

柏西普组 (10、20 μ g/ml) 可降低该模型细胞的增殖,是作用浓度,提示加减驻景方含药血清和康柏西普均能减缓 AKT 过表达后引起的细胞损害。采用 ELISA 检测各组干预因素对模型细胞表达 VEGF 的影响,结果显示 AKT 基因转染后可促进 ARPE-19 细胞表达 VEGF,含药血清及康柏西普均可抑制 AKT 过表达后 VEGF 的生成,其中 10% 含药血清组和 20 μ g/ml 康柏西普组抑制作用较强,且后者抑制作用强于前者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究显示,加减驻景方含药血清和康柏西普均对 AKT 基因转染后 ARPE-19 细胞的增殖及 VEGF 表达具有抑制作用(阳性对照组康柏西普对其抑制作用优于加减驻景方含药血清组),提示加减驻景方含药血清能够减少 AKT 过表达引起的细胞损害,为临床应用中医药协同治疗 CNV 奠定了基础,具有重要的研究意义。

综上所述,加减驻景方含药血清能够抑制 AKT 基因转染后 ARPE-19 细胞 VEGF 表达,从而发挥抑制或减少 CNV 生成的作用,为临床应用该方提供了实验依据。但单一体外细胞实验并不能揭示细胞之间的相互作用,本研究进一步的研究方向是建立 RPE 细胞和脉络膜血管内皮细胞共培养体系,模拟 CNV 体内生成环境,并进一步从细胞形态学、分子生物学揭示该方的作用及其机制。

参考文献

- 1 Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy[J]. Prog Retin Eye

- Res,2007,26(1):1-37
- 2 伍建国,曹勇,陈恩碧,等. 胸腺瘤中 VEGF 的表达与 PI₃K/AKT 通路的相关性研究[J]. 中外医学研究,2013,11(17):5-7
- 3 刘彦江,张月,亢泽峰,等. 加减驻景方联合雷珠单抗治疗高度近视性黄斑出血[J]. 国际眼科杂志,2014,14(2):313-316
- 4 亢泽峰,庄曾渊,冯俊. 脑神经病理理论探微及其研究思路[J]. 中国临床康复,2003,7(32):4402-4403
- 5 Sakurai T,Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis [J]. Oncology,2011,81 Suppl 1:24-29
- 6 Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets[J]. Nat Med,2011,17(11):1359-1370
- 7 Muinck ED, Nagy N, Tirziu D, et al. Protection against myocardial ischemia - reperfusion injury by the angiogenic Masterswitch protein PR 39 gene therapy: the roles of HIF1alpha stabilization and FGFR1 signaling[J]. Antioxid Redox Signal,2007,9(4):437-445
- 8 宿恒川,孙福康. PI₃K/Akt/mTOR 信号通路及 mTOR 抑制剂在泌尿系统肿瘤中的研究进展[J]. 上海交通大学学报:医学版,2012,32(5):674-678
- 9 Haller JA. Current anti-vascular endothelial growth factor dosing regimens: benefits and burden [J]. Ophthalmol,2013,120 (Suppl 5):S3-S7
- 10 Wang JH, Kang Z. Summary of prognostic factors for choroidal neovascularization due to pathological myopia treated by intravitreal bevacizumab injection[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2012,250 (12):1717-1723
- 11 亢泽峰,庄曾渊. 脑神经病理病机及其证治探析[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(4):77-79

(收稿日期:2018-02-24)

(修回日期:2018-04-01)

原发性胆囊神经内分泌肿瘤临床病理特点分析

李智宇 毕新宇 赵宏 石素胜 赵建军 周建国 黄振 张业繁 葛大壮 李星辰 蔡建强

摘要 **目的** 探讨原发性胆囊神经内分泌肿瘤的诊断和治疗,提高对其的诊疗水平。**方法** 回顾性分析 2013~2018 年中国医学科学院肿瘤医院行手术切除病理学证实的 5 例原发性胆囊神经内分泌肿瘤患者的临床资料。**结果** 5 例原发性胆囊神经内分泌肿瘤患者,其中男性 2 例,女性 3 例,患者年龄 51~73 岁,中位年龄 56 岁,其中病理分级 G₂ 1 例, G₃ 4 例,肿瘤直径 1.5~5.8 cm,平均 3.3 cm。2 例位于底部,2 例位于体部,1 例位于胆囊颈部。4 例开腹行胆囊切除术+肝部分切除+肝门淋巴结清扫术,1 例行腹腔镜辅助胆囊癌根治术。术后 1、2、3 年生存期分别为 75%、45%、20%,中位生存期为 22 个月。**结论** 原发性胆囊神经内分泌肿瘤较罕见,手术是主要的治疗方法,术后辅助化疗、靶向治疗以及生长抑素治疗能提高术后疗效。

关键词 胆囊肿瘤 神经内分泌肿瘤 外科 病理 预后

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.015

基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2018ZX10723204-005-003)

作者单位:100021 国家癌症中心、国家肿瘤临床医学研究中心、中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科(李智宇、毕新宇、赵宏、赵建军、周建国、黄振、张业繁、葛大壮、李星辰、蔡建强),病理科(石素胜)

通讯作者:蔡建强,电子信箱:lizhiyu2004@sina.com

Clinicopathological Characteristics of Gallbladder Neuroendocrine Neoplasms. Li Zhiyu, Bi Xinyu, Zhao Hong, et al. Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective To investigate the clinicopathological features and prognosis of gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB – MEN), and to improve diagnosis and management of GB – MEN. **Methods** A retrospective clinical analysis of 5 rare primary GB – MEN cases diagnosed by postoperative pathological examination during October 2013 to September 2018 was performed. **Results** There were 5 cases with GB – MEN (2 males, 3 females). The median age was 56 years (ranging 51 to 73). 1 case was classified G₂ by pathological grading, 4 cases were classified G₃. The median size of tumor was 3.3 cm (ranging 1.5 cm to 5.8 cm). The lesions located in fundus of gallbladder in 2 cases, in bodies of gallbladder in 2 cases and in the neck in 1 case. 4 cases underwent cholecystectomy + hepatectomy + hilar lymph node dissection. 1 case underwent operation by laparoscopy assistance. The 1 – , 2 – , 3 – year cumulative survival rates for this group were 75% , 45% , 20% respectively. The median survival time was 22 months. **Conclusion** Primary gallbladder neuroendocrine neoplasm is a rare malignancy pathological subtype of gallbladder neoplasm. Surgical resection is main treatment. The adjuvant systematic chemotherapy, targeted medicine therapy and Somatostatin treatment will improve the prognosis.

Key words Gallbladder neoplasms; Neuroendocrine neoplasms; Surgery; Pathology; Prognosis

原发于胆囊的神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NEN) 属于肝胆系统少见肿瘤, 发生率较低, 发生率仅占有所有神经内分泌肿瘤的 0.2% ~ 0.5%^[1, 2], 术前不易诊断, 确诊依靠术后病理及免疫组化, 本研究总结笔者医院 2013 ~ 2018 年收治的 5 例经术后病理学证实的原发胆囊神经内分泌肿瘤 (gallbladder neuroendocrine neoplasms, GB – NEN),

结合文献对原发胆囊神经内分泌肿瘤的临床病理特点进行分析, 现报道如下。

资料与方法

1. 临床资料: 2013 ~ 2018 年笔者医院收治经术后切除病理学证实的原发性胆囊 NEN 患者 5 例, 其中男性 2 例, 女性 3 例, 患者年龄 51 ~ 73 岁, 中位年龄 56 岁, 详见表 1。

表 1 胆囊神经内分泌肿瘤患者临床病理资料

编号	性别	年龄 (岁)	肿瘤直径 (cm)	位置	分级	CgA	Ki67 (%)	SYN	生存时间 (月)
1	男性	73	2.5	体部	G ₃	++	70	-	3*
2	女性	51	3.3	底部	G ₃	+	60 ~ 70	-	20
3	男性	66	5.0	体部	G ₃	++	45	++	40
4	女性	52	5.8	底部	G ₃	-	60	-	19*
5	女性	56	1.5	颈部	G ₂	+++	<2	+++	22

* 为截尾数据

2. 术前检查: 术前检查包括腹部超声、CT、肝胆 MRI 增强扫描以及生长抑素核素扫描, 此外, 进行了肿瘤标志物甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、糖类蛋白 19 – 9 (CA19 – 9) 等检查。

行术后辅助化疗, 1 例行生长抑素治疗。

3. 治疗方式: 5 例患者均行手术治疗, 其中 4 例

4. 术后病理检查: 所有病例术后病理切片除行 HE 染色检查外, 均行嗜铬粒蛋白 (CgA) 突触素 (SYN)、CD56 免疫组化染色检查, 详见图 1。

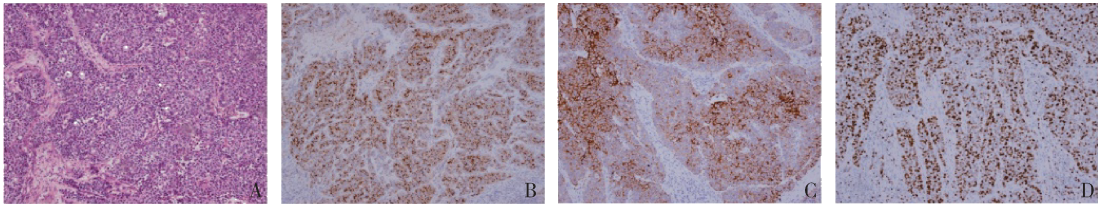


图 1 胆囊神经内分泌肿瘤组织病理结果

A. 视野见分化差的小细胞癌, 视野中多个核分裂象 (HE, ×100); B. 癌细胞 CgA 阳性表达 (免疫组化, ×100); C. 癌细胞 SYN 阳性表达 (免疫组化, ×100); D. 癌细胞 Ki67 阳性表达 >40% (免疫组化, ×100)

5. 随访:通过电话、门诊随访患者,随访截止 2018 年 9 月 30 日,平均随访时间 21 个月,随访率 100%。

6. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,生存分析采用 *Kaplan - Meier* 法计算生存率。

结 果

1. 临床表现:5 例患者中,3 例因体检发现胆囊占位性病变就诊,无特殊症状,2 例出现上腹胀痛不适伴乏力、食欲不振。4 例合并胆囊结石及慢性胆囊炎,合并高血压 1 例,肝功能异常 1 例。无患者合并黄疸、腹泻、皮肤潮红等症状。

2. 术前诊断结果:术前影像学 CT 及 MRI 均未诊断胆囊神经内分泌肿瘤,2 例考虑胆囊腺肌症,3 例诊断胆囊占位性病变,考虑胆囊癌。术前肿瘤标志物 2 例 CEA 轻度升高,2 例 CA19-9 升高。

3. 治疗方式:5 例均行手术,4 例行开腹胆囊癌根治术,包括胆囊切除术 + 肝部分切除术 + 肝门淋巴结清扫术,1 例行腹腔镜辅助胆囊癌根治术。术后 4 例患者行吉西他滨或依托泊苷 + 顺铂化疗 6~8 周期,1 例行局部适型调强放疗,1 例行长效生长抑素奥曲肽治疗 6 个月。

4. 术后病理结果:胆囊肿瘤直径 1.5~5.8cm,中位直径 3.3cm。2 例位于底部,2 例位于体部,1 例位于胆囊颈部。2 例肝门淋巴结发现转移。1 例局部核分裂象 2 个/10 高倍视野,免疫组化 Ki67 指数 <2% 符合 G₂,其余 4 例 Ki67 指数均 45%~70%,核分裂象 20~50 个/10 高倍视野,符合 G₃。免疫组化染色 CgA 阳性率 80% (4/5),Syn 阳性率 40% (2/5),CD56 阳性率 60% (3/5)。

5. 生存分析结果:5 例患者均获得完整随访,平均随访时间 21 个月,术后 1、2、3 年生存率分别为 75%、45%、20%,中位生存期为 22 个月。生存曲线见图 2。

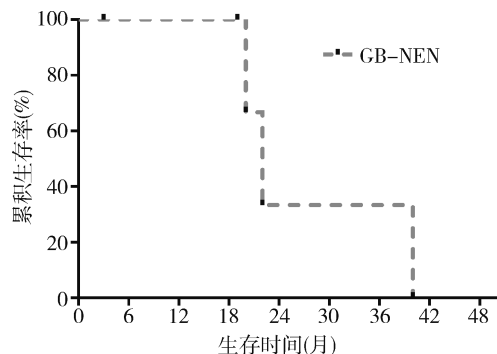


图 2 5 例胆囊神经内分泌肿瘤生存曲线

讨 论

神经内分泌肿瘤起源于神经内分泌细胞,是一类具有生成神经递质、神经肽激素的细胞,具有实性的分泌颗粒但缺乏轴突和突触结构^[3]。正常胆囊没有神经内分泌细胞,所以发生于胆囊的神经内分泌肿瘤罕见,胆囊神经内分泌肿瘤国内外报道仅占胆囊肿瘤的 2.2%~3.0%,但在合并胆囊炎和胆囊结石的胆囊化生黏膜层中可以发现神经内分泌细胞,因此推测胆石症和慢性胆囊炎是 GB-NEN 发生的重要病因^[4-7]。本组 5 例病例中 4 例合并胆囊结石及慢性胆囊炎,与文献报道相符,也支持此观点。

胆囊神经内分泌肿瘤并无特异性症状,本组病例 3 例为体检发现,并无症状,2 例虽有上腹不适、乏力等症状,但并无特异性,神经内分泌肿瘤特有的腹泻、皮肤潮红等“类癌综合征”并未在本组病例中出现。

胆囊神经内分泌肿瘤在影像学上与胆囊癌较难区别,本组病例术前 2 例考虑为胆囊腺肌症,3 例考虑胆囊癌,但术前均未考虑胆囊神经内分泌肿瘤。有研究者认为胆囊神经内分泌肿瘤多起源于黏膜固有层深部或黏膜下层,故表层的黏膜上皮可部分保持完整而呈线样强化,术前 CT 见边界较清的非息肉样胆囊肿块或胆囊壁增厚,黏膜面较光整且存在部分连续的黏膜线应当考虑胆囊神经内分泌肿瘤可能^[8]。

即使是低度恶性的 G₁ 和 G₂ 的 NEN 也有远处转移的可能性,⁶⁸Ga 生长抑素受体功能显像全身 PET-CT 有助于早期发现远处转移病灶^[9]。但值得注意的是对于低分化的神经内分泌癌细胞表面也常缺乏生长抑素受体,反而使用¹⁸F 葡萄糖 PET-CT 更能敏感发现病变^[10]。

实验室血清学检查 NEN 没有明确的肿瘤标志物,最有价值的 NEN 标志物是嗜铬粒蛋白 A (CgA),CgA 是神经内分泌分泌颗粒的产物,血清学检查中敏感度达 60%~90%,与肿瘤直径和预后相关,但在肾衰、心脏疾病以及某些非神经内分泌肿瘤也可以出现升高,且不同实验室检查的标准也未能统一,因此影响了其在临床的运用^[11]。本组病例术前有 2 例 CEA 及 CA19-9 升高,但与合并胆囊腺癌有关。

GB-NEN 确诊有赖于病理学检查,尤其是免疫组化染色对肿瘤的诊断及分级均有重要的意义,免疫组化中嗜铬粒蛋白 (CgA)、突触素 (SYN)、CD56 在 NEN 中阳性率较高,是确诊的主要指标。

GB-NEN 分级根据 WHO 对神经内分泌肿瘤的病理分级依赖于核分裂象和免疫组化指标 Ki67:低

度恶性(G_1):每10个高倍视野下可见<2个核分裂象且Ki67指数<3%;中度恶性(G_2):每10个高倍视野下可见2~20个核分裂象或Ki67指数3%~20%;高度恶性(G_3):神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC),每10个高倍视野下可见>20个核分裂象或Ki67指数>20%^[12]。肿瘤分级是肿瘤预后最主要的指标。本组病例4例为分化较差, Ki67指数45%~70%分级为 G_3 , 恶性程度较高, 其中2例同时合并胆囊中分化腺癌。4例患者在手术后均接受了化疗。

治疗方面首选手术切除, 术式包括胆囊切除术+肝门淋巴结清扫+部分肝切除术, 如累及胆管应考虑行胆管切除+胆肠吻合术, 手术方式基本与胆囊癌手术方式相同。即使出现肝转移病灶如可以完全切除时也可考虑同时或异时切除或射频消融进行根治性治疗。

由于神经内分泌肿瘤易出现全身转移, 因此术后辅助治疗具有重要的作用, 对于 G_3 的患者应行全身化疗, 对于 G_1 、 G_2 行生长抑素受体功能核素显像阳性的患者应考虑行每4周1次的长效生长抑素注射治疗可以提高患者的无病生存期^[13]。近年来, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂靶向药物舒尼替尼对于合并转移的NEN的治疗已成为标准治疗方案^[14]。针对mTOR通路的靶向药物依维莫司(everolimus)也正成为一个新的治疗选择^[15, 16]。

综上所述, 胆囊神经内分泌肿瘤虽然属于少见肿瘤, 无特异性症状, 术前诊断较困难, 但随着诊疗水平的提高, 检出率不断增加, 术前生长抑素奥曲肽功能显像和血液CgA等特异性检查有助于术前确诊。术后病理及免疫组化染色检查是最终确诊的方法。手术是主要的治疗方法, 术后辅助生长抑素、靶向药物治疗以及全身化疗能提高术后疗效。

参考文献

- Monier A, Saloum N, Szmigielski W, *et al.* Neuroendocrine tumor of the gallbladder[J]. *Pol J Radiol*, 2015, 80:228-231
- Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al.* One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18):3063-3072
- Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10):1335-1342
- 陈晨, 王林, 刘希, 等. 胆囊神经内分泌癌10例单中心临床分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015(3):177-180
- Duffy A, Capanu M, Abou - Alfa GK, *et al.* Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan - Kettering Cancer Centre (MSKCC) [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(7):485-489
- Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, *et al.* A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):71699-71708
- Elahi F, Ahmadzadeh A, Yadollahzadeh M, *et al.* Neuroendocrine tumor of the gallbladder[J]. *Arch Iran Med*, 2013, 16(2):123-125
- Kim SH, Kim SH, Kim MA, *et al.* CT differentiation of poorly-differentiated gastric neuroendocrine tumours from well-differentiated neuroendocrine tumours and gastric adenocarcinomas[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(7):1946-1957
- Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, *et al.* 68Ga-DOTATATE compared with 111In-DTPA-octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6):872-878
- Squires MH, Adsay NV, Schuster DM, *et al.* Octreoscan Versus FDG-PET for neuroendocrine tumor staging: a biological approach[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7):1-7
- Oberg K, Modlin IM, De Herder W, *et al.* Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9):e435-e446
- Bosman FTCF HR, *et al.* WHO classification of tumors of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2010
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, *et al.* Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(3):224-233
- Raphael MJ, Chan DL, Law C, *et al.* Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours[J]. *CMAJ*, 2017, 189(10):E398-E404
- Yao JC, Fazio N, Singh S, *et al.* Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022):968-977
- Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, *et al.* The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2017, 46(6):707-714

(收稿日期:2018-11-01)

(修回日期:2018-11-05)