·老年共病慢病典型病例专栏·

高龄胰头癌合并血友病A行胰十二指肠手术一例

肖秧[1], 郭搏[1], 杨波[1], 刘荣[2], 卢学春[1*]
(中国人民解放军总医院:[1]第二医学中心血液科,国家老年疾病临床医学研究中心,[2]第一医学中心肝胆胰外科,北京 100853)

【关键词】 高龄;血友病;胰十二指肠手术
【中图分类号】 R576 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.102

1 临床资料

患者,男性,82岁,以“发现CA19-9增高2个月余,影像学检查示胰头癌1周”为主诉于2023年9月11日在中国人民解放军第二医学中心住院治疗。患者2023年6月发现CA19-9 85.03 U/ml升高。2023年7月复查CA19-9升高至108 U/ml,行胰腺核磁平扫检查未见异常。8月28日正电子发射断层显像/X线计算机体层成像仪(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)示:胰腺脂肪化,胰头高代谢软组织密度影,考虑肿瘤可能。9月8日腹部核磁示:十二指肠降段及胰头钩突区域占位,恶性肿瘤可能性大;胰腺体尾部略萎缩,伴数个小囊肿,CA19-9 110 U/ml。起病以来体质量近2个月下降3 kg,余一般情况正常。既往有血友病A病史、丙型肝炎病史。有右侧腹股沟疝修补术及胆囊切除术手术史。体格检查右上腹部可见斜形手术疤痕,长约8 cm,右侧腹股沟区可见手术疤痕,长约4 cm,余未见阳性体征,生命体征正常。

相关检查 入院后查血常规、生化未见异常,FⅧ活性21.2%。丙型肝炎病毒抗体升高。2023年9月20日行胃镜示:十二指肠降段近乳头处可见一黏膜隆起性病变,局部充血水肿;行胃镜、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)检查:胰头可见一22.9 mm×17.8 mm大小不规则低回声结节,边界欠清晰,内部回声不均匀,可见伪足样改变,侵及十二指肠壁,彩色多普勒检查未见明显血流信号。胰管轻度扩张,5.2 mm。内镜下诊断:胰头癌(图1)。

治疗入院完善检查,多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT)意见:(1)胰头部肿瘤诊断明确,未侵犯重要血管及器官,无远处转移,具有可切除性,手术是唯一根治机会;(2)患者高龄,合并血友病表现为凝血障碍,既往多次自发出血史,手术风险极大,需血液科协作管理围手术期凝血功能,维持出凝血相对稳定。血液科在胃镜前输注标准剂量FⅧ 40 IU/kg替代治疗,并四点采血记录患者基本信息和实际因子活性(输因子前21.2%,输注后9 h 73.4%、17 h 90.7%、33 h 53.6%、40 h 45.4%),通过FⅧ药代动力学工具,计算患者FⅧ半衰期及利用率[4],患者体内FⅧ半衰期为15.4 h,利用率为166.3%。胃镜活检结果回报后,MDT意见:(1)术中面临巨大的出血风险;(2)极少有血友病患者实施Whipple手术安全性的病例报告;(3)血液科术前1 d及术中FⅧ谷活性维持在100%,前1~2周维持FⅧ谷活性在100%,3~4周逐渐减量,维持FⅧ谷活性在60%~80%,监测临床出凝血情况,动态调整方案。按PK工具制定的围手术期替代治疗方案。术前至24 h输注FⅧ 2 600 U,术后第1周600 U,6 h/次。2023年10月17日在全身麻醉下行机器人十二指肠切除术,手术顺利。术后转入外科监护室,术后第10天时出现静脉血及腹腔引流物胰酶升高,考虑胰源性感染,加强抗感染、抑酸等治疗后好转,2023年10月30日转入综合外科,期间FⅧ按第2周850 U,8 h/次,第3周800 U 10 h/次,第4周逐渐减量为650 U,12 h/次,2023年11月15日停用FⅧ输注。FⅧ因子抑制物滴度均<0.5 BU/ml。术后患者体力逐渐恢复至术前,整个围手术期未发生不良出凝血事件,伤口恢复良好。术后病理(2023年10月28日)示:胰头部中分化腺癌,癌组织侵及周围纤维脂肪组织,累及十二指肠及胆总管壁肌层,可见神经侵犯,肿瘤大小3.0 cm×3.0 cm×2.5 cm,切缘及断端未见癌,胃周淋巴结未见转移。免疫组化:Her2(++),Ki67(+20%),PD-L1(CPS:1)。诊断:胰头中分化腺癌Whipple手术术后pT3N0M0 ⅡA期(AJCC分期),血友病A。出院后伤口恢复良好,无新发出血情况。后于2023年11月28日入我院肿瘤科进行术后辅助治疗后于12月6日出院。

2 讨 论

本文报道了1例高龄男性患胰头癌(接受Whipple手术)合并血友病A患者,在整个过程中MDT团队面临着巨大的挑战。胰十二指肠切除术,也称Whipple手术,是治疗胰头癌的首选方法,出血风险高。在非血友病患者中,Whipple手术术期失血量范围为(705±172) ml[5]。出血是Whipple手术导致死亡的主要原因,通常发生在术中和术后两周内。老年患者在合并血友病的情况下,术中和术后出血风险变得更复杂[6]。这是外科医师在术前最为担心的地方,特别是查阅相关文献缺乏血友病患者接受Whipple手术安全性的病例报告。通过制定合理的替代治疗、密切的围手术期监测及高超的手术技术,我们成功完成了这项大型外科手术且尚未有不良出凝血事件发生。

收稿日期:2024-11-21;**接受日期**:2024-12-23
基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701704);军队后勤自主项目(2022HQZZ06)
通信作者:卢学春,E-mail:luxuechun@301hospital.com.cn

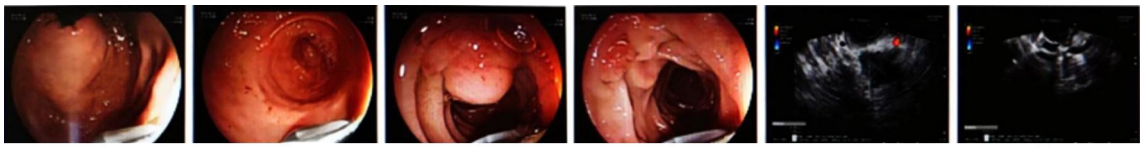


图 1 患者胃镜及 EUS 检查结果

Figure 1 Gastroscopic and EUS results

A-D: a mucosal protuberant lesion with localized congestion and edema is observed near the duodenal papilla in the descending portion of the duodenum; E, F: EUS examination reveals an irregular hypoechoic nodule (22.9 mm×17.8 mm) in the pancreatic head, with poorly defined borders and heterogeneous internal echogenicity. Pseudopod-like extensions are noted, and the lesion is seen invading the duodenal wall. Color Doppler imaging shows no significant blood flow signals within the lesion. EUS: endoscopic ultrasound.

Whipple 手术属于大型外科手术。Berntorp 等[1]指出，大型手术在术前应用替代治疗的目标 FⅧ活性范围 50~80 IU/dl；术后 1~3 d，维持 60~80 IU/dl；术后 4~6 d，维持 40~60 IU/dl；术后 7~14 d，维持 30~50 IU/dl，现有指南缺乏针对老年血友病患者的管理指导。在回顾全球文献时，本文仅发现 1 例相似的病例报道。Ganju 等[7]描述了 2020 年的一个病例，一个轻度血友病 A 患者入院后诊断为胰周癌，患者 65 岁男性，基础 FⅧ活性为 12%；术前将 FⅧ活性提升到 100%，术中出血量 450 ml，由于经济原因，患者在术后 1 周迅速降低 FⅧ使用剂量，患者在术后第 7 天（FⅧ活性 60%）和第 10 天出现两次上消化道大出血，并且在 9 个月后因脑出血死亡。

本例患者在 MDT 讨论后，应用 PK 工具制定了围手术期的 FⅧ制品替代治疗方案[8]。术中患者获得了完美的止血效果，术后两周内我们没有立即降低 FⅧ水平，而是在两周后开始逐渐降低。由于患者经济允许，本文采用了更谨慎的方案，在术后前 2 周 FⅧ活性维持 60%~80%，第 3、4 周维持 50%~60%，28 d 后停用 FⅧ制品。同 Maria 等[9]报道一致，本文发现在术中和术后前两周，患者自身凝血系统对凝血因子消耗量极大，除了 FⅧ外，FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ、FⅪ也大量消耗，提示即使在血友病患者大型手术围手术期间，我们的注意力除 FⅧ外，还需要聚焦于患者整体出凝血系统状态，因此我们在围手术期也应用了血栓弹力图评估患者总体出凝血状态[10]。

综上，此病例也提示 Whipple 手术术后前两周快速减量，出血风险更高，同 Ganju 等报道的病例一致。如果经济允许的条件下，术后两周后逐渐减量有助于患者围手术期的恢复。本文是第 1 例超过 80 岁胰头癌的血友病 A 高龄患者成功手术并顺利度过围手术期的病例。随着全球老龄化加速，高龄血友病 A 患者需要大型手术的需求较前明显升高，本病例显示高龄血友病患者只要通过科学合理的治疗，密切的监测，多学科的融洽配合，患者可以安全度过围手术期，获得同无血友病患者一样的术后恢复效果。

【参考文献】

[1] Berntorp E, Fischer K, Hart DP, *et al*. Haemophilia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 45. DOI: 10.1038/s41572-021-00278-x.

[2] White GC, Rosendaal F, Aledort LM, *et al*. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor Ⅷ and factor Ⅸ of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(3): 560-560.

[3] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, *et al*. Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013, 19(1): E1-E47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.

[4] 陈振萍，刘葳，蔡力生. 药物代谢动力学指导血友病 A 治疗的中国专家共识[J]. 中国临床研究，2021，34(5)：577-581，591. DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2021.05.001.

[5] Sasmal PK, Das Poddar KK, Mishra TS, *et al*. Surgical site infections in patients of periampullary carcinoma undergoing delayed bile duct division (COMBILAST) in Whipple's procedure: a prospective cohort study[J]. Pathogens, 2023, 12(3): 448. DOI: 10.3390/pathogens12030448.

[6] 杨武威. 聚焦超声消融 60 岁以上进展期胰腺癌的临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2016，15(7)：486-490. DOI：10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.115.

[7] Ganju N, Rajendran J, Aggarwal M, *et al*. Inhibitor development in mild haemophilia after a major surgery for periampullary cancer (Whipple's procedure) in an elderly man[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(1): e239207. DOI: 10.1136/bcr-2020-239207.

[8] Hazendonk HCAM, Van Moort I, Mathôt RAA, *et al*. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? [J]. Blood Rev, 2018, 32(4): 265-271. DOI: 10.1016/j.blre.2018.01.001.

[9] Maria JC, Esther M, Antoni S. Altered fibrinolysis during and after surgery[J]. Semin Thromb Hemost, 2021, 47(5): 512-519. DOI: 10.1055/s-0041-1722971.

[10] Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice[J]. Transfus Med Rev, 2012, 26(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.tmrv.2011.07.005.

（编辑：温玲玲）