

# 胆囊小细胞型神经内分泌癌并发副肿瘤性低钠血症 1 例报告\*

郑强 赵斌 刘旭东 赖佳敏 程志斌\*\*

(兰州大学第二医院普通外科,兰州 730030)

文献标识: D 文章编号: 1009 - 6604 (2021) 10 - 0954 - 04

doi: 10. 3969/j. issn. 1009 - 6604. 2021. 10. 020

胆囊小细胞型神经内分泌癌 (gallbladder small cell neuroendocrine carcinoma, GB-SCNEC) 是由 Albores Saavedra 在 1981 年首次报道的一种罕见的高度侵袭性恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 占胆囊恶性肿瘤的 0.5%<sup>[2]</sup>。GB-SCNEC 与各种副肿瘤综合征 (paraneoplastic syndrome, PS) 有关, 包括高钙血症、黑棘皮病、皮肤炎神经病、视索硬化症和库欣综合征等<sup>[3]</sup>。治疗首选手术, 放化疗等其他治疗方式可以延长无进展生存期, 但对病人总体生存时间无明显改善。由于 GB-SCNEC 临床少见, 研究较少, 目前尚没有标准治疗方案。2020 年 11 月我院收治 1 例 GB-SCNEC 并发副肿瘤性低钠血症, 报道如下。

## 1 临床资料

女, 55 岁, 因腹痛、纳差、恶心 1 周于 2020 年 11 月 29 日入院。自患病以来无寒战高热, 无腹胀、腹泻等症状, 近期体重未见明显增减。查体: 神志清, 精神欠佳, 眼睑无水肿, 上腹部轻度压痛, 无反跳痛、肌紧张, 肝脾肋下未触及, Murphy 征阴性, 双下肢无水肿。血电解质: 钠 118 mmol/L (我院正常值 137 ~ 147 mmol/L), 氯 83 mmol/L (我院正常值 99 ~ 110 mmol/L), 提示重度低钠。肝功能: 总胆红素 17.7 μmol/L (我院正常值 0.0 ~ 21.0 μmol/L), 直接胆红素 0.90 μmol/L (我院正常值 0.0 ~ 4.0 μmol/L), 天门冬氨酸转氨酶 26 U/L (我院正常值 13 ~ 35 U/L), 丙氨酸转氨酶 19 U/L (我院正常值 7.0 ~ 40.0 U/L), 碱性磷酸酶 82 U/L (我院正常值 45 ~ 125 U/L), 血

常规、血糖、肿瘤标志物、甲胎蛋白和 CA199 正常。腹部彩超 (图 1A): 胆囊前壁低回声多考虑癌, 肝内多发低回声, 多考虑肝脏受侵犯并转移, 肝门部多发低回声, 多考虑异常增生淋巴结; 胆囊多发结石。头颅 CT (图 1B): 垂体窝内可见液性信号影, 垂体受压变扁。全腹增强 CT (图 1C, D): 胆囊内占位性病变, 邻近肝 SV 肝段病变, 肝门淋巴结增大, 考虑胆囊癌合并肝转移; 双侧肾上腺未见明显异常, 诊断为胆囊癌。

为改善患者低钠血症, 入院后连续 3 d 给予 10.5 g NaCl 静脉输注, 复查血钠波动于 118 ~ 120 mmol/L。由于患者的低钠血症仍未得到改善, 进行多学科协作团队 (MDT) 讨论, 完善甲状腺功能、皮质醇、神经元特异性烯醇化酶等检查, 给予地塞米松/氢化可的松与浓氯化钠治疗。甲状腺功能、皮质醇等均正常, 神经元特异性烯醇化酶 49.00 ng/ml (我院正常值 0.00 ~ 15.20 ng/ml), 患者低钠低氯血症仍未得到改善, 根据目前患者状况及相关检查, 科室再次进行 MDT 讨论后, 临床诊断为胆囊神经内分泌肿瘤, 建议手术治疗。2020 年 12 月 17 日行开腹胆囊癌根治术。静吸复合麻醉, 仰卧位。沿右侧肋缘切开, 进腹探查, 术中可见胆囊高胀, 颈部有隆起型肿块, 肿瘤侵及肝脏, 胆总管及左右肝管未受肿瘤侵犯, 肝门部可见淋巴结肿大, 结合术中探查及术前检查, 骨骼化肝动脉、肝固有动脉、胆总管、门静脉, 楔形切除肝中部的肝组织连同在位的胆囊。术中出血 200 ml, 手术时间 4 h。术后病理: 胆囊神经

\* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研专项 (GSWSKY - 2019 - 66)

\*\* 通讯作者, E-mail: zhibin\_cheng@hotmail.com

内分泌癌,小细胞类型(图 1E),邻近肝脏受侵犯;免疫组化:肿瘤细胞的嗜铬粒蛋白染色呈阴性,突触素呈阳性染色(图 1F),CD56 呈阳性(图 1G);诊断为 GB-SCNEC,分期为 IV b, T3aNxM1。术后给予镇痛、止血、补液等对症治疗。术后第 2 天血清钠 140.0

mmol/L,血清氯 101.0 mmol/L,血清钾 3.9 mmol/L,术后恢复可,术后第 4 天出院,给予依托泊苷+顺铂化疗方案。随访 4 个月,复查腹部 CT 可见肝转移(图 1H)。

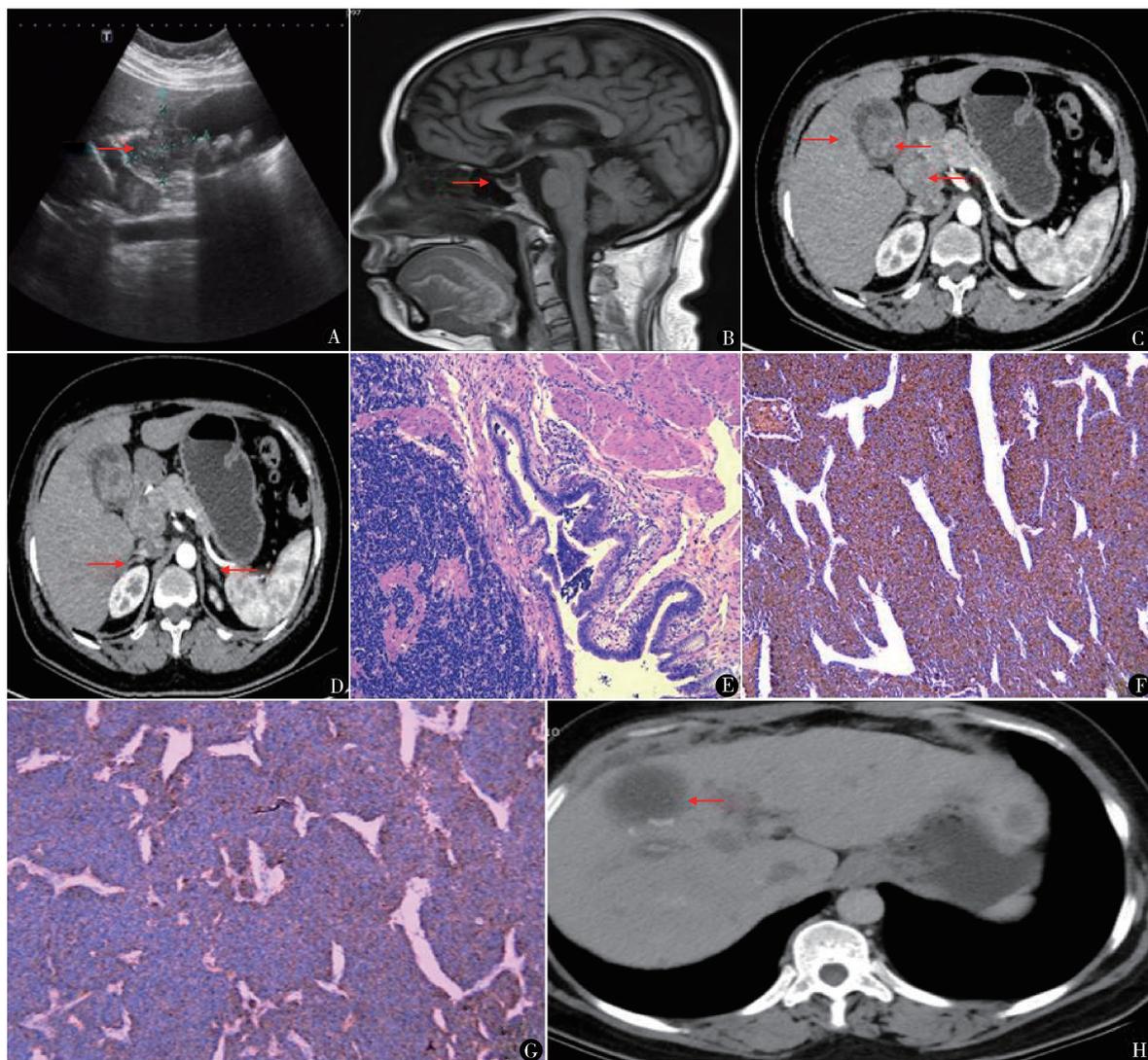


图 1 A.腹部彩超:胆囊前壁低回声,肝内多发低回声,肝门部多发低回声,胆囊多发结石;B.头颅 CT:垂体窝内可见液性信号影,垂体受压变扁;C.全腹增强 CT:胆囊内占位性病变,邻近肝 SV 肝段病变,肝门淋巴结增大;D.全腹增强 CT:双侧肾上腺未见明显异常;E.显微镜下见癌组织呈巢片状或条索状浸润胆囊壁全层,胞质极少或呈裸核状,核呈卵圆形或短梭形,核深染,核仁不明显,核分裂多见,境界不清,与胆囊小细胞癌一致(HE 染色  $\times 100$ );F.免疫组化:肿瘤细胞突触素阳性( $\times 100$ );G.免疫组化:肿瘤细胞 CD56 阳性( $\times 200$ );H.腹部 CT:肝脏实质见类圆形稍低密度影,边界清,环状强化

## 2 讨论

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)是一种起源于神经内分泌细胞的肿瘤,在全身恶性肿瘤中占比低于 1%,好发部位多与嗜铬细胞的分

布有关<sup>[4]</sup>,绝大多数 NEC 发生在消化和呼吸系统<sup>[5]</sup>。在胃肠道中,多发于直肠、空肠、回肠和胰腺<sup>[6]</sup>,极少数被发现于胆囊。Matsuo 等<sup>[7]</sup>报道未发现胆囊黏膜上分布神经内分泌细胞。目前,胆囊神经内分泌癌(gallbladder neuroendocrine carcinoma,

GB-NEC)的发病机制尚不清楚,相关研究<sup>[8]</sup>认为病因可能有以下几点:①胆囊部位的未分化干细胞分化为神经内分泌细胞;②胆囊黏膜发生慢性炎症导致胆囊黏膜发生病理性化生改变,如肠上皮或胃上皮化生,进而在病变部位产生神经内分泌细胞,最终进展为 GB-NEC;③某些特殊情况下胆囊腺癌可发生转变,具有神经内分泌功能。

胆囊神经内分泌肿瘤好发于中年女性,可根据肽物质的产生将肿瘤分为分泌型或非分泌型。非分泌型表现为局部疾病的症状,例如腹痛、体重减轻和黄疸或转移性疾病引起的症状<sup>[4]</sup>。除局部或转移性疾病的症状外,功能性活跃的分泌型还可引起与不同肽分泌有关的病状, Jin 等<sup>[9]</sup>报道 1 例 65 岁男性患者诊断 GB-NEC 之前出现潮红 2 个月。此外,也可以引起腹泻、高血糖、低钠血症等病状<sup>[10]</sup>。

PS 为恶性肿瘤伴发的全身性临床表现,目前认为这些临床表现与自身免疫因素有关,而并非肿瘤直接侵犯、转移或治疗后遗症所致。恶性肿瘤 10% ~ 15% 合并 PS,且可出现一种或多种临床症状。肿瘤细胞产生的异位抗利尿激素会引起副肿瘤性低钠血症,常发生于小细胞肺癌,可表现为恶心、厌食、疲劳、嗜睡等症状,如果肿瘤治疗成功,血清钠会在数周内恢复正常<sup>[11]</sup>。本例在接受手术治疗后第 1 天血钠恢复正常。除此之外, Groh 等<sup>[12]</sup>报道恶性肿瘤患者在接受姑息治疗期间,使用 ADH 受体拮抗剂可以改善低钠血症症状。

随着成像技术的发展,包括造影剂 CT、MRI 和 PET-CT 或 PET-MRI 在内的成像检查有助于将 GB-NEC 与其他胆囊疾病区分开来。Kim 等<sup>[13]</sup>回顾性分析 GB-NEC 与胆囊腺癌 (gallbladder adenocarcinoma, GB-ADC) 的 CT 增强对比,与 GB-ADC 相比,在 GB-NEC 中更容易观察到切缘。Bae 等<sup>[14]</sup>将 MRI 与 GB-ADC 进行比较,GB-NEC 更常观察到明确的切缘,完整的黏膜上层。GB-NEC 通常表现为胆囊替代型,腺癌表现为壁增厚型<sup>[15]</sup>。Kamihara 等<sup>[16]</sup>认为生长抑素受体闪烁体显像可用于术前诊断 GB-NEC。这些术前影像检查能够显示病变的位置,疑似转移部位和淋巴结状态,对于确定肿瘤淋巴结转移分期和治疗策略具有重要意义。

GB-SCNEC 诊断的金标准是组织病理检查,总体病理特征包括肿瘤大小和黏膜下浸润范围<sup>[17]</sup>。在电子显微镜下组织学特征表现为小的圆形或椭圆形细胞呈片状排列,这些细胞缺乏细胞质,细胞核深

染,其内还含有细胞质神经分泌颗粒<sup>[18]</sup>。在 75% 的神经内分泌肿瘤中,突触素 (SYN),嗜铬粒蛋白 (CgA), CD56 神经元特异性烯醇化酶常显示阳性。

胆囊小细胞恶性肿瘤 1 年生存率为 21%, 5 年为 0%<sup>[2]</sup>。手术是 GB-NEC 最常用和首选的治疗方法,根据病变部位可选择单纯的胆囊切除到广泛的根治性切除 (包括淋巴结清扫和转移灶切除术),淋巴结转移多发生在肝。对于高度浸润和淋巴结转移的 GB-NEC,难以根治性切除并且术后短期复发率高。因此,需要其他治疗方式,例如化疗或放疗。Elahi 等<sup>[19]</sup>报道 1 例 52 岁女性患者,术后采用吉西他滨、顺铂、多西他赛与舒尼替尼联合化疗的生存时间为 46 个月。Okuyama 等<sup>[20]</sup>报道 1 例 64 岁男性患者,将顺铂和多西他赛联用,术后生存期为 22 个月。术后使用奥沙利铂和吉西他滨化疗可获得较长的生存时间<sup>[21]</sup>。虽然对于 GB-SCNEC 术后放射治疗没有足够的经验,但可以考虑将其用于术后或缓解未切除的肿瘤或转移所引起的症状。Chen 等<sup>[22]</sup>报道手术治疗后接受经导管动脉化疗栓塞术、放疗、化疗的 3 例中位生存时间为 12.7 月,仅接受手术治疗的 7 例中位生存时间为 3.0 月。

总之,GB-SCNEC 是一种罕见的胆道系统肿瘤,无特殊的临床表现,需要组织病理学检查才能明确诊断,手术切除联合放疗和化疗可帮助改善患者预后状况。由于患病率低,对该疾病的研究很少,诊断和治疗需要进一步探究。

## 参考文献

- 1 Carrera C, Kunk P, Rahma O. Small cell carcinoma of the gallbladder: Case report and comprehensive analysis of published cases. *J Oncol*, 2015, 2015: 304909.
- 2 Adachi T, Haraguchi M, Irie J, et al. Gallbladder small cell carcinoma: a case report and literature review. *Surg Case Rep*, 2016, 2(1): 71 - 76.
- 3 Ng ES, Venkateswaran K, Ganpathi SI, et al. Small cell gallbladder carcinoma complicated by paraneoplastichyponatremia: a case report and literature review. *J Gastrointest Cancer*, 2010, 41(4): 264 - 268.
- 4 Kumar K, Tariq H, Ahmed R, et al. Small-cell type, poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: A case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med*, 2019; 8968034.
- 5 Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(1): 64 - 70.
- 6 Oberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic

- neuroendocrine tumors. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67 (Suppl 1): S109 – S112.
- 7 Matsuo S, Shinozaki T, Yamaguchi S, et al. Small-cell carcinoma of the gallbladder: report of a case. *Surg Today*, 2000, 30 (1): 89 – 93.
- 8 刘飞, 杨玉龙, 刘波, 等. 胆囊神经内分泌肿瘤的临床特点和诊疗进展. *肝胆胰外科杂志*, 2018, 30 (6): 522 – 524.
- 9 Jin M, Zhou B, Jiang XL, et al. Flushing as atypical initial presentation of functional gallbladder neuroendocrine carcinoma: A case report. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (6): 686 – 695.
- 10 Pavithran K, Prabhaskar K, Hazarika D, et al. Neuroendocrine carcinoma of gallbladder: report of 2 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4 (1): 144 – 146.
- 11 Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24 (6): R173 – R190.
- 12 Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia-SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96 (1): 1 – 8.
- 13 Kim TH, Kim SH, Lee KB, et al. Outcome and CT differentiation of gallbladder neuroendocrine tumours from adenocarcinomas. *Eur Radiol*, 2017, 27 (2): 507 – 517.
- 14 Bae JS, Kim SH, Yoo J, et al. Differential and prognostic MRI features of gallbladder neuroendocrine tumors and adenocarcinomas. *Eur Radiol*, 2020, 30 (5): 2890 – 2901.
- 15 Faraoun SA, Guerrache Y, Dautry R, et al. Computed tomographic features of primary small cell neuroendocrine tumors of the gallbladder. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42 (5): 707 – 713.
- 16 Kamikihara Y, Tanoue S, Kawahira M, et al. A case of gallbladder neuroendocrine carcinoma diagnosed preoperatively using somatostatin receptor scintigraphy. *Oncol Lett*, 2020, 19 (1): 247 – 254.
- 17 Uribe-Urbe NO, Jimenez-Garduño AM, Henson DE, et al. Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder. *Ann Diagn Pathol*, 2009, 13 (2): 124 – 126.
- 18 Sonoda Y, Yamaguchi K, Nagai E, et al. Small cell carcinoma of the cystic duct: a case report. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7 (5): 631 – 634.
- 19 Elahi F, Ahmadzadeh A, Yadollahzadeh M, et al. Neuroendocrine tumor of the gallbladder. *Arch Iran Med*, 2013, 16 (2): 123 – 125.
- 20 Okuyama Y, Fukui A, Enoki Y, et al. A large cell neuroendocrine carcinoma of the gall bladder: diagnosis with 18FDG-PET/CT-guided biliary cytology and treatment with combined chemotherapy achieved a long-term stable condition. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43 (5): 571 – 574.
- 21 黄明德, 祁付珍. 胆囊神经内分泌癌并发胆囊结石一例. *中华普通外科杂志*, 2013, 28 (3): 243 – 243.
- 22 Chen C, Wang L, Liu X, et al. Gallbladder neuroendocrine carcinoma: report of 10 cases and comparison of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (7): 8218 – 8226.

(收稿日期: 2021 – 04 – 19)

(修回日期: 2021 – 06 – 22)

(责任编辑: 李贺琼)