

氩氦刀冷冻治疗泌胰岛素性多发性内分泌瘤 I 型 1 例

张长明, 姚飞, 陈继兵, 黄丽雯, 李永强, 曾健滢, 滑艳艳, 刘卫群, 李艳红, 李家亮, 何丽华, 牛立志, 左建生, 徐克成

■背景资料

多发性内分泌瘤 I 型是一种 MEN1 抑癌基因突变引起的常染色体显性遗传性疾病。患者以发生甲状旁腺瘤、胰岛素瘤或垂体瘤为主要特征。目前国内对外对该病处于散在个例的报道和研究阶段, 尚未形成系统的诊断和治疗方案。

张长明, 姚飞, 陈继兵, 黄丽雯, 李永强, 曾健滢, 滑艳艳, 刘卫群, 李艳红, 李家亮, 何丽华, 牛立志, 左建生, 徐克成, 广州复大肿瘤医院 广东省广州市 510665

张长明, 主治医师, 主要从事内分泌与代谢病研究。

作者贡献分布: 文章设计及临床冷冻治疗实施由张长明与牛立志完成; 文献查询及文章撰写由姚飞与陈继兵完成; 临床资料整理收集由黄丽雯、李永强、滑艳艳、李艳红及何丽华完成; 文章配图由曾健滢与刘卫群完成; 文章修改由牛立志与李家亮完成; 文章审核由左建生与徐克成完成。

通讯作者: 徐克成, 教授, 510665, 广东省广州市天河区棠德西路2号, 广州复大肿瘤医院. fudalab@gmail.com

电话: 020-38993966

收稿日期: 2012-05-09 修回日期: 2012-07-02

接受日期: 2012-08-02 在线出版日期: 2012-09-08

Cryoablation for the treatment of multiple endocrine neoplasia type 1: A report of one case

Chang-Ming Zhang, Fei Yao, Ji-Bing Chen, Li-Wen Huang, Yong-Qiang Li, Jian-Ying Zeng, Yan-Yan Hua, Wei-Qun Liu, Yan-Hong Li, Jia-Liang Li, Li-Hua He, Li-Zhi Niu, Jian-Sheng Zuo, Ke-Cheng Xu

Chang-Ming Zhang, Fei Yao, Ji-Bing Chen, Li-Wen Huang, Yong-Qiang Li, Jian-Ying Zeng, Yan-Yan Hua, Wei-Qun Liu, Yan-Hong Li, Jia-Liang Li, Li-Hua He, Li-Zhi Niu, Jian-Sheng Zuo, Ke-Cheng Xu, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 51665, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ke-Cheng Xu, Professor, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, 2 Tangde West Road, Tianhe District, Guangzhou 510665, Guangdong Province, China. fudalab@yahoo.cn

Received: 2012-05-09 Revised: 2012-07-02

Accepted: 2012-08-02 Published online: 2012-09-08

Abstract

A 23-year-old man presented with persistent hypoglycemia. After pathological examination and MEN1 gene variation analysis, he was diagnosed with insulin-secreting multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Cryoablation was then performed. Postoperatively, abdominal CT revealed a large low density necrotic lesion, and the patient's blood glucose gradually returned to normal level. Our case suggests that cryoablation is a promising treatment for MEN1.

Key Words: Insulin-secreting; Persistent hypoglycemia; Multiple endocrine neoplasia

Zhang CM, Yao F, Chen JB, Huang LW, Li YQ, Zeng

JY, Hua YY, Liu WQ, Li YH, Li JL, He LH, Niu LZ, Zuo JS, Xu KC. Cryoablation for the treatment of multiple endocrine neoplasia type 1: A report of one case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(25): 2432-2435

摘要

通过对1例因胰腺占位病变、持续低血糖入院患者进行病理诊断和MEN1基因突变检测, 确诊为泌胰岛素性多发性内分泌瘤 I 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1), 尝试胰腺氩氦刀冷冻消融治疗, 术后患者病灶呈大部低密度坏死, 血糖恢复正常。结合患者病史及诊疗经过, 提高对泌胰岛素性MEN1认识。

关键词: 泌胰岛素; 低血糖; 多发性内分泌瘤 I 型

张长明, 姚飞, 陈继兵, 黄丽雯, 李永强, 曾健滢, 滑艳艳, 刘卫群, 李艳红, 李家亮, 何丽华, 牛立志, 左建生, 徐克成。氩氦刀冷冻治疗泌胰岛素性多发性内分泌瘤 I 型 1 例。世界华人消化杂志 2012; 20(25): 2432-2435

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2432.asp>

0 引言

多发性内分泌瘤 I 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)是一种常染色体显性遗传性疾病, 主要累及甲状旁腺、胰腺、垂体等内分泌腺, 其发病率为1/3-5万^[1,2]。目前认为, MEN1发病机制主要是由于MEN1基因突变所致^[3]。本文在国内外首次报道氩氦刀冷冻治疗1例泌胰岛素性MEN1患者, 冷冻治疗120 d后患者胰岛素分泌正常, 患者生存状态良好。

1 病例报告

男, 23岁, 马来西亚籍华人, 因近1 mo来体力明显下降, 伴复发性低血糖性昏迷于2011-06-09入院就诊。体格检查: 身高170 cm、体质量90 kg、身体质量指数31.14、体温36.2 °C、血压138/94 mmHg、精神状态较差, 时有呼吸困难症状, 其他检查无异常。

实验室检查: 空腹血糖(波动于1.2 mmol/L-2.2 mmol/L之间, 参考值3.9 mmol/L-6.1 mmol/L)明显低于正常值范围; 空腹C肽(21.8 µg/L, 参考

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院



图1 患者入院后腹部CT平扫加增强效果. 图中箭头所示为胰尾部肿瘤, 体积较小.

值 $1.1\ \mu\text{g/L}$ - $4.4\ \mu\text{g/L}$ 、空腹胰岛素($109.5\ \mu\text{U/mL}$, 参考值 $2.6\ \mu\text{U/mL}$ - $24.9\ \mu\text{U/mL}$)、垂体催乳素($34.7\ \mu\text{g/L}$, 参考值 $2.1\ \mu\text{g/L}$ - $17.7\ \mu\text{g/L}$)、促甲状腺激素($30.7\ \mu\text{IU/L}$, 参考值 $0.3\ \mu\text{IU/L}$ - $4.2\ \mu\text{IU/L}$)及甲状旁腺激素($12.4\ \text{pmol/L}$, 参考值 $1.30\ \text{pmol/L}$ - $6.80\ \text{pmol/L}$)都明显高于正常值范围; 胃泌素、CA19-9、肾上腺及甲状腺相关激素水平均正常; 血电解质检测显示游离钙($1.43\ \text{mmol/L}$, 参考值 $1.1\ \text{mmol/L}$ - $1.34\ \text{mmol/L}$)升高, 磷($0.47\ \text{mmol/L}$, 参考值 $0.81\ \text{mmol/L}$ - $1.62\ \text{mmol/L}$)降低.

影像学检查: 胸部、全腹部CT平扫加增强显示胰尾病变($3.4\ \text{cm} \times 3.4\ \text{cm}$, 图1)及左前纵膈淋巴结巨大转移瘤($5.4\ \text{cm} \times 4.7\ \text{cm}$), 并左肾上腺($1\ \text{cm} \times 1\ \text{cm}$)、肺内、骨盆、脊柱广泛骨转移, 垂体及甲状腺CT扫描未发现肉眼可见肿瘤.

患者胰尾病变、空腹胰岛素和C肽偏高、血糖值低于正常值等情况, 考虑为胰岛素瘤; 患者入院时血钙偏高, 血磷下降, 再查血清甲状旁腺激素高于正常值, 甲状旁腺功能亢进; 催乳素及促甲状腺激素明显高于正常范围, 提示垂体病变; 随后采集患者外周血白细胞进行基因组提取, 扩增MEN1基因10个外显子的编码区域, 测序发现在9号外显子存在c.1288C>T位点突变(图2), 该突变造成谷氨酸突变为终止密码子, 使MEN1基因翻译提前终止. 综上, 结合胰腺、甲状旁腺及垂体等内分泌器官病变, 同时MEN1基因发生9号外显子终止突变, 确诊MEN1.

患者全身多处肿瘤转移, 纵膈淋巴结肿瘤体积较大, 出现明显呼吸压迫症状, 拟优先治疗; 胰尾部的高功能性胰岛素瘤引起的高胰岛素血症是患者多发性低血糖性昏迷的主要原因, 故先给予每日持续补糖以缓解症状; 肾上腺肿瘤体积较大, 已出现肾脏压迫症状, 拟联合胰尾肿瘤冷冻手术时治疗.

入院7 d后, 患者在B超引导下取胸骨柄周

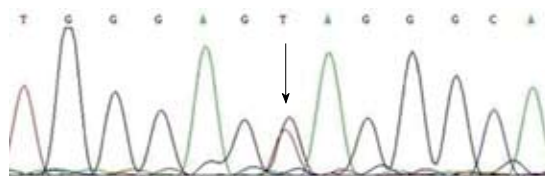


图2 患者MEN1基因检测图. 测序显示在其外显子9存在c.1288C>T位点突变, 上图双峰位置为突变位点(如箭头所示), 其中黑色峰代表G碱基, 红色峰代表T碱基.

围皮肤为穿刺点, 以纵膈内肿瘤为靶区, 纵膈肿瘤冷冻消融术. 手术采用 $1.7\ \text{mm}$ 和 $2.0\ \text{mm}$ 冷冻探针各2只, 100%的氩气冷冻10 min, 自然复温, 共2个循环. 术后1 mo经胸部CT平扫及增强示纵膈淋巴结肿大($7.1\ \text{cm} \times 4.8\ \text{cm}$), 术后3 mo CT显示瘤体缩小为 $6.3\ \text{cm} \times 3.6\ \text{cm}$, 呈均匀坏死低密度影. 患者纵膈肿瘤消融术1 mo后病况渐稳定, 随在CT引导下行胰腺肿瘤活检, 病理报告及免疫组织化学结果显示Vimentin(-)、S100(-)、Syn(+)、CgA(+)、CEA(+)、CK(-)、Ki67(+)(图3), 考虑神经内分泌肿瘤II级(胰腺原发性不典型类癌), 进一步支持MEN1的诊断.

胰腺取活检后在CT引导下取左侧腹壁皮肤为穿刺区, 分别以胰尾部肿瘤、左肾上腺肿瘤为靶区, 行冷冻消融术. 手术采用3支 $1.7\ \text{mm}$ 探针穿刺入胰尾肿瘤(图4A), 100%氩气冷冻10 min, 自然复温, 共2个循环; 随后用1支 $1.7\ \text{mm}$ 探针穿入左肾上腺肿瘤, 100%氩气冷冻5 min, 自然复温, 共1个循环. 术后2 d经腹部CT平扫显示胰尾部密度不均匀的软组织团块影, 内部可见低密度坏死灶; 左肾上腺可见 $2.5\ \text{cm} \times 2.5\ \text{cm}$ 团块软组织灶影及低密度坏死灶. 术后1 mo腹部CT平扫加增强显示胰尾大部呈坏死低密度影; 左肾上腺肿大, 中间可见低密度坏死影. 术后2.5 mo患者再次入院复查, 精神、食欲及睡眠好, 体质量较前下降约10 kg, 体力及精力明显改善. 腹部CT平扫加增强显示胰尾部低密度结节影, 病灶内密度均匀, 大部呈低密度坏死灶(图4B). 患者入院时多次发作低血糖性晕厥, 入院后即给予全天持续静滴高渗葡萄糖溶液. 术后逐渐减少葡萄糖输注量, 至第10天完全停止. 患者空腹血糖在停止葡萄糖输注后4 d内逐渐降低到 $2\ \text{mmol/L}$, 其后8 d快速反弹至 $12\ \text{mmol/L}$, 随后逐渐恢复正常水平; 术后多日内患者餐后血糖值始终维持在正常水平; 空腹胰岛素在术后持续降低, 并于术后12 d降至正常水平, 空腹C-肽也于术后14 d恢复正常(图5). 各项血糖相关指标并持续监测到术后120 d左右, 皆稳定在正常范围之内.

■相关报道

胰腺内分泌肿瘤的手术治疗效果好, 即使是恶性胰腺内分泌肿瘤, 积极治疗也可获得长期存活, 但此类肿瘤容易误诊, 临床上应予以高度重视.

■创新盘点

原则上凡确诊胰岛素瘤应及早手术治疗, 但本研究对该患者采用氩氦刀冷冻消融治疗, 术后患者瘤体萎缩, 患者血糖恢复正常水平, 取得较好治疗效果.

■应用要点

对于不能手术切除的胰腺内分泌肿瘤,微创治疗是一可代替手术的重要选择,其中冷冻治疗因为其定位精确、创伤小、痛苦轻、疗效确切、适应症及能激活宿主细胞抗肿瘤的免疫能力等优点备受关注。对于临近血管胰腺内分泌肿瘤也适用。

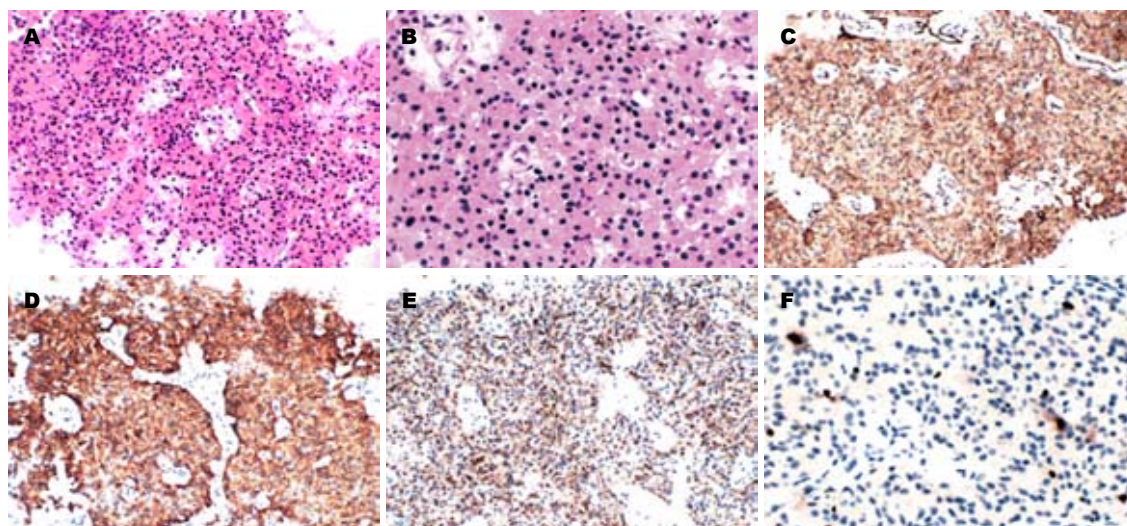


图3 胰腺肿瘤术前HE及免疫组织化学检测。A: HE($\times 200$); B: HE($\times 400$); C-F: 免疫组织化学染色阳性的神经内分泌源性蛋白,分别为CEA、Syn、CgA、Ki67。

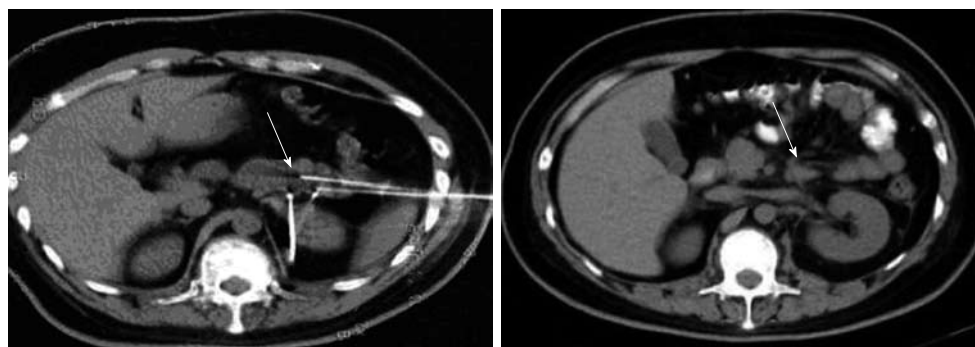


图4 通过CT观察术中冷冻情况及术后愈合情况。A: 在CT引导下用3支1.7 mm探针穿刺入胰尾部肿瘤区进行冷冻; B: 冷冻2 mo后CT检测图,显示胰尾部病灶内密度均匀,大部呈坏死低密度影。

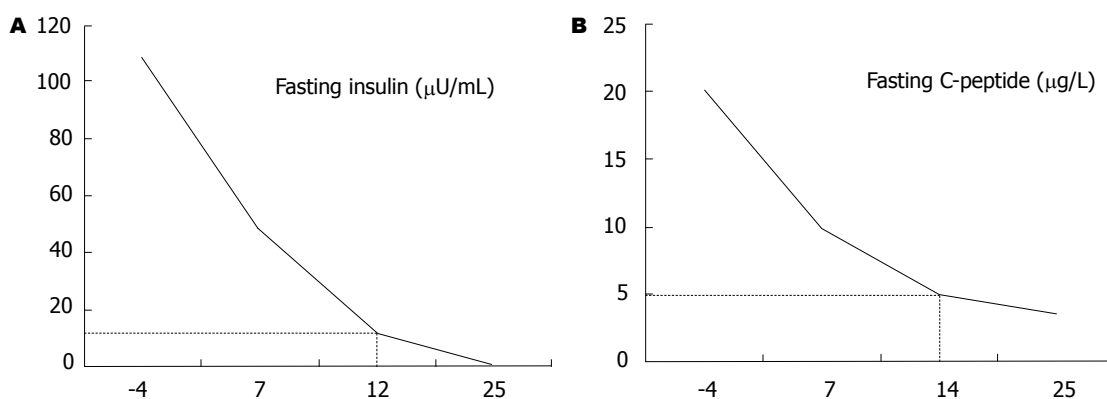


图5 患者手术前后空腹胰岛素与空腹C-肽变化情况。A: 患者冷冻前后空腹血清胰岛素水平检测,虚线代表检测指标恢复正常范围所对应的术后天数; B: 患者冷冻前后和C肽水平检测,虚线代表检测指标恢复正常范围所对应的术后天数。

2 讨论

MEN1临床主要表现为甲状旁腺腺瘤、胃肠胰肿瘤、垂体前叶瘤和肾上腺瘤等,以甲状旁腺功能亢进最为常见,胃肠胰内分泌肿瘤占MEN1的第2位,以胰岛素瘤、胃泌素瘤居多,其余的包括胰高血糖素瘤和无功能瘤等^[1]。1997年,科

研人员成功克隆到MEN1的治病基因MEN1,从而明确了MEN1基因与MEN1的因果关系^[4]。本例胰腺、甲状旁腺及垂体等内分泌器官病变,同时通过直接测序的方法在该患者身上检测到的MEN1基因c.1288C>T位点突变,结合患者临床症状而确诊为MEN1。

原则上凡确诊胰岛素瘤应及早手术治疗, 常用方法有单纯肿瘤摘除术、胰体尾切除术、胰腺节段切除术、保留十二指肠的胰头切除术等。近年来腹腔镜技术选择性地用于部分胰岛素瘤切除手术。2003年, 北京协和医院报道了我国首例腹腔镜胰岛素瘤切除术^[5], 但其主要适用于无既往胰腺手术史、肿瘤位于胰体尾部或胰头浅表部位的患者, 腹腔镜术中探查及腹腔镜超声定位肿瘤是手术成功的关键, 术中不能定位是中转开腹的最常见原因^[6]。多发性内分泌腺瘤 I 型合并多种类型的胃肠道和胰腺肿瘤的手术方式存在争议, 与散发胰岛素瘤患者比较, 此类患者多发及恶性胰岛素瘤比例更高, 有学者建议以门静脉为界行远端胰腺次全切除+胰头部肿瘤摘除术, 可以避免多发的胰岛素瘤导致术后复发的问題^[7]。本例患者肿瘤恶性程度高, 伴肺内、前纵膈淋巴结、肾上腺转移, 盆骨、脊柱广泛骨转移, 已失去的手术切除最佳时机。B超或CT引导下经皮冷冻消融作为一种微创治疗技术, 具有定位精确、创伤小、痛苦轻、疗效确切、适应症广等优点, 此外冷冻还能激活宿主细胞抗肿瘤的免疫能力, 使其自体清除病变细胞及坏死细胞, 在已失去手术治疗时机的癌症患者中冷冻疗法往往能取得较好结果。此外, 冷冻可根据患者情况对原发灶和转移灶同时或先后进行消融^[8]。本例患者治疗过程中, 通过CT及B超引导行胰尾部冷冻消融术及左肾上腺肿瘤冷冻消融术, 通过B超引导行纵膈转移肿瘤冷冻消融术。空腹血糖浓度在胰尾肿瘤冷冻后4 d内逐渐降低, 随后快速升高并稳定于正常水平。根据冷冻消融肿瘤的二次坏死理论, 初次冷冻后残留的肿瘤在冷冻后第4天左右发生二次坏死^[9], 故很有可能该患者冷冻后4 d内残留的胰岛素瘤仍持续过量分泌胰岛素, 在二次坏死发生后整体胰岛素才恢复生理性分泌, 保持血糖持续稳定。空腹胰岛素、C-肽分别于术后12 d和14 d恢复正常水平, 同时患者精神、食欲及睡眠好, 体质量较前下降约10 kg, 体力明显恢复, 行动自如。术后1-2 mo内由于炎症及水肿等原因, 多处冷冻部位出现CT下体积增大现象; 术后2个多月各冷冻部位都出现明显的液化坏死灶, 符合冷冻消融肿瘤的特点, 与我院其他种类肿瘤冷冻后的

现象一致^[8,10]。CT显示的肿瘤冷冻效果和患者临床症状的改善是一致的。

总之, 本文在国内外首次报道1例胰岛素性MEN1患者氩氦刀冷冻治疗。患者多发高胰岛素性昏迷在术后缓解, 术后的120 d胰岛素及血糖水平完全恢复正常, CT结果显示全身多处肿瘤经处理都出现液化坏死。

3 参考文献

- 1 Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 355-370
- 2 Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1118-1123
- 3 Shen HC, He M, Powell A, Adem A, Lorang D, Heller C, Grover AC, Ylaya K, Hewitt SM, Marx SJ, Spiegel AM, Libutti SK. Recapitulation of pancreatic neuroendocrine tumors in human multiple endocrine neoplasia type I syndrome via Pdx1-directed inactivation of Men1. *Cancer Res* 2009; 69: 1858-1866
- 4 Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, Buisson N, De Witte K, Salandre J, Lenoir G, Pugeat M, Calender A, Parente F, Quincey D, Gaudray P, De Wit MJ, Lips CJ, Höppener JW, Khodaei S, Grant AL, Weber G, Kytölä S, Teh BT, Farnebo F, Thakker RV. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1177-1183
- 5 赵玉沛, 戴梦华, 关竞红. 腹腔镜胰岛素瘤摘除术一例. *中华外科杂志* 2003; 41: 702
- 6 Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32: 904-917
- 7 Zhou G, Wei Y, Chen X, Jiang X, Gu W, Li X, Peng C, Ning G, Li H. Multiple endocrine neoplasia type 1 simultaneous with various types of enteropancreatic endocrine tumors: one case report: lessons learned. *Pancreas* 2010; 39: 680-683
- 8 Xu KC, Niu LZ, He WB, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1430-1436
- 9 Forest V, Peoc'h M, Campos L, Guyotat D, Vergnon JM. Effects of cryotherapy or chemotherapy on apoptosis in a non-small-cell lung cancer xenografted into SCID mice. *Cryobiology* 2005; 50: 29-37
- 10 Xu KC, Niu LZ, Zhou Q, Hu YZ, Guo DH, Liu ZP, Lan B, Mu F, Li YF, Zuo JS. Sequential use of transarterial chemoembolization and percutaneous cryosurgery for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3664-3669

■同行评价

本文应用氩氦刀冷冻治疗胰岛素性多发性内分泌瘤, 有一定的创新性和应用前景。

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静