

· 病案报道 ·

原发性胆囊低分化鳞状细胞癌 1 例并文献复习

朱加啟, 何敏, 巢凯, 朱彩鹏, 赵海涛, 唐继红

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 云南 昆明 650101

关键词: 胆囊癌; 鳞状细胞癌; 白细胞分化抗原 109; 治疗; 预后

中图分类号: R735.8 文献标识码: D 文章编号: 1674-8182(2022)07-1019-04

胆囊癌(gallbladder carcinoma)是指发生于胆囊(包括胆囊底部、颈部、体部及胆囊管)的恶性肿瘤,我国胆囊癌发病率占同期胆道疾病的0.4%~3.8%,多发生于60岁以上女性^[1-4]。胆囊鳞状细胞癌(鳞癌,gallbladder squamous carcinoma)是胆囊癌中少见的病理类型,在我国约占3.9%,在美国约占3%^[5-6]。相比胆囊腺癌,鳞癌的平均肿瘤直径更大,病理分级和美国癌症联合会(AJCC)分期更高,恶性程度更高,且放疗及免疫治疗未能在进展期胆囊鳞癌中体现出明显优势,故整体预后较腺癌差。本文报道1例胆囊低分化鳞癌的临床诊治过程并对相关文献进行复习。

1 病例资料

患者,女性,52岁,因持续右上腹隐痛2周入院,半年来体重减轻6 kg。既往史无特殊。查体:上腹部压痛,墨菲征阴性,胆囊未触及,皮肤巩膜未见黄染。入院后超声提示:胆囊大小约11.3 cm×4.9 cm,形态饱满,胆囊壁毛糙,连续性中断,胆囊内充满低回声物,胆囊内多个强回声团,后方伴声影。上腹部CT平扫加增强(图1):胆囊增大,壁厚,毛糙;其内见多发点状高密度影,胆囊壁明显增厚并强化。腹部MRI平扫加增强+磁共振胰胆管成像(MRCP)示胆囊明显增大,胆囊内多发细小结石,胆囊体部囊壁不均匀增厚,边界不清,部分突破胆囊壁,增强后未见明显强化;胆囊窝周围肝实质一过性动脉期灌注增强;毗邻十二指肠降段壁稍增厚强化,腹膜后多发稍大淋巴结;肝总管受胆囊推压变窄,肝内胆管稍扩张(图2)。实验室检查结果示,血常规:白细胞计数 $11.16 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $8.58 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比76.9%。肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原(CA)-199、CA-125、鳞状细胞癌相

关抗原(SCCA)均为阴性。血液生化:白蛋白、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)均正常。术前诊断:胆囊占位性病变(胆囊恶性肿瘤可能);急性胆囊炎(胆囊穿孔可能)。

择期行剖腹探查术,术中见胆囊肿大,胆囊底不规则增厚,囊壁厚,浸润第一肝门、胃、十二指肠、大网膜及肝组织,无法将胆囊与周围组织器官分离。切开胆囊底,囊壁呈弥漫性不规则增厚,厚度约1.0 cm,胆囊腔内充满数十枚细小结石及灰黄色“豆腐渣样”坏死物,取部分胆囊壁术中冰冻,结果提示:胆囊恶性肿瘤。术中诊断为胆囊恶性肿瘤,十二指肠、第一肝门、肝组织受侵犯,腹膜后淋巴结转移可能,临床分期IV_A期,无法进行根治手术,故行姑息性胆囊部分切除术+肝部分切除+胃短路手术。术后组织病理学检查(图3):胆囊低分化鳞癌,部分囊壁变性坏死,部分腺上皮鳞状细胞样分化(鳞化)。低分子角蛋白(CKL)(+),细胞角蛋白(CK)7(-),白细胞分化抗原(CD)34(+),CEA(-),肿瘤细胞增殖核抗原(Ki-67)(80%),CK19(-),CD56(-),突触素(Syn)(-),嗜铬粒蛋白A(CgA)(-),P63(+),P40(+),高分子角蛋白(CKH)(+),波形蛋白(VIM)(+),P53(弱+)。术后予以抗感染、对症、营养支持治疗,因患者体重轻、一般情况差,且化疗在胆囊鳞癌的疗效不明确,故未予化疗药物治疗,于术后第13日出院。

术后1个月随访,患者术后未行放化疗,精神、饮食欠佳,明显消瘦,皮肤巩膜出现黄染,考虑肿瘤浸润胆管引起梗阻性黄疸,建议患者就诊行经皮经肝胆管引流术(PTCD)外引流胆汁缓解症状,但患者未行PTCD术,于术后59 d去世。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.027

通信作者: 唐继红, E-mail: tangjihong@163.com

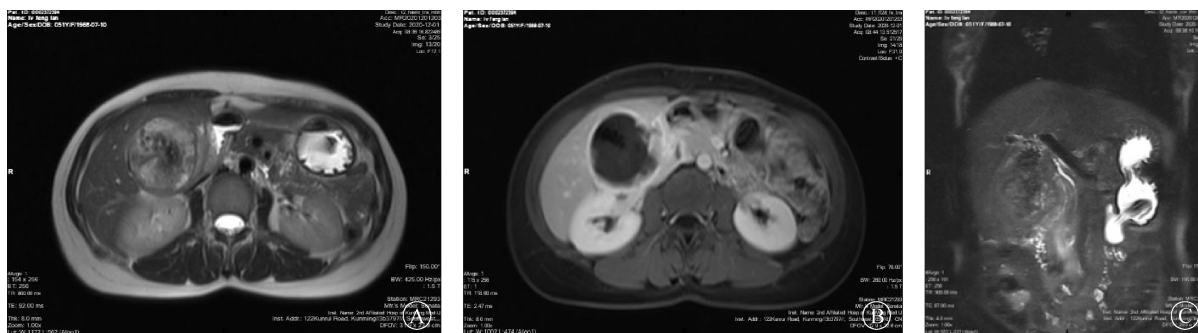
出版日期: 2022-07-20



注:A,CT平扫示胆囊壁底部增厚,密度低于肝组织,内部密度不均匀,可见胆囊腔内点状高密度影;B,增强CT动脉期示肿瘤无增强;C,增强CT门静脉期示胆囊壁增厚处不规则强化,且强化不均匀。

图1 上腹部CT

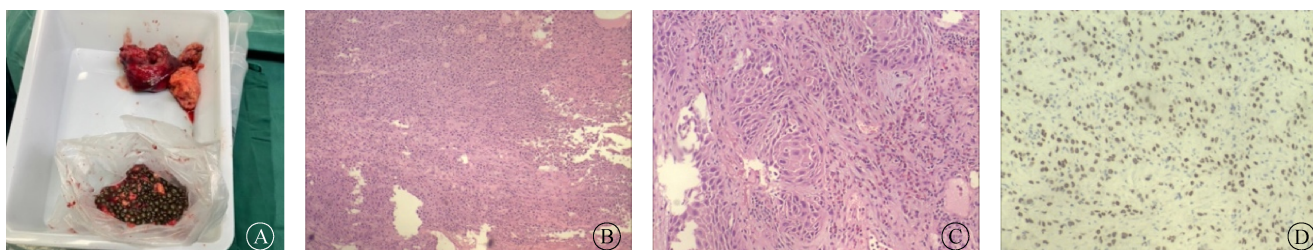
Fig. 1 CT of upper abdomen



注:A,MRI示T2WI胆囊壁底部增厚,边界不清,壁欠光滑,呈团块状不均匀稍长信号影;B,MRI增强扫描示胆囊底部肿瘤处不均匀增强,连续性中断;C,MRCP示胆囊增大,肝总管受胆囊推压变窄,肝内胆管稍扩张。

图2 腹部MRI和MRCP

Fig. 2 Abdominal MRI and MRCP



注:A为手术切除标本;B(HE染色,×40)、C(HE染色,×200)示癌细胞胞浆嗜酸性,核浆比大,核型多样,异型性大,可见核分裂象,癌细胞呈鳞状细胞样分化,未见角化珠及细胞间桥等结构;D为免疫组化示P40阳性(SP染色,×200)。

图3 手术切除标本及术后组织病理图

Fig. 3 Surgical specimens and postoperative histopathology

2 讨论

在胆囊癌病理类型中,腺癌最为多见,约占87.1%。腺鳞癌和鳞癌十分少见,鳞癌约占胆囊癌的3.9%^[6]。其中,低分化胆囊鳞癌更为少见,约占6%~7%^[7-8]。胆囊鳞癌的病因尚不明确,胆囊结石被认为是胆囊癌的危险因素,但胆囊鳞癌与胆囊结石的关系更为密切。刘凯等^[8]对33例胆囊鳞癌、腺鳞癌患者回顾性分析发现,66.7%的患者合并有胆囊结石,其中42.4%患者结石超过3枚。Zou等^[7]研究中81%胆囊鳞癌患者合并胆囊结石;而整体胆囊癌仅有

49.7%合并胆囊结石^[2]。然而,在胆囊结石患者中,胆囊癌的总发生率小于0.2%^[9]。胆囊鳞癌的组织学来源主要有两种假说:(1)胆囊黏膜基底细胞鳞状化生后癌变;(2)腺癌向腺鳞癌向鳞癌转化^[7-9]。以往研究主要支持第二种观点,本例病理学结果提示在肿瘤旁可见黏膜腺上皮鳞化,印证支持了第一种观点。

胆囊鳞癌多为肿块型,其次为浸润型及溃疡型;鳞癌生长较腺癌及腺鳞癌快,肿瘤内常出现出血及坏死。肿瘤常见发生部位依次为胆囊底部、体部、颈部。肿瘤的转移以直接侵犯周围组织常见,远处转移和淋巴结转移较腺癌少见。光镜下肿瘤细胞呈巢团状浸

润性生长,癌细胞核大、深染,核膜厚,异型性明显,可见病理性核分裂。中、高分化胆囊鳞癌在癌巢中可见典型细胞间桥和角化珠形成,低分化胆囊鳞癌肿瘤细胞的异形性及病理性核分裂现象更为明显。免疫组化单克隆抗细胞角蛋白(AE1/AE3)、P63、CK5/6、CK7、CK10、CK19、P53、上皮膜抗原(EMA)、CA-199、CK14可表现为阳性^[6-8,10-12]。有研究显示,CD109可能是胆囊鳞癌的潜在生物学标志,与胆囊鳞癌的发生发展及临床病理特征有关^[13]。

胆囊鳞癌缺乏早期特异性的症状和体征,最为常见的临床症状是腹痛不适,其次为消瘦、黄疸、纳差,可伴有恶心、呕吐、腹胀、体重减轻。向周围组织浸润而出现相应症状,侵袭部位包括:肝脏(最常见),其次为十二指肠、横结肠、胃窦部、第一肝门、肝外胆管^[7-8,14]。合并有急性胆囊炎时墨菲征可阳性,部分患者可触及肿大的胆囊^[7]。胆囊鳞癌在影像学无特异性表现,最终诊断主要依赖于病理检查。影像学检查主要包括超声、CT、MRI。在对肿瘤进展程度、淋巴结及周围组织浸润情况的评估上,MRI的价值高于CT^[1,7,15]。有研究表明,超过半数胆囊鳞癌患者CA-199、CA-242明显升高,而CA-125、CEA等肿瘤标志物常表现为正常或轻度升高^[8]。除此之外,有研究发现血SCCA在胆囊鳞癌中可明显升高,且术后明显下降,可能成为胆囊鳞癌术前特异性指标^[9],但以上检验指标的灵敏度和特异度尚不明确。

手术治疗是胆囊癌唯一的根治手段,手术效果取决于胆囊癌的分期与分级。孙旭恒等^[3]研究发现可切除胆囊癌中临床分期为Ⅲ期和Ⅳ期患者约占70%,可行胆囊癌根治术者约占42%。胆囊鳞癌诊断时临床分期为Ⅲ期和Ⅳ期患者约占70%~90%^[10-12]。胆囊癌诊断时多为进展期的这一特点给根治手术实施及预后带来许多挑战,但国内外研究建议,即使胆囊鳞癌的肿瘤较大且容易侵犯周围器官,仍有根治性切除的可能性,R0根治率可达50%以上^[4,7,15-16]。胆囊鳞癌预后较腺癌差,姑息性手术后存活时间小于6个月^[14];Ayabe等^[5]研究中胆囊鳞癌和腺癌手术后中位生存时间分别为7个月、9个月,且5年总体生存率小于10%;陈永亮等^[11]研究结果显示胆囊鳞癌及腺癌根治术后中位生存时间为108 d,明显低于胆囊腺癌术后中位生存时间202 d;林汉庭等^[12]报道9例胆囊鳞癌和腺癌术后最长生存时间为1.5个月;Zou等^[7]研究中随访73名鳞癌患者平均生存时间47.3个月,中位生存时间为12个月。在以上不同研究中,胆囊鳞癌根治术后存活时间差异较大,通过

文献分析发现造成该差异的原因可能为:(1)部分胆囊鳞癌与腺癌未分开随访统计,Zhu等^[17]研究发现胆囊鳞癌术后3年的整体生存时间低于胆囊腺癌,不同研究鳞癌与腺癌所占比例不同,术后生存时间可能形成差异。(2)根治术肿瘤切缘情况,若能达到R0根治,术后中位生存时间明显高于R1、R2根治。梁建伟等^[14]研究示R0根治术患者1年生存率为100%,但R1、R2根治1年生存率为0。(3)肿瘤生长外形,研究表明外生肿块型肿瘤预后明显好于浸润型和溃疡型^[7]。目前尚无报道证实术后辅助化疗能提高患者生存时间,但有学者认为鳞癌放疗高度敏感。

本例患者发病年龄小于平均发病年龄,可能与胆囊数十枚细小结石反复摩擦胆囊壁有关,因此,对于中老年患者多发胆囊结石,即使无症状,也应考虑手术切除。除此之外,该患者术前影像学检查及鳞癌相关的肿瘤标记物均无特异性,给准确诊断带来一定困难。患者姑息手术后59 d死亡,提示胆囊低分化鳞癌高度恶性及预后差。除手术根治外,目前尚无研究显示其他治疗手段能明显延长患者生存时间。今后应当加强对胆囊癌病理类型的关注,探索有效的治疗方式,改善此类患者的预后。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会.胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)[J].中华外科杂志,2020,58(4):243-251. Biliary Surgery Group of Surgery Credit Association of Chinese Medical Association Biliary Surgery Professional Committee of Surgical Branch of Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (2019 edition) [J]. Chin J Surg, 2020, 58(4): 243-251.
- [2] 邹声泉,张林.全国胆囊癌临床流行病学调查报告[J].中国实用外科杂志,2000,20(1):43-46. Zou SQ, Zhang L. Clinical epidemiologic characteristics of carcinoma of gallbladder in China [J]. Chin J Pract Surg, 2000, 20(1): 43-46.
- [3] 孙旭恒,任泰,耿亚军,等.中国胆囊癌外科治疗现状与病理学特征多中心回顾性研究(附4345例报告).中国实用外科杂志,2021,41(1):99-106. Sun XH, Ren T, Gen YJ, et al. A largescale multicenter retrospective study of current surgical treatment modalities and pathological characteristics of patients with gallbladder cancer in China: a report of 4345 cases [J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(1): 99-106.
- [4] 侯爽,田晓丰,王岩,等.胆囊癌淋巴转移相关分子机制研究的综述[J].中国医药导报,2020,17(9):33-36. Hou S, Tian XF, Wang Y, et al. Review of relevant molecular mechanism of lymphatic metastasis in gallbladder cancer [J]. China Med Her, 2020, 17(9): 33-36.

(下转第1026页)

- [11] 范华,张华,吴红缨,等.国家早期预警评分在非外伤性急诊分诊中的应用[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(5):494-497.
Fan H, Zhang H, Wu HY, et al. Application research of National Early Warning Score in non-traumatic emergency triage[J]. China J Emerg Resusc Disast Med, 2021, 16(5): 494-497.
- [12] 王盼.不同休克指数与国家早期预警评分评估急危重症患者病情严重程度相关性研究[D].保定:河北大学,2021.
Wang P. Study on the correlation between different shock indices and National Early Warning score in assessing the severity of acute and critical patients[D]. Baoding: Hebei University, 2021.
- [13] Guerrazzi G, Acerbis A, Rinaldo C, et al. Modified National Early Warning Score as early predictor of outcome in COVID-19 pandemic [J]. SN Compr Clin Med, 2021, 3(9): 1863-1869.
- [14] 中国研究型医院学会出血专业委员会,中国出血中心联盟.致命性大出血急救护理专家共识(2019)[J].介入放射学杂志,2019,29(3):221-227.
Haemorrhage Professional Committee of Chinese Research Hospital Association, Alliance CHC. Expert consensus on emergency nursing for fatal haemorrhage(2019)[J]. J Interv Radiol, 2019, 29(3): 221-227.
- [15] 中华人民共和国卫生部.急诊病人病情分级指导原则(征求意见稿)[J].中华危重症医学杂志,2011,4(4):241-243.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guiding principles for pilot disease classification of emergency patients (draft for comments)[J]. Chin J Crit Care Med, 2011, 4(4): 241-243.
- [16] 邓先锋,向莉,冯霞.主动脉夹层多学科联合专病急救绿色通道构建[J].护理学杂志,2019,34(3):17-20.
Deng XF, Xiang L, Feng X. Multidisciplinary team-led and emergency green channel management of patients with aortic dissection [J]. J Nurs Sci, 2019, 34(3): 17-20.
- 收稿日期:2022-02-14 修回日期:2022-03-03 编辑:石嘉莹

(上接第 1021 页)

- [5] Ayabe RI, Wach MM, Ruff SM, et al. Gallbladder squamous cell carcinoma; an analysis of 1084 cases from the National Cancer Database [J]. J Surg Oncol, 2020, 122(4): 716-722.
- [6] 邹声泉,张林.胆囊癌外科住院病例全国调查——3 922 例外科病理学诊断和治疗分析[J].中华肝胆外科杂志,1999,5(6):363-366.
Zou SQ, Zhang L. National survey of surgical inpatients of gallbladder cancer—analysis of surgical pathological diagnosis and treatment of 3 922 cases [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 1999, 5(6): 363-366.
- [7] Zou XP, Wang JY, Jiang YY, et al. Clinicopathological features and survival of gallbladder squamous cell carcinoma: analysis of 121 cases [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(7): 3208-3221.
- [8] 刘凯,段纪成,常颜信,等.胆囊鳞癌、腺鳞癌的诊断和治疗(附 33 例病例分析和 78 例文献复习)[J].肝胆外科杂志,2016,24(3):172-175.
Liu K, Duan JC, Chang YX, et al. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of gallbladder diagnosis and treatment of 33 cases and 78 cases from literature [J]. J Hepatobiliary Surg, 2016, 24(3): 172-175.
- [9] 章力,孙爱静.胆囊鳞状细胞癌一例临床病理分析[J].肝胆胰外科杂志,2014,26(5):430-432.
Zhang L, Sun AJ. Clinicopathological analysis of a case of squamous cell carcinoma of gallbladder [J]. J Hepatopancreatobiliary Surg, 2014, 26(5): 430-432.
- [10] 齐雪岭.胆囊鳞状细胞癌临床病理分析[J].中华肝胆外科杂志,2010,16(11):838,841.
Qi XL. Clinicopathological analysis of squamous cell carcinoma of gallbladder [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2010, 16(11): 838, 841.
- [11] 陈永亮,黄志强,刘洋,等.胆囊鳞癌和腺鳞癌 12 例临床分析[J].消化外科,2006,5(6):414-416.
Chen YL, Huang ZQ, Liu Y, et al. Clinical analysis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of gallbladder in 12 cases [J]. J Dig Surg, 2006, 5(6): 414-416.
- [12] 林汉庭,刘桂杰,楼健颖,等.胆囊鳞癌腺鳞癌 9 例临床分析[J].中国实用外科杂志,2005,25(1):47-49.
Lin HT, Liu GJ, Lou JY, et al. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of gallbladder: an analysis of 9 cases [J]. Chin J Pract Surg, 2005, 25(1): 47-49.
- [13] Jin S, Zhang L, Wei YF, et al. Pure squamous cell carcinoma of the gallbladder locally invading the liver and abdominal cavity: a case report and review of the literature [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(23): 4163-4171.
- [14] 梁建伟,田艳涛,周志祥,等.胆囊鳞癌和腺鳞癌 9 例临床分析[J].肿瘤学杂志,2008,14(11):926-928.
Liang JW, Tian YT, Zhou ZX, et al. An analysis of 9 cases with squamous/adenocarcinoma of the gallbladder [J]. J Oncol, 2008, 14(11): 926-928.
- [15] 刘杨,朱斌,何健,等.意外胆囊癌的影像学特征及误漏诊分析[J].中国医药导报,2020,17(1):161-164.
Liu Y, Zhu B, He J, et al. Analysis of imaging features of unsuspected gallbladder cancer and causes of misdiagnosis or missed diagnosis [J]. China Med Her, 2020, 17(1): 161-164.
- [16] Kalayarsan R, Javed A, Sakhujia P, et al. Squamous variant of gallbladder cancer: is it different from adenocarcinoma? [J]. Am J Surg, 2013, 206(3): 380-385.
- [17] Zhu CL, Sun L, Wei YZ, et al. Characteristics and survival prognosis of patients with pure squamous cell carcinoma of the gallbladder [J]. ANZ J Surg, 2021, 91(3): E91-E97.
- 收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-01-11 编辑:石嘉莹