

· 病例报告 ·

肝内胆管癌伴小网膜囊转移自发性破裂出血1例

杨 潇¹, 周 晓¹, 吴 琛^{2,3}, 吴金道^{2,3}, 孔连宝^{2,3*}¹南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学第一附属医院肝胆中心, 江苏 南京 210029; ³中国医学科学院肝脏移植重点实验室, 江苏 南京 210029

[关键词] 肝内胆管癌; 小网膜囊; 转移; 自发性破裂; 病例报告

[中图分类号] R735.8

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)07-1074-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200729

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是指发生于肝内胆管Ⅱ级分支及以上部位的腺癌,起源于肝内胆管上皮细胞,又称为肝内周围型胆管癌^[1]。ICC发病率占肝恶性肿瘤的10%~15%,发病年龄主要集中于55~75岁,以男性居多^[2]。从肿瘤生长方式可分为肿块型、管周浸润型及管内生长型。而近年来又提出ICC可根据组织学及细胞起源分为胆管型及细胆管型两种类型^[3]。ICC肿瘤质地坚硬,纤维成分含量高,间质血供贫乏,极少发生破裂,而本病例却出现ICC转移灶自发性破裂情况,现将病例报告如下。

1 病例资料

患者男,49岁,因“阵发性右上腹剧痛20 h”于2018年6月17日经急诊入本院治疗。既往有高血压史6年,未行规范降血压治疗,无乙肝病史。体格检查:生命体征平稳,右上腹压痛明显,无反跳痛及肌紧张,未触及腹部包块。实验室检查:甲胎蛋白(AFP)0.80 ng/mL,癌胚抗原(CEA)16.44 ng/mL,CA19-9 207.90 U/mL,生化及血常规指标未见异常。腹部超声示:腹腔积气多,腹腔见少量液性暗区,较深处约22 mm,提示为腹腔积液。肝脏MRI示:肝门左下,胰颈上缘小网膜囊可见一类圆形长T1、长T2信号影,DWI显著高信号,直径约5.1 cm,增强后呈轻度强化,其周围多处可见短T1、短T2信号影(图1)。小网膜囊病灶以纤维成分为主,考虑侵袭性纤维瘤破裂伴周围积血。

患者入院后予以抗炎、保肝、禁食等对症治疗后症状逐渐缓解,评估肝功能良好,同时排除肺部等脏器转移可能后,于2018年6月21日行手术治疗,术中探查网膜与胃前壁、肝门部粘连致密,分离粘连后于肝胃之间小网膜囊内可见1枚5.0 cm×4.0 cm质硬肿块,局部可见出血。肝周,盆腔等多处可见陈旧性血块,而在肝脏尾状叶可触及1枚2.0 cm×2.0 cm质硬肿瘤,术中考虑为:①原发性肝癌(S1);②肝癌转移至小网膜囊并破裂出血。遂行小网膜囊肿块切除术+肝癌切除术(S1)。手术顺利,术中出血约200 mL,同时保证肿瘤完整切除。术后病理学检查示:两枚肿块大小分别为2.3 cm×2.0 cm×1.7 cm及5.0 cm×5.0 cm×4.0 cm,切面呈灰黄色,肿瘤质硬,呈浸润性生长,与周边组织界限不清,而小网膜囊肿块边界处可见明显暗红色出血坏死灶(图2)。镜下可见尾状叶肿物为腺癌,Ⅱ级,肝被膜未见肿瘤组织累及。肿瘤主要由肝胆管上皮肿瘤细胞组成,呈中度分化。送检小网膜囊肿块内见浸润性腺癌Ⅱ级,其内2枚淋巴结均见癌细胞转移,肿瘤组织边缘坏死明显,周围伴有大量中性粒细胞反应及纤维母细胞增生(图3)。病理学诊断:肝内胆管细胞癌伴小网膜囊转移(T₃N₁M₀)。

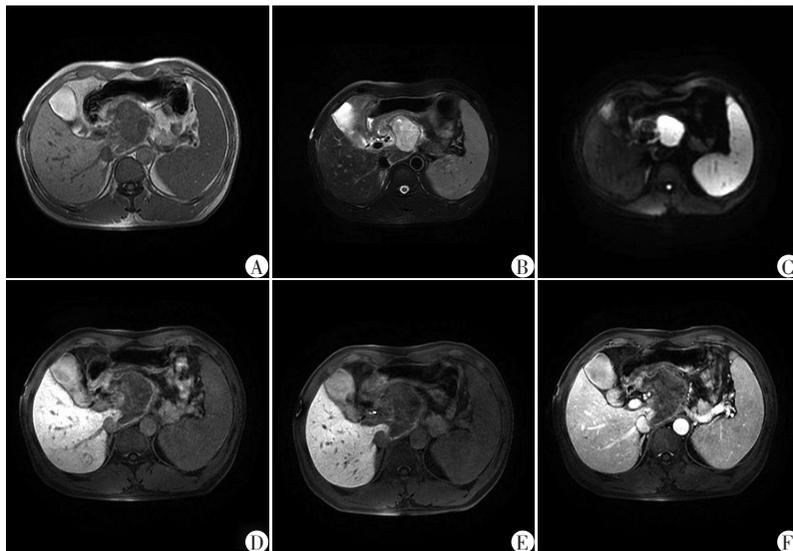
患者于术后第9天顺利出院,目前尚存活。患者出院后第1个月常规复查未见肿瘤复发及转移灶。其后每隔3个月左右复查1次,期间未行其他辅助性治疗,但患者于术后1年复查时出现肺部转移及腹腔内多发淋巴结转移。

2 讨论

由于ICC起病隐匿,早期无明显特异性症状,故

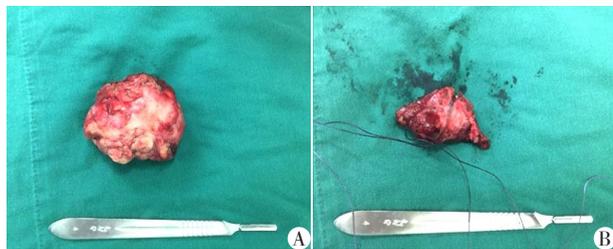
[基金项目] 国家自然科学基金(81871260)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lbkong@njmu.edu.cn



A: 肝门左下、胰颈上缘小网膜囊可见类圆形长T1信号;B: 肿块表现为长T2信号;C: DWI 肿块显著高信号;D、E: 肝胆期肿块内部低信号,边缘轻度强化;F: 增强扫描示肿块轻度强化。

图1 肝脏MRI结果



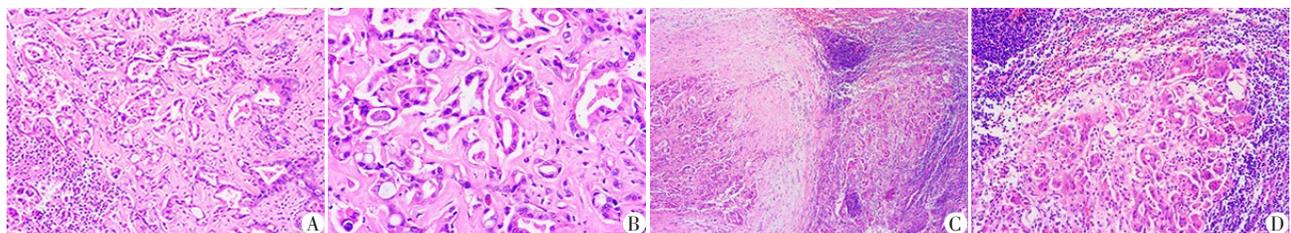
A: 小网膜囊转移灶,肿瘤边缘可见暗红色出血坏死灶;B: 尾状叶胆管癌。

图2 肿瘤大体标本

术前临床上主要依靠影像学检查明确诊断。而本病例术前却误诊为侵袭性纤维瘤,主要原因为:①患者以小网膜囊肿块破裂出血为首发病症,病灶较大,其内含有丰富的纤维成分,影像学表现与侵袭性纤维瘤类似;②发生于尾状叶的ICC紧靠小网膜囊,病灶直径较小,且与周边组织粘连紧密,在网膜包裹和周围积血的干扰下不易被发现;③以往肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)自发性破裂病例多见,但患者无肝炎病史及AFP升高情况,未能

结合肝脏原发病灶去考虑,对疾病的认知不足。结合实验室检查结果,患者术前CA19-9及CEA数值明显升高,尽管ICC缺乏特异性的肿瘤标志物,但CEA及CA19-9的升高却有助于疾病的诊断。CA19-9是一种大分子糖蛋白,57.5%的胆管癌患者都伴有CA19-9升高,这也是术前诊断过程中遗漏的一个重要信息^[4]。另外值得改进的是本病例影像学表现复杂,单一检查手段容易造成误诊及漏诊,因此术前更应考虑联合超声造影或是增强CT进一步明确诊断,排除转移可能。目前已有研究发现联合MRI及CT能显著提高诊断ICC的准确率^[1]。由于ICC自发性破裂极为罕见,在查阅文献后发现国外仅有1例ICC自发性破裂的相关病例报道,且是肝脏原发病灶的自发性破裂,故本例ICC伴小网膜囊转移自发性破裂出血的报道尚属于首例。

肝癌自发性破裂并非单一因素造成,而是多种因素共同作用的结果。已知HCC自发性破裂原因与病灶内血供丰富及纤维成分含量较少有关,但具



A: 尾状叶胆管癌(HE染色,×100);B: 胆管上皮肿瘤呈中度分化(HE染色,×200);C: 小网膜囊转移灶(HE染色,×40);D: 小网膜囊中可见胆管腺癌细胞浸润,肿瘤边缘组织结构疏松可见坏死出血,并伴有大量中性粒细胞浸润(HE,×100)。

图3 肿瘤镜下组织学结构

体原因尚不明确^[5]。而目前关于肝癌自发性破裂的原因有几种可能:①肿瘤生长过快而导致肿瘤内压力升高,从而表面破裂;②肿瘤本身小静脉破裂;③肿瘤生长挤压正常肝组织;④癌栓阻塞静脉血管回流^[6]。同时,肿瘤破裂也与患者的凝血功能、肿瘤直径(是否大于5 cm)及所处位置,是否合并肝硬化及门静脉高压有很大关系^[7]。回顾本病例,患者入院时的肝功能及凝血功能均正常,既往无肝炎及肝硬化病史。但术后病理检查发现ICC小网膜囊转移灶的组织边缘结构疏松,出血较多,且有大量炎性细胞浸润,因而伴有明显的肿瘤坏死。由于MRI及术中探查并未发现肿瘤破裂的责任血管,因此很可能就是这些肿瘤坏死灶表面发生破裂后导致的出血。同时结合其他因素,考虑本次ICC自发性破裂可能与以下原因相关:①肿瘤大小约5 cm,符合肝癌自发性破裂的危险因素,而通过播散转移至小网膜囊的ICC在失去了正常肝组织的隔离保护后,反复的炎症反应导致病灶出现坏死,其中以肿瘤表面及其组织边缘更为明显。而这些坏死组织较通常的ICC病灶结构更为疏松脆弱,因而在腹部压力骤增的情况下易造成肿瘤表面破裂。②结合其所处的解剖环境考虑,因小网膜囊空间狭小,ICC在生长过程中易受压迫使得瘤内静脉回流受阻,而较大的肿瘤也易受到周边组织挤压,二者共同作用使得肿瘤内压力升高而易发生破裂^[8]。由于ICC的生物学特性不同于HCC,尽管二者自发性破裂临床表现相似,但其发生的根本原因仍需要进一步研究。

自发性破裂是肝癌的一种严重并发症,通常以突发性的剧烈疼痛为主要表现,而肿瘤的破裂可演变为失血性休克、肝功能衰竭及癌细胞的腹腔种植性转移,甚至死亡^[9]。回顾本病例,患者同样因突发腹部剧痛就诊,但ICC转移至小网膜囊破裂后出血量较少,尚未危及患者生命安全,且治疗期间未出现上述严重并发症。考虑患者术前肝功能及凝血功能各项指标均正常,同时一方面网膜囊的限制及网膜的包裹作用导致小网膜囊破裂后形成的血肿易于被压迫,使得出血局限于小网膜囊内^[10];另一方面ICC以纤维成分为主,且血供较少,这两者共同作用减少了活动性出血量。目前肝癌自发性破裂主要有两种治疗途径:一是一期急诊行手术治疗;二是通过保守治疗或是肝动脉化疗栓塞术等先行止血,待患者病情稳定后行二期手术治疗。但对于手术时机的选择及进行的手术方式尚存在较大争议^[11]。本病例在治疗时考虑患者基本情况后先行

保守治疗,待病情稳定后行手术治疗。ICC自发性破裂后不仅有淋巴结转移的风险,还有腹腔播散种植及远处转移的可能性。回顾本病例的治疗方式,行手术切除及淋巴结清扫后缺乏有效的后续治疗方案是其不足之处,而该患者在术后1年即出现肺部转移及腹腔内多发淋巴结转移。由于ICC对通常的化疗药物不敏感,仅有卡培他滨及铂类药物有一定的疗效,另外术后放疗、辅助性肝动脉化疗栓塞术及靶向治疗药物索拉菲尼也可延长术后ICC患者的生存期。近年来新出现的针对程序性死亡受体1(programmed cell death-1,PD-1)的免疫治疗联合其他化疗药物的方法治疗ICC也已取得不错的疗效^[12]。故ICC自发性破裂术后是否可以配合新辅助化疗或是靶向治疗等方法延长生存期也是值得探究的问题。

综上所述,虽然原发性肝癌破裂多是由HCC引发,但ICC及其转移病灶也有可能发生自发性破裂出血,这是值得临床重视的问题,受限于报道病例较少,其发生原因、临床治疗及预后等有待进一步研究明确。

[参考文献]

- [1] 朱小春,杨建华. CT、MRI技术在肝内胆管癌诊断中的联合应用[J]. 影像研究与医学应用,2019,3(9):73-74
- [2] BERGQUIST A, VON SETH E. Epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015,29(2):221-232
- [3] 李昊昱,李俊,沈锋. 肝内胆管癌常见分型方法及诊治回顾[J]. 临床与病理杂志,2019,39(5):1123-1128
- [4] 焦臣宇,张慧,王科,等. 肝内胆管癌手术切除预后的相关因素研究[J]. 外科理论与实践,2017,22(6):509-514
- [5] OH S Y, SEO K W, JEGAL Y, et al. Hemothorax caused by spontaneous rupture of a metastatic mediastinal lymph node in hepatocellular carcinoma: a case report [J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(5):622-625
- [6] 常曦东,黄俊,何文涛. 急诊手术治疗肝癌破裂患者生存期研究[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(4):633-634
- [7] 高伟,李涛,赵威,等. 原发性肝细胞性肝癌自发性破裂出血危险因素及不同治疗方法预后分析[J]. 中国现代普通外科进展,2016,19(7):527-530
- [8] SAHU S K, CHAWLA Y K, DHIMAN R K, et al. Rupture of hepatocellular carcinoma: a review of literature [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(2):245-256
- [9] SCHWARZ L, BUBENHEIM M, ZEMOUR J, et al. Bleeding recurrence and mortality following interventional man-

- agement of spontaneous HCC rupture: results of a multi-center European study [J]. *World J Surg*, 2018, 2 (1) : 225-232
- [10] 张国平,常虎林. 肝癌破裂致小网膜囊积血1例[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(S1):95-95
- [11] 殷 涛,刘明明,金若天. 肝癌切除术时机的选择对原发性肝癌自发性破裂出血患者术后复发、腹腔转移及预后的影响[J]. *癌症进展*, 2018, 16(8):994-997, 1010
- [12] 张世超,李 征,李 俊,等. 肝内胆管癌肝切除术后辅助性治疗现状[J]. *肝胆外科杂志*, 2018, 26(3):237-240
- [收稿日期] 2020-01-01

(上接第1069页)

- related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2488-2498
- [20] LOH P, GENOVESE G, HANDSAKER R E, et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations [J]. *Nature*, 2018, 559(7714):350-355
- [21] JACOBS K B, YEAGER M, ZHOU W, et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):651-658
- [22] STEENSMA D P, BEJAR R, JAISWAL S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1):9-16
- [23] ABELSON S, COLLORD G, NG S W K, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals [J]. *Nature*, 2018, 559(7714):400-404
- [24] DESAI P, MENCIA-TRINCHANT N, SAVENKOV O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):1015-1023
- [25] 黄 菲,张 闰,缪扣荣,等. HLA半相合异基因外周血造血干细胞移植治疗AA克隆演变继发MDS疗效分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9):1269-1274
- [26] YOSHIZATO T, DUMITRIU B, HOSOKAWA K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):35-47
- [27] WONG T N, RAMSINGH G, YOUNG A L, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2015, 518(7540):552-555
- [28] ASADA S, FUJINO T, GOYAMA S, et al. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(13):2511-2523
- [29] BENETATOS L, VARTHOLOMATOS G. Enhancer DNA methylation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(11):1999-2009
- [30] DANG L, YEN K, ATTAR E C. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):599-608
- [31] LAUGESEN A, HØJFELDT J W, HELIN K. Role of the polycomb repressive complex 2 (PRC2) in transcriptional regulation and cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(9):a26575
- [32] MUPO A, SEILER M, SATHIASEELAN V, et al. Hemopoietic-specific Sf3b1-K700E knock-in mice display the splicing defect seen in human MDS but develop anemia without ring sideroblasts [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):720-727
- [33] NOUTSOU M, LI J, LING J, et al. The cohesin complex is necessary for epidermal progenitor cell function through maintenance of self-renewal genes [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(13):3005-3013
- [34] THOTA S, VINY A D, MAKISHIMA H, et al. Genetic alterations of the cohesin complex genes in myeloid malignancies [J]. *Blood*, 2014, 124(11):1790-1798
- [35] HOSONO N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(8):885-892
- [36] KRÖNKE J, FINK E C, HOLLENBACH P W, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS [J]. *Nature*, 2015, 523(7559):183-188
- [收稿日期] 2020-01-08