

· 病例报告 ·

3 例胰腺神经内分泌肿瘤致异位 ACTH 综合征临床分析并文献复习

孙雅楠^{1,2} 王先令¹ 谷伟军¹ 吕朝晖¹ 母义明¹

¹解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853; ²河北省唐山市工人医院内分泌二科, 唐山 063000

通信作者: 王先令, Email: wangxianling1972@sohu.com

Analysis of three patients with ectopic ACTH syndrome caused by pancreatic neuroendocrine tumors and literature review Sun Yanan^{1,2}, Wang Xianling¹, Gu Weijun¹, Lyu Zhaohui¹, Mu Yiming¹.

¹Department of Endocrinology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²The Second Department of Endocrinology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Wang Xianling, Email: wangxianling1972@sohu.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20221107-11018

异位促肾上腺皮质激素综合征(ectopic ACTH syndrome, EAS)是垂体外肿瘤组织分泌过量且具有生物活性的促肾上腺皮质激素(ACTH)或 ACTH 类似物,刺激肾上腺皮质增生,合成分泌大量皮质醇导致的内源性皮质醇增多,占皮质醇增多症的 2%~5%。EAS 的常见病因包括小细胞肺癌、支气管类癌、胸腺类癌等,而胰腺功能性神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, p-NETs)所致的 EAS 占 EAS 病因中的 16%左右^[1]。p-NETs 包括胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、生长抑素瘤等,其中分泌 ACTH 的极少见。我们统计解放军总医院第一医学中心近 20 年 p-NETs 患者共 286 例,其中 p-NETs 分泌 ACTH 肿瘤患者仅 3 例,所占比例仅为 1.05%^[2],本文进一步分析这 3 例 p-NETs 导致 EAS 患者的临床资料,并结合文献复习总结该病的临床特点及诊治经验,以期提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

病例 1 女性,16 岁,主因口唇毳毛增多伴面部皮肤痤疮 2 个月入院。患者近 2 个月无诱因出现口唇部毳毛增多,伴有面部皮肤痤疮,月经周期紊乱。查体:血压 150/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),体重指数(BMI)43.1 kg/m²,满月脸,水牛背,口唇可见毳毛、皮肤色素沉着及多处痤疮。实验室检查:皮质醇-ACTH 浓度及节律测定,行小剂量、大剂量地塞米松抑制试验,临床诊断 EAS(表 1)。生化

检查:空腹血糖 4.18 mmol/L;血钾 3.4 mmol/L;睾酮 6.4 nmol/L(女性 0.31~1.66 nmol/L)。影像学检查:肾上腺 CT:双侧肾上腺均匀增粗。腹部增强 CT:胰头钩突肿物,边缘光滑,密度均匀,密度稍低于胰腺,增强各期增强幅度均与胰腺相仿。胰腺增强核磁:胰腺钩突部可见 33 mm×35 mm×43 mm 长 T2 稍长 T1 异常信号肿块,周边似见假包膜,DW 病变呈异常高信号,反相位图像病变信号未见减低,病变动脉早期未见异常强化。奥曲肽扫描(^{99m}Tc-HTOC):胰头部占位为生长抑素受体轻度表达。

治疗行机器人辅助下胰头部肿物切除术,术后病理:胰腺神经内分泌肿瘤 1~2 级(类癌),Ki-67<15%、ACTH(+). 术后查皮质醇、ACTH 较前明显降低(表 1)。随访术后 14 个月再次出现库欣综合征(CS),复查皮质醇-ACTH 浓度节律及小剂量地塞米松抑制实验(表 1),考虑复发。影像学检查示原位复发,外院给予奥曲肽治疗及放疗(具体用药不详),效果不佳,术后 19 个月行胰腺肿物二次手术,病理同前。末次随访为第二次术后 3 个月,患者因脓毒血症外院治疗,后失访。

病例 2 男性,36 岁,主因乏力、浮肿 1 个月入院。患者于 1 个月前无诱因出现乏力伴全身进行性浮肿,血钾 1.92 mmol/L,体重下降 5 kg。查体:血压 170/100 mmHg,体重指数(BMI)31.8 kg/m²,向心性肥胖,满月脸,皮肤菲薄,面部皮肤散在痤疮,

表 1 3 例患者皮质醇、促肾上腺皮质激素及尿游离皮质醇检测

	时间	病例 1			病例 2			病例 3		
		ACTH (pmol/L)	皮质醇 (nmol/L)	24 hUFC (nmol)	ACTH (pmol/L)	皮质醇 (nmol/L)	24 hUFC (nmol)	ACTH (pmol/L)	皮质醇 (nmol/L)	24 hUFC (nmol)
初发	0:00	103.00	991.20		39.10	1 829.80		22.20	768.00	
	8:00	113.00	1 048.80		42.00	1 936.04	26 734.70	67.70	1 050.49	
	16:00	106.00	917.50		41.30	1 677.87		30.20	691.71	
LDDST	8:00	149.00	1 255.80		51.90	1 626.32	25 114.60	36.90	932.57	
HDDST	8:00	176.00	1242.90		65.50	1 497.56	9 123.10	30.30	872.55	
术后	8:00	3.57	76.40		2.24	1 965.94 ^a		2.40	357.42	
复发	8:00	65.30	876.11	1 927.20	43.70	1 459.73	12 337.20	38.60	1 060.88	10 788.40
LDDST	8:00	83.70	1 133.17		52.40	1 691.06		49.50	1 130.67	6 209.50
								48.20	1 236.14	6 111.70

注:LDDST:小剂量地塞米松抑制试验;HDDST:大剂量地塞米松抑制试验;ACTH:促肾上腺皮质激素;24 hUFC:24 h 游离皮质醇;参考范围:ACTH 正常值 0:00<10.12 pmol/L、8:00<10.12 pmol/L、16:00<10.12 pmol/L;^a:术后静脉补充氢化可的松;皮质醇正常值 0:00(0~165.7 nmol/L)、8:00(198.7~797.5 nmol/L)、16:00(85.3~459.6 nmol/L)24 h 尿 UFC 正常值 53.2~876.3 nmol

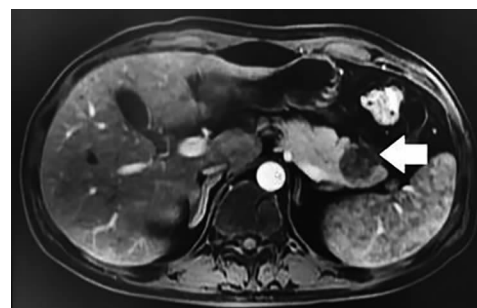
无紫纹、瘀斑,双下肢轻度水肿。实验室检查:入院后完善皮质醇-ACTH 浓度及节律测定,行小剂量、大剂量地塞米松抑制试验,临床诊断 EAS(表 1)。生化检查:空腹血糖 6.31 mmol/L;糖化血红蛋白 6.3%;血钾 1.85 mmol/L。胰腺增强磁共振成像:胰头钩突区饱满,可见约 36 mm×31 mm×55 mm 类圆形稍长 T1、稍长 T2 异常信号肿块,反相位图像病灶信号未见降低,动脉期病变轻度不均匀异常强化。腹部^{99m}Tc-HTOC 显像:胰头钩突靠后可见一类圆形放射性摄取异常增高灶。

治疗行胰十二指肠切除术,术后病理:胰腺实质内见一肿物,大小约 3.5 cm×3 cm×2.5 cm,切面灰白间灰黄色,质中,侵犯十二指肠乳头肠壁肌层 Ki-67(5%~10%)。术后 ACTH 较前明显降低,短暂静脉补充氢化可的松(表 1)。随访术后 11 月患者出现头胀、面红、颜面浮肿,逐渐出现双下肢浮肿、乏力、夜尿增多,血钾 2.5 mmol/L,复查皮质醇-ACTH 浓度节律、小剂量地塞米松抑制试验(表 1),考虑复发,后失访。

病例 3 男性,31 岁,主因浮肿伴乏力 1 个月余入院。查体:血压 120/78 mmHg, BMI 20.3 kg/m²,满月脸,多血质外貌,可见水牛背及锁骨上脂肪垫,皮肤较薄,面部毳毛增多,腋下可见皮肤紫纹。实验室检查:入院后完善皮质醇-ACTH 浓度及节律测定,行小剂量、大剂量地塞米松抑制试验诊断 EAS(表 1)。生化检查:空腹血糖 5.88 mmol/L;糖化血红蛋白 5.6%;血钾 2.93 mmol/L。影像学检查:胰腺增强磁共振成像:胰尾部见约 35 mm×28 mm 类圆形稍长 T1、稍长和稍短 T2 异常信号肿块,边界欠清楚,可见少许条片状长 T2 异常信号,反相位图像病灶信号未见异常减低, DWI 呈异常稍高信号,动

脉期病变轻度不均匀异常强化,病变内小部分区域未见异常强化(图 1)。腹部^{99m}Tc-HTOC 显像:胰尾部占位并浅淡放射性摄取。

治疗行腹腔镜胰体尾切除,术后病理:胰腺体尾部神经内分泌肿瘤,肿物切面呈灰白色,质中, G3,分化良好,核分裂像 5 个/10 HPF,大小 3 cm×3 cm×2.5 cm,侵犯胰腺被膜, Ki-67(25%), ACTH(部分+)(图 2)。术后查血清皮质醇、ACTH 较前明显降低(表 1)。随访术后 10 月患者再次 CS 临床表现,行皮质醇-ACTH 浓度节律检查及大小剂量地塞米松抑制试验(表 1),考虑复发。遂行右侧肾上腺切除术。术后继发肺部重症感染,患者经抢救无效,死亡。



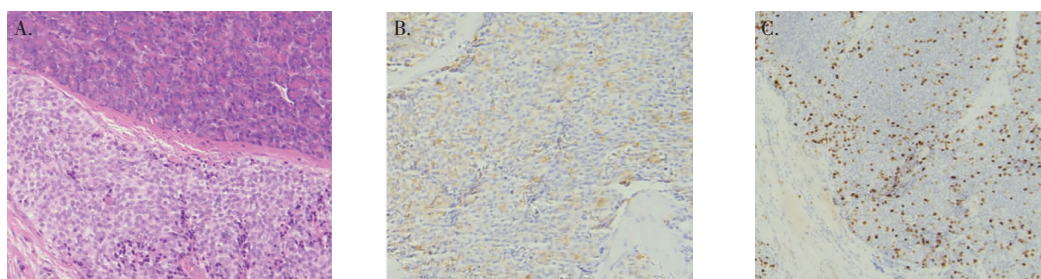
注:病例 3 患者胰腺增强核磁横轴位,胰尾部见约 35 mm×28 mm 类圆形肿块,箭头所指为病灶

图 1 病例 3 患者胰腺核磁增强图像

2 讨论

ACTH 来源于促阿片黑素细胞皮质素原(POMC)前体,EAS 的发病机制是由于 POMC 基因垂体特异性启动子被异位激活,导致垂体外的肿瘤异常表达 POMC 基因,分泌过量的具有生物活性的 ACTH 或 ACTH 类似物。在垂体外肿瘤中,如胰腺神经内分泌肿瘤,能够释放大量完整的 ACTH^[3-4],引起患者出现 CS 的一系列表现。

EAS 肿瘤通常恶性程度高,肿瘤体积较大,患



注:A:HE 染色(HE×100);B:促肾上腺皮质激素免疫组化染色阳性(×100);C:Ki-67 免疫组化染色阳性(×100)

图2 病例3肿瘤组织病理

者伴有严重的低血钾、代谢性碱中毒、女性患者雄激素水平升高等表现,而 CS 的临床表现不典型。也有一部分肿瘤恶性程度低,肿瘤体积小,患者会出现典型 CS 的临床表现,因此临床诊断及肿瘤定位存在一定的困难。本文 3 例患者疾病进展快,在 1~2 个月内出现不典型满月脸、水牛背、皮肤菲薄等部分 CS 体征,病例 2、3 伴有水肿及严重的低血钾,病例 1 青少年女性患者伴有睾酮水平升高及口唇毳毛等高雄激素表现。

2.1 EAS 与库欣病鉴别 EAS 与库欣病(Cushing's disease, CD)都是 ACTH 依赖性 CS,患者临床表现相似且实验室检查存在重叠交叉,但二者的治疗原则完全不同,误诊及漏诊会导致治疗措施迥异。根据文献复习可从以下几方面鉴别:(1)临床表现:EAS 病程短,进展较快,血清皮质醇水平迅速升高,高浓度的血清皮质醇可与盐皮质激素受体结合,引起严重的低钾血症^[3]。CD 患者受逐渐升高的皮质醇刺激,常以满月脸、水牛背、皮肤宽大紫纹等典型 CS 就诊。此外,EAS 患者肾上腺合成大量的雄激素,女性患者易出现明显的男性化表现,例如本文第 1 例青少年女性患者。(2)ACTH 测定:EAS 患者 ACTH 值常显著高于 CD 患者,也有少数 EAS 分泌 ACTH 的量不明显增高,与 CD 分泌的 ACTH 水平重叠^[4]。(3)地塞米松抑制试验:两种疾病 ACTH、皮质醇、24 hUFC 均不被小剂量地塞米松抑制实验所抑制;大部分 CD 患者、皮质醇、24 hUFC 可被大剂量地塞米松抑制实验抑制,而在 EAS 患者中基本不被抑制,只是某些分化较好的肿瘤所致 EAS 可被抑制^[3]。(4)奥曲肽显像:大多数神经内分泌肿瘤会过度表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),用放射性核素标记奥曲肽,利用 SPECT/CT 或 PET/CT 获得放射性核素浓聚图像,显示出生长抑素高表达的神经内分泌肿瘤。研究显示奥曲肽显像能够显示 80%到 93%神经内分泌肿瘤的原发

性病灶及转移灶^[5],¹¹¹In-pentetreotide 标记的奥曲肽显像在胃、肠、胰腺神经内分泌肿瘤中的敏感性可达到 75%~95%^[6]。本文 3 例患者术前均进行了奥曲肽扫描,精准定位胰腺占位,病理免疫组化证实 ACTH(+).(5)双侧岩下窦采血(BIPSS):对于临床表现、生化检查、影像学检查仍不能鉴别 EAS 和 CD 时,可行 BIPSS 以鉴别 ACTH 来源,联合去氨加压素(DDAVP)能进一步提高诊断效率。目前 BIPSS cut-off 值的敏感性和特异性在基线状态分别为 86%和 98%,给药后为 97%和 100%^[7]。

2.2 p-NETs 所致 EAS 的治疗 对于定位准确的 EAS 患者,若肿瘤分期早,患者全身情况允许时,肿瘤切除术是治疗的首选,但胰腺 ACTH 分泌肿瘤通常体积较大,表现出很强的侵袭性和远处转移。对于局部不可切除和转移性 p-NETs 患者的综合治疗主要包括控制肿瘤激素分泌及抗肿瘤生长两方面,方法包括:(1)生物治疗:包括生长抑素类似物及干扰素 α ,北美神经内分泌肿瘤协会推荐生长抑素作为减缓晚期 p-NETs 患者疾病进展的一线治疗方法^[8]。生长抑素与 SSTR 结合发挥抑制肿瘤生长的作用,通过奥曲肽扫描可以显示目标肿瘤上 SSTR 的表达水平,有助于预测生长抑素治疗的有效性^[9-10]。干扰素- α 主要用于控制功能性 p-NETs 引起的激素相关症状,通常作为二线方案联合用于生长抑素治疗失败或生长抑素受体显像阴性的患者^[11]。(2)系统化疗:包括多种细胞毒性药物的使用,目前推荐使用替莫唑胺单药或联合方案治疗,并优先推荐 CAPTEM 等方案。(3)靶向治疗:通过控制细胞生长和增殖达到抑制肿瘤的作用,主要包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、酪氨酸激酶抑制剂等。(4)肽受体介导的靶向放射性核素:利用放射性核素标记相关结合肽,并与肿瘤细胞膜上某些高表达受体的特异结合进行的内照射治疗,多用于中、低级别且生长抑素检查阳性的进展期 p-NETs

患者。(5)针对高皮质醇血症的治疗:(1)肾上腺皮质激素合成酶抑制剂:米托坦主要通过细胞色素 P450 酶的失活、线粒体膜的去极化和游离胆固醇的积累等途径抑制肾上腺皮质类固醇的合成,诱导肾上腺皮质萎缩和坏死,达到缓解 CS 的目的,在 CS 人群中,米托坦的平均缓解率为 86.9%^[12]。(2)糖皮质激素受体拮抗剂:米非司酮,是一种非选择性皮质醇受体拮抗剂,在一项欧洲多中心回顾性研究中显示,20 例 CS 患者中 600~1 200 mg/d 的剂量可改善 15 例(75%)患者的临床症状^[13]。(3)对于不可切除的胰腺 ACTH 分泌肿瘤,如疾病进展快、肿瘤定位不明确或暂无法进行原发肿瘤切除、药物治疗效果差的患者,还可考虑双侧肾上腺切除术,以迅速降低高皮质醇水平。文献报道认为:双侧肾上腺同时切除相对于单侧分次切除,可以降低重症感染的发生风险,提高患者生存机率^[14]。

2.3 p-NETs 所致 EAS 预后 p-NETs 所致 EAS 往往预后较差,肿瘤的分级、远处转移和高皮质醇血症的严重程度影响患者的预后,无远处转移的 5 年生存率大约为 78%,有远处转移的仅 27%左右^[15]。本文 3 例患者预后均很差,第 1 例患者胰腺占位术后 16 个月复发,再次行胰腺占位手术,之后出现脓毒血症。第 2 例患者胰腺占位术后 11 个月复发。第 3 例患者胰腺占位术后 10 个月复发,行右侧肾上腺切除术后继发严重感染死亡。

本文报道了 3 例 p-NETs 导致 EAS 患者的临床表现、诊治过程,在诊疗过程中,此 3 例患者均通过奥曲肽扫描精准定位胰腺 NETs,术后病理免疫组化证实 ACTH(+),并且通过 10~22 个月的随访详细表述了此类疾病的发展过程。此 3 例患者术后一段时间内高皮质醇增多症得到缓解,但最后都出现了病情复发,进一步证实了该类肿瘤恶性程度高,侵袭性强。总结这 3 例患者诊治的经验和教训,我们认为,p-NETs 导致的 EAS,病情进展快,术后容易复发和转移。对于由于肿瘤复发或者多处转移失去再次手术机会的患者,及时进行双侧肾上腺切除并给予生理剂量的糖皮质激素替代治疗,能够迅速缓解高皮质醇血症,降低重症感染的发生风险,延长患者生存时间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas[J]. *Gland Surg*, 2018, 7(1): 20-27. DOI: 10. 21037/gs. 2017. 10. 08.
- [2] 李浩明,曲玉清,王先令,等. 286 例功能性胰腺神经内分泌肿瘤的临床特点及治疗:一项单中心回顾性研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(3): 178-183. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20200729-07073.
- [3] Ferriere A, Tabarin A. Biochemical testing to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome[J]. *Pituitary*, 2022, 25(5): 705-708. DOI: 10. 1007/s11102-022-01241-z.
- [4] Araki T, Liu NA, Tone Y, et al. E2F1-mediated human POMC expression in ectopic Cushing's syndrome[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(11): 857-870. DOI: 10. 1530/ERC-16-0206.
- [5] Nomura C, Nakano Y, Tanaka T, et al. Somatostatin receptor-negative and fluorodeoxy glucose-positron emission tomography-positive lung neuroendocrine tumor G1 exhibiting cyclic Cushing's syndrome[J]. *Intern Med*, 2022, 61(24): 3693-3698. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 9238-21.
- [6] Kanzaki T, Takahashi Y, Higuchi T, et al. Evaluation of a correction method for ¹¹¹In-pentetreotide SPECT imaging of astroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med Technol*, 2020, 48(4): 326-330. DOI: 10. 2967/jnmt. 120. 249680.
- [7] Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Differential diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing's syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 143. DOI: 10. 1186/s12902-020-00623-3.
- [8] Strosberg JR, Halldanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American neuroendocrine tumor society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2017, 46(6): 707-714. DOI: 10. 1097/MPA. 0000000000000850.
- [9] Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review of serum biomarkers, staging, and management[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(19): 2305-2322. DOI: 10. 3748/wjg. v26. i19. 2305.
- [10] Börzsei R, Zsidó BZ, Bálint M, et al. Exploration of somatostatin binding mechanism to somatostatin receptor subtype 4[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6878. DOI: 10. 3390/ijms23136878.
- [11] 包旭东,卢琳,潘慧,等. 功能性胰腺神经内分泌肿瘤的药物治疗进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(11): 18-23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2019. 11. 005.
- [12] Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. The treatment of Cushing's disease[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(4): 385-486. DOI: 10. 1210/er. 2013-1048.
- [13] Tritos NA, Biller BM. Medical management of Cushing's disease[J]. *J Neurooncol*. 2014, 117(3): 407-414. DOI: 10. 1007/s11060-013-1269-1.
- [14] Zhang C, Jin J, Xie J, et al. The clinical features and molecular mechanisms of ACTH-secreting pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11): dgaa507. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa507.
- [15] Genc CG, Klumpen HJ, van Oijen MGH, et al. A nationwide population-based study on the survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors in the Netherlands[J]. *World J Surg*, 2018, 42(2): 490-497. DOI: 10. 1007/s00268-017-4278-y.

(收稿日期:2022-11-07)