

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 7 月 28 日 第 30 卷 第 14 期 (Volume 30 Number 14)



14/2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 605 Barrett食管危险因素的研究进展
马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺
- 614 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略
盛霞, 秦建民

基础研究

- 623 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型
王海明, 何基安, 王建华
- 631 松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤
宁易平, 牟莉, 李柯
- 639 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响
李莹, 桑怡, 吴微华

临床研究

- 647 超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析
唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽

消 息

- 622 《世界华人消化杂志》栏目设置
630 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
638 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王凯峰, 医学博士, 主任医师(内聘). 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科医师、上海仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任、宁波市杭州湾医院肿瘤防治中心执行主任、上海交通大学医学院教学督导. 先后主持并作为骨干参加国家自然科学基金(重点项目)、省级自然科学基金、浙江大学青年教师基金、省级教育厅研究项目、省级卫生科技发展项目等相关项目10项. 擅长恶性肿瘤的微创治疗如射频消融和纳米刀等相关治疗、肿瘤姑息治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤、呼吸道肿瘤综合治疗方面有深入研究及诊治经验, 在肿瘤营养支持、癌痛治疗等方面也有较高造诣并开展了一系列临床研究, 取得了显著成果.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 605 Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances
Ma SZ, Chen HX, Liang ZD, Qi XS
- 614 Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

- 623 Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs
Wang HM, He JA, Wang JH
- 631 Echinacoside alleviates pancreatic injury via exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis
Ning YP, Mou L, Li K
- 639 Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253
Li Y, Sang Y, Wu WH

CLINICAL RESEARCH

- 647 Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions
Tang XP, Chen JF, Liu AQ, Shen YH, Huang YL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 14 July 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai-Feng Wang, Chief Physician, M.D., Department of Oncology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Affiliated Renji Hospital, No. 160 of Pujian Road, Pudong New Area, Shanghai 200000, China. wangkf2000@zju.edu.cn

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略

盛霞, 秦建民

盛霞, 复旦大学附属闵行医院病理科 上海市 201100

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

基金项目: 上海市闵行区医学特色专科项目, No. 2020MWFC03.

作者贡献分布: 本文由盛霞和秦建民完成; 秦建民修改润色。

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2022-05-05

修回日期: 2022-05-24

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma

Xia Sheng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Department of Pathology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Supported by: Medical Special Project of Minhang District of Shanghai, No. 2020MWFC03.

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin68@hotmail.com

Received: 2022-05-05

Revised: 2022-05-24

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma (SiCCA) is a malignant tumor composed of mixed epithelial cells and mesenchymal cells derived from malignant bile duct cells. SiCCA has a low incidence and has no specific clinical manifestations and serological and imaging examinations. The diagnosis of SiCCA relies on histopathology and immunohistochemistry. The very high malignancy of SiCCA makes it prone to liver and other organ metastases. SiCCA has a poor prognosis because it has a low surgical resection rate, is easy to relapse shortly after surgery, and has no effective prevention and treatment measures. Comprehensive analysis integrating imaging, serum tumor markers, and histopathological examination technology is an important measure to improve the diagnosis of SiCCA and reduce the misdiagnosis rate. Early diagnosis, surgical treatment, and comprehensive postoperative treatment based on chemotherapy are the keys to improving the survival and prognosis of patients with SiCCA.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment; Strategy

Citation: Sheng X, Qin JM. Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 614-622

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/614.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.614>

摘要

肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)是一种由混杂的恶性胆管细胞来源的上皮细胞和间充质细胞组成的恶性肿

瘤, 发病率低, 临床表现、血清学和影像学检查无特异性, 确诊依靠组织病理和免疫组化。SiCCA恶性程度高, 极易发生肝内或其它脏器转移, 易侵犯临近脏器, 手术切除率低, 且术后短期内易复发, 尚无有效防治措施, 预后差。利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 是提高SiCCA诊断, 降低误诊率的重要措施, 早期诊断, 手术治疗和以化疗为主的术后综合治疗, 是提高SiCCA患者生存期, 改善患者预后的关键。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肉瘤样肝内胆管细胞癌; 诊断; 治疗; 策略

核心提要: 肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)发病率低, 恶性程度高, 手术切除率低, 预后差; 利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 提高SiCCA早期诊断, 手术治疗和以化疗为主的术后综合治疗, 是提高SiCCA患者生存期, 改善患者预后的关键。

文献来源: 盛霞, 秦建民. 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 614-622

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/614.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.614>

0 引言

肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)是一种由混杂的恶性胆管细胞来源的上皮细胞和间充质细胞组成的恶性肿瘤, 肉瘤样成分来源于普通肝内胆管癌细胞间变性脱分化, 导致癌细胞发生纺锤形改变, SiCCA的梭形细胞成分不是真正的肉瘤, 而是肝内胆管癌细胞的肉瘤样改变, 3.9%-9.4%肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和4.5%肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)存在肉瘤样转化, 胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma, CCC)中肉瘤样变发生率为5%^[1,2]。SiCCA临床表现以发热、腹痛为主, 既往有慢性病毒性肝炎(乙肝或丙肝)、肝硬化、胆囊切除病史高于CCC, SiCCA和iCCA临床表现、血清学或影像学检查无明显差异, 只有通过免疫组化染色的组织病理学检查才能准确诊断, 早期诊断困难, 恶性程度极高, 大多数SiCCA确诊时肿瘤已发生肝内扩散, 侵犯邻近器官或转移至远处器官, 手术切除率低, 术后肿瘤复发和转移率高, 患者预后较CCC更差^[3-5]。由于SiCCA发病率低, 临床表现、血清学和影像学检查无特异性, 最终确诊只能通过病理和免疫组化分析, 因此只有早期诊断、手术治疗、术后以化疗为主的综合治

疗, 才能提高SiCCA患者长期生存, 为提高临床医师对SiCCA的认识, 减少漏误诊, 结合相关文献, 探讨SiCCA的临床诊断与治疗策略。

1 临床特点

SiCCA患者年龄37岁-87岁(中位年龄61.5岁), 男性69.6%, 女性30.4%, 肿瘤平均大小8.0 cm (2 cm -22 cm), 肝左叶肿瘤占61.9%, 右叶占33.3%, 肝门占4.8%, 单个肿瘤为78.3%, 多发肿瘤为21.7%; 腹痛、黄疸和发热是SiCCA患者最常见的临床症状, 71.4%有腹痛, 57.1%存在体重减轻, 30.8%出现黄疸, 15.4%伴有发热, 14.3%出现背痛, 28.6%患者腹部触及肿块^[6,7]。SiCCA患者38.5%伴有肝内胆管结石, 14.8%患者丙型肝炎抗体阳性和7.4%患者乙型肝炎表面抗原阳性, 3.7%存在肝硬化, 伴有慢性病毒性肝炎(乙肝或丙肝)或肝硬化、胆囊切除病史的SiCCA患者高于CCC患者^[8]。肝内胆管结石和反复胆管感染是具有肉瘤样和巨细胞瘤样特征的肝内胆管细胞癌发生的重要危险因素^[9]。与iCCA相比, SiCCA临床表现、血肿瘤标志物或影像学检查结果无特异性, 准确诊断只有通过免疫组化染色的组织病理学, SiCCA早期诊断困难, 具有侵袭性, 易侵犯邻近脏器和发生转移^[3]。SiCCA患者中位总生存期(overall survival, OS)显著低于非肉瘤样肝内胆管细胞癌患者(11.9 mo vs 18.8 mo, $P<0.01$), SiCCA患者1、3、5年OS分别为47.5%、5%、2.5%, 1、3、5年无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为20%、2.5%和2.5%, 显著低于非肉瘤样肝内胆管细胞癌患者1、3、5年OS(66.9%、23.75%、10%)和PFS(49.4%、19.4%、7.5%, $P<0.01$)^[5]。SiCCA恶性程度高于iCCA, 预后更差, 早期诊断和手术治疗是改善SiCCA患者预后的关键。

2 病机

肝内胆管癌细胞的肉瘤样改变是上皮来源的原发癌细胞肉瘤样反分化或去分化结果, 与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)或化生转化密切相关, EMT是上皮表型通过生化改变转化为间质表型的生物学过程, 是肉瘤样改变的重要机制, 包括癌细胞迁移能力增强、侵袭性增强、对凋亡的抗性增强、细胞外基质成分的生成增加^[10]。另外肝内胆管细胞癌组织中多能干细胞向不同方向癌或肉瘤的双相分化, 从癌细胞中获得具有多能分化潜能的肉瘤样再分化癌细胞, 与SiCCA发生密切相关^[4]。Seol等^[11]利用DNA芯片技术研究发现胆管癌肉瘤转分化相关的表达基因, 包括HOXA9、MUC13和甲基化沉默基因(如LDHB、BNIP3、UCHL1和NPTX2), 在具有典型肉瘤表型的胆

管癌细胞株SCK中表达升高,提示具有肉瘤样改变的胆管癌细胞具有高度侵袭性,DNA去甲基化不仅参与了胆管癌肉瘤样脱分化进程,而且参与肿瘤侵袭转移。肉瘤样胆管癌细胞SCK存在p53基因的缺失突变,*Fas/FasL*、*EGFR* mRNA表达水平降低,*PRSS4*基因的表达下降幅度最大(-22.2倍),细胞骨架结构基因包括*KRT18*、*EPB72*、*MPZL1*、*KRT7*、*KRT14*、*PLEK2*、*KRT8*、*KRT15*、*KRT19*、*LAD1*和*VIL2*表达下降,而间质细胞标志物vimentin表达增加,编码粘附分子的基因包括*LGAL1*、*PRG1*、*BYSL*、*ARHE*、*LAMBI*、*VEGF*和*LGAL3*表达上调,与细胞生长调节相关的基因(如*IGFBP3*、*CSF-1*、*TGFBI*)表达增加,这些基因均参与了胆管癌细胞的肉瘤样改变或肿瘤进展。*LGALS1*、*TGFBI*、*CES1*、*LDHB*、*UCHL1*、*ASPH*和*VDAC1* mRNA在肉瘤样胆管癌细胞SCK中优先表达,*VIL2*、*CCND2*、*S100P*、*CALB1*、*MAL2*、*GPX2*和*ANXA8* mRNA在普通胆管癌细胞中过表达,而在肉瘤样胆管癌细胞SCK中表达较弱,其中*VIL2*和*ANXA8* mRNA表达随胆管癌细胞分化异常程度的降低而降低。*LDHB*、*UCHL1*、*S100P*、*GPX1*分别在分化良好、中等、差、肉瘤的胆管癌组织中表达,其中*LDHB*和*UCHL1*表达随肿瘤分化异常程度的增加而增加,而*S100P*和*GPX1*则随肿瘤分化异常程度的降低而降低,提示胆管癌细胞中这些基因表达异常参与了胆管癌细胞异常分化导致肉瘤样变^[12]。Nakajima等^[2]研究发现胆管癌中肉瘤样改变的发生率约为5%,肿瘤组织中与EMT相关的蛋白Vimentin和*TWIST1*表达上调,甲基化沉默蛋白*LDHB*、*BNIP3*、*UCHL1*和*NPTX2*在胆管癌肉瘤样转分化过程中表达恢复。与普通胆管癌细胞相比,*GSTT1*、*TACSTD*、*BST2*、*RAB25*和*MAL2*基因在肉瘤样胆管癌细胞SCK中表达下调,与肿瘤进展和转移相关的基因(*HOXA9*、*MUC13*、*GAGE*和*CT45*)表达上调^[13-16]。甲基化沉默基因包括*LDHB*、*Bnip3*、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)和*UCHL1*仅在肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达,Vimentin和*TWIST1*表达随肿瘤去分化而增加,由于*LDHB*、*BNIP3*和*UCHL1*是肿瘤甲基化沉默基因,表明DNA去甲基化参与了胆管癌细胞去分化^[17-19]。HO-1仅在肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达,*TWIST1*在SCK细胞中过表达,LCN2仅在SCK细胞中表达下调,EFNA1表达随着肿瘤去分化而降低,表明这些蛋白表达变化参与胆管癌细胞分化和细胞间质转化,参与癌细胞肉瘤样变^[20,21]。Lee等^[22]研究发现肉瘤样胆管癌细胞SCK很少表达膜联蛋白A8(Annexin8, ANXA8)和局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)蛋白,随着F-肌动蛋白的交互增加和肌动蛋白应力纤维的形成,出现大量的丝状伪足。异位过表达ANXA8能够逆转肉瘤样胆

管癌细胞的形态变化和分子事件,EGF介导的叉头盒蛋白O4(forkhead box O4, FOXO4)参与ANXA8表达的上游信号通路,ANXA8被EGF介导的FOXO4磷酸化转录下调,与胆管癌肿瘤进展和转移有关;肉瘤样胆管癌细胞SCK比其他胆管癌细胞表现出更高的PI3K/Akt/mTOR信号通路激活,通路中效应因子4EBP1和S6K1磷酸化被激活,参与EGF介导的胆管癌细胞EMT。Matak等^[23]通过对手术切除SiCCA患者肿瘤组织细胞传代培养,选择阳性、阴性、阳阴性混合表达角蛋白7(keratin-7, K-7)肉瘤样胆管癌细胞亚克隆,以及甲醛固定或多聚甲醛固定的石蜡包埋肿瘤组织进行核心活检,收集具有明确形态特征的癌成分、肉瘤成分、移行区、转移肿瘤的组织样本提取总RNA,然后应用功能注释聚类分析肉瘤样分化(和/或转移)成分中差异表达基因,结果显示细胞-细胞连接相关基因(*DSP*、*JUP*、*PVRL4*、*GJB3*、*GJB4*、*GJB6*、*TJP3*、*CGN*)和上皮分化相关基因(*CDH1*、*CDH3*、*CRB3*、*OCLN*、*DDR1*、*EPCAM*、*CLDN3*、*FGFR2b*)表达下调,而与间质细胞分化相关基因(*MMP2*、*MMP11*、*CDH2*、*VIM*、*MCAM*、*SERPINE1*)、侵袭/转移相关基因(*PDPN*、*VEGFC*、*TLN2*)、EMT相关基因(*TWIST1*、*TGFBR1*、*ZEB1*、*ZEB2*)和干/自我更新基因(*NCAM1*、*PROCR*、*ANPEP*)表达上调;在K-7阴性表达的肉瘤样胆管癌细胞中E-cadherin表达下调,纤维连接蛋白(fibronectin)表达上调,表明K-7阴性表达的肉瘤样胆管癌细胞多处于间质状态,SiCCA肿瘤内异质性发生与肿瘤细胞在有丝分裂期间发生随机表型转换导致建立涉及癌细胞群功能多样化独特的转录程序有关。

由于SiCCA是恶性程度极高的胆管恶性肿瘤,发生发展是一个多环节、多因子和多基因参与的复杂过程,目前研究发现一些基因通过调控EMT、DNA去甲基化等参与了SiCCA发生、发展过程,但其确切机制仍需要进一步深入研究,明确SiCCA的关键调控基因,寻找SiCCA候选治疗分子靶点。

3 诊断

虽然SiCCA临床表现与iCCA无特殊差异,但在临床工作中,明确肝脏占位病变性质仍然需要依据临床特点结合血肿瘤标记物、影像学和组织病理检查,仔细分析才能提高SiCCA临床诊断。

3.1 血肿瘤标记物 血肿瘤标记物包括糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等在CCC时出现异常升高,SiCCA时CA19-9升高发生率为45.5%-51.8%,甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)升高为18.2%,CEA升高为9.1%,与CCC相比,无显著性差异^[8,24]。Ishikawa等^[25]研究发现

6.4% SiCCA患者血清AFP升高超过1000 ng/mL, 提示SiCCA可能源于肝干细胞的恶性转化。Lu等^[26]研究发现10% SiCCA患者血AFP异常升高, 但显著低于HCC(11.8% vs 48%), 高于iCCA (11.8% vs 0%), 血清AFP不是无复发生存期(relapse free survival, RFS)的独立预测因子, SiCCA患者CA19-9和CEA升高发生率显著高于HCC(29.4% vs 0%, 17.6% vs 0%), CA19-9升高发生率明显低于iCCA (29.4% vs 60.0%), 血AFP、CA19-9和CEA对SiCCA的诊断和预后价值有限。Kuwano等^[27]报告1例SiCCA患者粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)异常升高, 血清G-CSF和白细胞介素-6水平异常升高, 血清AFP、维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)和CA19-9正常, 血细菌和真菌培养阴性, 提示血清G-CSF异常升高对SiCCA诊断有一定的参考价值。目前虽然用于HCC和CCC的肿瘤标记物在诊断和鉴别诊断SiCCA特异性无统计学差异, 但AFP、CA19-9和CEA等异常升高仍具有重要参考价值, 尤其一些特殊分子如G-CSF等异常变化能否成为SiCCA特异性标记物, 需要多中心、大样本临床实践验证, 相信随着对SiCCA基础和临床研究的不断深入, 能够发现特异性肿瘤标记物用于SiCCA早期诊断与鉴别诊断。

3.2 影像学检查 B超是常用简便易行的检查, 肝脏肉瘤样肿瘤中27.3%为低回声、27.3%为高回声、45.5%为混合回声, 肝脏超声造影表现为动脉期肿块实性成分呈高增强, 门静脉及延迟期呈低增强, 且肿块内均出现不规则囊性改变, 与肿块黏液基质有关^[28]。SiCCA增强CT检查动脉期45.5%肿瘤呈不规则边缘强化、45.5%为周围强化、9%为弥漫性不均匀强化, 门脉期54.5%呈逐渐向心强化、27.3%为不规则边缘强化、9%为外周不规则强化, 增强MRI检查27.3%肿瘤不均一强化, 18.2%出现向心性逐渐强化, 9%出现边缘强化, 27.3%弥散加权扩散受限^[24]。SiCCA肿瘤在超声检查表现为不均匀低回声肿块, CT平扫表现为低密度肿瘤, MRI检查肿瘤在T1加权图像为低信号, T2加权图像为高信号, 或者在T1和T2加权图像均为混合信号, 呈马赛克征, CT和MRI动态增强扫描在动脉期、门静脉期和静脉晚期, 肿瘤呈现外周增强, 从外周到中心呈进行性增强模式, 肝动脉血管造影发现肿瘤具有乏血管低血供特征^[3,29,30]。CT增强扫描上以逐渐向心增强为主, MRI检查具有卫星结节的肿瘤和内部混合信号强度是SiCCA重要影像学特征, SiCCA出现毗邻胆管扩张、肝内转移和淋巴结肿大发生率高于HCC (52.9% vs 6.0%, 47.1% vs 12.0%, 41.2% vs 2.0%)。肿瘤内坏死和假囊的发生率显著高于HCC(35.3% vs 8.0%, 47.1% vs 12.0%), 靶征发生率明显低于HCC(11.8% vs

42.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 与iCCA相比, SiCCA在肿瘤数量、部位、大小、形态、信号强度及异质性(T1WI、T2WI、DWI)、肿瘤边界、毗邻胆管扩张、瘤内坏死、动脉期强化、动脉期强化一致性、灌注异常、造影剂进入和消退、肝包膜皱缩、静脉瘤栓、强化模式、镶嵌征、肝内转移或淋巴结肿大等方面无显著性差异。肝脏肉瘤样肿瘤MRI表现为肿瘤体积大、异质性明显、出血、进行性强化、假包膜、淋巴结肿大等影像学特点, 其中马赛克征(52.9%)、假囊(47.1%)、肿瘤内出血(35.3%)等影像学特征有助于肝肉瘤样癌与HCC或iCCA鉴别诊断^[24,26,31,32]。Seo等^[31]应用肝脏成像报告和数据系统2017版(liver imaging reporting and data system v2017, LI-RADS)回顾性分析MRI检查原发性肝脏肉瘤样肿瘤、HCC和iCCA影像学特点, 结果发现72.7%肝肉瘤样肿瘤为LR-M, 归类为LR-4/5/5V的肝肉瘤样肿瘤直径(1.0 cm-4.2 cm, 平均1.9 cm)显著小于LR-M/MV(1.3 cm-20.6 cm, 平均4.3 cm, $P<0.01$)。肝肉瘤样肿瘤MRI影像学特征与HCC不同, 而与iCCA相似, 但靶样外观和包膜回缩出现特征高于iCCA($P<0.01$), 肝肉瘤样肿瘤在MRI上主要归类为LR-M, 归类为LR-4/5/5V均表现为非边缘动脉强化和消退模式, LR-4/5/5V中57.1%有包膜、28.6有马赛克征, LR-M/MV诊断肝肉瘤样肿瘤的敏感性、特异性和准确性分别为81.8%、85.3%和83.7%。Wang等^[33]研究发现增强CT和MRI检查肿瘤表现为多房囊肿、低血供和进行性强化, MRI增强检查T1加权图像表现为蜂窝状连续强化, 周围轻度短暂时肝实质强化, 邻近近端胆管扩张伴管壁强化, 是SiCCA影像学特征, 类似于非典型肝脓肿影像学特点。Li等^[34]回顾性分析发现影像学检查SiCCA误诊为HCC发生率为72%, 肝脓肿为12%, 淋巴瘤为4%。

因此, CT和MRI目前仍是诊断SiCCA的主要影像学检查方法, 对于动态增强CT或 /和MRI检查动脉期肿瘤表现为以环形、花环状边缘强化和以实性成分为主的团块状不均匀强化, 边缘或实性成分于门静脉期及实质期呈持续性强化, 实质期延迟强化, 肿瘤可见马赛克征、假囊或肿瘤内出血等为主, 病灶强化方式与肿块内所含肉瘤样癌和胆管细胞癌两种成分所占比例不同而改变等影像学特点时, 应考虑到SiCCA。

3.3 组织病理学 SiCCA病理表现为多形性和多角形细胞的梭形特征, 胆管癌细胞由不同分化程度的腺癌细胞组成, 上皮成分为不同分化程度的胆管细胞癌及特征性表达CK19的梭形细胞和巨细胞癌, 间叶性成分为纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和平滑肌肉瘤以及上述不同间叶成分的组合。0.9% SiCCA出现类似肉瘤样肝细胞癌-胆管细胞癌

的混合组织病理学表现, 由癌细胞衍生而来的多潜能性癌细胞的“肉瘤样再生”可能是肉瘤样胆管细胞癌发生的机制之一, 免疫化学染色显示100% Vimentin表达阳性、90.9% CK19表达阳性, 另外pCEA、CK(Pan)、CK7、CK18、CK19、S-100、CD68、 α -SMA、Desmin和EMA表达阳性, 而肝细胞特异抗原(hepatocyte-specific antigen, HAS)、HepPar 1、AFP、CD117、CD56染色为阴性, Ki-67阳性指数为20%-60%^[24,35]。SiCCA肿瘤细胞起源于上皮细胞, 主要由梭形细胞、巨细胞和奇异细胞组成, 通常具有恶性上皮性胆管细胞和肉瘤样双相成分以及混合表型区, 梭形细胞肉瘤样成分排列成片状或束状, 并与数量不等的多形性巨细胞混杂在一起, 上皮性肿瘤标志物(CK、Keratin、EMA)与间叶性肿瘤标志物(Vimentin、SMA、CD68)同时呈阳性表达, 中间性角蛋白(CAM5.2、CK8、CK18、CK19)可呈阳性表达^[5,36]。胆管上皮肿瘤细胞在肿瘤发生的最后阶段失去了限制, 伴随上皮特征的丧失和获得运动行为, 这些改变促进了从上皮形态向间质纤维母细胞(肉瘤样)表型的转变, 肉瘤样细胞被认为是普通胆管癌细胞脱分化的结果, 肉瘤样肿瘤细胞比普通胆管癌细胞具有更高侵袭性^[37,38]。胆管癌细胞在肉瘤样转化过程中, 基因表达和表型发生了改变, 免疫组化染色显示腺癌成分中E-cadherin呈弥漫性膜表达, 圆形细胞中呈胞浆弱阳性, β -catenin在腺癌成分中为弱阳性表达, 圆形细胞中为阴性, 提示E-cadherin和 β -catenin膜性表达的缺失可能在破坏圆形细胞的组织结构和侵袭转移中发挥重要作用; 圆形细胞膜CD44s表达增加, 比腺癌细胞表达更强, 表明CD44s异常过表达参与了肉瘤样胆管癌细胞的淋巴管浸润, 具有圆形细胞表型的SiCCA是肝内胆管细胞癌的一种侵袭性变异, 细胞膜上E-cadherin和 β -catenin表达减少或缺失以及圆形细胞中CD44s表达上调与淋巴血管高渗透性有关^[39,40]。电镜下SiCCA肿瘤细胞中存在基底膜和微绒毛, 可见丝蛋白, 细胞内间质较少, 肉瘤样细胞间有桥粒连接, 胞质内有前黑色素颗粒等上皮细胞的超微形态特征, 并可见两种成分的移行状态^[41,42]。恶性上皮性胆管细胞和肉瘤样双相成分同时存在, 上皮性肿瘤标志物与间叶性肿瘤标志物共同阳性表达, 肉瘤样细胞间存在桥粒连接, 是SiCCA病理学特征性表现, 亦是目前诊断SiCCA的金标准。

3.4 鉴别诊断 SiCCA临床表现、影像学特征和血肿瘤标志物无特殊, 不易与HCC、iCCA等恶性肿瘤相鉴别, 目前利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 仍然是提高SiCCA诊断, 降低误诊率的重要措施。

3.4.1 肝细胞癌: 既往有乙肝或丙肝、肝硬化病史, 血AFP、PIVKA-II升高, CT平扫常表现为肝内稍低密度

结节或肿块, 病灶可单发或多发, 常见门静脉或肝静脉癌栓, 增强扫描动脉期病灶常明显强化, 门静脉期造影剂消退, 病灶较周围肝实质呈稍低密度, 延迟期病灶密度较周围肝实质进一步减低, 呈现“快进快出”的增强模式。与SiCCA相比, HCC强化过程无边缘向中心填充的增强表现^[43]。病理检查可见典型的肝细胞样肿瘤细胞, 核仁突出, 胞质更嗜碱性, 免疫组织化学显示肿瘤细胞Hep Par1、Arg-1、AFP、GPC3表达阳性, 而CK、EMA、CK19表达阴性^[44]。

3.4.2 肉瘤样肝细胞肝癌: 有慢性乙或丙型病毒性肝炎、肝硬化、肝细胞癌经皮射频或乙醇局部消融治疗或肝动脉化疗栓塞等治疗病史, 患者AFP大多数正常, 仅9%大于500 ng/mL; CT和MRI平扫发现肝脏不规则低密度肿块, 内有坏死及分隔, 增强扫描动脉期肿块边缘强化, 门脉期及延迟期肿块强化明显, 病灶内部实性成分呈向心性不均匀强化; 肿瘤组织病理检查可见癌和肉瘤样成分, 肿瘤细胞形态不规则, 细胞异型性明显, 核分裂易见, 缺乏真正的腺管结构, 有血窦及毛细血管, 无黏液分泌, 产生胆汁, 排列呈束状或漩涡状, 两种成分可见移行区, 肿瘤细胞HepPar1不同程度阳性、Vimentin和CK19强阳性表达^[45,46]。

3.4.3 肝内胆管细胞癌: 多有肝内胆管结石、乙肝或丙肝、血吸虫感染等病史, 好发于肝左叶, 临床上患者常伴有黄疸、CA19-9、CEA等标志物升高, CT平扫肝脏稍低密度肿块, 不规则分叶状, 肿瘤内常见坏死囊变区, 增强扫描动脉期肿瘤周边明显强化, 密度高于周围肝实质, 门静脉期或延迟期肿瘤向中心延迟强化、填充, 但密度较周围肝实质低, 肝门淋巴结肿大, 增强MRI动脉期肿块环状强化或不强化, 或出现断环征, 门静脉期及延迟期渐进性强化。原发肝肉瘤样CT或MRI检查表现为肿瘤体积大, 肿瘤中心出现不规则厚壁分隔囊变、延迟期肿瘤实质出现等密度影像学征象, 有助于两者鉴别。肿瘤组织病理表现为分化不一的腺癌, 核异型, 管状排列, 常有丰富的间质反应, 间质内纤维组织增生明显, 可见钙化, 肿瘤细胞CK7、CK19、Glypican-4表达阳性^[47,48]。

3.4.4 混合型肝癌: 乙肝或丙肝感染率及肝硬化发生率为15%, CT平扫不规则低密度肿块, 增强动脉期肿块呈结节状或团块状强化, 门脉期和延迟期逐渐延向肿瘤内部, 肿瘤中央坏死区始终无强化, 在不同的增强时相中, 同一肿瘤内不同肿瘤成分表现为“此起彼伏”强化模式, MRI表现为病灶部分区域动脉期强化, 门静脉期和/或延迟期廓清, 部分区域延迟强化。肿瘤组织病理表现为单一肿瘤内有肝细胞癌和胆管细胞癌两种组织形态, 存在不同程度的移行区, 免疫组化染色显示肝

细胞癌肿瘤细胞Glypican-3阳性和/或HAS阳性, 胆管细胞癌肿瘤细胞CK7阳性和/或CK19阳性^[47,49-51].

3.4.5 肝脏血管瘤: 患者既往有杀虫剂等致癌物接触史, 多见于50-70岁, 男女比例为3:1, 临床有肝区隐痛、低热、乏力等表现, 血AFP、CEA、CA19-9等肿瘤标志物正常, CT和MRI平扫发现单发或多发肝脏低密度肿块, 动脉期肿块周边和/或中心欠规则斑片状强化, 门静脉及延迟期呈不完全性充填式强化, 且强化程度稍减低, 延迟期肿块实性部分呈等密度, 边界不清. 肿瘤组织病理有许多增生的血管, 肿瘤细胞呈梭形或多形性, 核异型性明显, 沿血管分布, 肿瘤细胞呈梭形或多角形, 异型性大, 沿肝窦生长肝细胞萎缩或消失, 但血管瘤中可见相互连接的鹿角样血管结构及单细胞围成的管腔和红细胞, 血管内皮免疫标志物, 如CD31、CD34及FⅧRag表达阳性, 但HAS、AFP、CK表达阴性^[52].

3.4.6 肝脓肿: 既往有肝胆管结石、糖尿病等病史, 临床常有肝区疼痛、畏寒、发热、乏力等表现, 血常规白细胞、中性粒细胞和降钙素原升高, 血AFP、PIVKA-II、CA9-9、CEA等肿瘤标记物正常, CT或MRI检查平扫病变呈多房囊性, 囊内可见多发条索状分隔, 囊壁厚薄不一, 增强扫描动脉期病变囊内分隔及囊壁一过性轻度强化, 病灶边缘见环状稍低密度影, 呈“双环征”, 门脉期、延迟期病变出现“蜂窝征”、“花瓣征”、“簇形征”、“持续强化征”、“病灶缩小征”以及“积气征”等表现^[53].

由于SiCCA发病率低, 发病原因与CCC相似, 临床表现与HCC或iCCA相似, 血清学无特异性肿瘤标志物, 影像学检查缺乏特异性表现, 确诊需依靠病理及免疫组化检查, 导致对其认识不足, 易发生误诊. 因此, 对于肝内占位病变患者临床出现腹痛、非感染因素引起的难以控制的发热, 血肿瘤标志物升高(AFP、CEA、CA19-9等), MRI表现为肿块体积大、进行性强化、不均匀信号及强化、假包膜、瘤内出血、肝内转移、淋巴结肿大, 应高度怀疑SiCCA, 需要结合组织病理学检查明确诊断.

4 治疗

SiCCA恶性程度高, 极易发生肝内或其它脏器转移, 易侵犯临近脏器, 手术切除率低, 且术后短期内易复发, 如何提高SiCCA治疗效果, 降低复发和转移率, 延长患者生存期, 是目前SiCCA治疗面临的关键问题.

4.1 手术 手术切除仍然是SiCCA首选治疗方法, 手术切除患者平均生存为11 mo, 未手术者仅为3 mo(iCCA为8 mo), 手术治疗的患者生存期优于非手术治疗, 但患者预后较CCC差^[34]. 目前尚无成熟的治疗方法能显著延长术后

SiCCA患者生存期, 术后高的复发率导致患者预后差^[4]. 糖尿病、胆管结石、肿瘤大小、肿瘤数量、不完全肿瘤包膜、微血管侵犯、肉眼血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移、组织学肉瘤样亚型与SiCCA患者术后高的肿瘤复发率密切相关($P<0.05$), 其中糖尿病、微血管侵犯、肉眼血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移和组织学类肉瘤亚型是影响SiCCA患者RFS的独立危险因素^[5]. Kim等^[10]报告1例手术治疗左肝伴有肝内胆管结石的破骨细胞样巨细胞肉瘤样SiCCA, 术后病理检查提示肿瘤内有癌性和肉瘤性两种不同成分, 肉瘤部分Vimentin阳性, CK19阴性, hepar-1和AFP均为阴性, 破骨细胞样巨细胞CD68阳性(PG-M1), 提示破骨细胞样巨细胞不是上皮细胞来源, 而是单核细胞/组织细胞来源的具有破骨样巨细胞肉瘤样SiCCA, 早期发现和根治性手术切除是改善患者预后的唯一机会, 术后6个月无复发. Wang等^[33]报告1例类似于肝脓肿的SiCCA患者, 术前AFP为66.91 ng/mL, 余CA19-9、CEA、CA125正常, 增强CT和MR检查肿瘤表现为多房囊肿、低血供和进行性强化的影像学特征, T1加权图像可见蜂窝状连续强化, 周围轻度短暂性肝实质强化, 邻近近端胆管扩张伴管壁强化, 类似于非典型肝脓肿影像特点, 术后病理表现为肿瘤由腺癌成分和肉瘤成分组成, 免疫组化检查显示CD34、CK19、细胞角蛋白AE1/AE3阳性, CA19-9、AFP、HMBE-1、G3、TG、TTF1、CK5/6阴性, 由于未进行化疗等治疗, 患者于术后2.5 mo死于多脏器功能衰竭. 51.8% SiCCA患者在诊断时肿瘤已侵犯邻近器官或转移到远处器官, 40%患者生存率仅为6 mo, 未手术治疗患者平均生存时间1.9 mo(0 mo-3.8 mo), 手术治疗患者为11.3 mo(1.1 mo-48 mo)^[54]. Kaibori等^[3]回顾分析16例SiCCA患者, 7例未接受手术治疗患者于确诊后5个月内死亡, 9例接受肝脏肿瘤切除患者术后5例生存7 mo以上, 提示手术治疗的患者生存率明显高于未手术者. 因此对于明确诊断为SiCCA患者, 手术治疗是改善患者预后至关重要的治疗方法.

4.2. 化疗 目前SiCCA尚无公认的化疗方案, 用于CCC治疗的化疗方案(如GP、GS或GEMOX等)治疗SiCCA有一定的治疗效果, 未化疗仅接受保守治疗的SiCCA患者3周内死亡($17\text{ d}\pm 3.2\text{ d}$, 中位为17.7 d), 而接受化疗患者生存期明显长于单纯保守治疗患者($67.2\text{ d}\pm 53.4\text{ d}$, 中位为47 d, $P<0.05$)^[24]. Malhotra等^[42]报告1例手术治疗SiCCA患者, 术后5周增强CT扫描证实肿瘤复发, 伴有多发腹膜和肝转移, 患者开始接受吉西他滨(第1天和第8天1000 mg/m²)和顺铂(第1天60 mg/m²)化疗, 为期21 d, 共接受6个周期的化疗, 增强CT证实部分缓解(partial response, PR), 临床随访10 mo病情进一步恶化, 再次用相同剂量的吉西他滨和顺铂化疗, 增强CT显示部分反应, 生存29 mo, 表

明吉西他滨/顺铂联合辅助化疗对术后SiCCA患者具有潜在益处。笔者1例SiCCA侵犯升结肠行右肝肿瘤联合胆囊、升结肠切除, 术后1 mo出现肝脏多发转移, 应用肝动脉栓塞化疗3次, 联合GS方案(吉西他滨+替吉奥)、安罗替尼和替雷利珠单抗(PD-1抑制剂)进行综合治疗, 目前肝脏转移肿瘤处于PR状态, 已生存5 mo, 仍在随访之中。由于SiCCA具有高的生物恶性潜能, 术后应以化疗为主的综合治疗, 是降低SiCCA患者术后复发率, 改善患者生活质量, 提高患者生存期的主要治疗措施。

4.3 分子靶向药物 肉瘤样胆管癌细胞是普通胆管癌细胞脱分化的结果, 在胆管癌细胞肉瘤样转化过程中, 许多基因表达和表型发生异常改变发挥了重要的生物学作用。HO-1仅在低分化肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达, TWIST1在低分化胆管癌细胞和SCK细胞中过表达, LCN2仅在SCK细胞中表达下调, 而EFNA1的表达随着肿瘤去分化而降低, 表明这些蛋白表达变化参与胆管癌细胞分化和细胞间质转化, SCK细胞间质抗原Vimentin和转录因子TWIST1在肿瘤去分化过程中表达上调, 这些蛋白过表达参与SCK细胞的细胞间质转化, 表明这些基因可以作为SiCCA靶向药物治疗的候选分子靶点^[11,20,21]。Hong等^[55]研究发现SCK细胞中AKT/mTOR信号通路相关分子[p-AKT(S473), p-mTOR(S2448)]表达上调, AKT、mTOR、S6K1和4EBP1高度磷酸化, mTORC1下游的S6 K1和4EBP1仅在SCK细胞中被高度磷酸化, 雷帕霉素作为一个mTOR信号通路抑制剂, 有效干扰mTORC1和mTORC2装配, 能够快速阻断mTORC1激酶活性和下游分子(S6k1、4EBP1)的磷酸化, 雷帕霉素通过破坏mTORC2在SCK细胞中装配而降低p-STAT3(S727)水平。在雷帕霉素(100 ng/mL)作用下, SCK细胞的侵袭能力显著降低(88%), 表明雷帕霉素显著抑制肉瘤样胆管癌细胞SCK的迁移、侵袭; 长期应用雷帕霉素可以破坏SCK细胞mTORC2组装, 并减少Ser 727位点STAT3磷酸化, 雷帕霉素可以降低SCK细胞MMP2、Twist1 mRNA和蛋白水平, 抑制肿瘤细胞侵袭转移, 提示雷帕霉素抑制肉瘤样胆管癌细胞的迁移和侵袭, 与雷帕霉素通过阻断mTORC2组装抑制STAT3在Ser727位点的磷酸化有关, 从而通过降低MMP2和Twist1的表达抑制肉瘤样胆管癌细胞的转移能力, MMP2和Twist1在肿瘤转移和促进EMT中发挥关键作用。雷帕霉素能够显著抑制肉瘤样胆管细胞癌裸鼠肿瘤结节数量和腹膜播散转移, 延长荷瘤裸鼠生存期, 表明雷帕霉素通过抑制AKT/mTOR上调的信号通路治疗类肉瘤样胆管细胞癌, 是一种潜在的分子靶向治疗药物。Younger等^[56]研究发现神经纤维瘤蛋白2 (neurofibromin 2, Nf2)的功能缺失与突变的RAS相互作用, 在不依赖于Trp53状态的情况下启动

iCCA肿瘤形成, RAS突变细胞并不严格依赖Trp53缺失启动iCCA; 通过CRISPR-spCas9基因编辑技术使Trp53和Nf2基因共缺失, 导致小鼠侵袭性和低分化肉瘤样iCCA形成, 肿瘤具有肉瘤样表现, 癌细胞为纺锤形态, 分散在整个肝脏, 肿瘤生长迅速, 由Wnt-PI3K信号失调驱动, 当Trp53和Nf2基因共缺失时, 丝氨酸-473位点磷酸化的AKT比例显著增加, pAKT和Wnt活性增加抑制胆管癌细胞凋亡, 促进SiCCA发展; 应用Wnt抑制剂LGK974或PI3K抑制剂pictilisib, 可阻止PIP2向PIP3转化, 降低AKT磷酸化, 显著延长荷瘤小鼠生存期, 但两种抑制剂联合应用中位生存期(24.5 d)显著高于单独应用(21 d、22.5 d), 但两种抑制剂之间中位生存期无显著性差异, Wnt和PI3K抑制剂为SiCCA治疗提供了一种极具潜力的分子靶向药物治疗方法。

5 结论

由于临床表现、血清肿瘤标志物和影像学检查不能区分SiCCA、iCCA或肉瘤样肝细胞癌等恶性肿瘤诊断, 肿瘤组织病理检查是明确诊断、制定治疗方案和预测预后的关键。肿瘤大小、血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移、患者免疫状况等是影响SiCCA患者预后的重要因素。虽然SiCCA目前治疗方法较少, 疗效差, 但手术切除仍然是首选的治疗方法, 对于无法手术患者通过辅助化疗可以提高生存率, 分子靶向药物和以PD-1/PD-L1为主的免疫治疗仍处于临床探索阶段, 尚未有多中心、大样本的临床报道, 相信随着对SiCCA认识和基础研究的不断深入, 进行多中心、前瞻性的临床研究, 进一步阐明其发病机制, 探索早期诊断方法和以手术为主的综合治疗方案, 才能显著提高SiCCA患者生存期, 改善患者的预后。

6 参考文献

- Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* 1987; 59: 310-316 [PMID: 2433017 DOI: 10.1002/1097-0142(19870115)59:2<310::aid-cnrcr2820590224>3.0.co;2-s]
- Nakajima T, Tajima Y, Sugano I, Nagao K, Kondo Y, Wada K. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical evaluation of seven cases. *Cancer* 1993; 72: 1872-1877 [PMID: 7689920 DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1872::aid-cnrcr2820720614>3.0.co;2-n]
- Kaibori M, Kawaguchi Y, Yokoigawa N, Yanagida H, Takai S, Kwon AH, Uemura Y, Kamiyama Y. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1097-1101 [PMID: 14673730 DOI: 10.1007/s00535-003-1203-y]
- Lee DH, Han KH, Ahn SY, Kim SS, Shin HS, Bang KB, Choi JH, Kim SB. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma: a rare case of primary liver cancer. *J Liver Cancer* 2016; 16: 139-144 [DOI: 10.17998/jlc.16.2.139]
- Wang T, Kong J, Yang X, Shen S, Zhang M, Wang W. Clinical

- features of sarcomatoid change in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma and prognosis after surgical liver resection: A Propensity Score Matching analysis. *J Surg Oncol* 2020; 121: 524-537 [PMID: 31867746 DOI: 10.1002/jso.25815]
- 6 Tsou YK, Wu RC, Hung CF, Lee CS. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: clinical analysis of seven cases during a 15-year period. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 599-605 [PMID: 19241900]
- 7 贺亚琼, 刘鹏, 毛志群, 刘宇, 余毅龙, 刘宇. 肝内肉瘤样胆管细胞癌的病理与影像表现. *临床放射学杂志* 2020; 39: 1780-1784 [DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2020.09.023]
- 8 Albrechtsen NJW, Zhang D, Abdulkarim B, Damjanov I. Sarcomatoid change in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Sanamed* 2013; 8: 51-53
- 9 Haratake J, Yamada H, Horie A, Inokuma T. Giant cell tumor-like cholangiocarcinoma associated with systemic cholelithiasis. *Cancer* 1992; 69: 2444-2448 [PMID: 1314689 DOI: 10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2444::aid-cnrcr2820691010>3.0.co;2-r]
- 10 Kim HM, Kim H, Park YN. Sarcomatoid cholangiocarcinoma with osteoclast-like giant cells associated with hepatolithiasis: A case report. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 309-313 [PMID: 26523274 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.3.309]
- 11 Seol MA, Chu IS, Lee MJ, Yu GR, Cui XD, Cho BH, Ahn EK, Leem SH, Kim IH, Kim DG. Genome-wide expression patterns associated with oncogenesis and sarcomatous transdifferentiation of cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 78 [PMID: 21333016 DOI: 10.1186/1471-2407-11-78]
- 12 Yoo HJ, Yun BR, Kwon JH, Ahn HS, Seol MA, Lee MJ, Yu GR, Yu HC, Hong B, Choi K, Kim DG. Genetic and expression alterations in association with the sarcomatous change of cholangiocarcinoma cells. *Exp Mol Med* 2009; 41: 102-115 [PMID: 19287191 DOI: 10.3858/emmm.2009.41.2.013]
- 13 Tedeschi FA, Zalazar FE. HOXA9 gene expression in the chronic myeloid leukemia progression. *Leuk Res* 2006; 30: 1453-1456 [PMID: 16630659 DOI: 10.1016/j.leukres.2006.02.022]
- 14 Walsh MD, Young JP, Leggett BA, Williams SH, Jass JR, McGuckin MA. The MUC13 cell surface mucin is highly expressed by human colorectal carcinomas. *Hum Pathol* 2007; 38: 883-892 [PMID: 17360025 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.020]
- 15 Kong U, Koo J, Choi K, Park J, Chang H. The expression of GAGE gene can predict aggressive biologic behavior of intestinal type of stomach cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1519-1523 [PMID: 15362791]
- 16 Chen YT, Scanlan MJ, Venditti CA, Chua R, Theiler G, Stevenson BJ, Iseli C, Gure AO, Vasicek T, Strausberg RL, Jongeneel CV, Old LJ, Simpson AJ. Identification of cancer/testis-antigen genes by massively parallel signature sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7940-7945 [PMID: 15905330 DOI: 10.1073/pnas.0502583102]
- 17 Leiblich A, Cross SS, Catto JW, Phillips JT, Leung HY, Hamdy FC, Rehman I. Lactate dehydrogenase-B is silenced by promoter hypermethylation in human prostate cancer. *Oncogene* 2006; 25: 2953-2960 [PMID: 16547507 DOI: 10.1038/sj.onc.1209262]
- 18 Abe T, Toyota M, Suzuki H, Murai M, Akino K, Ueno M, Nojima M, Yawata A, Miyakawa H, Suga T, Ito H, Endo T, Tokino T, Hinoda Y, Imai K. Upregulation of BNIP3 by 5-aza-2'-deoxycytidine sensitizes pancreatic cancer cells to hypoxia-mediated cell death. *J Gastroenterol* 2005; 40: 504-510 [PMID: 15942716 DOI: 10.1007/s00535-005-1576-1]
- 19 Yu J, Tao Q, Cheung KF, Jin H, Poon FF, Wang X, Li H, Cheng YY, Röcken C, Ebert MP, Chan AT, Sung JJ. Epigenetic identification of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 as a functional tumor suppressor and biomarker for hepatocellular carcinoma and other digestive tumors. *Hepatology* 2008; 48: 508-518 [PMID: 18666234 DOI: 10.1002/hep.22343]
- 20 Dandachi N, Hauser-Kronberger C, Moré E, Wiesener B, Hacker GW, Dietze O, Wirl G. Co-expression of tenascin-C and vimentin in human breast cancer cells indicates phenotypic transdifferentiation during tumour progression: correlation with histopathological parameters, hormone receptors, and oncoproteins. *J Pathol* 2001; 193: 181-189 [PMID: 11180164 DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH752>3.0.CO;2-V]
- 21 Lee TK, Poon RT, Yuen AP, Ling MT, Kwok WK, Wang XH, Wong YC, Guan XY, Man K, Chau KL, Fan ST. Twist overexpression correlates with hepatocellular carcinoma metastasis through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5369-5376 [PMID: 17000670 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2722]
- 22 Lee MJ, Yu GR, Yoo HJ, Kim JH, Yoon BI, Choi YK, Kim DG. ANXA8 down-regulation by EGF-FOXO4 signaling is involved in cell scattering and tumor metastasis of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 1138-1150, 1150.e1-1150.e9 [PMID: 19376120 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.015]
- 23 Matak A, Lahiri P, Ford E, Pabst D, Kashofer K, Stellas D, Thanos D, Zatloukal K. Stochastic phenotype switching leads to intratumor heterogeneity in human liver cancer. *Hepatology* 2018; 68: 933-948 [PMID: 29171037 DOI: 10.1002/hep.29679]
- 24 Kim DK, Kim BR, Jeong JS, Baek YH. Analysis of intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: Experience from 11 cases within 17 years. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 608-621 [PMID: 30774275 DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.608]
- 25 Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M. A case of an alpha-fetoprotein-producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin. *Oncologist* 2007; 12: 320-324 [PMID: 17405896 DOI: 10.1634/theoncologist.12-3-320]
- 26 Lu J, Zhang J, Xiong XZ, Li FY, Ye H, Cheng Y, Zhou RX, Lin YX, Cheng NS. Primary hepatic sarcomatoid carcinoma: clinical features and prognosis of 28 resected cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1027-1035 [PMID: 24647927 DOI: 10.1007/s00432-014-1641-3]
- 27 Kuwano A, Narutomi F, Nagasawa S, Tanaka K, Morita Y, Yada M, Ohishi Y, Masumoto A, Motomura K. A case of granulocyte colony-stimulating factor-producing intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 881-887 [PMID: 33786704 DOI: 10.1007/s12328-021-01405-7]
- 28 谭艳, 肖恩华. 原发性肝脏肉瘤CT表现与病理对照研究. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2012; 2: 272-276 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2012.04.007]
- 29 Schneider G, Massmann A, Fries P, Kramann B, Remberger K. MRI of sarcomatoid carcinoma of the liver. *Eur J Radiol Ext* 2005; 54: 63-67 [DOI: 10.1016/j.ejrex.2005.03.008]
- 30 Lim JH, Kim JW, Heo SH, Jeong YY, Kang HK. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma with portal vein thrombosis: a case report. *J Korean Soc Radiol* 2009; 60: 333-337 [DOI: 10.3348/jksr.2009.60.5.333]
- 31 Seo N, Kim MJ, Rhee H. Hepatic sarcomatoid carcinoma: magnetic resonance imaging evaluation by using the liver imaging reporting and data system. *Eur Radiol* 2019; 29: 3761-3771 [PMID: 30859282 DOI: 10.1007/s00330-019-06052-8]
- 32 Zhang H, Chai S, Chen L, Wang Y, Cheng Y, Fang Q, Wu G, Wang X, Liang W, Xiao W. MRI Features of Hepatic Sarcomatoid Carcinoma Different From Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 611738 [PMID: 34221954 DOI: 10.3389/fonc.2021.611738]
- 33 Wang Y, Ming JL, Ren XY, Qiu L, Zhou LJ, Yang SD, Fang XM. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma mimicking liver abscess: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8: 208-216 [PMID: 31970189 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i1.208]
- 34 Li X, Li J, Liu K, Tan L, Liu Y. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with poor prognosis: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520969473 [PMID: 33161814 DOI: 10.1177/0300060520969473]

- 35 张树辉, 陈颖, 王洋, 倪灿荣, 朱明华. 肝内胆管肉瘤样癌16例临床病理分析. 诊断病理学杂志 2012; 19: 161-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2012.03.001]
- 36 张西坤, 石学涛, 周武元, 蔡淑萍. 肝肉瘤样癌的诊断及治疗. 山东医药杂志 2008; 48: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.33.030]
- 37 Boyer B, Roche S, Denoyelle M, Thierry JP. Src and Ras are involved in separate pathways in epithelial cell scattering. *EMBO J* 1997; 16: 5904-5913 [PMID: 9312048 DOI: 10.1093/emboj/16.19.5904]
- 38 Aishima S, Kuroda Y, Asayama Y, Taguchi K, Nishihara Y, Taketomi A, Tsuneyoshi M. Prognostic impact of cholangiocellular and sarcomatous components in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2006; 37: 283-291 [PMID: 16613323 DOI: 10.1016/j.humpath.2005.08.019]
- 39 Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, Iihara K, Doki Y, Hirano S, Takeichi M. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139: 17-23 [PMID: 1713020]
- 40 Sato K, Murai H, Ueda Y, Katsuda S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma of round cell variant: a case report and immunohistochemical studies. *Virchows Arch* 2006; 449: 585-590 [PMID: 17033799 DOI: 10.1007/s00428-006-0291-5]
- 41 张哉根, 叶明福, 谢青, 王亚丽, 汤金梁. 肉瘤样癌的病理诊断与鉴别诊断研究. 第三军医大学学报 2002; 24: 958-960
- 42 Malhotra S, Wood J, Mansy T, Singh R, Zaitoun A, Madhusudan S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Oncol* 2010; 2010: 701476 [PMID: 20454704 DOI: 10.1155/2010/701476]
- 43 李万湖, 董帅, 胡旭东, 黄勇, 张波, 崔永春. 多层螺旋CT血管造影对原发性肝癌动静脉瘘和肝外供血动脉评估价值. 中华肿瘤防治杂志 2017; 24: 755-758 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2017.11.007]
- 44 成琳, 黄文斌, 赵有财, 赵建华, 王劲松. Arg-1、HepPar-1、GPC3和AFP检测在肝细胞癌诊断中的价值. 诊断病理学杂志 2015; 22: 598-601 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2015.10.006]
- 45 Koo HR, Park MS, Kim MJ, Lim JS, Yu JS, Jin H, Kim KW. Radiological and clinical features of sarcomatoid hepatocellular carcinoma in 11 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 745-749 [PMID: 18830104 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181591ccd]
- 46 简远熙, 朱黎, 韩磊, 王家平. 肉瘤样肝细胞癌的影像学表现. 中国医学影像学杂志 2018; 26: 853-856 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.11.014]
- 47 周燕, 李丹, 龙磊, 丁建民, 王凤梅, 王彦冬, 周洪雨, 经翔. 混合型肝癌的增强模式分析及超声造影联合增强CT/MRI及肿瘤标志物的诊断价值. 中华超声影像学杂志 2020; 29: 754-760 [DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20200317-00196]
- 48 张士波. CT与MRI诊断肝内胆管细胞癌的价值. 影像研究与医学应用杂志 2022; 6: 98-100
- 49 Jamagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Klimstra D. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; 94: 2040-2046 [PMID: 11932907 DOI: 10.1002/cncr.103921]
- 50 章娟. 多层螺旋CT和MRI在混合型肝癌临床诊断中的应用分析. 现代诊断与治疗杂志 2016; 27: 2084-2085
- 51 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010:225-227
- 52 宋承汝, 程敬亮, 张勇, 谢珊珊, 刘洁, 张晓楠. 肝脏血管肉瘤的影像学表现及临床病理分析. 中国医学影像学杂志 2021; 29: 703-708 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.07.012]
- 53 邢友全. 肝腺瘤的影像诊断. 中国城乡企业卫生杂志 2021; 36: 138-140 [DOI: 10.16286/j.1003-5052.2021.10.057]
- 54 Inoue Y, Lefor AT, Yasuda Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous changes. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 1-4 [PMID: 22379464 DOI: 10.1159/000335883]
- 55 Hong SM, Park CW, Cha HJ, Kwon JH, Yun YS, Lee NG, Kim DG, Nam HG, Choi KY. Rapamycin inhibits both motility through down-regulation of p-STAT3 (S727) by disrupting the mTORC2 assembly and peritoneal dissemination in sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 177-187 [PMID: 22875246 DOI: 10.1007/s10585-012-9526-9]
- 56 Younger NT, Wilson ML, Martinez Lyons A, Jarman EJ, Meynert AM, Grimes GR, Gournopoulos K, Waddell SH, Tennant PA, Wilson DH, Guest RV, Wigmore SJ, Acosta JC, Kendall TJ, Taylor MS, Sproul D, Mill P, Boulter L. In Vivo Modeling of Patient Genetic Heterogeneity Identifies New Ways to Target Cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2022; 82: 1548-1559 [PMID: 35074757 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2556]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

