

胰腺胰高血糖素瘤 1 例报道并文献复习

A Case of Pancreatic Glucagonoma and Literature Review

HE Xiao-fang, HUANG Jie, YANG Mi, et al.

何小芳¹, 黄洁², 杨觅³, 胡静³, 李丽³, 刘宝瑞³, 钱晓萍³

(1. 南京医科大学鼓楼临床医学院肿瘤中心, 江苏 南京 210008; 2. 东南大学医学院, 江苏 南京 210008; 3. 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

主题词: 胰高血糖素瘤; 生长抑素受体显像; 内分泌治疗

中图分类号: R735.9 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2017)08-0739-04

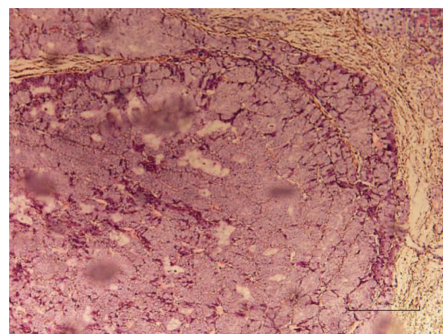
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.08.B021

胰高血糖素瘤(glucagonoma, GCGN)是起源于胰岛 A 细胞, 1942 年 Becker 等^[1]首次报道该病, 截至目前国内外约有 300 余例病例被报道, 年发病率约为 1/2000 万^[2], 胰高血糖素瘤早期无特殊临床表现, 故早期诊断困难, 通常明确诊断时已发现远处转移。南京鼓楼医院收治胰腺胰高血糖素瘤术后复发转移患者 1 例, 现报道如下。

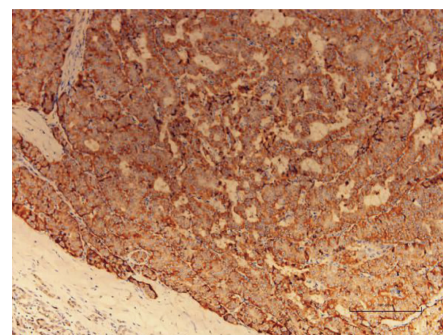
1 临床资料

患者, 男性, 49 岁, 因血糖升高伴皮疹、消瘦半年于 2010 年 7 月至南京大学医学院附属鼓楼医院就诊。查体: 舌面见草莓状舌炎, 双下肢多处红色斑疹, 部分结痂, 有褐色色素沉着。空腹血糖: 5~9mmol/L, 血浆胰高血糖素: 920.27pg/ml。行胰体尾切除+脾切除术, 术后病理示: 胰腺内分泌肿瘤, 结合免疫组化考虑为胰高血糖素瘤, 肿块大小 6.5cm×5.0cm×4.0cm, 脉管内见瘤栓, 神经见肿瘤组织侵犯, 肿瘤组织浸润脾实质, 切缘未见肿瘤组织残留; 病理分期: T₃N_xM_x。免疫组化: 肿瘤组织表达 Syn(+), CgA(+), CK(+), 胰高血糖素(+), Insulin(-), NSE(+), 5-HT 灶性(+), S100(-), α-AT(-), α-ACT(-), Ki67 灶性区约 10%(+)(Figure 1)。患者术后血浆胰高血糖素降

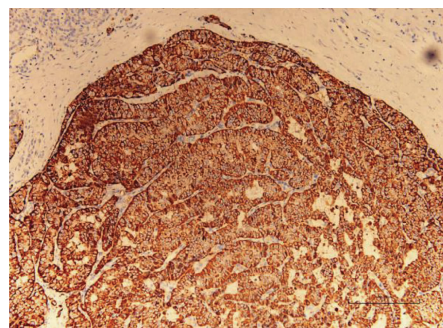
至正常, 但血糖水平仍较高, 予优泌乐 50 早 15U 控制血糖, 空腹血糖约 7~9mmol/L。



HE staining of tumor tissue



Immunohistochemistry of glucagon(+)



Immunohistochemistry of CgA(+)

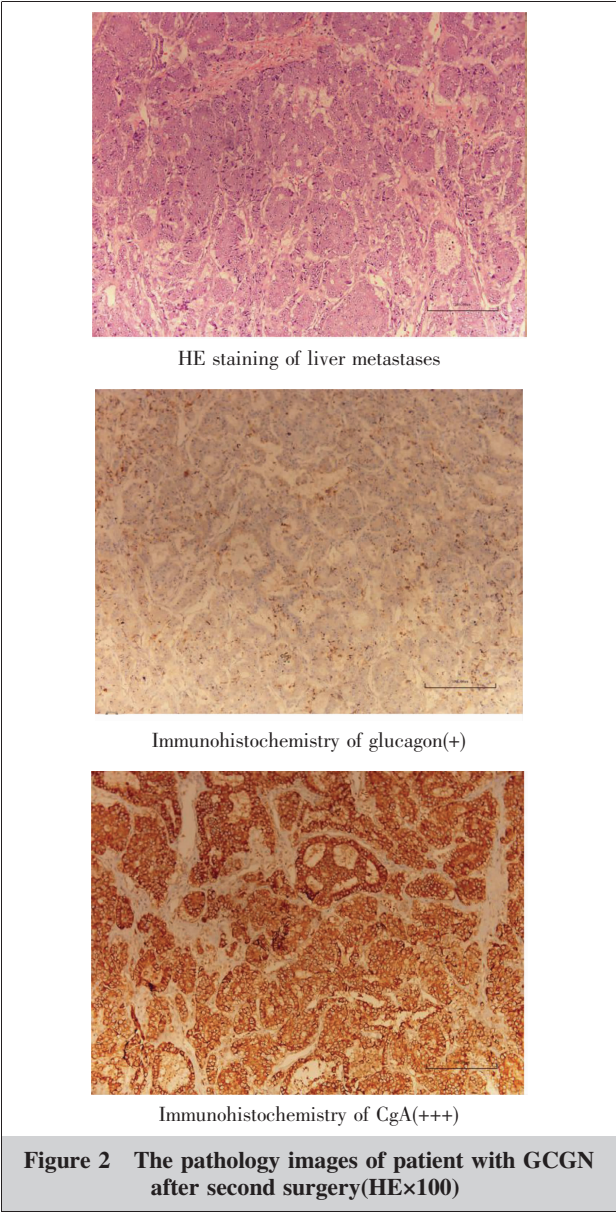
Figure 1 The pathology images of patient with GCGN after first surgery(HE×100)

资助项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20161107); 南京市科技发展基金(201503013); 南京市卫生局重点项目(zkx13022)

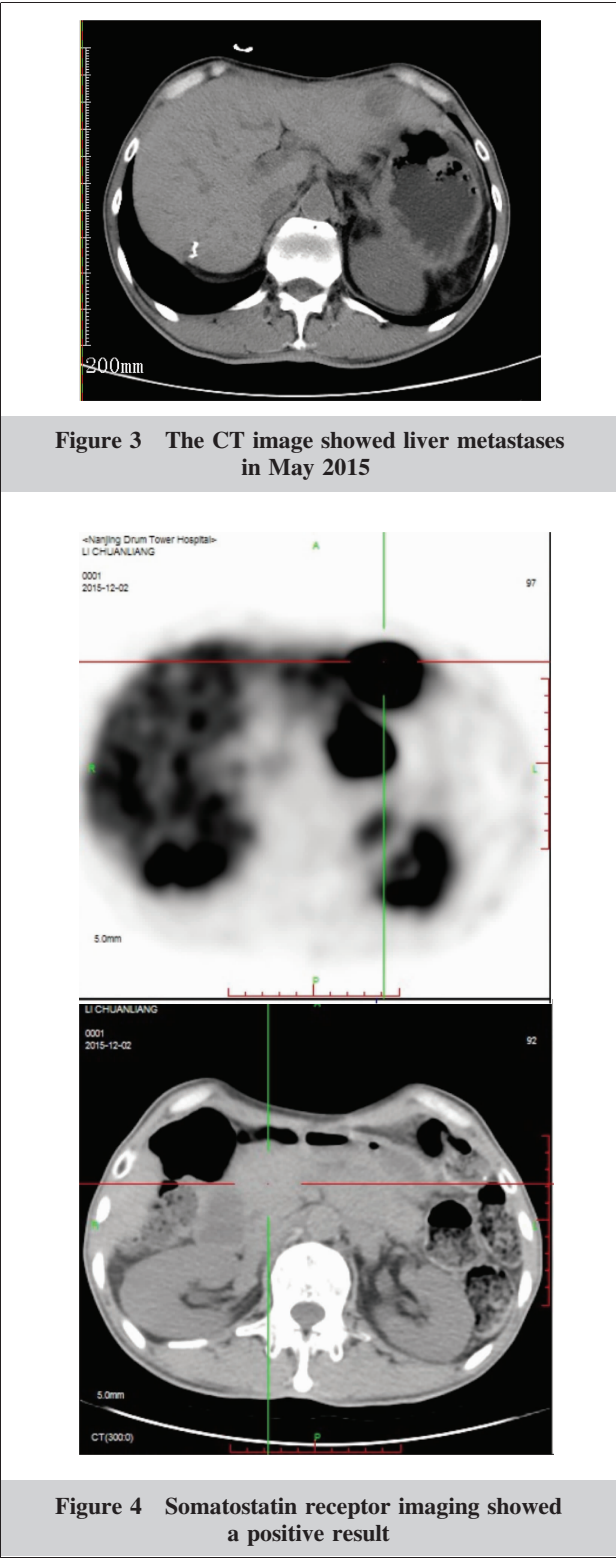
通讯作者: 钱晓萍, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士; 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心, 江苏省南京市中山路 321 号(210008); E-mail: qianxiaoping211@hotmail.com

收稿日期: 2016-09-30; 修回日期: 2016-11-14

2013 年 6 月患者血糖较前升高，空腹血糖约 9~11mmol/L，患者自感上腹部不适,CT 示肝脏多发占位,考虑转移瘤,遂行肝右后叶切除+肝左叶肿瘤局部切除+胆囊切除术，肝右后叶及左叶局部切除标本病理示神经内分泌肿瘤,2 级 [核分裂相<2 个/10HPF,Ki67(+)约 15%],结合既往病理及免疫组化考虑符合肝脏内转移性胰腺胰高血糖素瘤，免疫组化:肿瘤细胞表达胰高血糖素(+)、胰岛素受体(-)、Syn(+++)、CgA(+++)、CD56(++）、CK(+++)、Ki67 区约 15%(+)(Figure 2)。患者术后予优泌乐早 10U、晚 10U 控制血糖,血糖控制在 5~13mmol/L。患者术后因社会因素未接受进一步治疗。



患者术后血糖持续上升，控制不佳,2015 年 5 月复查 CT 示肝左叶占位较前明显增大 (Figure 3)，查生长抑素受体显像示阳性，提示胰高血糖素瘤伴多发肝脏及腹膜后淋巴结转移可能 (Figure 4)。查

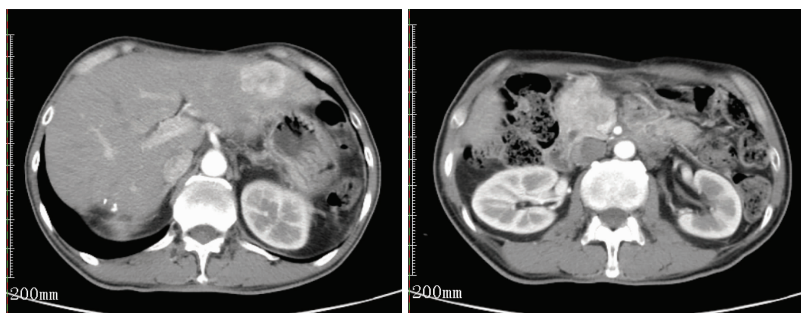


体:舌面见草莓状舌炎,双下肢见多处皮疹和结痂,均较第一次手术前好转;腹部见陈旧性手术疤痕。辅助检查:空腹血糖在正常范围,糖类抗原 199:43.34U/ml,嗜铬粒细胞 A:783.88ng/ml,血浆胰高血糖素:635.06pg/ml。患者于 2015 年 12 月起行醋酸奥曲肽微球内分泌治疗,20mg 肌注,2 周期后复查 CT 示疗效评价为 SD(Figure 5),但胰高血糖素水平成倍上升(Figure 6)。

2 讨论

GCGN 是一种临床罕见的神经内分泌肿瘤,起源于胰岛 A 细胞,病因尚不明确,发病率极低,年发病率约为 1/2000 万,占有神经内分泌肿瘤的 1%以下^[3]。该病主要见于 40~50 岁中老年人,无明显性别差异^[4],GCGN 主要发病部位为胰腺,且好发于胰体尾部,GCGN 典型临床表现为胰高血糖素瘤综合征,包括坏死溶解性游走性红斑(necrolytic migratory erythema,NME)、糖尿病、消瘦、贫血、舌炎、血栓、神经精神症状等,这些改变主要是由血液中过量的胰高血糖素导致的一系列代谢异常所引起^[5]。因 GCGN 临床上较罕见,病程较长,且早期临床表现及检验缺乏特异性,故早期诊断困难,即使出现临床表现时也可能因对该病认识不足而误诊,超过半数的患者确诊时已出现远处转移^[6]。最常见转移部位为胰周淋巴结和肝脏,也有少数可以转移到其他内脏,包括肾上腺、肾、肺及骨等器官^[7]。本例患者为中年男性,2010 年因血糖升高伴皮疹、消瘦就诊,查血浆胰高血糖素明显升高,符合 GCGN 典型临床表现,并且 3 年后出现肝脏转移。

临床上诊断 GCGN 可通过 NME 等典型临床表现、影像学检查、血浆胰高血糖素水平及组织病理学检查等。组织病理仍为 GCGN 的诊断金标准,其中免疫组化肿瘤细胞表达胰高血糖素阳性有诊断价值^[8,9]。本例患者两次手术后肿瘤组织免疫组化均示胰高血糖素阳性,“胰高血糖素瘤”诊断明确。目前



After 2 cycles of endocrine therapy of ctreotide acetate microspheres,the efficacy evaluation was SD

Figure 5 The CT images of patient with GCGN

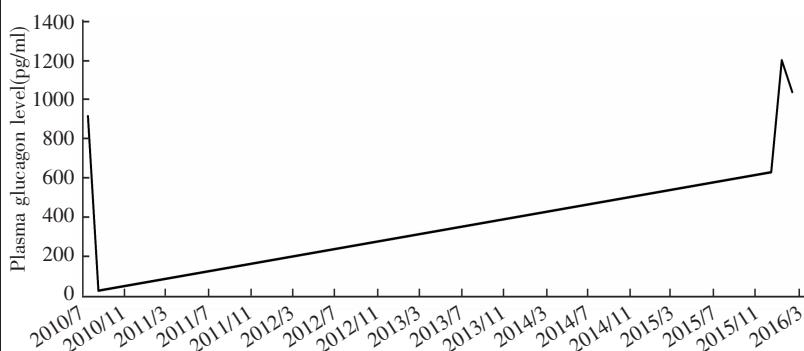


Figure 6 Change tendency of plasma glucagon levels in the course of disease

核素显像技术发展迅速,生长抑素受体显像在诊断神经内分泌肿瘤中有其独特的优势,无论是原发性或转移性神经内分泌肿瘤,其敏感性均优于其他影像学方法^[10,11]。本例患者 2015 年 12 月查生长抑素受体显像提示胰高血糖素瘤伴多发肝脏及腹膜后淋巴结转移,对比普通 CT 或 MRI,该项检查更具有诊断价值。

GCGN 最主要的临床表现为 NME,故在 GCGN 明确诊断前通常需与皮肤损害性疾病进行鉴别,如湿疹、银屑病、系统性红斑狼疮、脂溢性皮炎、天疱疮等^[12]。其次,原发性糖尿病、柯兴综合征等内分泌疾病也需与本病鉴别,因 GCGN 本质上是一种神经内分泌肿瘤,且常表现为血糖升高。同时,GCGN 也应与其他恶性肿瘤相鉴别,如胰腺癌、肝细胞癌等。

目前外科手术治疗是 GCGN 的首选方法,肿瘤切除后血浆胰高血糖素水平可明显降低,从而改善患者症状及生活质量^[8]。同时,对于有肝脏转移的患者也可以选择性行肝动脉灌注或肝动脉栓塞术,对肿瘤也有明显抑制作用。本例患者 2010 年第一次手

术后血浆胰高血糖素就明显降至正常水平 (25~200pg/ml), 且 NME、舌炎情况较前有所好转, 证实该肿瘤大量分泌胰高血糖素, 手术切除可使胰高血糖素分泌减少。2013 年患者空腹血糖较前升高, 影像学检查发现肝转移并行手术, 手术后血糖未见明显下降, 由于对该病认识不足, 当时未行血浆胰高血糖素测定, 手术后未再行进一步治疗。

GCGN 的内科治疗中内分泌治疗有重要的意义, 生长抑素是一种多肽类激素, 广泛分布于胃肠、胰腺等全身组织中, 可抑制生长激素及各胃肠胰内外分泌系统产生的多肽、血清素的分泌, 醋酸奥曲肽微球是一种长效生长抑素类似物, 通过抑制胰高血糖素的分泌降低血浆胰高血糖素水平, 迅速缓解皮疹、高血糖症状等, 但对是否能抑制肿瘤生长无明确证据^[10,13]。对于有转移的患者, 可在内分泌治疗基础上加上化疗, 化疗药物常可选择链佐霉素、阿霉素、氮烯咪胺及氟尿嘧啶等, 但疗效还需进一步研究证实; 放疗的效果尚不明确。分子靶向药物对本病也可能有效, 多项临床试验表明舒尼替尼及依维莫司在进展期神经内分泌肿瘤中可能取得较好疗效^[14]。该例患者 2015 年发现病情进展后予醋酸奥曲肽微球内分泌治疗, 2 周期后复查 CT 示病灶较前相仿, 疗效评价为 SD, 但血浆胰高血糖素仍有升高, 皮疹等情况较使用前也未见明显好转, 故此例患者不能证明奥曲肽降低血浆胰高血糖素的作用, 后续可考虑化疗联合醋酸奥曲肽微球治疗, 其疗效有待继续治疗后随访观察。肝转移瘤也可尝试选择性肝动脉灌注或栓塞术。

综上, GCGN 发病率极低, 起病隐匿, 诊断主要依靠临床表现及相关的辅助检查, 手术切除是最理想的治疗手段, 通过积极的手术治疗及其他综合性治疗, 获得良好的生活品质及长期的生存期也成为可能; 但 GCGN 临床容易误诊漏诊, 导致患者病情的延误, 应引起重视。

参考文献:

- [1] Becker SM, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors [J]. Arch Dermatol Syphilol, 1942, 45: 1069-1080.
- [2] Wei J, Lin S, Wang C, et al. Glucagonoma syndrome: a case report [J]. Oncol Lett, 2015, 10(2): 1113-1116.
- [3] Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes [J]. Int J Dermatol, 1997, 36(2): 81-89.
- [4] Lubner AJ, Ackerman LS, Culpepper KS, et al. Paediatric necrolytic migratory erythema as a presenting sign of glucagonoma syndrome [J]. Br J Dermatol, 2016, 174(5): 1092-1095.
- [5] Fang S, Li S, Cai T. Glucagonoma syndrome: a case report with focus on skin disorders [J]. Oncol Targets Ther, 2014, 7: 1449-1453.
- [6] Lv WF, Han JK, Liu X, et al. Imaging features of glucagonoma syndrome: a case report and review of the literature [J]. Oncol Lett, 2015, 9(4): 1579-1582.
- [7] Shi W, Liao W, Mei X, et al. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma syndrome [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 329-331.
- [8] Wang ZC, Huang XR, Lai RQ, et al. Clinic pathological diagnosis and differential diagnosis of glucagonoma [J]. Guangdong Medical Journal, 2004, 25 (9): 1040-1042. [王卓才, 黄小让, 赖日权, 等. 胰高血糖素瘤临床病理诊断与鉴别诊断 [J]. 广东医学, 2004, 25(9): 1040-1042.]
- [9] Mao C, Pour PM, Howard JM. Glucagonoma associated with calculous pancreatitis [J]. HPB Surg, 1996, 9(2): 77-81.
- [10] Ghetie C, Cornfeld D, Ramfidis VS, et al. Bone lesions in recurrent glucagonoma: a case report and review of literature [J]. World J Gastrointest Oncol, 2012, 4(6): 152-155.
- [11] Zhou WT, Li CS, Kuang TT, et al. Glucagonoma syndrome: a report of one case and review of literature [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2015, 35(3): 313-315. [周文涛, 李初实, 匡天涛, 等. 胰高血糖素瘤综合征 1 例报告并文献复习 [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(3): 313-315.]
- [12] Huo J, Liu P, Chen X, et al. Delayed diagnosis of glucagonoma syndrome: a case report [J]. Int J Dermatol, 2016, 55(11): 1272-1274.
- [13] Appeteehia M, Ferretti E, Carducci M, et al. Malignant glucagonoma. New options of treatment [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2006, 25(1): 135-139.
- [14] Halvorson SA, Gilbert E, Hopkins RS, et al. Putting the pieces together: necrolytic migratory erythema and the glucagonoma syndrome [J]. J Gen Intern Med, 2013, 28(11): 1525-1529.