

其他内分泌疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001829

超声内镜引导下无水乙醇注射联合手术治疗胰岛素瘤 1 例 并文献复习

宋玉文¹, 于晓晨², 连小兰¹, 杨爱明³, 丛林⁴, 韩显林⁴, 罗亚平⁵, 李梅¹, 段炼¹(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 1. 内分泌科; 2. 血液科; 3. 消化内科; 4. 基本外科;
5. 核医学科, 北京 100730)

Successful treatment of insulinoma by EUS-guided ethanol ablation combined with surgery: case report and literature review

Song Yuwen¹, Yu Xiaochen², Lian Xiaolan¹, Yang Aiming³, Cong Lin⁴, Han Xianlin⁴,
Luo Yaping⁵, Li Mei¹, Duan Lian¹(1. Departments of Endocrinology; 2. Departments of Hematology; 3. Departments of Gastroenterology;
4. Departments of General Surgery; 5. Departments of Nuclear Medicine; Peking Union Medical College Hospital,
Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science)

【中图分类号】R589

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-07-03

1 病例摘要

患者,女,42岁,因“反复意识障碍9年余,加重3年”于2017年8月就诊北京协和医院内分泌科。患者于2007年12月出现晨起意识障碍,表现为言语混乱、行走不稳,持续0.5~2h,意识可逐渐恢复。发作逐渐频繁,由每月1~2次增至每周3~4次。2008年9月上述症状发作时测静脉血糖2.1 mmol/L,同步胰岛素6.66 μIU/mL, C肽1.9 ng/mL。胰腺增强CT+灌注示胰腺形态略不规则,灌注未见异常。超声内镜示胰体部近头部见一椭圆形实性团块,约1.35 cm×0.63 cm。因患者顾虑手术风险,决定暂不行手术治疗,定时加餐,低血糖发作减少至每月1次。2014年起,患者又逐渐出现频繁晨起及餐前意识障碍,体质量由55 kg(2008年)增至117.5 kg(2017年)。起病以来,自觉记忆力下降,夜间睡眠打鼾。否认外源性胰岛素、磺脲类药物使用史。查体:血压142/86 mmHg,体质量指数(body mass index, BMI)47.1 kg/m²,肥胖体型,颈部、腋下及腹股沟区可见黑棘皮征;心肺查体无殊;腹部膨隆,双下肢无水肿。辅助检查:ALT 15 U/L, Cr 56 μmol/L, TC 4.83 mmol/L, TG 1.66 mmol/L, LDL-C 3.22 mmol/L;

同步测静脉血糖1.8 mmol/L, 胰岛素94.80 μIU/mL, C肽8.70 ng/mL; 糖化血红蛋白4.3%。胰腺高分辨MRI示胰体起始部卵圆形结节,大小约1.2 cm×1.7 cm×1.6 cm,边界光滑, T1W呈低信号, 同位相及压脂相均显示清晰, T2W呈等-稍高信号。68Ga-exendin-4 PET/CT示胰腺颈体部交界处见一放射性摄取异常增高灶,为GLP-1R过度表达,平均SUV 7.8,最高26.2,考虑胰岛素瘤(图1)。生长抑素受体显像未见异常。多发性内分泌腺瘤病1型(MEN-1)筛查未发现其他神经内分泌肿瘤证据。呼吸睡眠监测示中度睡眠呼吸暂停综合征,中度睡眠低氧。

综上,考虑患者胰岛素瘤,诊断明确。然而,患者重度肥胖,合并睡眠呼吸暂停综合征,肿瘤位于胰颈部导致手术风险较高。经过多学科讨论,与患者及家属充分沟通后,在全麻及超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)引导下下行无水乙醇消融术。内镜定位后先穿刺活检,然后局部注射2.5 mL无水乙醇,操作过程顺利。术后血糖较前升高,第3天空腹血糖8.4 mmol/L(表1)。术后曾有一过性体温升高、上腹部不适,1 d后自行好转,监测胰功正常。病理示胰腺神经内分泌肿瘤, Ki-67(index 1%), Insulin(局灶+)(图2)。随访5个月,患者低血糖发作次数明显减少,主动控制进食量,体质量由117.5 kg降至100 kg, BMI由47.1 kg/m²降至40.1 kg/m²,复查空腹血糖2.6 mmol/L, 胰岛素25.31 μIU/mL, C肽4.86 ng/mL(表1); 68Ga-exendin-4 PET/CT提示胰腺颈体交界处病灶较前缩小,平均SUV 5.7,最高10.4(图1)。考虑患者一般状况较前改善,但病情未完全缓解,于2018年2月在全麻下行胰岛素瘤摘除术。病理示:(胰颈部结节)符合胰腺神经内

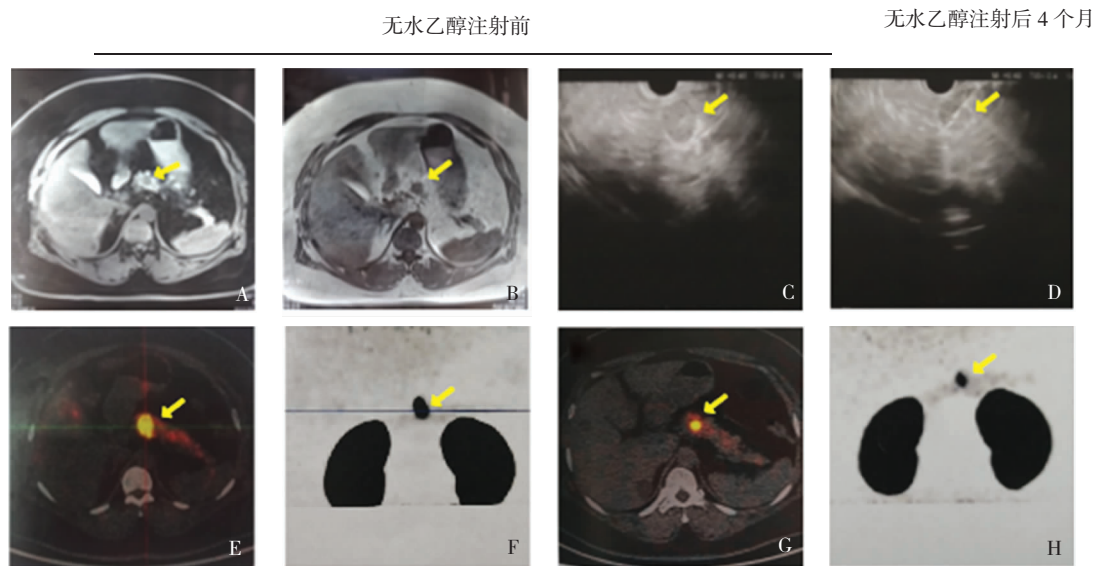
作者介绍:宋玉文, Email: songyuwen01@126.com,

研究方向:代谢性骨病。

通信作者:段炼, Email: duanlianpumc@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20180903.1409.002.html>

(2018-09-04)



A、B:胰腺高分辨 MRI 示胰体起始部卵圆形结节(黄色箭头所示);C、D:超声内镜下见圆形中低回声占位(黄色箭头所示);E、F:68Ga-exendin-4 PET/CT 示胰腺颈体交界处放射性摄取增高灶(黄色箭头所示);G、H:68Ga-exendin-4 PET/CT 示病灶变小,摄取减低(黄色箭头所示)

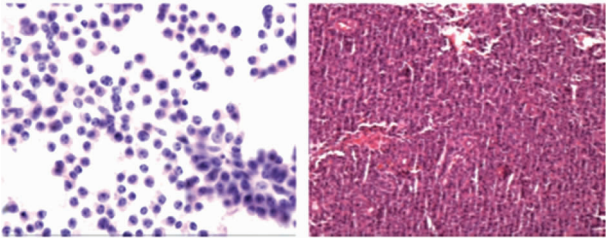
图 1 患者影像学表现

表 1 EUS 引导下无水乙醇消融术及手术前后患者血糖、胰岛素及 C 肽水平变化

	术前 ^a	术后第 1 天 ^a	术后第 3 天 ^a	术后第 5 天 ^a	手术前	手术后
血糖 (mmol/L)	1.80	2.20	8.40	3.80	2.60	6.30
胰岛素 (μIU/mL)	94.80	73.09	NA	27.72	25.31	16.33
C 肽 (ng/mL)	8.70	6.79	NA	3.85	4.86	2.38

注:a,EUS 引导下无水乙醇消融术;NA:未知

泌肿瘤(G2),Ki-67 index 3%,核分裂相 2 个/HPF;免疫组化 CgA(+),Syn(+),Insulin(部分+),CD56(+),P53(-)。术后随访患者 4 个月,监测空腹血糖 6.3~7.3 mmol/L,未再发作低血糖,体质量降至 88 kg。



A. 细胞学涂片可见肿瘤细胞 B. 免疫组化符合胰腺神经内分泌肿瘤

图 2 超声内镜引导下穿刺胰腺肿瘤病理学

2 讨论

本例特点:青年女性,慢性病程。9 余年来反复出现晨起意识障碍,发作时静脉血糖低于 2.8 mmol/L,进食后缓解,符合典型 Whipple 三联征表现。生化检查示静脉血糖<3.0 mmol/L,

同步胰岛素>3.0 μIU/mL,C 肽>0.6 ng/mL,支持高胰岛素血症性低血糖症。影像学包括胰腺高分辨 MRI、超声内镜以及 68Ga-exendin-4 PET/CT 均证实胰腺占位,考虑胰岛素瘤诊断明确。但患者特殊之处在于,BMI 高达 47.1 kg/m²,肿瘤偏大而且位于胰颈部,手术切除病灶困难,术中及术后并发症风险较高。因此,患者首先接受了 EUS 引导下无水乙醇注射治疗,病情部分缓解,体质量明显下降,复查 68Ga-exendin-4 PET/CT 提示病灶较前变小,SUV 值降低,为手术创造了有利条件。手术后症状完全缓解,未再发作低血糖。

胰岛素瘤又称胰岛 β 细胞瘤,是最常见的功能性胰腺神经内分泌肿瘤,是器质性低血糖中最常见的病因^[1]。定性诊断依靠 Whipple 三联征和血胰岛素水平不适当升高(静脉血糖<3.0 mmol/L 时,同步胰岛素>3.0 μIU/mL,C 肽>0.6 ng/mL)。定位诊断则包括 CT、MRI、超声内镜等,对直径>1 cm 的肿瘤诊断价值较高。超声内镜引导下细针穿刺不仅可准确定位胰岛素瘤,而且可通过病理有效区分肿瘤良恶性。生长抑素受体显像对胰岛素瘤检出率仅 50%~60%。此外,68Ga-exendin-4 PET/CT 作为新兴的检查手段,可以准确定位体积更小的肿瘤,有很好的应用前景。研究显示,68Ga-exendin-4 PET/CT 显像诊断良性胰岛素瘤的灵敏度为 98.96%,高于其他影像学方法^[2]。本例患者应用 68Ga-exendin-4 PET/CT 在无水乙醇治疗前和治疗后均能够准确定位胰岛素瘤,也体现了该方

法的高灵敏度。无水乙醇注射后,68Ga-exendin-4 PET/CT 提示胰岛素瘤病灶较前变小,摄取减低,考虑病变部分好转,提示 68Ga-exendin-4 PET/CT 可以作为判断无水乙醇治疗前后疗效的评价指标,对于后续再次无水乙醇治疗或者手术治疗也可提供更好的参考依据。

胰岛素瘤目前首选的治疗手段为手术切除病灶,90%以上的患者手术切除可治愈。然而,外科手术治疗虽经验丰富,但创伤大、并发症多,可能导致胰瘘、切口愈合不良、腹腔脓肿、出血、术后胰腺炎等^[3]。其他治疗包括超声内镜下无水乙醇消融术、射频消融术、血管栓塞,以及生长抑素类似物、二氮嗪、链脲酶素等^[4-5]。

近年来,新型治疗方法超声内镜引导下无水乙醇注射治疗良性胰岛细胞瘤受到越来越多的关注。该方法创伤小,并

发症少,适用于难以耐受手术、有手术禁忌,以及胰腺内多发病灶、胰岛素瘤复发以及肝转移患者。该方法应用线性阵列超声内镜明确肿瘤位置,胃窦部穿刺瘤体,适量无水乙醇缓慢注入肿瘤内部。其原理为:①利用乙醇对肿瘤组织迅速脱水、固定作用,使蛋白质发生变性,肿瘤内血管收缩,血管壁变性,局部血栓形成,导致组织坏死;②破坏肿瘤细胞,引起炎性细胞浸润、成纤维细胞增生,发生纤维化,达到最大程度灭活肿瘤细胞。2006 年,Jürgensen 等^[6]首次报道了 1 例 EUS 引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤的病例。1 例无法接受手术的老年女性,在超声内镜引导下瘤体内注射 8 mL 95% 无水乙醇,2 d 后患者血糖由治疗前 0.8 mmol/L 上升至 5.3~9.0 mmol/L,随访 34 个月无低血糖发作,提示超声内镜引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤安全而且疗效显著。随

表 2 EUS 引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤案例总结

例数	性别	年龄(岁)	个数	大小(mm)	位置	MEN-1	乙醇体积(mL)	乙醇浓度(%)	针头(G)	注射次数	随访时间(月)	是否有效	并发症	年份	文献
1	女	42	1	12×17×16	胰体	-	2.5	NA	19	1	9	部分 ^a	-	2017	本文
1	女	89	1	12	胰体	NA	0.6	95	NA	1	12	CR	-	2017	[10]
1	女	81	1	15×10	胰头	-	1/2	96	22	2	48	CR	-	2017	[11]
1	女	65	1	16	头体交界	-	1	96	NA	1	5	CR	-	2017	[12]
1	男	32	1	27×18	胰头	-	1.5	99	NA	1	NA	部分	NA	2017	[13]
1	男	66	1	14×12	胰头	NA	1.5	NA	NA	1	1.5	CR	-	2016	[14]
	男	99	1	9	胰头	NA	1.2	99	22	1		CR	-	2016	[8]
3	男	20	1	11	胰头	NA	2.5	99	22	1	16.5(5.4-55.3)	CR	-		
	男	32	1	14	胰头	NA	3.0	99	22	1		CR	腹痛		
								99	22						
2	1/女	66	1	13	1/胰头	-	2.6/3.8			2	12	部分	-	2015	[15]
	2/女	27	3	17,10,10	2/胰头,胰体,胰尾	+	头 2/体 1/尾 1.2			1	24	CR	-		
4	NA	59(47-86)		NA	NA	3散发,1MEN	3.1(0.5~7.0)	98	22	1例2次 3例1次	17.3(2-30)	1例部分 3例CR	-	2015	[16]
4	女	48	1	10×7.5	胰头	NA	0.5	95	25	1	6	CR	-	2014	[9]
	女	56	1	5.4×5.1	胰头	NA	0.25	95	25	1	4	CR	-		
	男	56	1	12×10	头体交界	NA	0.5	95	25	1	5	CR	-		
	女	66	1	10×8	胰体	NA	0.3	95	25	1	2	CR	-		
1	女	26	3	17	胰头	+	头 1	95	22	1	12	CR	腹痛	2013	[17]
				9	胰体		体 1								
				7	胰尾		尾 1.2								
5	女	72	1	18×18	胰头	-	0.12/0.38/0.12	95	22	3	13	部分	-	2012	[18]
	男	82	1	20×18	胰尾	-	0.12/0.25	98	25	2	13	部分	-		
	女	80	1	21×8	胰体	-	0.95/0.28	98	25/22	2	12	CR	-		
	女	57	1	8×6	胰头	-	3.0/1.5	98	22	2	38	部分	-		
	男	34	1	16×9	胰头	+	0.7/1.0	99	22	2	5	CR	-		
1	男	89	1	6	胰体	-	3.5	98	NA	1	2	CR	轻度胰腺炎	2012	
1	女	82	1	9.5	胰体	-	0.3	96	25	1	6	CR	-	2011	[19]
1	女	78	1	17	胰头	-	3.5	98	21、25	1	24	CR	b	2008	[7]
1	女	78	1	13	胰体	-	8	95	NA	1	34	CR	胰腺炎	2006	[6]

注:a,部分缓解,血糖较前升高,低血糖发作次数减少;CR:completely remission,完全缓解,不再发作低血糖;b:一过性胰酶升高,术后2周十二指肠溃疡;NA:未知

后,国内外先后报道了多例 EUS 引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤案例,疗效均较显著。在本例中,患者无水乙醇消融术后(2.5 mL)症状没有完全缓解,考虑与瘤体体积较大有关;但该方法使患者血糖较前升高,低血糖发作次数减少,体质量明显减轻,大大降低了围术期并发症发生风险。由此可见,EUS 引导下无水乙醇注射不仅可作为胰岛素瘤的治疗手段,而且可以作为术前准备的一部分,为手术切除创造有利条件。

到目前为止,国外文献已有约 25 例个案报道,包括本例患者在内,共 16 例女性,9 例男性,1 例文献未提及(表 2)。这些患者多高龄、合并症多、有手术禁忌或不愿手术治疗。瘤体平均直径 11.4(5.4~27) mm。无水乙醇注射体积 1.9(0.25~8) mL,疗程 1~3 次不等。乙醇浓度 95%~99%,注射针头 19~25 G。26 例患者治疗后低血糖症状和血糖水平较治疗前改善,73.1%(19 例)患者完全缓解,26.9%(7 例)患者部分缓解。平均随访时间 13.9(1.5~55)个月,随访期间患者血糖一直在正常范围。可见,超声内镜引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤有效率较高,对于有手术禁忌证或拒绝手术治疗的患者来说,是比较理想的治疗方式。

与传统手术相比,该方法更安全,创伤更小。并发症主要包括轻度急性胰腺炎、发热、腹痛等,一般轻微而且为自限性。本文总结的 26 例患者中,有 3 例(11.5%)患者出现一过性腹痛,2 例(7.7%)急性胰腺炎,1 例(3.8%)术后 2 周出现十二指肠溃疡。值得关注的是,并发症的发生可能与无水乙醇注射体积明显相关。在注射体积 ≥ 3.0 mL 时,有 1 例患者出现十二指肠溃疡伴出血,另外 1 例发生较为严重的急性胰腺炎,因此建议单次无水乙醇注射剂量不应超过 3.0 mL,以降低严重并发症发生风险^[7-8]。术后并发症发生率还与内镜医师的经验、操作水平密切相关。总之,EUS 引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤并发症少,症状较轻微。然而,由于国内外经验均较少,无水乙醇的治疗方案目前并无共识,也缺乏相对规范的技术方法^[9]。

综上所述,超声内镜引导下无水乙醇注射治疗胰岛素瘤安全且有效,适用于有手术禁忌证或拒绝手术的患者,或可为手术创造有利条件。该方法不良反应少,症状多较轻微,但如果单次乙醇注射量超过 3.0 mL 可能会出现不良反应。然而,目前该方法的应用还非常有限,随访时间也较短,有待大样本前瞻性研究评估长期治疗的效果。由于相关操作较少,乙醇浓度、注射剂量、注射针型号和疗程均无统一标准,也有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours; surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours[J]. Neuroendocrinology, 2017, 105: 255-265.
- [2] 罗亚平, 潘青青, 要少波, 等. 68Ga-exendin-4+PET/CT 显像定位诊断胰岛素瘤[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(3): 137-141.

- [3] 朱 预, 赵玉沛, 丛 林, 等. 胰岛素瘤: 404 例诊治分析[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(5): 357-359.
- [4] Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues[J]. Neuroendocrinology, 2017, 105(3): 295-309.
- [5] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135.
- [6] Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 63(7): 1059-1062.
- [7] Deprez PH, Claessens A, Borbath I, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2008, 71(3): 333-337.
- [8] Paik WH, Seo DW, Dhir V, et al. Safety and efficacy of EUS-guided ethanol ablation for treating small solid pancreatic neoplasm[J]. Medicine, 2016, 95(4): e2538.
- [9] Qin SY, Lu XP, Jiang HX. EUS-guided ethanol ablation of insulinomas[J]. Medicine, 2014, 93(14): e85.
- [10] de Sousa Lages A, Paiva I, Oliveira P, et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation therapy for pancreatic insulinoma: an unusual strategy [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017, 2017: 16-145.
- [11] Dabkowski K, Gajewska P, Walter K, et al. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review[J]. Endokrynol Pol, 2017, 68(4): 472-479.
- [12] Burghardt K, Kaemmerer D, Michael A, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a symptomatic sporadic insulinoma in a patient with severe comorbidities not suitable for pancreatic surgery[J]. Diabetes Metab, 2018, 44(1): 84-86.
- [13] Luo Y, Li J, Yang A, et al. 68Ga-exendin-4 PET/CT in evaluation of endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of an insulinoma[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(4): 310-311.
- [14] Trikudanathan G, Mallery SJ, Amateau SK. Successful endoscopic ultrasound-guided alcohol ablation of sporadic insulinoma using three-dimensional targeting(with video)[J]. Clin Endosc, 2016, 49(4): 399-401.
- [15] Park DH, Choi J, Oh D, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study[J]. Clin Endosc, 2015, 48(2): 158-164.
- [16] Yang D, Inabnet WB 3rd, Sarpel U, et al. EUS-guided ethanol ablation of symptomatic pancreatic insulinomas[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(6): 1127.
- [17] Lee MJ, Jung CH, Jang JE, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of multiple insulinomas accompanied with multiple endocrine neoplasia type 1[J]. Intern Med J, 2013, 43(8): 948-950.
- [18] Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, et al. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(1): 200-206.
- [19] Vleggaar FP, Bij de Vaate EA, Valk GD, et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a symptomatic sporadic insulinoma[J]. Endoscopy, 2011, 43(S2): E328-329.

(责任编辑:唐秋姗)