·短篇论著·

胆囊肉瘤样癌合并Ⅰ型神经纤维瘤、胃肠间质瘤1例并文献复习

李歆尹[1,2]，陈志楠[1,2]，谢飞燕[3]，刘志苏[1,2]，袁玉峰[1,2]，田素芳[4]，杨智勇[1,2]
1. 武汉大学中南医院肝胆胰外科，湖北 武汉 430071；2. 湖北省肝胆胰疾病微创诊治临床医学研究中心，湖北 武汉 430071；3. 武汉大学中南医院神经内科，湖北 武汉 430071；4. 武汉大学中南医院病理中心，湖北 武汉 430071

［摘要］ 2023年10月24日武汉大学中南医院肝胆胰外科收治1例71岁女性罕见胆囊肉瘤样癌合并Ⅰ型神经纤维瘤、胃肠间质瘤病人，该例病人因“上腹痛4 d，加重半天”就诊。腹部增强CT示，胆囊壁不均匀增厚并腔内软组织影并周围渗出、积液并脓肿形成，胆囊癌可能；左侧腹腔见类圆形软组织密度影。病人既往诊断Ⅰ型神经纤维瘤。于2023年10月31日行胆囊切除术＋小肠部分切除术。术后病理及免疫组织化学诊断为胆囊肉瘤样癌、胃肠间质瘤。病人术后行放化疗及靶向治疗，2024年6月8日因肝转移瘤-结肠瘘合并腹腔感染死亡。胆囊肉瘤样癌临床罕见，与其他类型胆囊癌鉴别困难，需综合病理和免疫组织化学才能明确诊断，尚未有确切的诊疗指南，预后不佳。Ⅰ型神经纤维瘤老年病人建议常规筛查消化道肿瘤。

［关键词］ 胆囊肉瘤样癌；Ⅰ型神经纤维瘤；胃肠间质瘤
［中图分类号］R657.4　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.01.014

胆囊肉瘤样癌是一种罕见的胆囊癌组织学分型，临床上与其他常见胆囊癌分型鉴别困难，绝大多数胆囊肉瘤样癌是通过术后病理及免疫组织化学确诊。胆囊肉瘤样癌预后差，目前尚未有相关诊疗指南。Ⅰ型神经纤维瘤（neurofibromatosis type 1，NF1）是*NF1*基因突变引起的肿瘤易感综合征，常合并消化道肿瘤。本文就1例胆囊肉瘤样癌合并NF1、胃肠间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）病人的临床诊疗过程进行汇总、讨论。

病例资料

病人：女性，71岁，因“上腹部疼痛4 d，加重半天”于2023年10月24日收入武汉大学中南医院。本病例报告经武汉大学中南医院伦理委员会批准（批件号：临研伦〔2024155K〕）。该例病人既往史：NF1有40余年，脊柱侧弯20余年。体格检查：病人全身皮肤多发结节和色素沉着（图1），右上腹压痛、反跳痛，墨菲征阳性。



图1　胆囊肉瘤样癌合并Ⅰ型神经纤维瘤、胃肠间质瘤病人胸腹部图片　可见密集结节状肿物，广泛分布咖啡斑

急诊CT平扫示：（1）胆囊结石；胆囊增大，胆囊壁不均匀增厚，其内见软组织密度影，周围多发渗出，肿瘤性病变？（图2A），建议进一步检查；（2）左侧腹腔见大小约33 mm×32 mm类圆形软组织密度影，可见少许钙化（图2B）。实验室检查以下结果均升高：白细胞计数31.20×10^9/L，中性粒细胞百分比95.60%，碱性磷酸酶161 U/L，神经元特异性烯醇化酶16.8 μg/L，糖类抗原19-9为68.57 kU/L。腹部CT增强示：胆囊体积增大，胆囊壁不均匀增厚并腔内软组织影

基金项目：湖北省肝胆胰疾病微创诊治临床医学研究中心匹配经费（PTPP2021005）
作者简介：李歆尹，硕士研究生在读，主要从事肝胆胰外科临床及基础方面的研究，Email：2017302180185@whu.edu.cn
通信作者：杨智勇，Email：yangzhiyong@whu.edu.cn

并周围渗出、积液并脓肿形成。软组织影动脉期呈轻中度欠均匀强化，门脉期持续强化，静脉期及延迟期强化略减退，胆囊癌可能（图2C）；胆囊结石，肝内胆管及胆总管稍扩张；左侧腹不规则柔软组织结节，最大横截面约51 mm×32 mm，增强呈渐进性明显不均匀强化（图2D）；皮下多发稍低密度影，增强未见明显强化，考虑神经纤维瘤病可能。腹部MRI示：胆囊增大，胆囊壁增厚，其内软组织信号填充，磁共振弥散加权成像（DWI）呈明显不均匀弥散受限高信号灶，增强呈明显不均匀强化，考虑肿瘤性病变（图3）；胆囊旁囊性灶，考虑胆囊穿孔并局部脓肿形成；胸腹部皮下多发结节灶，结合临床考虑神经纤维瘤病。术前诊断：急性胆囊炎伴胆囊穿孔；腹腔脓肿；胆囊占位、小肠占位性质待查；NF1。由于胆囊组织难以经穿刺获得病理活检组织，为快速控制腹腔感染及获得胆囊占位病理组织明确占位性质，遂于2023年10月31日行开腹胆囊切除术＋小肠部分切除术。

术后病理：黏膜面灰黄质脆胆囊一具；小肠一段，其上囊实性肿物两枚。镜下观察：胆囊组织见大量梭形细胞、巨细胞、多角形细胞（图4A）；小肠肿物见大量梭形细胞，可见束状排列（图4B）。免疫组织化学检测，胆囊组织肉瘤样区域：波形蛋白（Vimentin，＋），细胞角蛋白（CK，弱＋）；胆囊组织癌区域：CK（＋），细胞表面黏糖蛋白（EMA，＋），癌胚抗原（灶＋），抑制蛋白酶抑制剂1（INI-1，＋，未缺失），Ki-67（Li约60%），MSH2（＋），MSH6（＋），MLH1（＋），PMS2（＋），提示错配修复MMR蛋白表达无缺失。小肠肿物：DOG1（＋），CD117（＋），CD34（＋），Desmin（-），S-100（-），平滑肌肌动蛋白（SMA，＋），琥珀酸脱氢酶（BSDHB，＋，未缺失），Ki-67（Li：2%）。结合免疫组织化学，胆囊肿物诊断为胆囊肉瘤样癌，肿瘤侵及胆囊肝脏面肌间结缔组织，未侵及肝；小肠肿物诊断为胃肠间质瘤，核分裂象＜5个/50 HPF，中度危险侵袭性。

胆囊肿瘤石蜡包埋组织及外周血行*NGS*基因检测。（1）基因变异检查结果：Ⅰ类变异未检出；Ⅱ类变异3个，包括*NF1* c. 730＋1G＞A（胚系突变）、*NF1* p. S2586*（12. 77%）、TP53 p. S241F；Ⅲ类变异10个，包含ARID2 c. 1912＋1G＞T、ARID2 p. C525Y、ARID2 p. Q526*、ERCC3 p. R634C、GATA1 p. S412T、KIT p. D975N、KSR2-RET（K3；R16）重排、MITF p. E12K、NFE2L2 p. D21H、NFE2L2 p. E67K。（2）肿瘤遗传风险检测：*NF1*剪接供体单核苷酸突变c. 730＋1G＞A杂合致病。

2023年11月16日病人于我院放化疗科复查，腹部MRI示：肝门区异常信号肿块，考虑肿瘤复发或转移可能（图5A）。结合临床考虑胆囊肉瘤样癌肝转移，于2023年11月21日开始行肝门肿块及瘤床放疗，放疗日同步卡培他滨化疗。2024年1月复查肝右叶下段新增转移灶。2024年1月4日开始规律行XELOX（卡培他滨联合奥沙利铂）方案化疗。2024年2月6日行第2周期XELOX方案化疗联合第1周期特瑞普利单抗。病人2024年4月2日因腹痛复查CT示：腹腔感染，肝转移癌与结肠形成瘘道可能（图5B、5C）。对症支持治疗好转后出院。2024年5月31日病人病情加重再次入院，建议行外科治疗，病人及家属选择保守治疗，2024年6月8日病人突发呼吸、心跳骤停，死亡。

讨　论

胆囊癌是胆道最常见的恶性肿瘤，其中腺癌占比大于90%，其他少见的类型包括腺鳞状细胞癌、鳞状细胞癌、神经内分泌源肿瘤、未分化癌、间充质组织源肿瘤等等[1]。胆囊肉瘤样癌是胆囊癌中罕见的类型之一，多为个案报道或病例

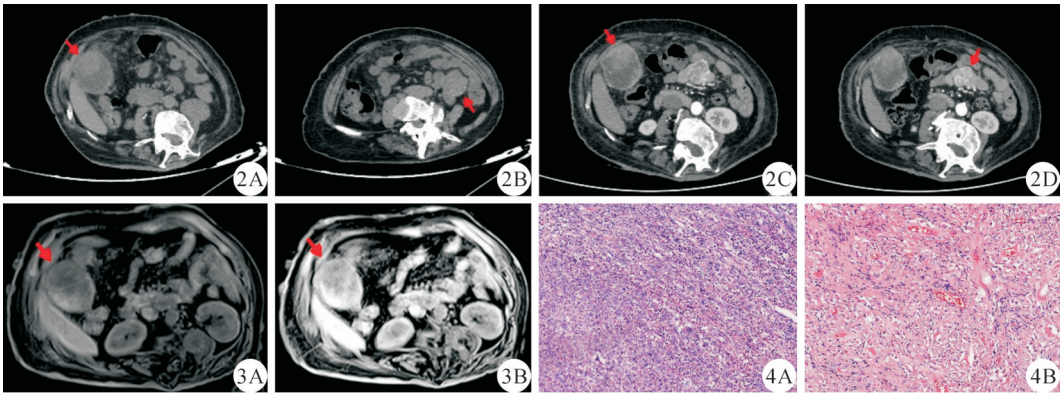


图2　胆囊肉瘤样癌合并Ⅰ型神经纤维瘤（NF1）、胃肠间质瘤病人初诊CT平扫及增强图像　A. CT平扫轴位图像，胆囊增大，胆囊壁不均匀增厚，其内见软组织密度影，周围多发渗出，怀疑肿瘤性病变（箭头示胆囊占位）；B. CT平扫轴位图像，左侧腹腔见大小约33 mm×32 mm类圆形软组织密度（箭头示左侧腹腔占位）；C. CT增强轴位图像，胆囊体积增大，胆囊壁不均匀增厚并腔内软组织影并周围渗出、积液并脓肿形成（箭头示胆囊占位）；D. CT增强轴位图像，左侧腹不规则柔软组织结节，最大横截面约51 mm×32 mm（箭头示左侧腹腔占位）　**图3**　胆囊肉瘤样癌合并NF1、胃肠间质瘤病人初诊MRI图像　A. T_1加权成像轴位图像，胆囊内软组织信号填充（箭头示胆囊占位）；B. T_2加权成像轴位图像，胆囊内呈明显不均匀强化（箭头示胆囊占位）　**图4**　胆囊肉瘤样癌合并NF1、胃肠间质瘤病人手术切除组织病理图像　A. 胆囊组织，见大量梭形细胞、巨细胞、多角形细胞（苏木精-伊红染色，×200）；B. 小肠肿物，见大量梭形细胞，可见束状排列（苏木精-伊红染色，×200）

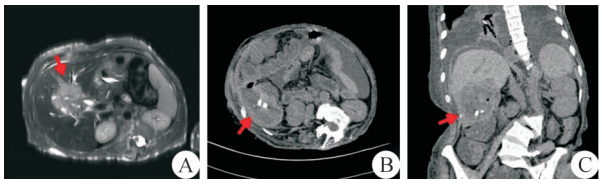


图5　胆囊肉瘤样癌合并Ⅰ型神经纤维瘤、胃肠间质瘤病人术后复查影像图像　A. MRI轴位图像，肝门区异常信号肿块（箭头示肝门区占位）；B. CT平扫轴位图像，肝转移癌-结肠瘘可能（箭头示肝转移癌与结肠毗邻）；C. CT平扫冠状位图像，肝转移癌-结肠瘘可能（箭头示肝转移癌与结肠毗邻）

系列报道[2-5]，目前国内外报道的胆囊肉瘤样癌不超过百例。胆囊肉瘤样癌临床症状、体征及术前检查不具有特异性，影像学上也难以与其他类型胆囊癌相鉴别，几乎所有胆囊肉瘤样癌的诊断要依靠术后病理结果。病理上常需与癌肉瘤相鉴别，光镜下常鉴别困难，主要通过免疫组织化学相区分。癌肉瘤是由恶性上皮组织和间叶组织混合而成，免疫组织化学上，上皮组织仅表达上皮标志，间叶组织仅表达间叶标志。肉瘤样癌实际上是一种上皮来源的低分化癌，主要由数量不等的梭形细胞、巨细胞和多角形细胞构成，偶见分化好的腺癌成分及鳞状分化区，免疫组织化学上皮标志物及波形蛋白均为阳性，有趣的是其他部位的肉瘤样癌常表现为角蛋白缺失，但胆囊肉瘤样癌通常保持强烈的角蛋白阳性[6]。本病例苏木精-伊红染色可见大量梭形细胞、巨细胞、多角形细胞，呈低分化癌的病理表现，结合免疫组织化学结果符合胆囊肉瘤样癌的诊断。

胆囊肉瘤样癌进展迅速，预后不佳，中位生存期为14.5个月[7]。胆囊肉瘤样癌尚无标准的诊疗指南。手术是首选的治疗方案，但胆囊肉瘤样癌短期复发率高，即使是手术切除预后依然不佳。目前尚没有公认的标准放化疗方案，但Zou等[7]的研究指出，接受基于替吉奥（S-1）化疗的病人中位无进展生存期为20个月，而接受非S-1化疗的病人中位无进展生存期为11个月，故基于S-1化疗可能是延长病人生存期的选择性有效方案，S-1是由替加氟、吉美拉西和奥特拉西钾组成的第二代氟尿嘧啶化疗药物。

NF1是由*NF1*基因突变引起的常染色体显性遗传性肿瘤易感综合征，但接近一半的病人并非父母遗传，而是新发突变所致[8]。*NF1*基因产物是一种具有肿瘤抑制功能的神经纤维蛋白，能负向调节RAS通路，从而抑制细胞增殖。故*NF1*基因缺失可导致RasGTP酶活性降低，使RAS信号通路异常活化，最终导致细胞生长失控及增殖增加[9]，即促进肿瘤细胞增殖及抑制其凋亡。NF1病人良、恶性肿瘤发病率均高于正常人，包括GIST、胃癌、结肠癌、肝癌、乳腺癌、慢性粒细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、骨癌等等[10]。

NF1目前主要是通过临床诊断，主要是依据1988年美国国立卫生研究协会（NIH）制定的诊断标准进行临床诊断[11]。符合以下2个及以上条件即可诊断：（1）皮肤有6个或以上牛奶咖啡斑，在青春期前最大径＞5 mm，青春期后最大径＞15 mm；（2）2个及以上任一类型神经纤维瘤或1个丛状神经纤维瘤；（3）腋窝或腹股沟雀斑；（4）视神经胶质瘤；（5）2个或以上Lisch结节（虹膜粟粒状、棕黄色小结节）；（6）明显特征性骨损害；（7）一级亲属中有确诊的NF1的病人。本例病人通过临床体征即可诊断为NF1。

GIST是NF1人群报道中最常见的胃肠肿瘤，NF1人群患GIST的比例是正常人群的45倍[12]。NF1人群中的GIST常为多灶性，在小肠的发生率最高，且发病年龄比正常人群早10年左右[13]。NF1合并GIST的病例相对较多[14-16]，但尚无合并胆囊癌的报道。越来越多的证据表明，RAS通路在胆囊癌发病机制中的重要性[17-19]，RAS通路激活可导致胆囊癌细胞增殖、分化，从而促进胆囊癌的发生发展，并且RAS-RAF-MEK（MAP2K1）-ERK（MAPK3）是胆囊癌具有临床意义的治疗靶点[18]。本例病人合并NF1，*NGS*基因检测提示*NF1*剪接供体单核苷酸突变c. 730＋1G＞A及氨基酸替换突变p. S2586*，并且提示*NF1* c. 730＋1G＞A杂合致病，即胆囊肉瘤样癌起病与*NF1*基因突变相关，与NF1相关。*NF1*基因突变导致RAS通路异常活化，可能是促进该病人胆囊肉瘤样癌发生发展的相关机制。Zhang等[20]的研究表明，*NF1*基因通过稳定YAP1而意外地在胆囊癌中起癌基因的作用，这与之前的研究中*NF1*基因的抑癌作用相矛盾。胆囊癌发病机制复杂，NF1人群中胆囊癌的发病机制及NF1人群胆囊癌发病率是否高于正常人群仍需进一步研究。

胃肠道肿瘤早期并无明显症状，NF1病人合并消化道肿瘤的发生概率比正常人更高，并且NF1人群中消化道肿瘤临床无症状、体检发现的概率要比正常人群高[13, 21]。虽然当前没有相关指南指出NF1病人进行早期消化道肿瘤筛查的必要性，但结合相关文献及病例报道，如有条件对于老年NF1病人建议进行常规内镜检查和CT检查以筛查消化道肿瘤，此建议是合理的[21-22]。本例病人因腹痛起病，就诊后检查提示胆囊已化脓穿孔，肿瘤早期无症状，未行常规体检及筛查，导致就诊晚。胆囊癌本身发展迅速，而胆囊穿孔又可能使肿瘤腹腔转移。故病人预后差，最终因肝转移癌-结肠瘘导致腹腔感染死亡，术后生存期为8个月。通过筛查可以早期发现相关肿瘤，及时治疗，以改善病人预后；也需进一步积累相关临床病例以建立NF1人群消化道肿瘤筛查及治疗的相关指南。

综上所述，该病人预后差，生存期短。临床医师应加强对此类疾病的学习，尽可能术前明确诊断，术前必要时进行多学科会诊，制定最合理的治疗方案，治疗后应继续随访、评估病人的长期预后。由于此类病例罕见，其诊疗方案及策略尚未达成共识，应待更多的病例积累后进行总结归纳。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Roa JC, García P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2022, 8(1): 69. DOI: 10.1038/s41572-022-00408-z.

[2] Limaiem F, Bayar R, Omrani S. Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder: a rare and aggressive form of gallbladder cancer[J].

Clin Case Rep, 2023, 11(1): e6876. DOI: 10. 1002/ccr3. 6876.
[3] Shi YF, Chen JB, Chen H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder: a case report [J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520935283. DOI: 10. 1177/0300060520935283.
[4] 林怡, 王晓杰, 刘晓丽, 等. 胆囊肉瘤样癌合并腺肌症伴腺上皮内瘤变 1 例报道[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(7): 729-731. DOI: 10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2023. 22. 1381.
[5] 金鑫瑶, 刘斌, 孙琦, 等. 伴多形性未分化肉瘤成分的胆囊癌肉瘤 1 例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(1): 94-95. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8096. 2022. 01. 025.
[6] Taskin OC, Akkas G, Memis B, et al. Sarcomatoid carcinomas of the gallbladder: clinicopathologic characteristics[J]. Virchows Arch, 2019, 475(1): 59-66. DOI: 10. 1007/s00428-019-02583-z.
[7] Zou RQ, Hu HJ, Lv TR, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of primary sarcomatoid carcinoma of the gallbladder [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1009673. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 1009673.
[8] Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1[J]. Pediatrics, 2019, 143(5): e20190660. DOI: 10. 1542/peds. 2019-0660.
[9] Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers [J]. Hum Genomics, 2017, 11(1): 13. DOI: 10. 1186/s40246-017-0109-3.
[10] Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study[J]. Br J Cancer, 2013, 108(1): 193-198. DOI: 10. 1038/bjc. 2012. 535.
[11] Neurofibromatosis. conference statement. national institutes of health consensus development conference [J]. Arch Neurol, 1988, 45(5): 575-578.
[12] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(1): 90-96. DOI: 10. 1097/01. pas. 0000176433. 81079. bd.
[13] Dare AJ, Gupta AA, Thipphavong S, et al. Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1 [J]. Neurooncol Adv, 2020, 2(Suppl 1): i124-i133. DOI: 10. 1093/noajnl/vdaa032.
[14] Cerrah E, Çomunoğlu C. Multiple gastrointestinal stromal tumors, malignant peripheral nerve sheath tumor and atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential developing in A single patient with neurofibromatosis type 1 syndrome [J]. Int J Surg Pathol, 2024: 10668969241229350. DOI: 10. 1177/10668969241229350.
[15] Estevinho MM, Varanda J, Pinho R, et al. Multiple GIST and pheochromocytoma - A rare association in neurofibromatosis type 1[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2023, 115(12): 741-742. DOI: 10. 17235/reed. 2023. 9927/2023.
[16] Nagano H, Ohyama S, Sato A, et al. Jejunal gastrointestinal stromal tumor that developed in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report[J]. Diagn Pathol, 2023, 18(1): 110. DOI: 10. 1186/s13000-023-01398-6.
[17] Ikeda M, Ioka T, Fukutomi A, et al. Efficacy and safety of trametinib in Japanese patients with advanced biliary tract cancers refractory to gemcitabine[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 215-224. DOI: 10. 1111/cas. 13438.
[18] Kam AE, Masood A, Shroff RT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(11): 956-969. DOI: 10. 1016/S2468-1253(21)00171-0.
[19] Giraldo NA, Drill E, Satravada BA, et al. Comprehensive molecular characterization of gallbladder carcinoma and potential targets for intervention [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(24): 5359-5367. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-22-1954.
[20] Zhang LX, Jiang L, Zeng L, et al. The oncogenic role of *NF1* in gallbladder cancer through regulation of YAP1 stability by direct interaction with YAP1 [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 306. DOI: 10. 1186/s12967-023-04157-9.
[21] Lee JM, Lee JM, Hyun JJ, et al. Intraductal papillary bile duct adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in a case of neurofibromatosis type 1 [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(4): 537-542. DOI: 10. 3748/wjg. v24. i4. 537.
[22] Kistler CA, Johnson JM, Winter JM, et al. A case of periampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1[J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(6): E96-E99. DOI: 10. 3978/j. issn. 2078-6891. 2014. 047.

（收稿日期：2024-06-24）

（上接第 73 页）

[38] Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies [J]. Int J Cancer, 2020, 147(8): 2190-2198. DOI: 10. 1002/ijc. 33013.
[39] Lin JZ, Yang X, Long JY, et al. Pembrolizumab combined with lenvatinib as non-first-line therapy in patients with refractory biliary tract carcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9(4): 414-424. DOI: 10. 21037/hbsn-20-338.
[40] 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组. 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1269-1301. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20220829-00476.
[41] 汤朝晖, 陈家璐, 刘深洋, 等. 靶免联合治疗在胆道恶性肿瘤转化中应用的意义[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(4): 343-350. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112139-20220110-00019.
[42] 覃德龙, 陈家璐, 唐玥, 等. 肝内胆管癌的诊治新进展[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(4): 331-337. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112139-20231215-00274,

（收稿日期：2024-11-16）