



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(2):252-258.

· 文献综述 ·

胆囊神经内分泌癌的研究进展

陈永进¹, 黑旭飞¹, 马博², 陈俊宏¹, 龙霄吟¹, 周昊¹, 刘凯¹

(吉林大学第一医院 1. 肝胆胰外科 2. 肝胆胰内科, 吉林 长春 130021)

摘要

胆囊神经内分泌癌(GB-NEC)在临床上较为罕见,近年来,在GB-NEC的术前影像学诊断、生存预测以及治疗等方面研究已经取得了一些进展。在临床实践中,应考虑到不同患者病情的差异性和不同的治疗方案的疗效,以提供最佳的个体化治疗方案。笔者回顾近年来GB-NEC的临床及基础研究,结合国内外对GB-NEC的病例报道及其他相关文献,对GB-NEC的发病机制、病理学分型、诊断、治疗进展和预后进行综述。

关键词

胆囊肿瘤; 癌, 神经内分泌; 综述
中图分类号: R735.8

Research progress of gallbladder neuroendocrine carcinoma

CHEN Yongjin¹, HEI Xufei¹, MA Bo², CHEN Junhong¹, LONG Xiaoyin¹, ZHOU Hao¹, LIU Kai¹

(1. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2. Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract

Gallbladder neuroendocrine carcinoma (GB-NEC) is a rare clinical entity. In recent years, some advances have been made in terms of preoperative imaging diagnosis, survival prediction and treatment of GB-NEC. In clinical practice, the different patients' conditions and the efficacy of different treatment schemes should be taken into account to provide the most appropriate individualized treatment plan. Here, the authors review the clinical and basic research of GB-NEC in recent years, and summarize the pathogenesis, pathological classification, diagnosis, treatment progress and prognosis of GB-NEC based on the literature of case report of GB-NEC and other relevant data.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Carcinoma, Neuroendocrine; Review
CLC number: R735.8

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)是一组罕见的异质性肿瘤,起源于弥散性神经内分泌细胞,主要发生于胃肠道和呼吸道,分别占有NEN的66%和31%^[1]。2012年发病率约

为6.98/10万人^[2]。根据2019年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分类^[3],NEN被分为3大类:分化良好的神经内分泌肿瘤(neuroendocrine Tumors, NET)、分化不良的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinomas, NEC)和混合内分泌非内分泌肿瘤(mixed endocrine non-endocrine neoplasms, MiNEN)。原发性胆囊神经内分泌肿瘤(primary gallbladder neuroendocrine neoplasms, GB-

收稿日期: 2021-11-02; 修订日期: 2022-01-27。

作者简介: 陈永进, 吉林大学第一医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病的临床及基础方面的研究。

通信作者: 刘凯, Email: liuk@jlu.edu.cn

NEN) 仅占有所有 NEN 的 0.5%^[4]。胆囊神经内分泌癌 (gallbladder neuroendocrine carcinoma, GB-NEC) 在临床上极为罕见, 仅占胆囊所有恶性肿瘤的 2.1%^[5]。NEN 可分为功能性和非功能性。功能性 GB-NEC 能够分泌肽类物质, 从而引起特定的症状。然而, 与来自胃肠道或呼吸道的 NEN 不同, GB-NEC 大多没有症状^[6]。由于 GB-NEC 缺乏特殊的临床表现和典型的影像学特征, 在没有进行病理检查的情况下, 很难将 GB-NEC 与胆囊腺癌 (gallbladder adenocarcinoma, GB-ADC) 区分开来。GB-NEC 在初诊时通常已处于晚期, 预后较差^[7]。目前国内对 GB-NEC 的手术方式和治疗指南尚未达成共识。

1 流行病学

根据美国国家癌症研究所监测, 流行病学和最终结果 (the Surveillance, Epidemiology and End Result, SEER) 数据库显示, GB-NEN 的发病率低于 0.74/10 万^[5]。作为一种分化较差的 NENs, GB-NEC 只占有所有胃肠道 NEC 的 0.2%, 占有胆囊癌的 2.1%^[5]。在 Duffy 等^[8]研究中, 发现在纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, MSKCC) 治疗的 435 例胆囊癌患者中, 有 13 例是 GB-NEC。根据 Chen 等^[7]调查, GB-NEC 占胆囊癌的 2.2%。发现中老年女性患 GB-NEC 的风险较高。报告中 GB-NEC 患者的中位年龄为 61 岁, 男女比例为 1:4。在另一项对 8 例 GB-NEC 患者的研究中, 中位年龄为 60 岁, 男女比例为 1:3^[9]。Cen 等^[2]从 SEER 数据库中收集了 248 例 GB-NEN 的数据, 包括 169 例 GB-NEC, 大多数是女性 (70.4%), 白人 (75.7%), 已婚 (60.4%)。目前我国尚未建立有效的 GB-NENs 流行病学数据库, 因此我国缺乏权威的流行病学数据。

2 发病机制

胆囊组织中无神经内分泌细胞分布, GB-NEC 的发病机制尚不明确。有研究^[3]提出 GB-NEC 来源于胆囊上皮的肠道或胃部化生。在 Chen 等^[7]研究中, 10 例 GB-NEC 患者中有 8 例有胆囊炎病史。慢性胆囊炎被认为促使了胆囊上皮细胞向神经内分

泌细胞的变性^[4]。据报道, 11.7% 的胆石症患者出现了肠上皮化生, 其中 83.3% 的患者显示嗜铬素 A (chromogranin, CgA) 阳性, 这是一种神经内分泌细胞的特殊标志物^[10]。另一方面, 因为 GB-NEC 经常与腺癌并存, 一些研究者坚持认为 GB-NEC 是由腺癌转化而来^[11]。此外, 已经证明 NENs 和腺癌可以在胃肠道发生相互转化^[12]。还有部分研究^[4]认为, GB-NEC 来自于未分化的胆囊多潜能干细胞。目前关于 GB-NEC 的具体尚不清楚, 有待将来进一步深入研究。

3 病理学分型

2019 年, WHO 修订了消化系统肿瘤的分类系统^[3], 分化好的 NET 通常有多发内分泌瘤 I 型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)、死亡结构域相关蛋白 (death domain-associate protein, DAXX) 和 α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 连锁 (α thalassemia reverse tranase, ATRX) 基因的突变, 而 NEC 通常有 TP53 或 RB1 的突变^[3]。此外, 在新的分类系统中, MANEC 被归入 MiNEN。这一变化表明并非所有的 MiNEN 都是高级别恶性肿瘤, 它们中的一个或多个组成部分可能属于分化良好的 NENs 类别。此外, MiNEN 的非神经内分泌成分不一定是腺癌, 也可能是鳞状细胞癌。目前 WHO 的分类包括三个等级 (G1、G2 和 G3) 的 NET (表 1)。NEC 被分为小细胞神经内分泌癌 (small-cell neuroendocrine carcinoma, SCNEC) 和大细胞型神经内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)。SCNEC 和 LCNEC 均为低分化肿瘤, 恶性程度较高, 侵袭性较强。

表 1 2019 年 WHO 对消化系统神经内分泌肿瘤的分类标准
Table 1 2019 WHO classification of tumors of the digestive system

分级	分化	核分裂率 (核分裂数/2 mm ²)	Ki-67 指数
NET G1	高分化	<2	<3%
NET G2	高分化	2~20	3%~20%
NET G3	高分化	>20	>20%
SCNEC	低分化	>20	>20%
LCNEC	低分化	>20	>20%
MiNEN	高或低分化	不一定	不一定

4 诊断

4.1 临床表现

根据癌细胞分泌的物质是否引起典型的临床症状，GB-NEC可分为功能性和非功能性。功能性GB-NEC可分泌肽类物质或5-羟色胺、组胺等胺类物质，引起特定症状，包括腹泻、潮红、水肿和喘息等。Jin等^[13]报道了1例65岁的GB-NEC患者出现皮肤潮红2个月，潮红的皮肤病理标本显示，在真皮层的胶原纤维束之间有黏液蛋白沉积。然而，出现类癌综合征罕见。我们回顾了以前的研究^[14]，发现由于肝脏的首过效应，只有一小部分病例报告有分泌症状。部分患者会出现腹胀、潮红和腹泻，而没有水肿的报道，主诉主要是右上腹不适，包括疼痛、触痛和胀痛^[9]。此外，一些患者还表现出食欲下降、黄疸和体质量下降^[6]。然而，这些非特异性的GB-NEC症状对于GB-ADC的鉴别诊断没有价值^[7]。

4.2 影像学及实验室检查

随着影像学技术的发展，包括结合CT、MRI、PET/CT或PET/MRI等在内的影像学检查揭示了典型的影像学特征，这有助于将GB-NEC与其他胆囊疾病相鉴别。Kim等^[15]回顾性地分析了GB-NEN与GB-ADC增强CT的区别，GB-NEN（94.7%，18/19）比GB-ADC（10.6%，2/19）（ $P<0.0001$ ）更能观察到明确的边界。Bae等^[16]报告，在MRI检查中，GB-NEN比GB-ADC有更清晰的边缘，黏膜面可存在部分或连续的黏膜线。而GB-ADC黏膜线中断，不连续，显示不清。在胃肠道NENs的研究中也报道了类似的描述^[17]。研究人员^[15-16]认为，NENs大多起源于固有层或黏膜下层的深部，因此表面黏膜上皮保持部分完整并呈线性增强。此外，GB-NEN的转移性淋巴结比腺癌的较大^[18]。据报道^[19]，PET/CT或PET/MRI有助于识别NENs有无远处转移。Kamikihara等^[20]报道了1例术前使用生长抑素受体显像（somatostatin receptor scintigraphy, SRS）诊断为GB-NEC的病例。以上这些术前影像学检查能够显示病变的位置、可疑转移部位和转移性淋巴结，对于确定大小肿瘤-淋巴结-远处转移（TNM）分期和治疗策略很有价值。此外，一些典型的影像学特征有助于GB-NENs与其他胆囊疾病鉴别。

目前还没有文献报道对GB-NEC的诊断具有特异性的肿瘤标志物。在Kamboj等^[21]研究中，癌胚

抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9）的阳性率为57.1%，其次是癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）的25.0%。Chen等^[7]研究表明，CEA、CA19-9和癌胚抗原125（carbohydrate antigen 125, CA-125）的阳性率分别为57.1%、25.0%和12.5%。

4.3 免疫组化

确诊GB-NEC的金标准为病理免疫组化，包括CgA、突触素（synaptophysin, Syn）、神经特异性烯醇化酶（neuron specific enolase, NSE）、上皮膜抗原（epithelial membrane antigen, EMA）和细胞因子（cytokines, CK）^[22]。CgA和Syn被认为是特定的生物标志物。此外，血浆中的CgA被认为与肿瘤负担有关，因此它可被用于肿瘤疗效监测和肿瘤复发的检测^[23]。Chen等^[7]报告中，CgA和Syn的阳性率分别为100%和88.9%。在另一项研究^[24]中，CgA和NSE的阳性率分别为91.9%和84.8%。Monier等^[25]提出，尿液中的5-羟基吲哚乙酸（5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA）对诊断GB-NEC有价值，然而，5-HIAA的阳性率并不高，因为大多数GB-NEC是无功能的，大多数患者的5-HIAA分泌不足或没有分泌。

5 治疗进展

5.1 手术治疗

对于GB-NEC的治疗，外科手术仍然是首选和主要的治疗方法，包括简单的胆囊切除术、姑息性胆囊切除术、根治性胆囊切除术等^[26]。在临床实践中，GB-ADC的治疗适用于GB-NEC。根治性手术切除被认为是相对最佳的治疗方法^[27]。然而，目前还没有关于GB-NEC的发病机制、治疗方式和预后的高质量研究。接受手术切除患者生存期比没有手术的患者更长^[2]。对于原位GB-NEN和TNM分期为T1N0M0的患者，可以行单纯胆囊切除术^[4]。对于较晚期但没有发生远处转移的GB-NEC患者，根治性切除（包括胆囊切除、局部肝脏切除和区域淋巴结清扫）对延长患者生存期是有益的。与其他治疗方式相比，根治性胆囊切除可以延长GB-NEC患者的生存时间^[27]。对于有远处转移的患者，手术的价值仍有争议。姑息性胆囊切除术可以减轻肿瘤负担，有利于进一步实施术后治疗并可能改善患者生活质量^[28]。近年来随着微创技术的发展，腹腔镜下的GB-NEC根治性切除术逐渐增多。

但腹腔镜下的GB-NEC根治性切除术的疗效目前仅见于个案报道,未来仍需更大样本研究。GB-NEC较容易发生淋巴结转移^[20]。此外,Chen等^[7]研究报道,GB-NEC的N2淋巴转移率高于腺癌(70.0% vs. 34.0%, $P < 0.05$),早期可发生淋巴结转移。但由于缺乏大样本量的、前瞻性的、随机的临床试验数据,淋巴结清扫术对GB-NEC患者潜在生存益处仍有争议。但对于胆囊癌患者来说,切除6枚及6枚以上淋巴结与改善生存率有关,有N2淋巴转移的患者并不能从根治性切除中获益^[29-30]。考虑到GB-NEC的高N2淋巴转移率,N2级淋巴结活检可能有助于改善预后,并可用于改善手术方法^[31]。此外,还需要进一步研究来证实不同区域淋巴结数量的淋巴结切除术对GB-NEC患者有无生存益处。

5.2 化疗及免疫治疗

由于GB-NEC恶性度高,病情进展迅速,许多患者在初诊时已处于晚期,失去了根治性手术的机会。化疗对这类患者至关重要。以铂类为基础的化疗方案被用于治疗GB-NEC,并取得了良好的疗效^[32]。在Kanetkar等^[33]研究中,6例局部晚期GB-NEC患者接受了3个周期的卡铂联合依托泊苷的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT),随后肿瘤体积缩小。更重要的是6例患者中有5例在NACT后行根治性胆囊切除术,并且切缘阴性。据Chen等^[7]报道,与仅行手术切除的患者相比,术后接受化疗和放疗的患者预后更好,仅行手术切除中位生存时间为3个月,而术后继续行放化疗的中位生存期为12.7个月。治疗难治性小细胞肺癌的程序性死亡1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂纳武单抗和治疗转移性默克尔细胞癌的程序性死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PDL1)抑制剂阿维单抗是美国食品和药物管理局(Food and Drugs Administration, FDA)批准的免疫检查点抑制剂,适用于高度恶性的NEC。然而,关于免疫检查点抑制剂在GB-NEC中的应用的报告很少。Chorath等^[34]报告了1例52岁的转移性GB-NEC女性患者,她对卡铂、依托泊苷、尼沃鲁单抗和伊匹单抗有持久的反应,这强烈表明在标准的铂类化疗中加入检查点抑制剂可能是治疗转移性GB-NEC的一种有效选择。

5.3 靶向治疗

酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼和雷帕霉素抑制剂依维莫司这两种靶向药物已被证明可延长晚期

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, PNE)患者的无进展生存期^[35]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体在NEN中高度表达,VEGF介导的血管生成在NET的发病机制、进展、转移和复发中起着重要作用^[36]。Wang等^[37]报道,舒尼替尼对PNE患者有益,客观应答率为5.0%,疾病稳定率为81.7%。在Lee等^[38]研究中,16例晚期PNE患者接受了舒尼替尼治疗,显示出明显的临床效益,客观应答率和临床获益率分别为44.0%和69.0%。此外,还发现PI3K/Akt/mTOR信号通路在NEN的发病机制和疾病进展中发挥着重要作用^[39-41]。Pusceddu等^[42]报道,依维莫司是PI3K/Akt/mTOR信号通路的直接抑制剂,对分化良好的NEN有明显疗效。该药显示出可接受的耐受性,大多数不良事件是轻度或中度的。然而,有必要进行更多研究以进一步确认舒尼替尼和依维莫司对GB-NEC的治疗价值。

5.4 生长抑素类似物治疗

由于NEN的肿瘤细胞独特的内分泌生物学行为,目前对NEN的生长抑素类似物治疗正在进行深入研究。生长抑素类似物包括奥曲肽、兰诺肽等,对肿瘤细胞的增殖有抑制作用^[43]。一些研究表明,奥曲肽可以抑制肿瘤的发展,改善患者的症状和预后^[44]。对于生长抑素受体表达阳性的患者,可以用生长抑素类似物,特别是长效制剂,作为一种新的辅助治疗手段。

6 预后

GB-NEC具有高度恶性和侵袭性,而且进展迅速,预后不良。即使对于早期的患者,也常发生全身转移。大多数患者在治疗时就有转移,最常发生淋巴转移,其次是肝脏转移^[21]。与GB-ADC相比,GB-NEC的预后相对较差。13例GB-NEC患者的中位生存时间为9.8个月,而胆囊癌患者的中位生存时间为10.3个月^[8]。然而,Yun等^[45]的研究结果显示,GB-NEC的总体5年生存率高于GB-ADC,怀疑两组之间的混杂因素可能会影响结果。Yan等^[6]使用倾向性评分匹配来减少两组之间混杂因素的影响,结果仍然显示GB-NEC的预后比GB-ADC差。对于影响GB-NEC预后的危险因素研究,Cen等^[2]的研究结果显示,年龄大、肿瘤大(>5 cm)、未婚、

远期SEER分期是减少总生存时间和癌症特异性生存时间重要的独立预测因素。另外有研究^[46]报告切缘阳性和大细胞类型与术后不良生存率独立相关。但对于GB-NEC的预后分析,目前的研究有局限性。首先,关于GB-NEC的研究很少,而且这些研究的样本量也很小。本文所包括的不同研究中患者的基本特征(如种族、性别、年龄、疾病分期、治疗方法等)是不同的。其次,本文只进行了回顾性的描述分析,结论的普遍性需要有更大样本的前瞻性研究来证明。

7 总结与展望

GB-NEC是临床上一种罕见的高度恶性疾病,在中老年女性患者中的发病率相对较高。结合使用对比剂增强CT、MRI、SRS、PET/CT或PET/MRI以及这些影像检查所显示的典型影像,对术前诊断有所帮助。GB-NEC的确诊仍然有赖于病理免疫组化检查。外科手术切除仍然是GB-NEC的首选治疗方式,并能提高生存率。还需要更多研究来进一步证实不同区域淋巴结数量的淋巴结切除术对GB-NEC患者的生存益处。以铂类为基础的术后辅助化疗可能有助于改善晚期患者的预后。另外,包括免疫治疗、靶向治疗或生长抑素类似物等其他治疗方法的疗效仍需要进一步研究。GB-NEC的预后较差,甚至比GB-ADC的预后更差。年龄、肿瘤切缘、肿瘤大小、婚姻状况、组织病理学亚型和SEER分期可能是GB-NEC患者生存的独立预测因素。未来需要有更大样本量的前瞻性研究来证明我们结论的普遍性。在临床实践中,应考虑到不同患者病情的差异性和不同的治疗方案的疗效,以提供最佳的个体化治疗方案。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1):1-12. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282f1c595.
- [2] Cen D, Liu H, Wan Z, et al. Clinicopathological features and survival for gallbladder NEN: a population-based study[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(9):1273-1281. doi: 10.1530/EC-19-0124.
- [3] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra L D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975.
- [4] Eltawil KM, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumors of the gallbladder: an evaluation and reassessment of management strategy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(10): 687-695. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d7a6d4.
- [5] 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. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [6] Yan S, Wang Y, Chen X, et al. Clinical Analysis of 15 Cases of Gallbladder Neuroendocrine Carcinoma and Comparison with Gallbladder Adenocarcinoma Using a Propensity Score Matching[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 1437-1446. doi: 10.2147/CMAR.S227501.
- [7] Chen C, Wang L, Liu X, et al. Gallbladder neuroendocrine carcinoma: report of 10 cases and comparison of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7):8218-8226.
- [8] 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. doi: 10.1002/jso.21141.
- [9] Liu W, Chen W, Chen J, et al. Neuroendocrine carcinoma of gallbladder: a case series and literature review[J]. *Eur J Med Res*, 2019, 24(1):8. doi: 10.1186/s40001-019-0363-z.
- [10] Sakamoto H, Mutoh H, Ido K, et al. A close relationship between intestinal metaplasia and Cdx2 expression in human gallbladders with cholelithiasis[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(1): 66-71. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.010.
- [11] Shimizu T, Tajiri T, Akimaru K, et al. Combined neuroendocrine cell carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder: report of a case[J]. *J Nippon Med Sch*, 2006, 73(2): 101-105. doi: 10.1272/jnms.73.101.
- [12] Vortmeyer AO, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(19): 1448-1453. doi: 10.1093/jnci/89.19.1448.
- [13] Jin M, Zhou B, Jiang XL, et al. Flushing as atypical initial presentation of functional gallbladder neuroendocrine carcinoma: A case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(6): 686-695. doi: 10.3748/wjg.v26.i6.686.
- [14] Siddamreddy S, Meegada S, Syed A, et al. Gallbladder Neuroendocrine Carcinoma: A Rare Endocrine Tumor [J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7487. doi:10.7759/cureus.7487.

- [15] Kim TH, Kim SH, Lee KB, et al. Outcome and CT differentiation of gallbladder neuroendocrine tumours from adenocarcinomas[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(2): 507-517. doi: [10.1007/s00330-016-4394-3](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4394-3).
- [16] Bae JS, Kim SH, Yoo J, et al. Differential and prognostic MRI features of gallbladder neuroendocrine tumors and adenocarcinomas[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(5): 2890-2901. doi: [10.1007/s00330-019-06588-9](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06588-9).
- [17] Chang S, Choi D, Lee SJ, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features[J]. *Radiographics*, 2007, 27(6): 1667-1679. doi: [10.1148/rgr.276075001](https://doi.org/10.1148/rgr.276075001).
- [18] Faraoun SA, Guerrache Y, Dautry R, et al. Computed Tomographic Features of Primary Small Cell Neuroendocrine Tumors of the Gallbladder[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(5):707-713. doi: [10.1097/RCT.0000000000000753](https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000753).
- [19] Neupert G, Appel P, Braun S, et al. Heterotopic pancreas in the gallbladder. Diagnosis, therapy, and course of a rare developmental anomaly of the pancreas[J]. *Chirurg*, 2007, 78(3): 261-264. doi: [10.1007/s00104-006-1203-6](https://doi.org/10.1007/s00104-006-1203-6).
- [20] Kamikihara Y, Tanoue S, Kawahira M, et al. A case of gallbladder neuroendocrine carcinoma diagnosed preoperatively using somatostatin receptor scintigraphy[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1):247-254. doi: [10.3892/ol.2019.11101](https://doi.org/10.3892/ol.2019.11101).
- [21] Kamboj M, Gandhi JS, Gupta G, et al. Neuroendocrine Carcinoma of Gall Bladder: A Series of 19 Cases with Review of Literature[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(4):356-364. doi: [10.1007/s12029-015-9745-9](https://doi.org/10.1007/s12029-015-9745-9).
- [22] 王统华,周喜汉,蒋旗. 胆囊神经内分泌癌的临床诊治特点及预后分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(9): 1292-1294. doi: [10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.048).
Wang TH, Zhou XH, Jiang Q. Clinical diagnosis, treatment and prognosis of gallbladder neuroendocrine carcinoma[J]. *Chongqing Medicine*, 2018, 47(9): 1292-1294. doi: [10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.048).
- [23] Janson ET, Sørbye H, Welin S, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(6): 740-756. doi: [10.3109/0284186X.2010.492791](https://doi.org/10.3109/0284186X.2010.492791).
- [24] Soga J. Careinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases[J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2003, 22(4): 517-530.
- [25] Monier A, Saloum N, Szmigieciński W, et al. Neuroendocrine tumor of the gallbladder[J]. *Pol J Radiol*, 2015, 80: 228-231. doi: [10.12659/PJR.893705](https://doi.org/10.12659/PJR.893705).
- [26] 叶菲菲,马志刚,赵梅芬. 胆囊神经内分泌癌合并胆囊结石1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(3): 526-527. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.028).
Ye FF, Ma ZG, Zhao MF. Combined neuroendocrine carcinoma and stones of the gallbladder: a case report[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(3): 526-527. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.028).
- [27] You YH, Choi DW, Heo JS, et al. Can surgical treatment be justified for neuroendocrine carcinoma of the gallbladder? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(11): e14886. doi: [10.1097/MD.00000000000014886](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014886).
- [28] 孙勇伟,刘德军. 胆囊神经内分泌癌[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(3):265-267.
Sun YW, Liu DJ. Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2011, 31(3):265-267.
- [29] Sahara K, Tsilimigras DI, Maitel SK, et al. Survival benefit of lymphadenectomy for gallbladder cancer based on the therapeutic index: An analysis of the US extrahepatic biliary malignancy consortium[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(3):503-510. doi: [10.1002/jso.25825](https://doi.org/10.1002/jso.25825).
- [30] Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8): 681-690. doi: [10.1111/hpb.12444](https://doi.org/10.1111/hpb.12444).
- [31] Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(4):418-422. doi: [10.1046/j.1365-2168.2000.01384.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01384.x).
- [32] Adachi T, Haraguchi M, Irie J, et al. Gallbladder small cell carcinoma: a case report and literature review[J]. *Surg Case Rep*, 2016, 2(1): 71. doi: [10.1186/s40792-016-0200-3](https://doi.org/10.1186/s40792-016-0200-3).
- [33] Kanetkar AV, Patkar S, Khobragade KH, et al. Neuroendocrine Carcinoma of Gallbladder: A Step Beyond Palliative Therapy, Experience of 25 Cases[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(2):298-303. doi: [10.1007/s12029-018-0070-y](https://doi.org/10.1007/s12029-018-0070-y).
- [34] Chorath J, Placencio-Hickok VR, Guan M, et al. Durable Response to Carboplatin, Etoposide, Nivolumab, and Ipilimumab in Metastatic High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Gallbladder[J]. *Pancreas*, 2020, 49(2): e19-20. doi: [10.1097/MPA.0000000000001480](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001480).
- [35] Martins D, Spada F, Lambrescu I, et al. Predictive Markers of Response to Everolimus and Sunitinib in Neuroendocrine Tumors[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(5): 611-622. doi: [10.1007/s11523-017-0506-5](https://doi.org/10.1007/s11523-017-0506-5).
- [36] Scoazec JY. Angiogenesis in Neuroendocrine Tumors: Therapeutic Applications[J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 97(1): 45-56. doi: [10.1159/000338371](https://doi.org/10.1159/000338371).
- [37] Wang YH, Jin KZ, Tan HY, et al. Sunitinib is effective and tolerable in Chinese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter retrospective study in China[J]. *Cancer*

- Chemoth Pharm, 2017, 80(3):507-516. doi: [10.1007/s00280-017-3367-9](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3367-9).
- [38] Lee L, Ito T, Igarashi H, et al. Dose and schedule modification are required for long-term continuation of sunitinib in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(1):163-169. doi: [10.1007/s00280-017-3482-7](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3482-7).
- [39] Manfredi GI, Dictore A, Gaudenzi G, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling in medullary thyroid cancer: a promising molecular target for cancer therapy[J]. Endocrine, 2015, 48(2): 363-370. doi: [10.1007/s12020-014-0380-1](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0380-1).
- [40] Pusceddu S, De Braud F, Lo Russo G, et al. How do the results of the RADIANT trials impact on the management of NET patients? A systematic review of published studies[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44841-44847. doi: [10.18632/oncotarget.8601](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8601).
- [41] Procopio G, Pusceddu S, Buzzoni R. Sunitinib and everolimus in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Tumori, 2012, 98(3):394. doi: [10.1700/1125.12411](https://doi.org/10.1700/1125.12411).
- [42] Pusceddu S, Verzoni E, Prinzi N, et al. Everolimus treatment for neuroendocrine tumors: latest results and clinical potential[J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(3): 183-188. doi: [10.1177/1758834016683905](https://doi.org/10.1177/1758834016683905).
- [43] Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 5):v223-227. doi: [10.1093/annonc/mdq192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq192).
- [44] Igaz P. Efficacy of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours based on the results of recent clinical trials[J]. Orv Hetil, 2014, 155(48): 1908-1912. doi: [10.1556/OH.2014.30048](https://doi.org/10.1556/OH.2014.30048).
- [45] Yun SP, Shin N, Seo HI. Clinical outcomes of small cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(1): 269-275. doi: [10.3748/wjg.v21.i1.269](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.269).
- [46] Ayabe RI, Wach M, Ruff S, et al. Primary Gallbladder Neuroendocrine Tumors: Insights into a Rare Histology Using a Large National Database[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(11):3577-3585. doi: [10.1245/s10434-019-07440-6](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07440-6).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 陈永进, 黑旭飞, 马博, 等. 胆囊神经内分泌癌的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(2):252-258. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014)

Cite this article as: Chen YJ, Hei XF, Ma B, et al. Research progress of gallbladder neuroendocrine carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(2):252-258. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014)

本刊2022年各期重点内容安排

本刊2022年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|--------------|------|-----------------|
| 第1期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 | 第7期 | 肝脏外科临床与实验研究 |
| 第2期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第8期 | 胆道外科临床与实验研究 |
| 第3期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 | 第9期 | 胰腺外科临床与实验研究 |
| 第4期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第10期 | 胃肠外科临床与实验研究 |
| 第5期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 | 第11期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 |
| 第6期 | 主动脉疾病基础与临床研究 | 第12期 | 血管外科临床与实验研究 |

中国普通外科杂志编辑部