

· 大巡诊 ·

胰高血糖素瘤的多学科团队综合诊断与治疗

刘正才 杨静悦 张红梅 任静 李增山 李国权 李剑平 王雷 李海民 窦科峰

Application of multidisciplinary team medical mode in diagnosis and treatment of glucagonoma Liu Zhengcai, Yang Jingyue, Zhang Hongmei, Ren Jing, Li Zengshan, Li Guoquan, Li Jianping, Wang Lei, Li Haimin, Dou Kefeng. Department of Hepato-pancreatico-biliary Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Dou Kefeng, Email: doukef@fmmu.edu.cn

[Key words] Pancreatic neoplasms; Pancreatic neuroendocrine neoplasms; Glucagonoma; Multidisciplinary team; Diagnosis; Therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81672339)

[关键词] 胰腺肿瘤; 胰腺神经内分泌肿瘤; 胰高血糖素瘤; 多学科团队; 诊断; 治疗

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81672339)

1 临床资料

患者女,49岁,因体质量下降2年,双下肢及面部皮疹7个月,于2012年10月收入我院。患者本次入院前就诊经过:(1)于2010年10月开始出现口干、体质量下降,外院检查提示血糖、尿酸增高,诊断为2型糖尿病,给予降糖治疗,血糖控制不佳,体质量进行性下降。(2)于2011年2月15日行腹部CT检查示肝脏多发占位性病变(图1)。(3)于2011年3月2日行PET/CT检查示肝脏内弥漫性分布的结节状略低密度病变,肝左叶病变融合成片,肝脏炎性病变可能,建议行穿刺活组织检查;脾脏肿大,脑、肺、胰腺、胆囊显影未见异常(图2)。实验室检查:HBV、HCV相关指标均为阴性,血清肿瘤标志物AFP、CA19-9、CA125、CEA、CA242等均正常。影像学检查未见其他部位明显占位性病变。肿瘤标志物检查不支持恶性肿瘤诊断,患者拒绝行穿刺活组织检查。(4)2012年4月,患者出现双下肢、面部皮疹,呈进行性加重,在外院皮肤科按湿疹给予对症治疗,效果不佳。

患者本次入院后,于2012年10月复查胸腹部CT示胃底小弯侧胃壁增厚,强化明显,考虑胃癌可能;肝内多发低密度影,考虑肿瘤转移,与2011年CT检查结果比较,肝转移灶明显增多、增大(图3)。胃镜检查示胃底静脉曲张,慢性萎缩性胃炎,镜下未发现胃癌征象。进一步行肝脏穿刺活组

织检查,其病理学检查结果显示:转移性神经内分泌肿瘤,G2级(图4)。免疫组织化学染色检测结果显示:AE1/AE3、嗜铬素A、MOC31、突触素均为阳性,CD56可疑阳性,胰高血糖素部分阳性,Ki-67增殖指数为4%(图5)。全身奥曲肽显像($^{99}\text{Tc}^m$ -OCT)与腹部SPET/CT检查结果显示:胰尾部肿大(约于脾门水平)伴显像剂浓聚,与脾门血管分界欠清晰,肝内弥漫性低密度灶伴显像剂不同程度浓聚,考虑胰腺恶性肿瘤伴肝转移(图6)。实验室检查结果:血清胰高血糖素>800 ng/L。临床诊断:G2级胰腺神经内分泌肿瘤(胰高血糖素瘤),多发肝脏转移瘤;继发性糖尿病。

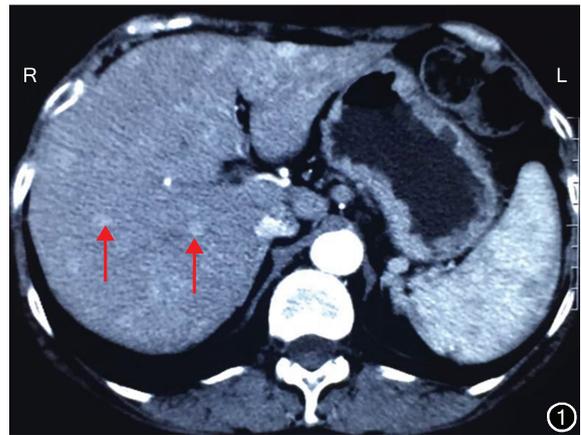


图1 患者女,49岁,于2011年2月15日行腹部CT检查示肝脏多发占位性病变(↑)

2 临床讨论

皮肤科王雷主治医师:坏死溶解性游走性红斑(necrolytic migratory erythema, NME)是胰高血糖素瘤最显著的特征性临床表现,发生率约为70%,常是临床首发症状^[1]。NME好发于易摩擦及皮肤皱褶部位,如四肢末端、会阴、唇沟、颜面部及腹下区等。由于皮肤损害呈间歇性,缺乏特异性,临床上难与湿疹、银屑病、脂溢性皮炎等皮肤病相鉴别,容易误诊^[2]。本例患者患病初期出现NME,曾被误诊为“湿疹”。因此,提高对NME特征性表现的认识,有助于本病的早期诊断。然而,引起NME的机制尚不完全明确。已有的研究结果显示:NME可能与低氨基酸中毒及必需脂肪酸、Zn等营养物质缺乏相关^[3]。

肿瘤科杨静悦副教授:2/3以上的胰高血糖素瘤患者均发生糖尿病,其症状一般相对较轻,极少发生酮症酸中毒和慢性并发症,容易被误诊为2型糖尿病。多数患者无需胰岛素治疗,仅饮食调节或口服降糖药物,血糖即可控制在较好水平。肿瘤细胞自主分泌较多的胰高血糖素使血糖升高,血

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.07.021

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院肝胆胰脾外科(刘正才、李海民、窦科峰),肿瘤科(杨静悦、张红梅),影像医学科(任静),病理科(李增山),核医学科(李国权),放疗科(李剑平),皮肤科(王雷)

通信作者:窦科峰,Email:doukef@fmmu.edu.cn

清中较高的血糖和胰高血糖素又反馈性刺激胰岛 B 细胞,使其分泌较多胰岛素,两种因素相互拮抗,使血糖升高并不十分明显。本例患者以口干、消瘦等糖尿病症状为首发临床表现,体质量下降约 10 kg。56%~91%的胰高血糖素瘤患者表现为消瘦,常伴有营养不良、低蛋白血症、低氨基酸血症。患者体质量减轻可能与肿瘤分泌胰高血糖素及其代谢产物加快了机体的分解代谢,肿瘤产生多肽影响肠道分泌及蛋白、脂肪代谢,引起消化、吸收不良;与肿瘤生长和转移自身消耗大量能量;与舌炎、口角炎影响进食,长期能量摄入减少可能均相关。

影像医学科任静副教授、核医学科李国权副教授: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,多表现为动脉早相强化的富血供病灶。常用诊断胰腺神经内分泌肿瘤的影像学检查方法包括^[4]:(1)胰腺增强 CT 和(或)MRI 检查。(2)EUS 检查。(3)生长抑素受体显像和 ⁶⁸Ga-PET/CT 检查。(4)动脉造影检查。(5)术中超声检查。生长抑素受体核素显像诊断原发性神经内分泌肿瘤和转移肿瘤,其灵敏度均超过其他影像学检查方法,已被推荐为胰高血糖素瘤定位、分级最好的影像学检查方法^[5]。本例患者增强 CT、¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖-PET/CT 检查均未发现胰腺尾部病灶,全身奥曲肽显像(⁹⁹Tc^m-OCT)与腹部 SPET/CT 检查定位于胰腺尾部病灶为原发肿瘤。

病理科李增山教授:病理学检查可对胰高血糖素瘤进行定性诊断,穿刺活组织检查是常用手段。根据 2010 年世界卫生组织神经内分泌肿瘤分级标准判断,其中 G1 级和 G2 级为神经内分泌瘤,G3 级为神经内分泌癌。本例患者的 Ki-67 增殖指数为 4%,属 G2 级神经内分泌瘤。

肝胆胰脾外科刘正才教授、李海民教授:手术是胰高血糖素瘤的首选治疗方式,其目的是尽可能完整切除肿瘤组织^[1]。手术方式选择应根据肿瘤的大小、位置及数目而定。目前手术方式包括:远端胰腺切除术、胰腺次全切除术、Whipple 术及单纯肿瘤切除术等。对于合并肝转移灶可切除者,应考虑同时行肝转移灶切除;对于肝转移灶不可切除者,建议行肝动脉栓塞治疗;对于原发病灶无法完整切除者,可考虑减瘤手术减轻瘤负荷,减瘤手术虽然无法达到根治效果,但可明显缓解患者的临床症状;对于复发患者,如果身体状况好、肿瘤可切除,则应考虑再次手术。本例患者可先采取内科治疗,为手术切除创造条件,甚至可以考虑胰腺肿瘤切除,肝脏移植。

肿瘤科张红梅副教授、放疗科李剑平副教授:(1)化疗对胰腺神经内分泌肿瘤有一定的疗效^[6]。对无法手术、进展期、高分化、肝转移患者,可采用链脲霉素联合氟尿嘧啶和(或)阿霉素方案。链脲霉素联合多柔比星方案是标准的一线化疗方案,但毒性较大。G3 级肿瘤推荐使用依托泊苷联合顺铂方案化疗。替莫唑胺单药或联合卡培他滨对转移性胰腺神经内分泌肿瘤也有一定疗效。5-氟尿嘧啶或卡培他滨联合奥沙利铂或伊立替康等方案也可以作为神经内分泌肿瘤二线治疗的选择。(2)生长抑素类似物可明显缓解患者

临床症状,降低血清胰高血糖素水平,改善皮肤损害,尤其对于生长抑素受体阳性、胰高血糖素持续升高的胰高血糖素瘤患者作用明显。大量回顾性研究以及前瞻性随机研究结果表明:生长抑素类药物可治疗进展缓慢的 G1 级和 G2 级神经内分泌肿瘤,以及生长抑素受体阳性的 G3 级肿瘤,其不良反应较小^[7]。(3)分子靶向药物,最具代表性的有舒尼替尼和依维莫司。Raymond 等^[8]进行的一项随机、双盲、多中心、III 期临床研究,其中期分析结果显示:患者中位无进展生存时间、预计总体生存时间、客观缓解率,舒尼替尼组均优于安慰剂组。RADIANT-3 研究结果显示:晚期胰腺神经内分泌肿瘤患者的无进展生存时间依维莫司组明显优于安慰剂组,但两组总体生存时间比较,差异无统计学意义^[9]。因此,舒尼替尼和依维莫司可用于转移性中、低级别胰高血糖素瘤的临床治疗^[9]。

肝胆胰脾外科窦科峰教授:同意以上教授意见。本例患者诊断明确,为晚期功能性胰腺神经内分泌肿瘤,胰腺占位性病变并肝脏广泛转移,生长抑素和靶向治疗一般可获得较好效果,可以先采取内科的办法控制病情,为手术创造条件。

3 治疗过程

经笔者单位多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论,建议治疗方案为手术切除胰腺病变,并行肝移植,但患者拒绝该治疗方案。最终确定治疗方案:苹果酸舒尼替尼 37.5 mg,口服,1 次/d,同时给予胰岛素控制血糖。患者及家属均签署相关检查与治疗知情同意书。患者经上述方案治疗 2 个月后,复诊,其体质量增加、皮疹明显缓解、血糖控制良好,血清胰高血糖素降至 237 ng/L。患者复查 CT 结果:肝脏转移病灶较治疗前数目明显减少,体积缩小,疗效评价为部分缓解(图 7)。患者治疗 6 个月后血清胰高血糖素降至正常,CT 检查示疗效维持为部分缓解。患者就上述方案治疗 1 年,因经济原因停用苹果酸舒尼替尼,改用醋酸奥曲肽微球 30 mg,肌肉注射,1 次/4 周治疗。随访至 2018 年 4 月,患者疗效维持为部分缓解,其皮疹、血糖控制良好,未出现明显并发症,生存时间为 5 年,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 0 分。

4 讨论

胰高血糖素瘤是一种罕见的胰腺 A 细胞神经内分泌肿瘤,约占神经内分泌肿瘤的 1%,发病率为 1/2 000 万^[10]。1942 年 Becker 等首次报道和描述该病^[11]。1966 年 McGavran 等^[12]应用电子显微镜技术发现该肿瘤细胞有 α 细胞的特性,采用放射免疫方法测出肿瘤组织中含有大量胰高血糖素,这是胰高血糖素瘤首次确定性诊断。1973 年 Wilkinson^[13]将胰高血糖素瘤的特征性皮肤损害命名为 NME。1974 年 Mallinson 等^[14]将胰高血糖素瘤引起的一组症状群,如糖尿病、NME、体质量减轻、舌炎、口角炎、贫血等,命名为胰高血糖素瘤综合征。截至目前,国外已有 300 多例胰高血糖素瘤报道,国内报道 60 余例。

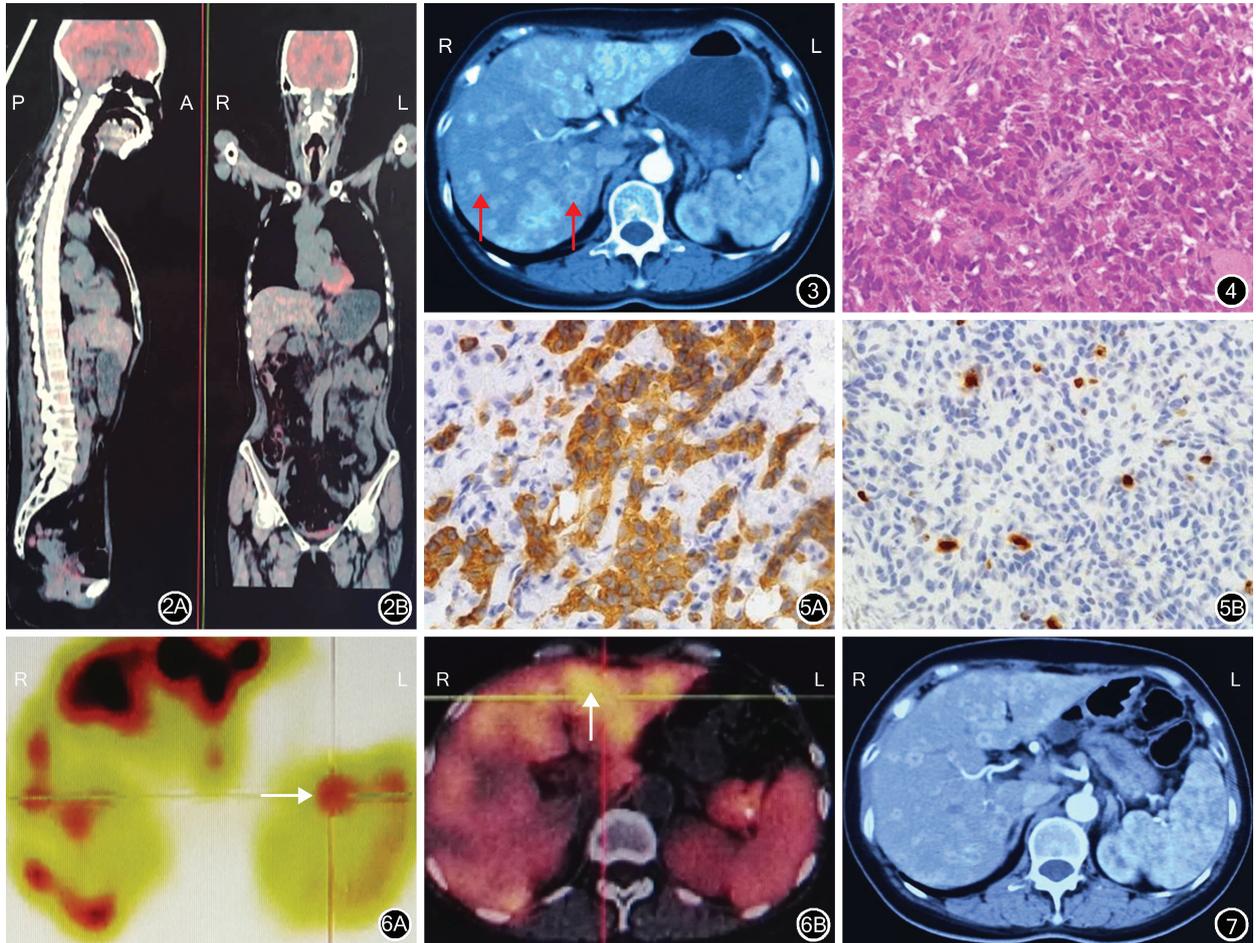


图 2 患者 PET/CT 检查示肝脏内弥漫性分布的结节状略低密度病变,肝左叶病变似乎融合成片;脾脏肿大,脑、肺、胰腺、胆囊显影未见异常 2A:CT 和 PET 检查融合矢状位图;2B:CT 和 PET 检查融合冠状位图 **图 3** 患者 2012 年 10 月行胸腹部 CT 检查示胃底小弯侧胃壁增厚,强化明显,考虑胃癌可能;肝内多发低密度影(↑),考虑肿瘤转移,与 2011 年 2 月 CT 检查结果比较,肝转移病灶明显增多,增大 **图 4** 肝脏穿刺病理学检查示转移性神经内分泌肿瘤 HE 染色 中倍放大 **图 5** 免疫组织化学染色检测结果 中倍放大 5A:突触素表达为阳性;5B:Ki-67 表达为阳性 **图 6** 腹部 SPET/CT 检查显示:胰尾部肿大(约于脾门水平)伴显像剂浓聚(→),与脾门血管分界欠清晰,肝内弥漫性低密度灶伴显像剂不同程度浓聚(↑),考虑胰腺恶性肿瘤伴肝转移 6A:SPET 检查图像;6B:SPET 和 CT 检查融合图像 **图 7** 患者治疗 2 个月后复查 CT 结果示肝脏转移病灶较治疗前数目明显减少,病灶体积缩小

Castro 等^[1]认为:患者具有 NME、糖尿病及低氨基酸血症的一种或几种症状,应联合血浆高胰岛素、高血糖素、影像学检查证据及病理学检查证据即可诊断为胰高血糖素瘤。定位诊断主要依据影像学检查,生长抑素受体核素显像被推荐为胰高血糖素瘤定位、分级最好的影像学检查方法,68Ga-PET/CT 检查和生长抑素受体核素显像,比 CT 和 MRI 检查可更早地发现更小病灶。本研究中患者行肝脏穿刺活组织检查明确诊断。

胰高血糖素瘤的治疗手段主要包括手术和药物治疗等。本研究中患者经笔者单位 MDT 讨论,曾建议行手术切除胰腺病变,并行肝移植,但患者拒绝该治疗方案。因此,患者最终行醋酸奥曲肽和苹果酸舒尼替尼方案治疗,治疗后肝内病灶明显缩小、减少,疗效达到部分缓解;持续口服苹果酸舒尼替尼 1 年,后因经济原因停用靶向治疗,改用醋酸奥曲肽微球治疗,血清胰高血糖素一直维持在正常范围,皮肤损害控制良好,未出现明显不良反应,目前患者疗效维持在部分缓解。

胰高血糖素瘤生长缓慢,病程较长,经过积极有效治疗

可长期生存,已报道有生存时间>20 年的病例^[15]。即使术前已合并肝转移,经过手术、药物等积极治疗后,5 年生存率可达 73%~85%^[15]。本例患者经内科保守治疗,其生存时间已达 5 年,还在随访中。

欧美发达国家已建立了较为完善的 MDT 诊断与治疗模式,在国内也进入了快速发展阶段。笔者单位胰腺疾病 MDT 由肝胆胰脾外科和肿瘤科、消化内科、影像医学科、病理科、放疗科、内分泌科等构成,根据病情需要邀请相关科室参加。这种模式能够打破传统以治疗手段分科的体制,建立以疾病为中心的新体系,通过各学科的交叉协作,使诊断与治疗变得更加精准、高效及人性化,可获得事半功倍的效果。MDT 模式可以明显提高胰腺肿瘤的早期诊断率、改善综合治疗方案,也有助于拓宽专科医师视野,提升诊断与治疗水平,对加强胰腺专业人才的培养,提升科研工作能力有益^[16]。

综上,胰高血糖素瘤经过积极有效的综合治疗,可获得较满意的长期生存疗效。

参考文献

- [1] Castro PG, de León AM, Trancón JG, et al. Glucagonoma syndrome: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 5:402. DOI: 10.1186/1752-1947-5-402.
- [2] Fang S, Li S, Cai T. Glucagonoma syndrome: a case report with focus on skin disorders[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7: 1449-1453. DOI: 10.2147/OTT.S66285.
- [3] Wu SL, Bai JG, Xu J, et al. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12:220. DOI: 10.1186/1477-7819-12-220.
- [4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(12): 1117-1119. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.12.01.
- [5] Melen-Mucha G, Lawnicka H, Kierszniewska-Stepien D, et al. The place of somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of the neuroendocrine glands tumors[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2006, 1(2): 237-254. DOI: 10.2174/157489206777442197.
- [6] 梁后杰, 杨晨. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤治疗共识(NCCN、ENETs、NANETs)解读[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(11): 1039-1043. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2011.11.019.
- [7] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2014, 371(3): 224-233. DOI: 10.1056/NEJMoa1316158.
- [8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.
- [9] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2011, 364(6): 5514-5523. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.
- [10] Batchelor E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocr Res, 2011, 36(1): 35-43. DOI: 10.3109/07435800.2010.525085.
- [11] Afsharfard A, Atqiae K, Lotfollahzadeh S, et al. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of glucagonoma[J]. Case Rep Surg, 2012, 2012:974210. DOI: 10.1155/2012/974210.
- [12] McGavran MH, Unger RH, Recant L, et al. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas[J]. N Engl J Med, 1966, 274(25): 1408-1413. DOI: 10.1056/NEJM196606232742503.
- [13] Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas[J]. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc, 1973, 59(2): 244-250.
- [14] Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, et al. A glucagonoma syndrome[J]. Lancet, 1974, 2(7871): 1-5. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91343-9.
- [15] Dourakis SP, Alexopoulou A, Georgousi KK, et al. Glucagonoma syndrome: survival 21 years with concurrent liver metastases[J]. Am J Med Sci, 2007, 334(3): 225-227. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318141ff0b.
- [16] 石小举, 吕国悦, 张平, 等. 多学科协作诊治在肝胆胰恶性肿瘤术后应用的可行性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1886-1888. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.028.

(收稿日期: 2018-06-22)

本文引用格式

刘正才, 杨静悦, 张红梅, 等. 胰高血糖素瘤的多学科团队综合诊断与治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(7): 759-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.07.021.

Liu Zhengcai, Yang Jingyue, Zhang Hongmei, et al. Application of multi-disciplinary team medical mode in diagnosis and treatment of glucagonoma[J]. Chin J Dig Surg, 2018, 17(7): 759-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.07.021.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在提名下按序排列, 排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定, 投稿后不应再作改动, 确需要改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具有以下 4 项条件: (1) 参与论文选题和设计, 或参与资料分析与解释。(2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容。(3) 能按编辑部的修改意见进行核修, 对学术问题进行解答。(4) 除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多科学临床随机对照研究, 如主要责任者确实超过一位的, 可酌情增加通信作者。无论包含几位作者, 均需标注通信作者, 并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者, 需确定论文主要责任者。

确需著录同等贡献作者时, 可在脚注作者项后另起一行著录“前 X 位作者对本文有同等贡献”, 英文为“XX and XX contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位, 均需注册其单位, 以 *、#、△、※等顺序标注。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明, 期刊编辑委员会进行核查, 必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢, 但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3) 协助诊断和提出重要建议的人。(4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5) 做出贡献又不能成为作者的人, 提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质。(6) 其他。不宜将应被志谢人在作者的位置上, 混淆作者和被志谢者的权利和义务。

中华医学会杂志社

2014 年 10 月 9 日