

文章编号: 1005-6947(2013)09-1147-05

• 胰腺肿瘤专题研究 •

胰高血糖素瘤并肝转移的外科治疗

李昀泽¹, 施晓雷²

(1. 南京中医药大学2008级七年制研究生, 江苏南京 210023; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科, 江苏南京 210008)

摘要

目的: 探讨胰高血糖素瘤并肝转移的诊断、治疗方式和预后。

方法: 回顾1例肝转移性胰高血糖素瘤患者2次入院临床资料, 结合患者胰体尾切除+脾切除术后病史, 分析该病治疗的方式选择和预后。

结果: 该例肝转移性胰高血糖素瘤患者经实验室检查、影像学明确诊断后, 行超声刀肝右后叶切除+肝左叶肿瘤局部切除+胆囊切除术后好转出院。术后随访1个月, 恢复良好。

结论: 胰高血糖素瘤术后可并发肝转移, 手术治疗为有效手段, 预后较好, 必要时可行肝移植治疗。

关键词

胰高血糖素瘤 / 外科学; 肿瘤转移, 肝脏; 预后

中图分类号: R736.7 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.09.009
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3627.shtml>

Surgical treatment of metastatic glucagonoma to the liver

LI Yunze¹, SHI Xiaolei²

(1. 2008 Graduate Student, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

Corresponding author: SHI Xiaolei, Email: glsxl123@163.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the diagnosis, treatment and prognosis of glucagonoma with liver metastasis.

Methods: The two hospitalization records of one glucagonoma patient with liver metastasis were reviewed. Based on the patient's surgical history of distal pancreatectomy plus splenectomy, the treatment modality and results of this condition were analyzed.

Results: After confirmation by laboratory and imaging examinations, this case of metastatic glucagonoma to the liver underwent right posterior lobectomy and regional resection of the tumor in the left lobe plus cholecystectomy by using ultrasound knife, and was discharged after improvement. The patient recovered well during the one-month follow-up period.

Conclusion: Liver metastasis may occur in glucagonoma after surgery. Surgical removal is the effective treatment option for this condition with better prognosis. Liver transplantation may be considered when necessary.

KEY WORDS

Glucagonoma/surg; Neoplasm Metastasis, Liver metastasis; Prognosis

CLC number: R736.7 **Document code:** A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.09.009

收稿日期: 2013-07-21; 修订日期: 2013-09-02。

作者简介: 李昀泽, 南京中医药大学硕士研究生, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 施晓雷, Email: glsxl123@163.com

胰高血糖素瘤是胰腺内分泌肿瘤，年发病率为 0.01/100 万~0.1/100 万^[1]，因位于第 2 号染色体上的胰高血糖素原前体基因编码的一种多肽作用^[2-3]，瘤组织分泌大量胰高血糖素，致营养物质分解代谢过强，引起营养障碍，临床主要表现为：糖耐量受损或糖尿病、坏死性松懈性游走性红斑、深静脉血栓形成及神经精神症状等^[4]。胰高血糖素瘤大多是恶性肿瘤，常见肝脏转移，可见脾脏转移、胃肠转移和骨转移^[5]。南京市鼓楼医院收治肝转移性胰高血糖素瘤患者 1 例，现就诊治过程进行探讨，报告如下。

1 病例资料

1.1 既往病史

患者，男，43 岁。2010 年因“消瘦半年入院”。体检：舌面见草莓状舌炎（图 1A），双下肢多处红色斑疹，部分结痂，有褐色色素沉着（图 1B），行胰体尾切除+脾切除术后好转出院。术后病理（图 2）示：肿瘤组织浸润脾实质，脉管内见瘤栓，神经见肿瘤组织侵犯，切缘未见肿瘤组织残留；免疫组化：肿瘤组织表达胰高血糖素（+），胰岛素（-），Syn（+），CgA（+），5-HT（+），NSE（+）， α -AT（-）， α -ACT（-），Ki67 约 10%（+），明确诊断为胰高血糖素瘤。



图 1 患者第 1 次入院术前情况 A: 舌炎; B: 褐色色素沉着

Figure 1 Preoperative pictures of the patient on the first hospitalization A: Glossitis; B: Pigmentation

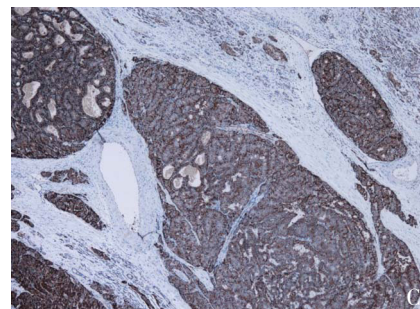
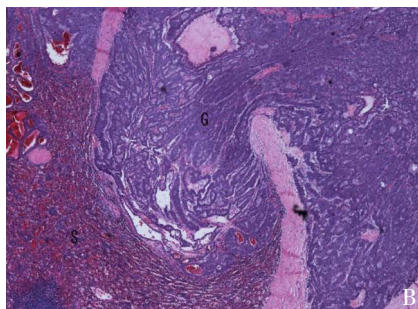
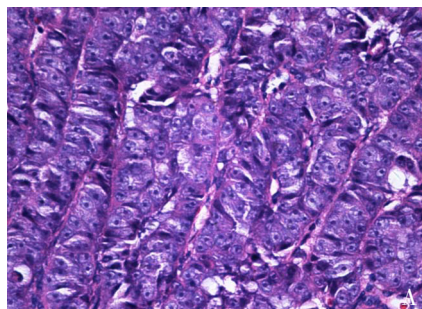


图 2 患者第 1 次入院术后病理 A: 肿瘤细胞呈梁状结构，胞浆丰富呈淡颗粒状（HE × 400）；B: 肿瘤组织突破包膜浸润脾脏（G 为高血糖素瘤；S 为脾脏）（HE × 100）；C: 肿瘤细胞表达胰高血糖素（免疫组化 × 200）

Figure 2 Postoperative pathological findings at the first hospitalization A: Beam-like structure of tumor cells with abundant cytoplasm and a granular aspect (HE × 400); B: Tumor infiltration to the spleen (G: glucagonoma; S: Spleen) (HE × 100); C: High glucagon expression in the tumor cells (Immunohistochemical staining × 200)

1.2 本次入院

患者 2013 年因“胰尾部肿瘤术后 3 年余，CT 示肝脏占位 1 周”二次入院。实验室检查：WBC $6.8 \times 10^9/L$ ，RBC $4.22 \times 10^{12}/L$ ，PLT $275 \times 10^9/L$ ，Hb 125 g/L，HCT 0.37，ALT 31.0 U/L，AST 18.8 U/L，Glu 8.57 mmol/L，CA242 18.02 U/mL，C-肽-空腹 458.50 pmol/L，胰岛素-空腹 3.98 $\mu IU/mL$ 。完善肝脏储备功能 DDG 检测，输血

科 TEG 血栓弹力图监测未见明显异常。腹部 CT 示：胰体尾及脾脏术后、肝脏多发占位，胆囊结石。

1.3 手术经过

患者取上腹部“J”形切口，于肝右后叶发现 2 枚占位性病灶，凸出于肝表面，质地硬，直径分别约 4，3 cm。肝左叶表面可及一直径约 1.5 cm 大小结节。术中超声探查见病灶呈低回声，周围似可见声晕，明确术前诊断，决定采用肝脏右后

叶切除术、肝左叶肿瘤局部切除术、胆囊切除术。使用精准肝切除技术,不进行肝门阻断。

1.3.1 肝右后叶切除术 切断肝圆韧带,进一步游离肝周韧带,于肝十二指肠韧带绕扎阻断带。在肝脏表面距离病灶2 cm切开肝脏包膜,采用超声刀联合钳夹法仔细切除包括肿瘤在内的肝脏右后叶肝组织。

1.3.2 胆囊切除术 解剖胆囊三角,分离出胆囊管后,辨别其与胆总管和肝总管的关系后予以切断,钳夹切断胆囊动脉后残端予以双重结扎,把胆囊从胆囊床分离,电刀电凝止血胆囊床,切除胆囊。

1.3.3 肝左叶肿瘤局部切除术 电刀距瘤体2 cm,仔细切除肿瘤病灶,切除后严密止血并缝扎切缘。检查无活动性出血,肝断面涂抹猪源纤维蛋白粘合剂。于肝脏断面及右肝下分别放置腹腔引流管1根,术中出血300 mL。

1.4 术后处理

1.4.1 围手术期治疗 术后予诺和灵R控制血糖,磷酸肌酸保护心肌,奥曲肽生长抑素,易善复、天晴甘平保肝治疗,同时予抗炎、化痰、保

护胃黏膜治疗。患者术后腹部CT示:胰体尾切除+脾切除术+肝右叶切除术后观,右侧腹壁脂肪间隙模糊,右肾旋转不良,心包少量积液。WBC $19.5 \times 10^9/L$, RBC $4.15 \times 10^{12}/L$, PLT $255 \times 10^9/L$, Hb 125 g/L, HCT 0.38, ALT 371.6 U/L, AST 325.9 U/L, Glu 16.34 mmol/L。

1.4.2 肿瘤标本 右后叶肝脏切除标本:肝组织1枚,大小16 cm×8 cm×4 cm,紧靠肝被膜见3枚灰红色结节,最大径1.2~4 cm,肿块距切缘最近距离1.5 cm,结节切面均为灰红色,实性,质中(图3A)。左叶局部肝脏肿瘤切除标本:肝组织1枚,大小6.2 cm×3.2 cm×2 cm,紧靠肝被膜切缘见一灰红色结节,最大径1.7 cm,肿块距切缘最近距离1.6 cm,结节切面灰红色,实性,质中(图3B)。剩余肝组织活动良好(图3C)。

1.4.3 病理检查 术后病理(图4)示:肝组织内见多灶管状、巢状和缎带状结构浸润,肿瘤细胞异型性不明显,核分裂像罕见。免疫组化示:肿瘤细胞表达胰高血糖素(+),胰岛素受体(-),Syn(+++),CgA(+++),CD56(++),CK(+++),Ki67约15%(+)。

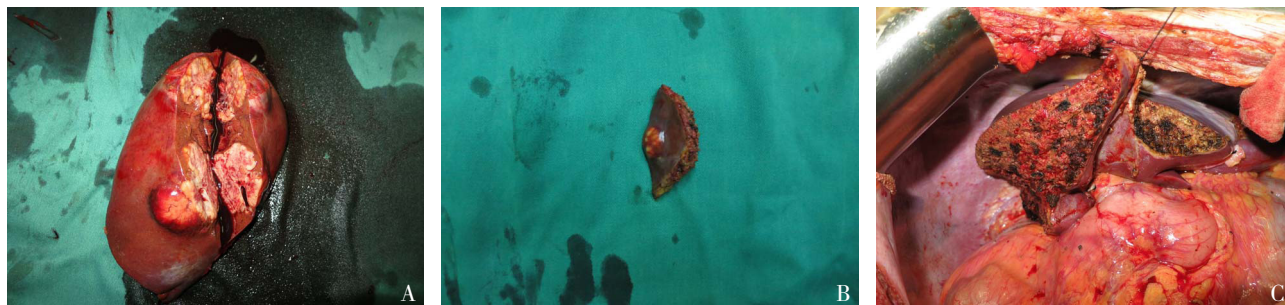


图3 患者第2次入院手术切除情况 A: 肝右后叶瘤体3枚; B: 肝左叶瘤体1枚; C: 剩余肝组织

Figure 3 The surgical resection for tumors of the patients at the second hospitalization A: Three tumors in the right posterior lobe of the liver; B: One lesion in the left lobe of the liver; C: The remnant liver after resection

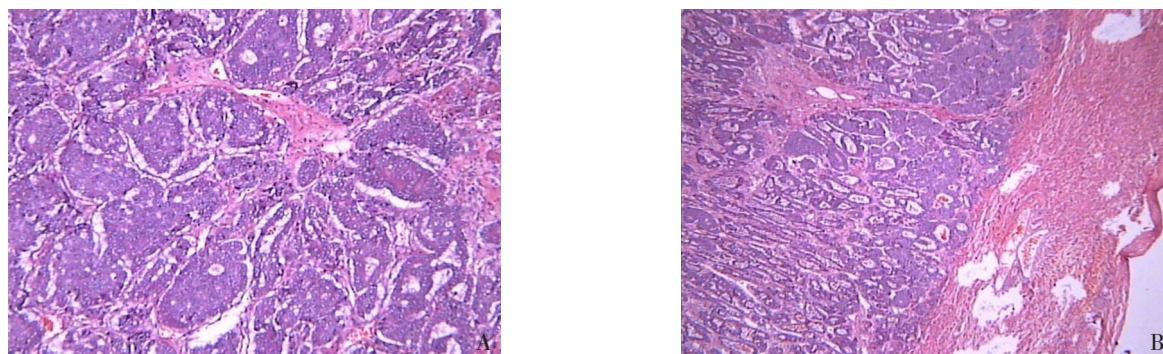


图4 患者第2次入院术后病理(HE×200) A: 肝组织内见多灶管状、巢状和绸带状结构浸润; B: 肿瘤细胞异型性不明显,核分裂像罕见

Figure 4 Postoperative pathological findings at the second hospitalization (HE×200) A: Tumor infiltration in the liver tissue with multifocal tubular, nested and ribbon-like structures; B: Inconspicuous atypia and very low mitotic rate of the tumor cells

1.5 随访

患者术后 1 个月进行随访, 伤口恢复良好, 无手术相关并发症产生。WBC $8.4 \times 10^9/L$, RBC $4.10 \times 10^{12}/L$, PLT $487 \times 10^9/L$, Hb 123 g/L, HCT 0.36, ALT, 57.2 U/L, AST 15.0 U/L, Glu 9.83 mmol/L, AFP 5.8 ng/mL, CA242 17.99 U/mL, CA125 58.70 U/mL。

2 讨论

2.1 多数据证实明确诊断

临床因本病发病率低, 多项诊断指标符合湿疹、系统性红斑狼疮的诊断, 极易误诊。有文献^[6]称 CT 检查对胰高血糖素瘤有很高的准确性和敏感性, 并认为当出现皮肤红斑, 如果同时还有口周炎或舌炎等, 特别是合并糖尿病时, 即应考虑本病。胰岛素释放指数 (IRI/G) >0.3 的定性诊断价值最大^[7]。

本例患者实验室检查提示肿瘤标记物升高, 2 型糖尿病。CT、超声检查提示肝脏多发占位, 胆囊结石。综合患者既往胰体尾切除 + 脾切除术后病史、主诉、体检和检查数据, 明确诊断: 肝转移性胰高血糖素瘤; 胆囊结石; 2 型糖尿病; 胰体尾及脾脏切除术后, 术中超声探查明确术前诊断。

2.2 胰高血糖素瘤治疗方式的探讨

目前, 学者对发生转移的病例处理存在争议, 有学者认为, 对肝转移灶尽可能予以切除, 或用射频、微波、注射无水酒精^[8]等辅助方法进行治疗, 也有文献^[9]报道称, 患者经过静脉滴注平衡氨基酸和化疗也有暂时缓解皮疹之效, 患者生存时间与是否发生肝脏转移有关。目前并无证据表明多要联合化疗可显著延长患者的生存时间。也有学者^[10]应用辅助化疗, 采用 5-FU、链脲霉素和氮烯米胺 (DTIC) 等化疗药物, 取得了很好的疗效。

本次手术体现精准肝切除理念, 将超声刀切割技术应用于肝脏切除中, 术中出血约 300 mL, 手术时间 3.5 h。目前该技术因其定位精准, 对周围组织器官损伤较少, 主要应用于甲状腺、乳腺手术中。马友龙^[11]将强生 WAVE18S 超声刀应用于小切口内经甲状腺手术, 有效保护患者喉返神经。冯旭等^[12]将该超声刀应用于保留悬雍垂腭咽成形术, 有效降低术后原发性出血的发生率。在

肝脏切除中使用该超声刀, 无需结扎门静脉, 避免肝脏缺血一再灌注损伤; 安全切割凝闭 5 mm 血管和淋巴管; 无传导性组织损伤及较小的侧向热损伤, 避免损伤脏器; 可防止焦痂脱落造成术后出血, 较少术后引流, 加快愈合。

其他手术方式主要包括血管结扎闭合系统和超声吸引刀技术, 但目前以上技术均有不足之处, 如血管结扎闭合系统在使用时刀头可黏附创面的焦痂^[13], 移动刀头可撕脱焦痂, 再次出血; CUSA 可能会增加手术时间^[14]。

2.3 本次手术预后评估

Dourakis 等^[15]曾报道恶性胰高血糖素瘤恶变伴有转移者, 手术切除原发灶和肝转移病灶后仍生存 21 年的病例。有研究^[16]对 21 例确诊该病患者进行平均 4.9 年的随访, 12 例患者在随后平均 3.7 年的随访时间内均存活。

本例患者术后予奥曲肽治疗, 对皮肤损害有显著作用, 有报道^[17]称生长抑素对肿瘤生长无抑制作用, 因此作为术后用药合适。患者自 2010 年手术治疗后于 2013 年继发肝转移性胰高血糖素瘤, 期间因工作原因 (不详) 并未接受化疗, 仅予控制血糖、保肝治疗, 该患者继发肝脏转移是否与未接受化疗有关, 需继续随访观察, 如再次肝转移或伴其他脏器转移, 可考评相关指标, 行肝移植治疗。

参考文献

- [1] Ruttman E, Klöppel G, Bommer G, et al. Pancreatic glucagonoma with and without syndrome. Immunocytochemical study of 5 tumour cases and review of the literature[J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1980, 388(1):51-67.
- [2] Kataoka K, Shioda S, Ando K, et al. Differentially expressed Maf family transcription factors, c-Maf and MafA, activate glucagon and insulin gene expression in pancreatic islet alpha- and beta-cells[J]. J Mol Endocrinol, 2004, 32(1): 9-20.
- [3] Ritz-Laser B, Mamin A, Brun T, et al. The zinc finger-containing transcription factor Gata-4 is expressed in the developing endocrine pancreas and activates glucagon gene expression[J]. Mol Endocrinol, 2005, 19(3):759-770.
- [4] Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with pancreatic carcinoma[J]. Proc R Soc Med, 1971, 64(12):1197-1198.
- [5] 王伟林, 郑树森. 胰高血糖素瘤的诊断和治疗 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(9):798-801.
- [6] 李永翔, 孟翔凌, 曹立宇, 等. 胰高血糖素瘤: 附 2 例报告并文献复习 [J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(3):286-288.

- [7] 于愿,薛新波,申铭,等.胰岛素瘤的诊断和外科治疗[J].中国普通外科杂志,2010,19(9):973-976.
- [8] Madoff DC, Gupta S, Ahrar K. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(8):1235-1249.
- [9] 何天霖,胡先贵,刘瑞,等.胰高血糖素瘤二例报告并文献回顾分析[J].第二军医大学学报,2005,26(8):873-875.
- [10] Srirajskanthan R, Toumpanakis C, Meyer T, et al. Review article: future therapies for management of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(11):1143-1154.
- [11] 马友龙.超声刀实施小切口内镜甲状腺手术的临床分析[C].中国(第七届)肿瘤微创治疗学术大会,2011.
- [12] 冯旭,黄志纯,朱新,等.超声刀在保留悬雍垂咽成形术中的应用[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(12):633-636.
- [13] 潘光栋,杨建青,褚光平,等. Ligasure 联合超声刀在肝胆外科开腹手术中的应用[J].微创医学,2009,4(4):340-342.
- [14] Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, et al. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (1):CD006880. doi: 10.1002/14651858.
- [15] Dourakis SP, Alexopoulou A, Georgousik K, et al. Glucagonoma syndrome: survival 21 years with concurrent liver metastases[J]. Am J Med Sci, 2007, 334(3):225-227.
- [16] Hellman P, Andersson M, Rastad J, et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors[J]. World J Surg, 2000, 24(11):1353-1360.
- [17] 曾玉琴,朱建勇,胡伟林,等.胰高血糖素瘤的诊治:附病例报告[J].中国全科医学,2012,15(15):1737-1738.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:李昀泽,施晓雷.胰高血糖素瘤并肝转移的外科治疗[J].中国普通外科杂志,2013,22(9):1147-1151. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.09.009

Cite this article as: LI YZ, SHI XL. Surgical treatment of metastatic glucagonoma to the liver[J]. Chin J Gen Surg, 2013,22(9):1147-1151. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.09.009

欢迎订阅 2014 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊(ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编吕新生教授, 王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黄志强、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA), 俄罗斯文摘(AJ), 中国科学引文数据库(CSCD), 中文核心期刊(中文核心期刊要目总览 2008, 2011 年版), 中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊(RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库(CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库(CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元/册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net> Email: pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部