8] Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours[J]. Gut, 2005, 54 Suppl 4: iv1-16.
- [9] Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms) Part II-Specific NE tumour types[J]. Acta Oncologica, 2004, 43(7): 626-636.
- [10] Gridelli C, Perrone F, Ianniello GP, et al. Carboplatin plus vinorelbine, a new well-tolerated and active regimen for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: a phase II study. Gruppo Oncologico Centro-Sud-Isole[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(4): 1414-1419.
- [11] Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, et al. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(2): 475-483.
- [12] Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(2): 169-188.

(收稿日期: 2013-12-28)

(本文编辑: 毛蜀)

2014 年国际肝胆胰外科高峰论坛会议通知

由浙江省抗癌协会和浙江大学医学院附属第二医院共同主办,《中华外科杂志》、《中国实用外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《中华医学杂志》、《中华医学杂志》(英文版)编辑部协办的“2014 年国际肝胆胰外科高峰论坛”(原 2013 国际肝胆胰外科高峰论坛因故延迟至 2014 年)将于 2014 年 6 月 6-8 日在杭州市召开。

会议将就肝胆胰外科当前的基础与临床热点、难点和焦点问题进行研讨。欢迎广大外科同道积极投稿和参会。与会代表可获国家级继续教育学分 10 分。

征文要求: 请将征文电子版按 Word 文档格式排版。800 字以内摘要, 中英文均可。请按照目的、方法、结果和结论的格式撰写。所有投稿论文摘要将以电子展板的形式滚动交流展示(2013 年会议原投稿有效)。征文截止日期为 2014 年 5 月 15 日。

联系人: 李江涛(13666651245) 白雪莉(13757166693); 会议征文及会务邮箱: zrgdyhy@163.com。

2014 年三维可视化仿真技术在腹部外科应用培训班招生通知

为促进数字医学技术在腹部外科应用的普及与提高, 加快“十一五”国家高技术研究发展计划(863 计划)《腹部脏器 64 排 CT 扫描数据三维重建及仿真手术研究》成果转化及推广应用, 国家继续教育项目“三维可视化仿真技术在腹部外科应用的推广”(2014-04-01-219)第 1 期学习班将于 2014 年 3 月 20-22 日在南方医科大学珠江医院数字医学临床中心举办。学习班每月开班 1 期, 每期 10 个单位, 每单位 3 人(包括: 从事肝胆外科或普通外科医师 1 人、放射科技师 1 人和有一定电脑操作基础的研究生 1 人)。

联系人: 杨剑; 电话: 13760694012; Email: yangjian486@126.com。