

·病例报告·

胆管混合性腺-神经内分泌癌一例

闻丽加¹ 付裕¹ 郭亮² 刘亚辉¹ 刘凯¹

¹吉林大学第一医院肝胆胰外二科, 长春 130012; ²吉林大学第一医院病理科, 长春 130012

通信作者: 刘凯, Email: 6kai@163.com

【摘要】 患者男, 48 岁, 主因“皮肤、巩膜黄染伴尿色加深 15 d”入院治疗。完善检查, 考虑胆管占位性病变, 行腹腔镜胰十二指肠切除术。病理提示: 胆管混合性腺-神经内分泌癌, 病理分期: T2N0M0。术后恢复良好, 行辅助性化疗及生物治疗, 术后 12 个月复查肿瘤标志物及正电子发射计算机断层成像显示无复发。

【关键词】 癌, 神经内分泌; 混合性腺-神经内分泌癌; 胆管; 腹腔镜; 胰十二指肠切除术

基金项目: 吉林省科技厅科技发展项目(20191102031YY)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200411-01165

患者男, 48 岁, 主因“皮肤、巩膜黄染伴尿色加深 15 d”于 2019 年 4 月 13 日入住吉林大学第一医院。患者 15 d 前无明显诱因出现皮肤、巩膜黄染, 就诊于当地医院行腹部增强 CT 检查, 考虑胆管占位性病变, 给予保肝等对症支持治疗, 为求进一步治疗入住我院。5 年前因阑尾炎行阑尾切除术, 无肝炎及其他传染病史, 无家族史。

查体: 体温 36.4℃, 脉搏 72 次/min, 呼吸 15 次/min, 血压 130/84 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。皮肤、巩膜中度黄染, 上腹部轻压痛, 无反跳痛。实验室检查: 血常规正常; 肝功能: 总胆红素 376.4 μmol/L (参考值: 0~26.0 μmol/L), 直接胆红素 242.9 μmol/L (参考值: 0~6.8 μmol/L); 肿瘤标志物: 糖类抗原 199 (CA₁₉₉) 283.5 kU/L, 糖类抗原 125 (CA₁₂₅) 5.99 kU/L, 神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 12.29 μg/L (参考值: 0~25.0 μg/L)。全腹平扫及增强 CT 示: 梗阻性肝内外胆管扩张, 梗阻部位在胆总管下段, 考虑占位性病变, 胆管癌不排除(图 1)。完善检查, 行完全腹腔镜下胰十二指肠切除术 (total laparoscopic pancreaticoduodenectomy, TLPD), 术后病理结果提示: 胆总管腺癌伴高级别神经内分泌癌 (G3 期), 肿瘤体积 2.2 cm×1.5 cm×0.8 cm, 癌浸润深度约 8 mm (图 2), 多处神经可见癌浸润, 脉管未见浸润, 淋巴结未见转移, 病理分期: T2N0M0 [美国癌症联合会 (AJCC), 2017]。镜下细胞形态显示大量有丝分裂 (25/10 HPF) 和高 Ki-67 指数 (+60%)。免疫组化: 细胞角蛋白 7 (CK7) (+), 白细胞分化抗原 20 (CD20) (+), 白细胞分化抗原 56 (CD56) (+), 尾型同源框转录因子 2 (CDX-2) (-), 细胞核抗原 (Ki-67) (+60%), 突触素 (Syn) (+), 嗜铬粒蛋白 A (CgA) (+), 广谱细胞角蛋白 (CK-pan) (+), P53 (+80%) (图 2)。中-高级别腺癌占比 35%, 大细胞型神经内分泌癌占比 50%, 混合性腺-神经内分泌癌诊断明确, 肿瘤分期

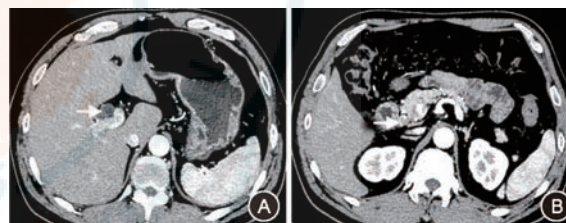


图 1 腹部增强 CT 动脉期 A: 近端胆管扩张, 宽约 1.6 cm (箭头示); B: 远端胆管偏心性强化, 考虑占位性病变 (箭头示)

T2N0M0, II A 期。患者无并发症, 于术后 8 d 出院。行 6 周期辅助化疗 (吉西他滨 1 000 mg/m², 顺铂 25 mg/m², 21 d/周期) 及生物治疗 (长效奥曲肽 30 mg, 30 d/周期) 后, 定期复查肿瘤学标志物均在正常值范围, 每 6 个月于我院复查正电子发射计算机断层成像 (PET-CT), 现随访 12 个月, 未见复发。

讨论 2010 年世界卫生组织 (WHO) 将神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤 (G1~G3 期, 其中 G3 期为神经内分泌癌) 和混合性腺-神经内分泌癌^[1]。混合性腺-神经内分泌癌同时具有腺/鳞癌和神经内分泌癌成分, 且每种成分各占 30% 以上。关于混合性腺-神经内分泌癌的发病机制, 目前存在 3 种假说: 起源于腺癌, 起源于神经内分泌肿瘤, 起源于多能干细胞或幼稚细胞。

由于混合性腺-神经内分泌癌的临床表现与胆道系统其他肿瘤无明显差异, 术前诊断十分困难^[2]。影像学检查可明确肿瘤的位置, 但无法对肿瘤性质做出评估。混合性腺-神经内分泌癌的腺癌成分大多在表层, 神经内分泌成分在深层, 内镜引导下活组织检查或细胞学检查的阳性率仅为 24.1%^[3], 术后病理诊断是确诊的金标准。镜下可表现为

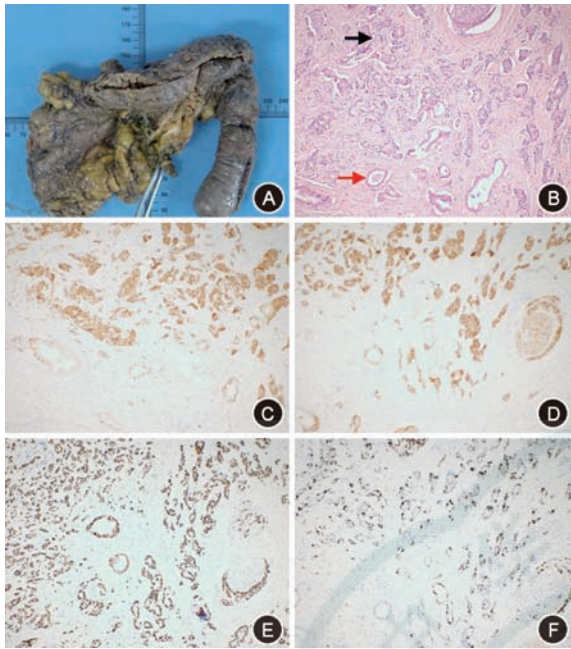


图2 患者大体标本、组织病理学及免疫组化结果 A:大体标本图片;B:上方箭头示花环样神经内分泌癌,下方箭头示管状腺癌(HE $\times 100$);C-F:免疫组化结果($\times 200$);C:Syn(+);D:CD56(+);E:P53(+);F:Ki-67(+)

腺泡细胞癌或鳞状细胞癌与神经内分泌成分分界清楚。腺癌主要表达CK7、CK20等免疫组化标志物;神经内分泌成分主要表达Syn、CgA、CD56等免疫组化标志物,Ki-67指数可作为衡量患者愈后的独立指标,数值越高,愈后越差。

混合性腺-神经内分泌癌的标准治疗方案一直存在争议。大部分患者都进行了手术治疗,根治性手术是获得较长生存期的根本措施。目前治疗目标多以神经内分泌成分为主,包括辅助性化疗及生物治疗的多学科治疗模式逐步成为共识,未来需要更多的临床研究为治疗提供可靠的依据^[2]。现有证据表明,胆管混合性腺-神经内分泌癌的总生存期为12.2个月,低于胃、肠、胰腺部位的35个月,但与胆管部位的单纯神经内分泌肿瘤总体生存期无明显差异^[3]。

通过检索PubMed、Web of Science、万方及中国知网数据库,共发现6例行胰十二指肠切除术治疗的胆管混合性腺-神经内分泌癌患者^[4-9],均来源于亚洲,其中男4例,女2例,平均年龄68.2岁,肿瘤平均直径35.7 mm。由于无特征性的

临床表现及相关检查,术前均未做出正确的临床诊断,且术后大多未进行辅助性治疗及长期的随访。混合性腺-神经内分泌癌虽然罕见,但随着对该病的认识逐步提高,相信越来越多的患者会得到正确的诊断并进行规范的多学科治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李增山,李青. 2010年版消化系统肿瘤WHO分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(5):351-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [2] 李想,莱智勇,徐钧,等. 胆管混合性腺神经内分泌癌研究进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(18):1433-1436. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2019.18.017.
- [3] Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, et al. Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms: a systematic review of a controversial and underestimated diagnosis[J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 273. DOI: 10.3390/jcm9010273.
- [4] Linder R, Dorfman T, Ben-Ishay O, et al. Mixed neuroendocrine tumor of the common bile duct[J]. JOP, 2013, 14(1):71-73. DOI: 10.6092/1590-8577/1225.
- [5] Onishi I, Kitagawa H, Harada K, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct accompanying biliary mixed adenoneuroendocrine carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(20):3161-3164. DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3161.
- [6] Hong N, Kim HJ, Byun JH, et al. Neuroendocrine neoplasms of the extrahepatic bile duct: radiologic and clinical characteristics[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(1):181-191. DOI: 10.1007/s00261-014-0191-0.
- [7] Izumo W, Higuchi R, Yazawa T, et al. A long-term recurrence-free survival of a patient with the mixed adeno-neuroendocrine bile duct carcinoma: a case report and review of the literature[J]. Int J Surg Case Rep, 2017, 39: 43-50. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.07.052.
- [8] Komo T, Kohashi T, Nakashima A, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the distal bile duct: a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2017, 39: 203-207. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.08.031.
- [9] Zhang L, Yang Z, Chen Q, et al. Mixed adenoendocrine carcinoma in the extrahepatic biliary tract: a case report and literature review[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2):1585-1596. DOI: 10.3892/ol.2019.10502.

(收稿日期:2020-04-11)

(本文编辑:郭瑞)