

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.054

高强度聚焦超声治疗胰岛素瘤 1 例短篇病例报道

王波¹, 龙敏¹, 刘东方¹, 程伟¹, 冉海峰², 杨刚毅¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010; 2. 重庆医科大学海扶治疗中心 400010)

[中图分类号] R589.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)13-1871-02

胰岛细胞瘤是一种少见的胰腺肿瘤,发病率为 1/250 000~1/125 000,并且常发生于老年人群。对于已明确的胰岛细胞瘤患者,临床上通常采用外科手术的方法行瘤体摘除术,从而达到使血清胰岛素水平恢复正常。然而胰岛素瘤诊断的主要困难是定位诊断,尤其是外科术中超声对肿瘤的定位判断和手术方式的选择非常重要,如果术中未发现肿瘤的话手术只能放弃,而患者只能进行药物控制胰岛素分泌来缓解病情。因此作者报道了在定位诊断上不十分明确,最终通过高强度聚焦超声(HIFU)而非手术治疗的胰岛细胞瘤 1 例。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,男,85岁,因“昏迷 15 h”入院。患者家属发现患者时已呈昏迷状态,呼之不应,伴大汗淋漓及小便失禁,口吐白沫。急诊入院查指血糖为 1.2 mmol/L,予静脉推注 50%葡萄糖液体后意识逐渐恢复。患者既往有慢性阻塞性肺病 20 年,入院 5 年前行疝修补术。既往无糖尿病史及降糖药物使用史。入院时查体:体温 36.8℃,脉搏 80 次/分,呼吸 18 次/分,血压 136/80 mm Hg,患者神清,构音含糊,双侧瞳孔等大等圆,0.3 cm,双侧对光反射灵敏,心率 80 次/分,律齐,双肺可闻及湿罗音,以双下肺为主。四肢肌张力正常,肌力及深浅感觉不能配合,双侧病理征阴性。辅助检查:胸腹部 CT:(1)肺气肿,左下肺多个大疱形成,双肺间质性改变。(2)双下肺及左上肺舌叶段炎症,以右下肺为主。腹腔内大小肠积气及结肠积粪;直肠下段肠壁稍增厚。入院后 2 d 内患者多次昏迷及指血糖多次小于 2.0 mmol/L 发作。

入院后,患者需要持续给予高渗糖水持续静脉滴注可维持血糖于 5~9 mmol/L,血糖仍偶有小于 2.8 mmol/L 发作,低血糖发作时血清胰岛素水平为 170.7、260.3 μU/L,胰岛素指数(胰岛素/血糖)为 89.4,考虑有胰岛素来源的肿瘤可能,遂进一步完善消化道肿瘤标志物示:胃蛋白酶原 I 35.6 U/mL,胃蛋白酶 I/II 比值 8.9,糖类抗原-125 97.27 U/mL。糖类抗原-199 15.49 U/mL,糖类抗原-242 3.36 U/mL,糖类抗原-50 11.46 U/mL,糖类抗原-724 6.25 U/mL,癌胚抗原 1.70 ng/mL,胃蛋白酶原 II 4.0 ng/mL,组织多肽抗原 60.50 U/L,腹部 CT 扫描提示:胰体尾部稍显丰满,增强扫描局部密度稍显降低,见图 1。

1.2 方法 诊治经过:因患者血糖需持续 24 h 以高渗糖水维持,遂于入院后第 10 天转入肿瘤中心,在完善血象,心肌酶谱,凝血象,B 型尿钠肽前体,肌钙蛋白等术前准备后,行胰岛素瘤姑息性 HIFU 手术治疗,术前皮肤准备,患者取俯卧位,参考术前 CT 及治疗超声对病灶进行定位治疗,以 9 号治疗头,平

均功率 150 W,总治疗时间 300 s 行 HIFU 治疗。



图 1 胰尾部增强 CT 扫描图

2 结果

患者术后腹部无异常体征,血清淀粉酶正常,血糖在无高渗糖水维持下波动于 4~8 mmol/L,术后第 10 天复查血清胰岛素降至 4.3 μU/L。于 1 个月后电话随访无需频繁进食及低血糖症状再发。

3 讨论

胰岛细胞瘤是一种较少见胰腺肿瘤,多数为良性,少数恶性,并且常发生于老年人群^[1-2],仅有 6% 的患者发病时年龄小于 20 岁^[2]。神经性低血糖症状如无力、倦怠、头痛、语言不清、行为或意识改变,甚至癫痫发作是最常见的症状,然而出现症状至诊断明确可能为 2~4 年,在诊断前易误诊为心理或神经系统疾病^[3-5],分为功能性与非功能性两大类,其中以胰岛素瘤最常见,占 60%~90%,肿瘤好发部位为胰体、尾部,通常较小,大多小于 2.0 cm。其次是促胃液分泌素瘤,占 20%,常常多发,可发生于胰外,以十二指肠和胃窦多见。其他少见的胰岛细胞瘤是胰高血糖素瘤,血管活性肠肽瘤和生长激素释放抑制素瘤等。非功能性胰岛细胞瘤肿瘤通常很大,甚至可超过 10 cm^[6]。由于胰腺内等密度肿块,多较小,可包括埋在胰腺内或局部突出于胰腺表面。故本例患者腹部 CT 仅体尾部丰满及局部密度的降低。本例患者有典型 Whipple 三联症,无糖尿病病史及降糖药物使用史,发作时胰岛素指数远远高于 1.0,故诊断胰岛素来源的肿瘤致低血糖可能性非常大。从肿瘤标志物及腹部增强 CT 分析,患者肿瘤标志物仅糖类抗原-125 升高为 97.27 U/mL,高于正常上限 2.78 倍,所以肿瘤来源于胰腺本身可能性大。腹部 CT 未明确表现有肿瘤样病灶,但胰体尾部稍显丰满,增强扫描局部密度稍显降低,提示胰体尾部存在胰岛细胞瘤可能。因患者需要不间断外源性静脉补充高渗糖水,才能勉强维持血糖基本稳定,死亡的风险非常高,与患者家属沟通后胰岛素瘤姑息性 HIFU 手术治疗,患者血清胰岛

素水平显著降低至正常范围,低血糖症状消失,正常饮食无低血糖发生。

目前胰岛素瘤治疗的首选方案为外科手术^[7],除能快速消除和根治低血糖外,也能同时对极少数的恶性胰岛素瘤行根治术,但是往往由于年龄,心脏肺功能等因素制约手术的开展,对于影像学上未见明确病灶,而临床上能确定为胰岛素自主高功能性腺瘤,外科手术也无法开展。因此对于后者,临床上则采用药物进行姑息治疗,目前药物的备选方案有:(1)胰岛素拮抗激素,如糖皮质激素^[8],胰高血糖素^[9];(2)抑制胰脏β细胞分泌胰岛素,如二氮嗪。有文献报道对于严重低血糖该药物的使用可能使50%的患者血糖恢复正常^[10-11];(3)生长抑素类似物,如奥曲肽,它可抑制生长激素、促甲状腺素、胃肠道和胰内分泌激素的病理性分泌过多,对胃酸、胰酶、胰高血糖素和胰岛素的分泌也有抑制作用^[12],而可作为恶性胰岛素瘤不能手术患者的姑息治疗;(4)直接升高血糖:主动摄食及葡萄糖口服或静脉输注。迄今,以HIFU低剂量手术的治疗方式作者尚未见有报道。

作为胰岛素瘤本身手术是最佳的方式,本例患者年龄大,手术耐受较差,加之需救助的低血糖发作频繁,胰腺CT病灶尚不明确,因此,实施外科手术难度极大,术后疗效也不能肯定。因此通过体外操作而达到体内实体瘤切除治疗的HIFU手术可能成为该例患者治疗的首选。HIFU是近年来兴起的一种非侵入性肿瘤局部消融治疗技术^[13],它利用高强度超声体外聚焦后直接作用于肿瘤组织,使瘤体组织温度瞬间达到60~100℃致瘤细胞凝固性坏死,而周围组织则没有损伤。近年来,该技术广泛应用于肝癌、骨肉瘤、肾癌、子宫肌瘤等实体肿瘤的治疗方面^[14],本例采用低剂量的HIFU治疗,术后患者胰岛素水平降至正常,患者脱离静脉葡萄糖持续输注维持,普通饮食下无低血糖再次发生,充分体现了HIFU治疗的非侵入性治疗、创伤小、无辐射、总费用低等优势。

值得注意的是,胰岛素瘤瘤体往往较小,且包埋于腺体内,使得诊断变得困难和继之的手术难于展开^[4,15],由于条件的限制,18F-DOPA PET扫描尚未普遍开展,降低了本病的检出率和精确定位^[16]。本例患者胰腺影像学改变也仅为胰体尾部稍显丰满,外科手术难于实施,选择低剂量的HIFU手术后效果理想,胰岛素分泌水平回复至正常,这为应对胰岛素瘤的治疗开辟了一条新的思路,虽然广泛的开展后有效性和安全性还有待进一步证实,但不适为除外科手术外的备选方案,甚至还可能成为首选的治疗方案也存在可能性。

参考文献

[1] Pieterman CR, Vriens MR, Dreijerink KM, et al. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base[J]. *Fam Cancer*, 2011, 10(1): 157-171.

[2] Grant C, Pan J. A comparison of five transition programmes for youth with chronic illness in Canada[J]. *Child Care Health Dev*, 2011, 37(6): 815-820.

[3] Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic

and other symptoms in patients with insulinomas[J]. *Am J Med*, 1999, 106(3): 307-310.

- [4] Boukhan MP, Karam JH, Shaver J, et al. Insulinoma - experience from 1950 to 1995[J]. *West J Med*, 1998, 169(2): 98-104.
- [5] Shreenivas AV, Leung V. A rare case of insulinoma presentin with postprandial hypoglycemia [J]. *Am J Case Rep*, 2014, 15(9): 488-491.
- [6] Hawasli JA, Hopping JR, Hsueh EC. Hypoglycemia with a large retroperitoneal mass-case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2014, 5(12): 1225-1228.
- [7] Service FJ, McMahan MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 66(7): 711-719.
- [8] Chandran S, Yap F, Hussain K. Molecular mechanisms of protein induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(5): 666-677.
- [9] Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, et al. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(3): 157-170.
- [10] Adachi J, Mimura M, Minami I, et al. Thrombocytopenia induced by diazoxide in a patient with an insulinoma [J]. *Intern Med*, 2014, 53(7): 759-762.
- [11] Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey [J]. *Postgrad Med J*, 1997, 73(864): 640-641.
- [12] Ferrer-García JC, Iranzo González-Cruz V, Navas-DeSolís S, et al. Management of malignant insulinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(9): 725-731.
- [13] Chen BL, Che JP, Luo QF, et al. Effective strategy of the combination of high-intensity focused ultrasound and transarterial chemoembolization for improving outcome of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a retrospective cohort study [J]. *Transl Oncol*, 2014, 7(6): 788-794.
- [14] Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, et al. MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice [J]. *Rofo*, 2013, 185(10): 983-991.
- [15] Grant CS. Insulinoma [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastro-enterol*, 2005, 19(5): 783-798.
- [16] Pery C, Meurette G, Ansquer C, et al. Role and limitations of 18F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions [J]. *Gastro-enterol Clin Biol*, 2010, 34(8/9): 465-474.