

肝内胆管癌伴骨、扁桃体转移一例及文献复习

郭甜¹, 蔺凯¹, 黄志凤¹, 张碧琳¹, 刘秋芳^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院放疗科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月28日

摘要

本文报告了一例肝内胆管癌(Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC)患者出现骨转移和罕见扁桃体转移的病例。ICC是原发性肝癌的一种, 起源于肝内二级胆管至肝内最小胆管分支的恶性肿瘤, 具有高度侵袭性和转移性, 常见转移部位包括肝内、肺、骨等。骨骼是肝癌转移的第三大常见部位, 发生骨转移后2年生存率低于5%。本病例患者在确诊时已存在多处骨转移, 治疗过程中出现双下肺微小结节及扁桃体转移。免疫组化及基因检测结果支持肝内胆管癌转移的诊断, 患者接受了综合抗肿瘤治疗, 包括化疗、免疫联合靶向治疗、放疗和对症支持治疗。最终, 患者因全身多发转移、呼吸衰竭等并发症死亡。本病例强调了ICC的高侵袭性和多样的转移路径, 提示临床医生在诊治过程中需考虑罕见转移部位, 并加强多学科综合治疗策略的应用。

关键词

肝内胆管癌, 扁桃体转移, 骨转移, 放疗

A Case Report and Literature Review of Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Bone and Tonsillar Metastases

Tian Guo¹, Kai Lin¹, Zhifeng Huang¹, Bilin Zhang¹, Qiufang Liu^{2*}

¹Graduate Work Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Radiotherapy, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 27th, 2024; accepted: Aug. 19th, 2024; published: Aug. 28th, 2024

Abstract

This case report presents a patient with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) who developed

*通讯作者。

文章引用: 郭甜, 蔺凯, 黄志凤, 张碧琳, 刘秋芳. 肝内胆管癌伴骨、扁桃体转移一例及文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1507-1512. DOI: 10.12677/acm.2024.1482384

bone metastases and rare tonsillar metastasis. ICC, a type of primary liver cancer, originates from the secondary intrahepatic bile ducts to the smallest branches of the intrahepatic bile ducts and is characterized by high invasiveness and metastatic potential. Common metastatic sites include the liver, lungs, and bones, with the skeleton being the third most common site of liver cancer metastasis. The 2-year survival rate for patients with bone metastases is less than 5%. At diagnosis, the patient had multiple bone metastases and later developed small nodules in both lower lungs and tonsillar metastasis during treatment. Immunohistochemistry and genetic testing supported the diagnosis of ICC metastasis. The patient underwent comprehensive antitumor therapy, including chemotherapy, immunotherapy combined with targeted therapy, radiotherapy, and supportive care. Ultimately, the patient succumbed to complications such as widespread metastasis and respiratory failure. This case underscores the high invasiveness and diverse metastatic pathways of ICC, highlighting the need for clinicians to consider rare metastatic sites and to employ multidisciplinary treatment strategies.

Keywords

Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Tonsillar Metastasis, Bone Metastasis, Radiotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝内胆管癌(Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC)是一种起源于肝内二级胆管至肝内最小胆管分支的恶性肿瘤,源自胆管上皮细胞并表达胆管细胞标志物;ICC 是原发性肝癌的一种类型,占原发性肝癌的10%~20%,以及胆管癌的20%~30% [1]。ICC 具有高度的侵袭性和转移性,其常见转移部位包括肝内、肺、骨等[2]。研究表明,骨骼是肝癌转移的第三大常见部位,占25%~37% [3]。一旦肝癌患者发生骨转移,其2年生存率低于5% [4]。然而,ICC 患者发生骨转移且远处转移至扁桃体的情况极为罕见,目前尚无相关文献报道。

本文报道了一例 ICC 发生骨转移且远处转移至扁桃体的病例,通过详细描述其诊断和治疗过程,旨在提高对该病的认识,提升诊断的准确性,并探讨多学科治疗策略的重要性,以指导临床精准治疗。

2. 病历资料

患者,男,50岁,2023年7月因腰部扭伤就诊于当地医院行MR提示:胸11/12及腰2/3/4椎体病变,考虑骨肿瘤。后就诊于西安某医院骨科查脊柱MR:颈7椎体附件信号改变,胸、腰椎及附件多发信号改变,考虑转移瘤或骨髓瘤。遂于2023年9月7日在全麻下行“后路胸12,腰2椎体病变刮除,胸11~12、腰2全椎板减压,胸10、胸12、腰1、腰3内固定术”,术后病理:【骨病变切除标本】(胸椎)恶性肿瘤伴坏死。免疫组化结果示:CK7(散在+),CK2(-),TTF-1(-),NKX3.1(-),PSA(-),PSAP(-),Ki-67(+,约35%),Vimentin(+),CDX2(-),Pax-8(-),Tg(-),CK(AE1/AE3)(+),p504S(部分+),CD10(+),SATB2(部分+),SMARCA4(+),INI-1(+),S100(-),Pax-2(-),Brachyury(-)。外院基因检测(NGS组织):PD-L1 cps95, TMB-L = 2.9 Muts/Mb, TP53、KEAP1 突变。术后完善PET-CT示:肝左叶斑片状稍低密度影,邻近门静脉左支增宽,呈葡萄糖代谢异常增高,考虑肿瘤(肝内胆管癌?)伴门静脉左支癌栓形成,建议活检;脊柱多个椎体、附件、右侧肱骨、肩胛骨、胸骨以及多根肋骨、骨盆、

双侧股骨溶骨性改变考虑转移癌，腹、盆腔未见明显肿大淋巴结；脑部显影正常。

术后于 2023 年 10 月、2023 年 11 月给予“替雷利珠单抗 200 mg + 吉西他滨 1.6 g + 顺铂 60 mg”方案化疗 2 周期。末次化疗结束 1 周后出现恶心、呕吐、乏力、纳差、精神异常、反应迟钝等症状，就诊于西安某医院，入院检查提示低钠(Na: 127.3 mmol/L)、病毒感染(基因检测：人疱疹病毒 4 型(EB 病毒) 4 条，人疱疹病毒 6B 型 1 条)，给予抗细菌(头孢哌酮钠舒巴坦钠 + 奥硝唑)、抗病毒(阿昔洛韦)、补钠、保肝、止痛等最佳对症支持治疗。

于 2023 年 12 月、2024 年 1 月给予“替雷利珠单抗 200 mg + 仑伐替尼 4 mg”免疫联合靶向治疗，并于 2023 年 12 月开始按期给予地舒单抗 120 mg 保护骨组织。2024 年 1 月 19 日开始放疗，方案：GTV：影像可见左肝内占位，PTV：GTV 均匀外扩 5 mm，给予 7 野调强适行放疗，共 48 Gy/16 次。治疗后反复出现白细胞及血小板减少，给予对症治疗好转。2024 年 2 月因肺部感染(支气管镜取肺泡灌洗液宏基因检测，结果：耶氏肺孢子菌 11,094 条，烟曲菌 944 条，2019 新型冠状病毒 31,856 条，肺炎支原体 14,454 条)停止抗肿瘤治疗，给予抗病毒(复方磺胺甲噁唑 + 卡泊芬净 + 阿兹夫定片)、治疗支原体感染(莫西沙星)，并给予补钠、补钙、补充白蛋白、祛痰、平喘、营养支持等对症治疗。

2024 年 4 月右侧肋骨出现疼痛，NRS 评分 7 分，查 CT 示骨性胸廓多发骨转移，于 2024 年 4 月 25 日开始放疗，方案：针对右侧第 3 前肋、第 6 后肋转移灶行姑息减症放疗，共 24 Gy/8 次。2024 年 5 月出现乏力明显、双侧肋骨疼痛、腰背部酸痛、双下肢无力等症状，检查提示肿瘤标志物较前减低，凝血功能异常，中度贫血，白细胞及血小板减少，白蛋白减低，CT 平扫(颈胸腹部)：1) 肝左叶病变并门静脉栓子未见变化；多发骨转移；左侧肾上腺转移瘤增大，右侧肾上腺体部增粗；食管下段管壁略增厚大致同前。2) 鼻咽及口咽右侧壁增厚、会厌结构稍乱，口咽右侧-会厌软组织密度影，请结合喉镜；右侧甲状软骨骨质破坏并周围软组织包块，考虑转移(图 1)。3) 双下肺多发条索灶、局限性肺组织膨胀不全，下叶范围增大；双肺多发微小结节，较前增多，建议密切观察；双侧少量胸腔积液；胸腰段椎体内固定术后改变。给予止痛(盐酸羟考酮缓释片)、补充白蛋白、升白细胞、升血小板、输悬浮红细胞改善贫血等最佳支持治疗。

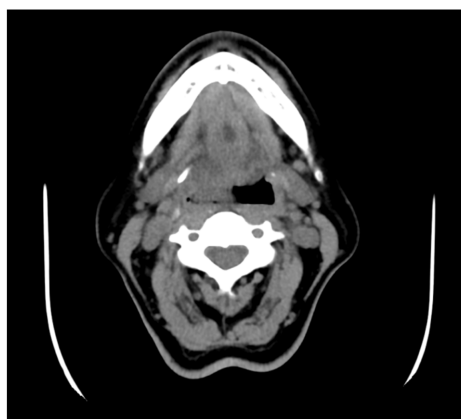


Figure 1. Plain CT scan of the neck

图 1. 颈部 CT 平扫

2024 年 5 月 27 日给予“替雷利珠单抗注射液 200 mg”免疫治疗，治疗后出现发热，痰培养检出肺炎克雷伯菌，给予抗感染(头孢哌酮钠舒巴坦钠)。5 月 28 日喉镜下见舌根右侧可见不规则突起物，舌中后段不规则突起物，舌肿物活检病理诊断：(右侧舌根肿物、舌体中部肿物)极少量低分化腺癌，结合临床病史，考虑肝内胆管癌转移。患者及家属强烈要求放疗，给予定位后进行靶区勾画(图 2)，计划给予 36

Gy/16~18 次, 然而患者体力状态进行性下降, 无法耐受抗肿瘤治疗。

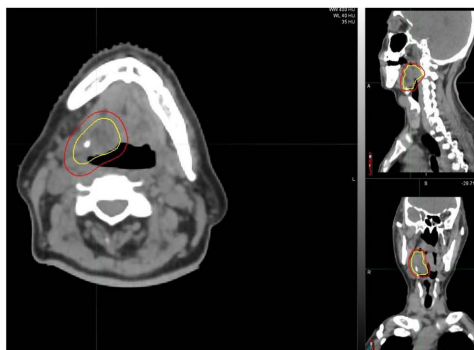


Figure 2. Image of tonsil target delineation
图 2. 扁桃体靶区勾画图像

2024 年 6 月患者因癌症晚期、全身多发转移、呼吸衰竭、电解质紊乱、低蛋白血症、肺部感染、发热等致命体征呈进行性下降, 患者家属表示知情并理解疾病不良预后, 拒绝一切抢救措施。于 2024 年 6 月 20 日患者死亡。

3. 讨论

ICC 发病率在世界范围内呈上升趋势[5] [6]。亚洲人群胆管癌发病率明显高于欧美人群[7]。我国 ICC 的年龄标准化发病率从 1993~1997 年的 0.14/万人年升高至 2008~2012 年的 0.63/万人年, 平均每年升高 11.1% [8]。然而 ICC 的早期诊断非常困难, 许多患者在确诊时已经是晚期。影像学检查和肿瘤标志物检测在 ICC 的诊断中具有一定的价值, 但仍需多种检查手段综合应用以提高诊断的准确性[9]。

根治性肝切除术是目前最有效的治疗方法, 但有研究表明 ICC 患者获得根治性切除的概率不足 40%, 即使获得根治性切除的机会, 超过一半的患者在术后 2 年内复发, 术后 5 年总生存率为 20%~55% [10]。因此, 对于晚期 ICC 患者, 综合治疗策略显得尤为重要。研究指出, ICC 的诊断和治疗过程中多学科综合治疗(MDT)起到了重要作用, 特别是在肝切除术后的放化疗、免疫治疗及靶向治疗方面[11]。

对于肿瘤不可切除或手术风险高的患者, 新辅助治疗(如化疗、放疗)可以帮助缩小肿瘤, 实现肿瘤原发病灶的降期, 控制淋巴转移, 提高 R0 切除率, 从而降低复发风险、优化抗肿瘤治疗[9] [12]。一项超过 4000 例患者的队列研究表明, 新辅助联合手术治疗较直接手术使死亡风险降低了 23% [13]。在手术方面, 腹腔镜手术在早期 ICC 患者中表现出了良好的肿瘤学结局和术后恢复情况。有研究发现, 由于腹腔镜检查发现了 ICC 隐匿性转移病变, 排除了 25%~36% 的患者行不必要手术[14]。因此, 高危患者(如多发性病灶、可疑血管浸润或腹膜转移)建议使用腹腔镜检查, 可使患者获益。

本例患者在入院时已经有多处骨转移, 骨转移患者预后极差。研究发现, 初次就诊的肝癌骨转移发生率为 4.29%, 中位生存时间仅为 3 个月[15]。骨转移好发于躯干骨, 这是由于成人躯干骨含红髓, 在骨代谢过程中该处骨的细胞外基质可能促进肿瘤骨转移[16]。积极有效控制原发灶和转移灶可延长患者中位总体生存时间, 且早期外科手术切除肝内病灶可明显减轻肿瘤负荷[17]。本病例中, 患者先进行了椎体手术以缓解疼痛, 术后再进一步检查确诊为肝内胆管癌伴多处骨转移。由于已无法进行根治性肝内原发灶切除, 因此术后使用综合抗肿瘤治疗, 包括化疗、免疫联合靶向治疗、放疗, 尽可能控制病情。

ICC 常见的转移部位包括肝内、肺、骨, 其罕见转移部位仅在个案报道中发现有皮肤、脑转移[17]、骨骼肌转移[18]、结肠转移[19]、牙龈转移[20]等部位。在本病例中, 患者终末期的 CT 平扫(颈胸腹部)显示双下肺多发条索灶、局限性肺组织膨胀不全, 下叶范围增大, 以及双肺多发微小结节。这些特征与

肿瘤转移的特点相符,结合患者的病情,考虑为肺转移的可能性较大。因此,疑似肺转移的发现进一步凸显了 ICC 的高侵袭性和多样的转移路径。

此外,患者在终末期出现了罕见的扁桃体转移。喉镜检查发现舌根右侧和舌中后段有不规则突起,病理活检显示为低分化腺癌,结合临床病史诊断为转移性扁桃体癌。扁桃体癌主要为原发性,常来源于鳞状上皮,鳞状细胞癌常见,腺癌较少见,转移性扁桃体癌极为罕见。文献报道在 1547 例扁桃体肿瘤中,仅 12 例(0.8%)为转移癌[21],且目前尚无 ICC 转移至扁桃体的报道。肿瘤转移至扁桃体的机制尚不明确,可能包括:1) 血源性转移:从门静脉循环经肝或肺到体循环,再经心脏到达扁桃体,这是最可能的途径;2) 淋巴转移:肿瘤细胞通过胸导管或颈淋巴结逆行转移;3) 神经丛转移:肿瘤细胞通过椎静脉丛血流绕过肺部到达头颈部;4) 支气管镜检查时癌细胞直接种植;5) 胃内容物反流导致的直接种植[22] [23]。本例 ICC 转移至扁桃体的机制尚不完全明确,但基于患者病情和文献分析,最可能的转移途径为 ICC 细胞通过血液循环系统转移至扁桃体。由于 ICC 肝内原发病灶邻近门静脉系统,肿瘤细胞可能通过门静脉循环进入体循环,绕过肝肺屏障,最终到达扁桃体。

ICC 的综合治疗通常包括化疗、放疗和手术,但对于本例转移性扁桃体癌,现有的治疗手段均显不足且预后极差。有研究表明,在肺癌转移至扁桃体的病例中,姑息性放射治疗可减轻窒息风险,并提供持久缓解和改善生存率的潜在效益[24]。因此,放疗应被视为治疗转移性扁桃体癌的一种潜在有效方法。然而,由于本例患者已处于癌症广泛转移的晚期阶段,病情极为复杂,且身体状况已无法耐受放疗,最终决定终止治疗。

4. 总结

综上所述,多学科综合治疗在改善 ICC 患者预后和生存质量方面发挥了重要作用。本病例的治疗过程表明,即使在晚期阶段,综合治疗策略仍能在一定程度上延缓病情进展,改善患者生活质量。然而,由于 ICC 具有高度侵袭性和多样的转移途径,早期诊断和个体化治疗策略显得尤为重要。本病例提醒临床医生在评估可疑的扁桃体增大时,须警惕其可能是其他部位原发性恶性肿瘤的表现。对于 ICC 的诊断和管理,需考虑更广泛的转移可能性,应将口咽部检查纳入常规,加强病史询问,进行全面体格检查,以避免漏诊。

参考文献

- [1] Wang, H., Chen, J., Zhang, X., Sheng, X., Chang, X., Chen, J., *et al.* (2023) Expert Consensus on Pathological Diagnosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma (2022 Version). *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 1553-1564. <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00118>
- [2] Wang, D., He, S., Chu, L., Chao, Q., Zhang, Q. and Shu, H. (2019) A Metastatic Skull Tumor from Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Medicine*, **98**, e18291. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018291>
- [3] Jung, I., Yoon, S.M., Kwak, J., Park, J., Song, S.Y., Lee, S., *et al.* (2017) High-Dose Radiotherapy Is Associated with Better Local Control of Bone Metastasis from Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 15182-15192. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14858>
- [4] 李凡, 王晓临. 肝细胞肝癌骨转移的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5434-5440.
- [5] Saha, S.K., Zhu, A.X., Fuchs, C.S. and Brooks, G.A. (2016) Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *The Oncologist*, **21**, 594-599. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0446>
- [6] Valle, J.W., Borbath, I., Khan, S.A., Huguet, F., Gruenberger, T. and Arnold, D. (2016) Biliary Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **27**, v28-v37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>
- [7] Banalles, J.M., Cardinale, V., Carpino, G., Marziani, M., Andersen, J.B., Invernizzi, P., *et al.* (2016) Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives Consensus Statement from the European Network for the Study of

- Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 261-280. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>
- [8] Florio, A.A., Ferlay, J., Znaor, A., Ruggieri, D., Alvarez, C.S., Laversanne, M., *et al.* (2020) Global Trends in Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma Incidence from 1993 to 2012. *Cancer*, **126**, 2666-2678. <https://doi.org/10.1002/cncr.32803>
- [9] 丁向民, 蒋国庆, 金圣杰, 等. 肝内胆管细胞癌的诊断和手术治疗进展[J]. 国际外科学杂志, 2020, 47(6): 416-420.
- [10] 王祥安, 顾洪柱, 王亮. 术前血清 CA19-9 联合 CEA 在肝内胆管癌预后评价中的临床价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(6): 480-483.
- [11] 刘铮, 张飞鸿, 许正刚, 等. 肝内胆管细胞癌的多学科综合治疗进展[J]. 国际外科学杂志, 2020, 47(2): 122-126.
- [12] Medin, C.R. and Maithel, S.K. (2021) Neoadjuvant Therapy Trials in Biliary Tract Malignancies. *Journal of Surgical Oncology*, **125**, 84-88. <https://doi.org/10.1002/jso.26714>
- [13] Mason, M.C., Massarweh, N.N., Tzeng, C.D., Chiang, Y., Chun, Y.S., Aloia, T.A., *et al.* (2021) Time to Rethink Up-front Surgery for Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma? Implications from the Neoadjuvant Experience. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 6725-6735. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09536-w>
- [14] Martin, S.P., Drake, J., Wach, M.M., Ruff, S., Diggs, L.P., Wan, J.Y., *et al.* (2019) Laparoscopic Approach to Intrahepatic Cholangiocarcinoma Is Associated with an Exacerbation of Inadequate Nodal Staging. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 1851-1857. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07303-0>
- [15] Guo, X., Xu, Y., Wang, X., Lin, F., Wu, H., Duan, J., *et al.* (2019) Advanced Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastases: Prevalence, Associated Factors, and Survival Estimation. *Medical Science Monitor*, **25**, 1105-1112. <https://doi.org/10.12659/msm.913470>
- [16] 何健, 曾昭冲, 杨平. 肝细胞癌骨转移的临床特征及预后因素[J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(4): 338-343.
- [17] 段纪成, 姚文亿, 陈挺松, 等. 肝内胆管癌术后肺、皮肤、脑转移 1 例[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2023, 5(1): E01512.
- [18] 王盛, 陈信浩. 肝内胆管细胞癌术后 4 年下肢骨骼肌转移 1 例[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2024, 6(1): E0149.
- [19] 程申濠, 史红媛, 徐青, 等. 肝内胆管细胞癌结肠转移一例并文献复习[J]. 影像诊断与介入放射学, 2020, 29(3): 223-225.
- [20] 徐懿, 贺晓彤, 戴薇, 等. 肝内胆管细胞癌牙龈转移 1 例及文献回顾[J]. 口腔颌面外科杂志, 2020, 30(4): 260-263.
- [21] D'Antonio, C., Lombardini, A., Onesti, C.E., Falcone, R., Romiti, A., Lombardi, M., *et al.* (2016) A Rare Case of Palatin Tonsillar Metastasis from Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **5**, 709-711. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.11.07>
- [22] Zaubitzer, L., Rotter, N., Aderhold, C., Gaiser, T., Jungbauer, F., Kramer, B., *et al.* (2018) Metastasis of Pulmonary Adenocarcinoma to the Palatine Tonsil. *Molecular and Clinical Oncology*, **10**, 231-234. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1776>
- [23] Unsal, M., Kutlar, G., Sullu, Y. and Yurtlu, S. (2015) Tonsillar Metastasis of Small Cell Lung Carcinoma. *The Clinical Respiratory Journal*, **10**, 681-683. <https://doi.org/10.1111/crj.12275>
- [24] Valle, L., Thomas, J., Kim, C., Szabo, E., Brown, G.T., Citrin, D., *et al.* (2017) Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung Metastasizing to the Tonsil. *Molecular and Clinical Oncology*, **6**, 705-707. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1215>