

von Hippel-Lindau 综合征合并胰腺病变的临床影像学特征及预后分析

陈秋争¹ 周靖程² 刘宗昊² 郭小超³ 刘伟康¹ 田孝东¹ 龚侃² 杨尹默¹

¹北京大学第一医院普通外科, 北京 100034; ²北京大学第一医院泌尿外科, 北京 100034; ³北京大学第一医院影像科, 北京 100034

通信作者: 杨尹默, Email: yangyinmo@263.net

【摘要】 目的 探讨 von Hippel-Lindau (VHL) 综合征合并胰腺病变的临床影像学特征和预后。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2010 年 9 月至 2022 年 8 月北京大学第一医院收治 161 例 VHL 综合征患者的临床病理资料; 男 83 例, 女 78 例; 发病年龄为 27.0 (8.0~66.0) 岁。观察指标: (1) VHL 综合征合并胰腺病变患者影像学检查结果。(2) VHL 综合征合并胰腺病变患者的临床特征。(3) VHL 综合征合并胰腺囊性病变患者的临床病理因素比较。(4) VHL 综合征合并胰腺神经内分泌肿瘤 (pNENs) 患者的临床病理因素比较。(5) VHL 综合征合并胰腺病变患者的治疗及预后。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 偏态分布的计量资料以 M (范围) 表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料以绝对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。**结果** (1) VHL 综合征合并胰腺病变患者影像学检查结果: 161 例 VHL 综合征患者中, 合并胰腺病变 151 例, 未发现胰腺病变 10 例。151 例 VHL 综合征合并胰腺病变患者中, 合并胰腺囊性病变 136 例, 合并 pNENs 34 例, 同时合并胰腺囊性病变和 pNENs 22 例, 无法准确判断胰腺病变类型 3 例。(2) VHL 综合征合并胰腺病变患者的临床特征: 151 例 VHL 综合征合并胰腺病变患者发病年龄为 33.0 (14.0~68.0) 岁; 其中外显子 1、2、3、其他类型基因位点突变分别为 51、16、43、41 例; VHL 1 型 116 例, VHL 2 型 35 例; VHL 综合征家族史 92 例, 无 VHL 综合征家族史 59 例; 合并肾细胞癌 127 例, 合并中枢神经系统病变 112 例, 合并视网膜血管母细胞瘤 46 例 (部分患者合并多种病变)。(3) VHL 综合征合并胰腺囊性病变患者的临床病理因素比较: 136 例 VHL 综合征合并胰腺囊性病变患者发病年龄, VHL 综合征分型 (VHL 1 型、VHL 2 型), 合并肾细胞癌分别为 32.5 (14.0~68.0) 岁, 110、26 例, 115 例; 25 例 VHL 综合征未合并胰腺囊性病变患者上述指标分别为 22.0 (8.0~64.0) 岁, 13、12 例, 14 例, 两者上述指标比较, 差异均有统计学意义 ($Z=-3.384$, $\chi^2=9.770$, 10.815 , $P<0.05$)。(4) VHL 综合征合并 pNENs 患者的临床病理因素比较: 34 例 VHL 综合征合并 pNENs 患者发病年龄、基因突变位点 (外显子 1、2、3、其他类型基因位点)、VHL 综合征分型 (VHL 1 型、VHL 2 型) 分别为 33.5 (14.0~64.0) 岁, 12、5、14、3 例, 18、16 例; 127 例 VHL 综合征未合并 pNENs 患者上述指标分别为 27.0 (9.0~66.0) 岁, 41、12、32、42 例, 105、22 例; 两者上述指标比较, 差异均有统计学意义 ($Z=-4.030$, $\chi^2=8.814$, 13.152 , $P<0.05$)。(5) VHL 综合征合并胰腺病变患者的治疗及预后。161 例 VHL 综合征患者中, 3 例行手术治疗, 其余均随访观察。161 例 VHL 综合征患者均获得随访, 随访时间为 6 (1~12) 年, 其中 15 例死亡, 146 例生存 (3 例手术治疗患者术后分别随访 4、14、9 年仍生存)。**结论** VHL 综合征相关胰腺病变临床影像学特征主要表现为囊性病变及 pNENs, 以多发病灶为主, 多为良性, 不需手术干预, 预后较好。

【关键词】 冯·希佩尔-林道病; 胰腺病变; 胰腺神经内分泌肿瘤; 胰腺囊性病变; 诊断

基金项目: 国家自然科学基金 (81871954、82171722、82271764、82141103)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230417-00172

收稿日期 2023-04-17

引用本文: 陈秋争, 周靖程, 刘宗昊, 等. von Hippel-Lindau 综合征合并胰腺病变的临床影像学特征及预后分析[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(5): 650-656. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230417-00172.



Clinical imaging features and prognosis of von Hippel-Lindau syndrome associated with pancreatic lesions

Chen Qiuzheng¹, Zhou Jingcheng², Liu Zonghao², Guo Xiaochao³, Liu Weikang¹, Tian Xiaodong¹, Gong Kan², Yang Yinmo¹

¹Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Urology Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ³Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Yinmo, Email: yangyinmo@263.net

[Abstract] Objective To investigate the clinical imaging features and prognosis of von Hippel-Lindau (VHL) syndrome associated with pancreatic lesions. **Method** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 161 patients with VHL syndrome who were admitted to Peking University First Hospital from September 2010 to August 2022 were collected. There were 83 males and 78 females, with age of onset as 27.0(range, 8.0–66.0)years. Observation indicators: (1) imaging results of VHL syndrome associated with pancreatic lesions; (2) clinical characteristics of VHL syndrome associated with pancreatic lesions; (3) comparison of clinicopathological factors in patients with VHL syndrome associated with pancreatic cystic lesions; (4) comparison of clinicopathological factors in patients with VHL syndrome associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs). (5) Treatment and prognosis of patients with VHL syndrome associated with pancreatic lesions. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$, and comparison between groups was conducted using the independent sample t test. Measurement data with skewed distribution were represented as $M(range)$, and comparison between groups was conducted using the non-parameter test. Count data were described as absolute numbers, and comparison between groups was conducted using the chi-square test. **Results** (1) Imaging results of VHL syndrome associated with pancreatic lesions. Of the 161 patients with VHL syndrome, there were 151 patients associated with pancreatic lesions and 10 patients not associated with pancreatic lesions. Of the 151 patients with VHL syndrome associated with pancreatic lesions, there were 136 patient with pancreatic cystic lesions and 34 patients with pNENs, 22 patients with both pNENs and pancreatic cystic lesions, and the type of pancreatic lesions could not be accurately determined in 3 cases. (2) Clinical characteristics of VHL syndrome associated with pancreatic lesions. The age of onset in 151 patients with VHL syndrome associated with pancreatic lesions was 33.0(range, 14.0–68.0)years. Cases with gene site mutation of exon 1, exon 2, exon 3 and other types of gene site was 51, 16, 43 and 41, respectively. There were 116 patients of VHL type 1 and 35 patients of VHL type 2. There were 92 patients with family history of VHL syndrome and 59 patients without family history of VHL syndrome. There were 127 patients combined with renal cell carcinoma, 112 patients combined with central nervous system lesions, 46 patients combined with retinal hemangioblastoma. Patients may combined with multiple lesions. (3) Comparison of clinicopathological factors in patients with VHL syndrome associated with pancreatic cystic lesions. The age of onset, VHL syndrome type (VHL1 type, VHL2 type) and cases combined with renal cell carcinoma were 32.5(range, 14.0–68.0)years, 110, 26 and 115 in 136 patients with VHL syndrome associated with pancreatic cystic lesions, versus 22.0(range, 8.0–64.0)years, 13, 12 and 14 in 25 patients with VHL syndrome not associated with pancreatic cystic lesions, showing significant differences in the above indicators between them ($Z = -3.384$, $\chi^2 = 9.770$, 10.815 , $P < 0.05$). (4) Comparison of clinicopathological factors in patients with VHL syndrome associated with pNENs. The age of onset, gene mutation sites (exon 1, exon 2, exon 3, other types of gene site) and VHL syndrome type (VHL1 type, VHL2 type) were 33.5(range, 14.0–64.0)years, 12, 5, 14, 3 and 18, 16 in 34 patients with VHL syndrome associated with pNENs, versus 27.0(range, 9.0–66.0)years, 41, 12, 32, 42 and 105, 22 in 127 patients with VHL syndrome not associated with pNENs, showing significant differences in the above indicators between them ($Z = -4.030$, $\chi^2 = 8.814$, 13.152 , $P < 0.05$). (5) Treatment and prognosis of patients with VHL syndrome associated with pancreatic lesions. Of the 161 patients with VHL syndrome, 3 patients underwent surgical treatment, and the remaining patients were followed up. All 161 patients with VHL syndrome were followed up for 6 (range, 1–12)years, in which 15 patients died and 146 patients alive during the follow-up. The follow-up time of 3 patients undergoing surgical treatment was 4, 14, 9 years, respectively, and all of them were alive. **Conclusions** The clinical imaging features of pancreatic lesions related to VHL syndrome are cystic lesions and pNENs, which with the characteristics of multiple lesions and benign tumors. Such patients usually do not requiring surgical treatment and have good prognosis.

[Key words] von Hippel-Lindau disease; Pancreatic lesions; Pancreatic neuroendocrine neoplasms; Pancreatic cystic lesions; Diagnosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81871954, 82171722, 82271764, 82141103)

von Hippel-Lindau(VHL)综合征是一种罕见家族遗传性肿瘤综合征,以多器官系统肿瘤性病变为特征^[1-2]。已有研究结果显示:该病在新生儿中发病率为 1/36 000,各年龄段均可发病,中位发病年龄为 26 岁^[3-4]。VHL 综合征患者最主要的死因为中枢神经系统血管母细胞瘤和肾癌,平均死亡年龄为 40.9 岁^[5-7]。笔者团队前期研究结果显示:VHL 综合征患者平均发病年龄及预期寿命分别为 28 岁和 66 岁,其中外显子 3 突变的患者发病年龄更早,以中枢神经系统病变首诊患者的生存时间显著短于以腹部病变首诊的患者^[8]。目前对 VHL 综合征合并胰腺病变患者的临床影像学特征认识不足,诊断与治疗欠规范。本研究回顾性分析 2010 年 9 月至 2022 年 8 月我院收治 161 例 VHL 综合征患者的临床病理资料,探讨 VHL 综合征合并胰腺病变的临床影像学特征及预后。

资料与方法

一、一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 735 例(251 个家系)VHL 综合征患者的临床病理资料,筛选已获取腹部影像学检查(增强 CT 或 MRI)资料和经基因突变检测确诊的 161 例 VHL 综合征患者纳入研究;男 83 例,女 78 例;发病年龄为 27.0(8.0~66.0)岁,病程为 14(3~42)年;有 VHL 综合征家族史 101 例,无家族史 60 例。本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为 2022 研 361-002。患者及家属均签署知情同意书。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)经基因突变检测确诊 VHL 综合征。(2)临床影像学资料完整。(3)随访资料完整。

排除标准:(1)基因检测资料缺失。(2)临床影像学资料缺失。(3)随访资料缺失。

三、影像学检查结果分析

调阅患者腹部增强 CT 或 MRI 检查图像,结合检查报告并由影像学医师(高级职称)重新阅片确认,明确患者胰腺病变的影像学检查特征。

四、VHL 综合征分型及致病基因突变分析

根据是否合并肾上腺嗜铬细胞瘤,VHL 综合征被分为 2 种亚型^[9]。

所有患者经二代测序方法确定致病基因突变类型。

五、观察指标和评价标准

观察指标:(1)VHL 综合征合并胰腺病变患者影像学检查结果。合并胰腺病变及类型。(2)VHL

综合征合并胰腺病变患者的临床特征。发病年龄、基因突变位点、VHL 分型、VHL 综合征家族史、合并其他器官病变。(3)VHL 综合征合并胰腺囊性病变患者的临床病理因素比较。患者性别、发病年龄、基因突变位点、VHL 综合征分型、VHL 综合征家族史、合并其他器官病变。(4)VHL 综合征合并胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNENs)患者的临床病理因素比较。患者性别、发病年龄、基因突变位点、VHL 综合征分型、VHL 综合征家族史、合并其他器官病变。(5)VHL 综合征合并胰腺病变患者的治疗及预后:治疗情况、获得随访患者例数、随访时间、生存情况。

评价标准:(1)胰腺病变影像学检查诊断标准包括①无强化的单发或多发囊性病灶者诊断为胰腺囊性病,其中单囊性病灶、囊壁菲薄无分隔者诊断为单纯性囊肿,伴中央瘢痕及钙化、囊内见厚薄不均分隔者诊断为浆液性囊腺瘤(serous cystic neoplasm, SCN),见图 1A, 1B。②边界清晰、单发或多发富血供病灶者诊断为 pNENs,见图 1C, 1D。(2)胰腺病变类型:合并胰腺囊性病、合并 pNENs、同时合并胰腺囊性病和 pNENs、无法判断胰腺疾病类型。(3)VHL 综合征 2 种亚型:不合并肾上腺嗜铬细胞瘤者为 VHL 1 型,合并肾上腺嗜铬细胞瘤者为 VHL 2 型^[9]。(4)合并其他器官病变:合并肾细胞癌、合并中枢神经系统病变、合并视网膜血管母细胞瘤。(5)根据 VHL 基因突变位点分成 4 种基因型:外显子 1、2、3 突变型和其他基因突变型。其他基因突变型是指患者基因内出现大量碱基对缺失,分布在不同的外显子区域。

六、统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、VHL 综合征合并胰腺病变患者影像学检查结果

161 例 VHL 综合征患者中,合并胰腺病变 151 例,未发现胰腺病变 10 例。151 例 VHL 综合征合并胰腺病变患者中,合并胰腺囊性病 136 例,合并 pNENs 34 例,同时合并胰腺囊性病和 pNENs 22 例,无法准确判断胰腺病变类型 3 例。见图 1, 2。

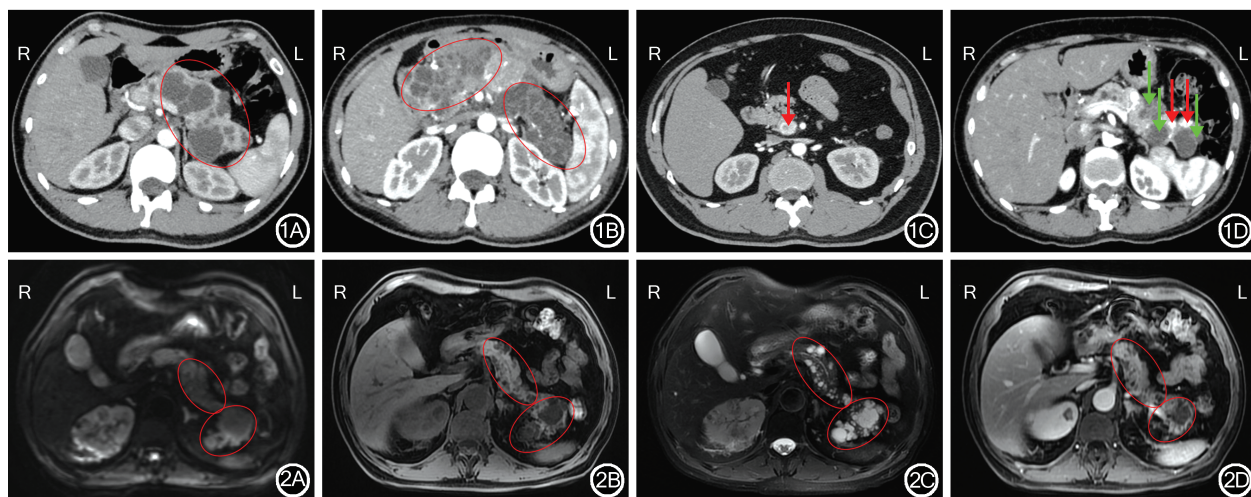


图 1 von Hippel-Lindau 综合征合并胰腺病变患者增强 CT 检查结果 1A:胰腺体尾部多发囊性病灶(椭圆所示),囊壁薄,无分隔,诊断为单纯性胰腺囊肿(多发);1B:胰腺头颈部、胰体尾部多发囊性病灶(椭圆所示),内有分隔伴强化,诊断为浆液性囊腺瘤(多发);1C:胰腺钩突部增强扫描动脉早期显示强化结节(↓),边界清晰,诊断为胰腺神经内分泌肿瘤;1D:胰腺体尾部增强扫描动脉早期显示多发强化结节(红色箭头所示),胰尾部可见多发囊性病灶(绿色箭头所示),考虑为胰腺神经内分泌肿瘤合并单纯性胰腺囊肿(多发)

图 2 von Hippel-Lindau 综合征合并胰腺囊肿患者磁共振成像检查结果 2A:胰体尾部多发囊性病灶(椭圆所示)扩散加权成像未见高信号;2B:胰体尾部多发结节(椭圆所示)T1 加权成像呈低信号,边界清楚,部分病灶可见纤细分隔;2C:胰体尾部多发结节(椭圆所示)T2 加权成像呈高信号,边界清楚,未见明确实性成分;2D:增强扫描检查显示胰体尾多发病灶(椭圆所示)未见明确强化实性成分

Figure 1 Results of contrast-enhanced computer tomography (CT) scan in patient with von Hippel-Lindau syndrome associated with pancreatic lesions 1A: Multiple cystic lesions of the body and tail of pancreas (within the ellipse) with the characteristics of thin walls and no septa, which is diagnosed as simple multiple pancreatic cystic lesions; 1B: Multiple cystic lesions of the head and neck, body and tail of pancreas (within the ellipse) with septa and enhancement, which is diagnosed as multiple serous cystadenoma; 1C: Results of contrast-enhanced CT scan of the uncinate process of pancreas in early arterial phase show enhanced nodules (↓) with clear boundaries, which is diagnosed as pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs); 1D: Results of contrast-enhanced CT scan of the body and tail of pancreas in early arterial phase show multiple enhanced nodules (red arrow), multiple cystic lesions (green arrow) at tail of pancreas, which is considered as pNENs associated with simple multiple pancreatic cystic lesions

Figure 2 Results of magnetic resonance imaging in patient with von Hippel-Lindau syndrome associated with pancreatic cysts 2A: Results of diffusion-weighted imaging show multiple cystic lesions (within the ellipse) at the body and tail of pancreas without high signal; 2B: Results of T1-weighted imaging show multiple nodules (within the ellipse) at the body and tail of pancreas with low signals and clear boundaries, and thin septa in some lesions; 2C: 2B: Results of T2-weighted imaging show multiple nodules (within the ellipse) at the body and tail of pancreas with high signals, clear boundaries and no clear solid component; 1D: Results of contrast-enhanced scan show multiple nodules (within the ellipse) at the body and tail of pancreas without clear solid component

二、VHL 综合征合并胰腺病变患者的临床特征

151 例 VHL 综合征合并胰腺病变患者发病年龄为 33.0 (14.0~68.0) 岁;其中外显子 1、2、3、其他类型基因位点突变分别为 51、16、43、41 例;VHL 1 型 116 例,VHL 2 型 35 例;VHL 综合征家族史 92 例,无 VHL 综合征家族史 59 例;合并肾细胞癌 127 例,合并中枢神经系统病变 112 例,合并视网膜血管母细胞瘤 46 例(部分患者合并多种病变)。

10 例 VHL 综合征未合并胰腺病变的患者中,外显子 1、2、3、其他类型基因位点突变分别为 2、1、3、4 例;VHL 1 型 7 例,VHL 2 型 3 例;VHL 综合征家族史 9 例,无 VHL 综合征家族史 1 例;合并肾细胞癌 5 例,合并中枢神经系统病变 6 例,合并视网膜血管母细胞瘤 3 例(部分患者合并多种病变)。

三、VHL 综合征合并胰腺囊性病患者的临床病理因素比较

136 例 VHL 综合征合并胰腺囊性病患者的和

25 例 VHL 综合征未合并胰腺囊性病患者的发病年龄、VHL 综合征分型、合并肾细胞癌比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而性别、基因突变位点、VHL 综合征家族史、合并中枢神经系统肿瘤、合并视网膜血管母细胞瘤比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

四、VHL 综合征合并 pNENs 患者的临床病理因素比较

34 例 VHL 综合征合并 pNENs 患者和 127 例 VHL 综合征未合并 pNENs 患者发病年龄、基因突变位点、VHL 综合征分型比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而性别、VHL 综合征家族史、合并中枢神经系统肿瘤、合并视网膜血管母细胞瘤、合并肾细胞癌比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

34 例 VHL 综合征合并 pNENs 患者均为无功能性 pNENs,未出现与胰腺病变相关的临床症状,随访过程中均未发生远处转移征象。

表 1 VHL 综合征合并胰腺囊性病变与未合并胰腺囊性病变患者的临床病理因素比较**Table 1** Comparison of clinicopathological factors between patients with von Hippel-Lindau syndrome associated with pancreatic cystic lesions and patients with von Hippel-Lindau syndrome not associated with pancreatic cystic lesions

VHL 综合征合并胰腺病变情况	例数	性别(例)		发病年龄 [M(范围), 岁]	基因突变位点(例)				VHL 综合征分型(例)	
		男	女		外显子 1	外显子 2	外显子 3	其他类型	VHL 1 型	VHL 2 型
合并胰腺囊性病变	136	68	68	32.5(14.0~68.0)	47	15	34	40	110	26
未合并胰腺囊性病变	25	15	10	22.0(8.0~64.0)	6	2	12	5	13	12
统计量值		$\chi^2=0.846$		$Z=-3.384$	$\chi^2=5.478$				$\chi^2=9.770$	
P 值		0.358		0.001	0.140				0.002	
VHL 综合征合并胰腺病变情况	例数	VHL 综合征家族史(例)			合并其他器官病变(例)					
		是	否		中枢神经系统肿瘤	视网膜血管母细胞瘤	肾细胞癌			
合并胰腺囊性病变	136	82	54		101		43		115	
未合并胰腺囊性病变	25	19	6		17		6		14	
统计量值		$\chi^2=2.228$			$\chi^2=0.423$		$\chi^2=0.579$		$\chi^2=10.815$	
P 值		0.136			0.515		0.447		0.001	

注:VHL 为 von Hippel-Lindau

表 2 VHL 综合征合并胰腺神经内分泌肿瘤与未合并胰腺神经内分泌肿瘤患者的临床病理因素比较**Table 2** Comparison of clinicopathological factors between patients with von Hippel-Lindau syndrome associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms and patients with von Hippel-Lindau syndrome not associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms

VHL 综合征合并胰腺病变情况	例数	性别(例)		发病年龄 [M(范围), 岁]	基因突变位点(例)				VHL 综合征分型(例)	
		男	女		外显子 1	外显子 2	外显子 3	其他类型	VHL 1 型	VHL 2 型
合并 pNENs	34	13	21	33.5(14.0~64.0)	12	5	14	3	18	16
未合并 pNENs	127	70	57	27.0(9.0~66.0)	41	12	32	42	105	22
统计量值		$\chi^2=3.061$		$Z=-4.030$	$\chi^2=8.814$				$\chi^2=13.152$	
P 值		0.080		<0.001	0.032				<0.001	
VHL 综合征合并胰腺病变情况	例数	VHL 综合征家族史(例)			合并其他器官病变(例)					
		是	否		中枢神经系统肿瘤	视网膜血管母细胞瘤	肾细胞癌			
合并 pNENs	34	22	12		25		8		27	
未合并 pNENs	127	79	48		93		41		103	
统计量值		$\chi^2=0.072$			$\chi^2=0.001$		$\chi^2=0.971$		$\chi^2=0.049$	
P 值		0.789			0.972		0.324		0.824	

注:VHL 为 von Hippel-Lindau;pNENs 为胰腺神经内分泌肿瘤

五、VHL 综合征合并胰腺病变患者的治疗及预后

161 例 VHL 综合征患者中,3 例(合并 SCN 1 例、合并 pNENs 2 例)行手术治疗,其余均随访观察。3 例手术治疗患者中,1 例合并 pNENs 患者(外显子 3 突变)由于胰头部肿瘤的长径>3.4 cm,行双侧肾上腺切除+左肾切除+胰十二指肠切除术,术后组织病理学检查结果显示为 pNENs G1 级;1 例合并 pNENs 患者(外显子 1 突变)因胰体尾部肿瘤的长径为 8.0 cm 行胰体尾脾切除术,术后组织病理学检查结果显示为混合性神经内分泌瘤-导管瘤;1 例合并 SCN 患者因胰头部肿瘤压迫胆总管行胰十二指肠切除术。

161 例 VHL 综合征患者均获得随访,随访时间为 6(1~12)年,其中 15 例死亡(12 例死于肾癌、1 例

死于中枢神经系统血管母细胞瘤、2 例死亡原因不详),146 例生存(3 例手术治疗患者术后分别随访 4、14、9 年仍生存)。

讨 论

一、VHL 综合征相关胰腺病变临床特征

目前 VHL 综合征相关胰腺病变的研究报道主要来自国外数据,尚缺乏我国人群 VHL 综合征相关胰腺病变的大宗病例报道。本研究结果显示:VHL 综合征中胰腺病变的检出率高达 93.8%(151/161),多数为囊性病变,以胰腺多发囊肿为主;pNENs 的发生率为 21.1%(34/161),均为无功能性肿瘤。

已有的研究结果显示:>60% 的 VHL 综合征患者影像学检查可发现胰腺病变,以囊性病变最为常

见,病变发生率约为 47%,合并 pNEN 者约 15%^[10]。本研究中 VHL 综合征合并胰腺病变率高于文献报告。笔者分析:本研究纳入患者为体格检查发现腹部病变,为进一步明确诊断,在我院复查 CT 或 MRI 确诊;而国外文献可能更多为首诊数据,两者存在选择偏倚。本研究结果显示:胰腺囊性病灶与 pNENs 的构成比、中位发病年龄、男女比例与国外数据基本一致。但本研究中多数患者未行手术治疗,主要依据影像学检查特征判断病变性质,诊断准确性存在偏倚。

pNENs 来源于胰腺内分泌细胞,具有恶性潜能。因此,pNENs 的治疗策略较为积极。VHL 综合征合并 pNENs 与散发型 pNENs 在临床特点、生物学行为、临床诊断与治疗等方面存在差异。本研究结果显示:34 例 VHL 综合征合并 pNENs 中仅 2 例行手术治疗(1 例为恶性),其余 32 例均为影像学检查诊断,缺失病理学分型及恶性潜能评估;32 例患者在随访过程中均无明显肿瘤进展或远处转移。这提示 VHL 合并 pNENs 具有相对惰性的生物学行为。本研究中 VHL 合并 pNENs 的中位发病年龄均远低于散发型 pNENs(中位确诊年龄为 56 岁),与国外数据相仿^[11]。与散发型 pNENs 比较,VHL 综合征合并 pNENs 的病灶呈多发性,几乎全部为无功能性,无明显临床症状^[12]。本研究结果显示:部分 VHL 综合征合并 pNENs 患者为多发病灶;64.7%(22/34)的患者合并胰腺囊性病灶,这将增加影像学检查诊断 pNENs 的难度,同时也影响治疗策略。对于胰腺多发囊肿患者,需要制订更为谨慎的手术切除指征,以免加重对胰腺内、外分泌功能的影响。

二、VHL 基因突变类型对胰腺病变类型的影响

目前尚未明确 VHL 综合征合并 pNENs 的发病率与 VHL 基因突变类型的关系。本研究结果显示:VHL 综合征合并 pNENs 患者中,致病突变位于 3 号外显子的比例显著高于非 pNENs 患者;而 VHL 综合征合并胰腺囊性病变患者中,致病突变位于 3 号外显子突变的比例远低于非胰腺囊性病变患者。这表明不同胰腺病变类型可能与致病基因突变相关,3 号外显子突变患者更易于发生 pNENs。Blansfield 等^[13]回顾性分析 108 例 VHL 合并 pNENs 患者的临床资料,结果显示:肿瘤长径 ≥ 3 cm、肿瘤倍增时间 < 500 d、VHL 基因发生 3 号外显子突变为病灶恶变的危险因素,存在上述指征的患者应积极选择手术治疗。本研究结果显示:13 例 3 号外显子突变的 VHL 综合征合并 pNENs 患者均未行手术治疗,随访期间未发现恶变征象。笔者认为:这可能与随访时间较短有关。

三、VHL 患者其他系统病变对胰腺病变类型的影响

已有的研究结果显示:16% 的 VHL 综合征患者合并肾上腺嗜铬细胞瘤^[14]。本研究结果显示:23.6%(38/161)的 VHL 综合征患者合并肾上腺嗜铬细胞瘤。目前 VHL 综合征患者合并嗜铬细胞瘤与发生胰腺病变是否相关尚不明确。已有的研究结果显示:VHL 综合征患者中 pNENs 常同时伴嗜铬细胞瘤^[15]。也有研究结果显示:合并胰腺病变的 VHL 综合征患者不易发生嗜铬细胞瘤,可能与胰腺病变中胰腺囊性疾病比例过高有关^[16]。本研究结果提示:合并肾上腺嗜铬细胞瘤的 VHL 2 型患者发生 pNENs 的风险明显增高,然而其合并胰腺囊性病变的风险则显著低于 VHL 1 型患者。

四、VHL 相关胰腺病变患者预后

本研究结果显示:161 例 VHL 综合征患者中,仅 3 例患者行手术治疗,其余患者均随访观察;随访期间,未发现因胰腺病变死亡的病例。这提示 VHL 综合征合并胰腺病变患者的预后良好,常无需手术干预。

综上,VHL 综合征合并胰腺病变临床影像学特征主要表现为胰腺囊性病变和(或)pNENs,以多发病灶为主,多为良性,不需手术干预,预后较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 陈秋争:设计实验,数据采集整理,统计分析及撰写文章;周靖程:数据采集整理,数据分析,行政、技术、材料支持,数据库维护;刘宗昊:实施研究,采集数据,统计分析;郭小超:分析数据,指导影像学判断;刘伟康:采集、分析数据;田孝东:设计实验,分析数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费;龚侃:解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,数据库建设;杨尹默:设计实验,分析数据,对文章的知识性内容作批判性审阅,获取研究经费,提供指导和支持

参 考 文 献

- [1] Chou A, Toon C, Pickett J, et al. Von Hippel-Lindau syndrome[J]. Front Horm Res, 2013, 41: 30-49. DOI: 10.1159/000345668.
- [2] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease[J]. Lancet, 2003, 361(9374): 2059-2067. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
- [3] Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study[J]. J Med Genet, 1991, 28(7): 443-447. DOI: 10.1136/jmg.28.7.443.
- [4] Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome[J]. Lancet, 1991, 338(8761): 258. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90401-a.
- [5] Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A review of Von Hippel-Lindau syndrome[J]. J Kidney Cancer VHL, 2017, 4(3): 20-29. DOI: 10.15586/jkcvhl.2017.88.
- [6] Richards FM, Webster AR, McMahon R, et al. Molecular genetic analysis of von Hippel-Lindau disease[J]. J Intern Med, 1998, 243(6): 527-533. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1998.00334.x.
- [7] Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease[J]. J Med Genet, 1996, 33(2): 120-127. DOI: 10.1136/jmg.33.2.120.

- [8] Zhang K, Qiu J, Yang W, et al. Clinical characteristics and risk factors for survival in affected offspring of von Hippel-Lindau disease patients[J]. J Med Genet, 2022, 59(10):951-956. DOI:10.1136/jmedgenet-2021-108216.
- [9] Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype[J]. Hum Mutat, 1995, 5(1):66-75. DOI:10.1002/humu.1380050109.
- [10] Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature[J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(7):1422-1428. DOI:10.1007/s11605-012-1847-0.
- [11] Tamura K, Nishimori I, Ito T, et al. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(36):4515-4518. DOI:10.3748/wjg.v16.i36.4515.
- [12] Zbar B, Kishida T, Chen F, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan[J]. Hum Mutat, 1996, 8(4):348-357. DOI:10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:4<348::AID-HUMU8>3.0.CO;2-3.
- [13] Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs)[J]. Surgery, 2007, 142(6):814-818, e1-e2. DOI:10.1016/j.surg.2007.09.012.
- [14] Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 132:139-156. DOI:10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X.
- [15] Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias[J]. AJR Am J Roentgenol, 1990, 155(3):501-505. DOI:10.2214/ajr.155.3.1974734.
- [16] Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau[J]. Gastroenterology, 2000, 119(4):1087-1095. DOI:10.1053/gast.2000.18143.

读者·作者·编者

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词,即在论文中第1次出现时,可以不标注中文全称。

4G	第四代移动通信技术	EUS	内镜超声	NCCN	美国国立综合癌症网络
5G	第五代移动通信技术	FlTC	异硫氰酸荧光素	NK 细胞	自然杀伤细胞
AFP	甲胎蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	OR	优势比
Alb	白蛋白	GGT	谷氨酰转氨酶	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AJCC	美国癌症联合委员会	HAV	甲型肝炎病毒	PaO ₂	动脉血氧分压
ALP	碱性磷酸酶	Hb	血红蛋白	PBS	磷酸盐缓冲液
ALT	丙氨酸转氨酶	HBV	乙型肝炎病毒	PCR	聚合酶链反应
ASA	美国麻醉医师协会	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PD-1	程序性死亡[蛋白]-1
AST	天冬氨酸转氨酶	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PD-L1	程序性死亡[蛋白]配体-1
AMP	腺苷一磷酸	HCV	丙型肝炎病毒	PET	正电子发射断层显像
ADP	腺苷二磷酸	HE	苏木素-伊红	PLT	血小板
ATP	腺苷三磷酸	HEV	戊型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HIFU	高强度聚焦超声	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
β-actin	β-肌动蛋白	HR	风险比	PTCD	经皮经肝胆管引流
BCLC	巴塞罗那临床肝癌	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
BMI	体质量指数	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RCT	随机对照试验
BUN	血尿素氮	ICU	重症监护室	RFA	射频消融术
CEA	癌胚抗原	IFN	干扰素	RR	相对危险度
CI	可信区间	Ig	免疫球蛋白	RT-PCR	逆转录聚合酶链反应
Cr	肌酐	IL	白细胞介素	TACE	经导管动脉化疗栓塞术
CT	X 射线计算机体层摄影	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TBil	总胆红素
DAB	二氨基联苯胺	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TC	总胆固醇
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吡啶二盐酸	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TG	甘油三酯
DBil	直接胆红素	LC	腹腔镜胆囊切除术	TGF	转化生长因子
DMSO	二甲基亚砷	LDH	乳酸脱氢酶	TNF	肿瘤坏死因子
DSA	数字减影血管造影术	MMPs	基质金属蛋白酶	TP	总蛋白
ECM	细胞外基质	MRCP	磁共振胆胰管成像	VEGF	血管内皮生长因子
ELISA	酶联免疫吸附试验	MRI	磁共振成像	WBC	白细胞
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MODS	多器官功能障碍综合征		
		MTT	四甲基偶氮唑蓝		