

从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科 上海市 200092

汤朝晖, 副主任医师, 主要从事肝胆肿瘤外科治疗、综合治疗的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析由吕立升完成; 林培艺与陈志升参与讨论、设计; 吕立升与汤朝晖完成文章撰写; 汤朝晖与全志伟完成文章选题、指导及审校。

通讯作者: 汤朝晖, 副主任医师, 200092, 上海市控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科。
tangzhaohui@yahoo.com
电话: 021-25077905

收稿日期: 2015-05-04
修回日期: 2015-06-19
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity

Zhao-Hui Tang, Li-Sheng Lv, Pei-Yi Lin, Zhi-Sheng Chen, Zhi-Wei Quan

Zhao-Hui Tang, Li-Sheng Lv, Pei-Yi Lin, Zhi-Sheng Chen, Zhi-Wei Quan, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Zhao-Hui Tang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 1665 Kongjiang Road, Shanghai 200092, China. tangzhaohui@yahoo.com

Received: 2015-05-04
Revised: 2015-06-19
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most frequent primary liver malignancy, representing approximately 5%-15% of all cases. ICC is a very heterogeneous tumor from any point of view, including epidemiology, risk factors, morphology, pathology, molecular pathology, growth and clinical features. For a long time, scholar believe that ICC is derived from the intrahepatic bile duct epithelium. Genome-wide, high-throughput technologies have resulted in major advances in understanding the molecular basis of ICC. Recent data have revealed that ICC may be derived from different cell types, including hepatocytes, dysplastic or immature bile duct epithelial cells, pluripotent stem cells (biliary tree stem/progenitor cells) and peribiliary glands cells. Therefore, we hypothesize that different cellular origins may be responsible for the heterogeneity of ICC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Tumor heterogeneity; Cellular origin

Tang ZH, Lv LS, Lin PY, Chen ZS, Quan ZW. Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(33): 5255-5262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5255.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5255>

摘要

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma,

背景资料

肝内胆管细胞癌约占肝脏原发性肿瘤的5%-15%, 仅次于肝细胞肝癌, 其发病率逐年上升。由于其极具肿瘤异质性的特点, 且缺乏有效治疗手段, 预后极差。希望通过细胞起源揭示肝内胆管细胞癌的异质性, 选择合适的治疗靶点, 改善患者疗效。

同行评议者

梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科; 康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普外科

■ 研发前沿

目前研究的热点为肿瘤异质性, 从细胞起源的角度来看问题, 观点新颖. 如果能够确切的证明肝内胆管细胞癌的异质性与细胞起源密切相关, 并以此对肿瘤进行分子分型, 对肿瘤的诊断、治疗、判断预后将产生重要影响.

ICC)约占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 仅次于肝细胞肝癌, 其发病率逐年上升. 由于ICC发病因素、地域分布、临床表现、生物学特性等存在明显的异质性, 且缺乏有效治疗手段, 预后极差. 长久以来, 人们一直认为ICC来源于胆管二级及以上分支的上皮细胞. 伴随分子生物学技术的发展, 人们对ICC的认识正在发生质的变化. 现阶段发现ICC的细胞起源呈多元化, 包括肝细胞、发育异常或未成熟的胆管上皮细胞, 多能干细胞(肝干/前体细胞)或管周腺体细胞. 因此, 我们推断ICC的异质性可能与不同的细胞起源有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝内胆管细胞癌; 肿瘤异质性; 细胞起源

核心提示: 肝内胆管细胞癌极具异质性, 人们一直认为其来源于胆管二级及以上分支的上皮细胞. 现发现其起源可呈多元化, 包括肝细胞、未成熟的胆管上皮细胞, 多能干细胞等. 因此, 我们推断其异质性可能与不同的细胞起源有关.

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟. 从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5255-5262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5255.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i33.5255>

0 引言

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是一种全球性高死亡率的难治性肝脏原发恶性肿瘤, 占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 发病率仅次于肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 近年来有上升趋势^[1]. ICC发病率的增长被认为确实是疾病绝对数的实际增多, 而非得益于诊断准确性的提高或病理报告的改变. 由于ICC位于肝内, 国内教科书和参考书通常将其放在原发性肝癌中叙述, 而早在2000年由Blumgart主编的第三版《肝胆外科》已将ICC并入胆道肿瘤系统中. 在欧洲, 其他肝脏原发性肿瘤死亡率均呈下降的同时ICC的死亡率却大幅上升^[2]. 以往人们认为HCC起源于肝细胞而ICC起源于肝内胆管上皮细胞. 但混合型肝胆管细胞癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, CHC)具

有特殊的介于ICC与HCC之间的临床病理及形态学特点, 这表明ICC与HCC可能存在共同的细胞起源^[3,4]. 黄志强^[5]院士在《肝胆管外科的发展方向》一文中曾指出, 我国的胆管癌患者占全世界的55%, 因此研究ICC对我国有特殊的意义.

1 ICC诊治现状及病理特点

ICC恶性程度高, 临床表现及生物学特性呈异质性, 缺乏有效的诊断及治疗手段. ICC的病因尚不清楚, 肝内胆管结石、原发性硬化性胆管炎、寄生虫感染、病毒性肝炎可能是ICC的危险因素, 但具体作用机制仍然不清^[6]. ICC无特异性肿瘤标志物, 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)对诊断有一定帮助. 影像学检查中, 主要特征为肝脏实质占位, 无明显包膜, 边界不清或呈分叶状, 信号或密度不均, 内可见局限性胆管扩张, 动脉期边缘强化, 延迟期中心强化等特点. ICC病理特点为硬化状, 浸润性生长, 由分化不同的管状结构组成, 形成导管及相当致密的纤维基质, 边缘不规则. 大多数为腺癌, 发生于较大胆管者, 可形成乳头状结构. 肿瘤常有丰富的间质反应, 甚至出现局部钙化. 多数肿瘤可见黏液成分. 癌细胞常浸及汇管区、血管内或神经周围, 沿淋巴引流途径形成肝内转移或转移至局部淋巴结. ICC的免疫组织化学显示: 肿瘤阳性表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7/19、黏蛋白, 部分表达膜上皮抗原、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CK20, 而CDX-2、TTF-1、ER、PR、BRST-2、PSA等均呈阴性. 与ICC相比, HCC免疫组织化学结果: 肿瘤阳性表达肝细胞抗原、多克隆癌胚抗原, 多数阳性表达CK8/CK18, 部分表达甲胎蛋白、纤维蛋白原; 极少部分肿瘤表达CK7/CK19、CK20, 而无膜上皮抗原、BER-EP4的表达. 其中肝细胞抗原为最有用指标.

新近研究^[7]发现, N-钙黏蛋白在ICC中的表达明显高于肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)及其他恶性肿瘤, 其诊断ICC特异性高达88%, 结合CK7可高达98%. Lok等^[8]研究认为S100P、pVHL、MUC5AC以及CK17可作为有效鉴别ICC与胰腺导管腺癌的免疫组织化学指标. 为增加对

ICC的了解, 人们对其临床病理及分子发病机制深入研究. 随着研究的进展, ICC的细胞起源引起人们的热议争论.

2 ICC的异质性

2.1 流行病学及危险因素的异质性 ICC发病率及危险因素在不同区域存在巨大差异性. 泰国的东北部是ICC的高发地区^[9], 最高可达96/10万人口, 而西方国家的发病率则偏低, 在加拿大, 发病率最低为0.2/10万人口. 泰国一项研究^[10]显示, ICC与华支睾吸虫等寄生虫感染密切相关. 在中国, 研究^[11]发现肝内胆管结石、乙型肝炎是ICC的重要危险因素. 西方发达国家的危险因素大多与硬化性胆管炎、丙型肝炎等有关. 病因及发病率的高度异质性, 提示ICC可能具有不同的发病机制与特殊的生物学特点.

2.2 临床特性、病理表现的异质性 ICC根治性切除是唯一获得痊愈的手段, 但是否联合术中淋巴结清扫、如何清扫、淋巴结清扫与预后的关系仍然存在有争议. 临床表现相近且手术方式相同的患者预后迥然不同. ICC术后中位总体生存期为30 mo, 复发率高达60%^[12], 预后极差. 70%的患者发现时已为晚期失去手术时机, 其5年生存率为0%-10%^[13,14]. 术后辅以化疗或单纯化疗对治疗ICC具有重要意义. ICC的化疗方案目前多推荐为吉西他滨联合铂类(奥沙利铂或顺铂)^[15], 但疗效欠佳, 容易耐药. 以往认为ICC缺乏血供且被基质包裹是ICC耐药的主要原因, 但我们认为ICC分子及细胞的异质性对肿瘤耐药和复发也起到了至关重要的作用. Komuta等^[16]对51例ICC标本研究发现ICC的组织异质性, 60.8%为产生黏液的ICC, 39.2%的肿瘤标本可见局灶分化的肝细胞和胆管结构混杂. 另有研究发现部分ICC表达波形蛋白^[17]、纤连蛋白^[18], 两种蛋白均与ICC的分化、预后、转移等相关. Sia等^[19,20]研究提示ICC可分为炎症型和增殖型两种亚型, 两种亚型具有不同的基因谱和临床预后. 炎症型可激活炎症通路, 导致细胞因子和信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的过表达. 增殖型与致癌基因的表达差异有关, 包括KRAS和BRAF信号通路, 同时也包括RAS、丝裂素活

化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)等信号通路. 日本肝癌研究组提出^[21]ICC大体类型分为肿块型(mass-forming type, MF)、管周浸润型(periductal infiltrating type, PI)和管内生长型(intraductal growth type, IG). 外周ICC多为MF, 中央ICC多为PI和/或IG. 不存在肝门侵犯时, PI型ICC的手术预后明显好于MF型ICC, 其5年生存率分别为85.7%、41.2% $(P = 0.032)$ ^[22]. MF+PI类型的ICC与黄疸 $(P < 0.001)$ 、胆管侵犯 $(P < 0.001)$ 、门静脉侵犯 $(P = 0.025)$ 、淋巴结侵犯 $(P = 0.017)$ 以及肿瘤切缘阳性 $(P = 0.038)$ 明显相关, 其原位复发率也明显高于其他类型的ICC^[23]. Guglielmi等^[24]发现ICC的大体类型与肿瘤的生物学行为明显相关, IG的淋巴侵犯率低于其他类型[IG:MF:(MF+PI):PI = 0%:16%:50%:66%], MF+PI与MF的淋巴结阳性率分别为50% vs 16%, MF+PI与MF的神经浸润率分别为77% vs 47%. 患者的长期生存率与肿瘤类型相关. Hirohashi等^[25]报道MF+PI与MF的淋巴结阳性率分别为80% vs 33%, MF+PI与MF的神经浸润率分别为69% vs 6%. Suzuki等^[26]报道MF与MF+PI的5年生存率分别为47% vs 0%. 这表明不同病理类型的ICC预后存在明显的异质性.

2.3 遗传异质性 Churi等^[27]对55例ICC标本行基因突变分析, 发现肝内胆管基因变异有TP53(35%)、KRAS(24%)、ARID1A(20%)、IDH1(18%)、MCL1(16%)以及PBRM1(11%). 其中, KRAS、TP53以及MAPK/mTOR基因变异患者预后较差, 而FGFR基因变异则对预后影响不大. Robertson等^[28]在54例ICC标本中发现KRAS和BRAF的突变率均为7.4%(两种基因存在排斥性). 存在KRAS或BRAF变异基因的患者发现时均为晚期伴淋巴结转移, 因此患者预后极差. 通过对肿瘤标本基因变异的分析, 发现显著影响预后的基因或许为将来ICC的靶向治疗提供帮助. 不同基因突变比例也提示着ICC的异质性.

从流行病学及危险因素迥异的地域差异, 到临床特性和病理表现的多样性, 再到基因突变的异质性, 无不提示我们ICC存在着巨大的

■ 相关报道

2013-09-19的《Nature》杂志特以“Tumour heterogeneity”为题, 详细介绍了肿瘤异质性研究领域的最新进展, 并分别在四篇综述, 一篇展望栏目中, 从异质性与可塑性, 异质性的影响以及临床上肿瘤微环境异质性对治疗产生的作用等多个方面进行了阐述.

■ 创新盘点

肿瘤异质性的研究逐渐成为目前研究的热点, 但从细胞起源来讨论肿瘤异质性, 国内外未见类似报道. 相同临床表型的肿瘤或许具有不同的细胞起源及发病机制.

异质性, 这些特征表现有可能与其不同的细胞起源有关.

3 ICC的细胞起源

3.1 肝内胆管上皮细胞及胆管周围腺体细胞 基于ICC的病理表现, 人们一直认为ICC起源于肝内胆管上皮细胞的恶性转化. ICC病理表现为具有胆管腺体形态、位于或临近胆管, 尤其是表达胆管上皮特异性蛋白(黏蛋白、CK7、CK19等). Guest等^[29]通过p53基因敲除联合药物诱导建立小鼠ICC模型, 运用细胞追踪技术成功发现ICC起源于肝内胆管上皮细胞. IG型ICC应该大多起源于胆管上皮细胞. 同时有研究^[30]发现, 胆管外周腺体细胞也可癌变而具有胆管的表型, 因此也可能是一部分ICC的细胞起源. 尤其是管周浸润型的ICC, 起源于管周腺体细胞的可能性最大.

3.2 肝细胞 ICC与HCC发病机制存在相似性, 许多HCC的危险因素, 如肝硬化、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)以及代谢综合征同样是ICC的危险因素. 有趣的是, 与肝细胞损伤有关疾病(如病毒性肝炎等)的ICC发病率明显升高^[31]. 这一临床发现表明肝细胞损伤可能为ICC的危险因素. 最新研究^[32-34]发现, 肝细胞具有依赖细胞内Notch细胞信号通路转化为ICC的潜能. Notch信号通路调控细胞分化、维持组织平衡, 是生物进化过程中的保守通路. Notch信号通路参与胆管细胞的分化和胆管的发育, 干扰Notch信号通路可以引起先天性的胆道发育不全. 过表达Notch细胞内的区域可导致具有胆管癌特点的肝脏肿瘤形成^[35]. 而激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路和增加Notch信号通路中NICD的表达将加快肝脏肿瘤形成^[32]. 上述研究提示了ICC细胞起源的新思路. 运用肝细胞系示踪小鼠模型发现: 活化的AKT和Notch信号通路相互作用, 可使分化成熟的肝细胞转变为胆管细胞, 进而形成致死性的ICC^[32,33]. 当实验小鼠接受激活的Notch细胞内区段NICD时, 肿瘤形成频率明显增加. 反之当实验小鼠接受Notch的抑制剂, 则肿瘤形成频率明显降低. 同时还发现Notch1同AKT过表达的质粒经小鼠尾静脉注射可使经三苯氧胺诱导小鼠肝细胞来源的ICC迅速发生.

形成的肿瘤并非位于肝干/前体细胞常见位置-门静脉周, 而是肝叶的中央区域. 临床观察发现外周型的ICC表现为富肝细胞的肝实质内巨大肿块, 或许表明MF型ICC可能起源于肝细胞^[36].

3.3 肝多能干细胞(肝干/前体细胞) 肝脏干细胞存在肝内或肝外两种来源. 肝内干细胞数量丰富但增殖时间短^[37,38]. 肝外干细胞来源于骨髓和外周血细胞, 这些细胞通常少但具有长期增殖能力^[39,40].

ICC的部分亚型起源可能与肝多能干细胞有关, 例如肝前体细胞等. 在向胆管上皮转化过程中, 发生基因突变的肝干细胞可能会发展成为ICC. CD34与c-kit是造血干细胞的标记. 近来发现, c-kit可以在正常肝脏的Hering管中检测到, 因此, 肝前体细胞可能位于胆管树的末梢分支, 胆道周围组织或Hering管^[41]. 此外, 胆管周围腺体中也发现了肝脏干细胞^[42,43]. 因此, 肝前体细胞和胆管腺体细胞可能是这类干细胞的存在形式. 他们可以分化为胆管上皮细胞或肝细胞^[44]. 当肝前体细胞因基因突变而癌变导致未分化完全时, 混合型肿瘤可同时具有肝细胞或胆管上皮细胞分化特点. 最近转录组学研究^[20,45,46]证明两种肝脏原发性肿瘤具有相同的基因组特点, 进一步证明了上述观点. 预后差的ICC亚型具有类似于干细胞的分子特征, 这一基因特点同样被发现于预后不良的HCC中^[47,48]. 据此, 我们相信部分ICC与HCC具有相同的细胞起源. 尽管ICC起源于干细胞的比例尚未可知, 但大约25%的HCC可能起源于干细胞^[49]. 目前还没有足够证据证明ICC来源于肝干细胞, 与免疫组织化学相关的肝干细胞标志物在ICC的表达应该进一步明确以加强研究.

细胞起源及发病机制的不同可以解释肿瘤的流行病及临床的异质性. 根据基因谱、分子生物学特性可以将ICC分为不同的临床分型^[19]. 然而, 如何利用决定ICC分类的分子标记需要进一步研究.

4 细胞起源对ICC治疗的启示

深入研究ICC的分子生物学特性, 更重要的是为ICC的治疗提供新思路. Loaiza-Bonilla等^[50]报道了1例对放化疗反应差的BRAF V600E

突变伴多发转移的低分化ICC病例. 因缺乏有效的常规治疗方式, 作者结合基因信息决定联合运用BRAF和MEK的抑制剂达拉非尼和曲美替尼. 令人欣喜的是, 患者对联合用药表现出良好的耐受和超乎寻常的反应, 临床症状和影像学表现获得明显改善. 该案例表明应用基因信息个性化治疗ICC可能会取得意想不到疗效. 综合分析ICC特异性的mRNA和microRNA(miRNA)的表达谱, Oishi等^[48]发现具有干细胞基因表达特点的ICC细胞中存在一种与上皮间质化转变相关的miR-200c信号通路. 抑制miR-200c信号通路导致上皮间质转化, 而激活该通路则会减少上皮间质转化, 从而抑制ICC肿瘤细胞的侵袭与转移. 神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)是肝干/前体细胞的分子标志, 与miR-200c表达呈负相关. 研究发现部分ICC与HCC都具有类干细胞分子特点和极差的预后. 我们认为, 肿瘤特殊上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)组分可作为高度侵袭性类干细胞的ICC肿瘤标志物和临床靶向治疗的研究靶点. 目前的化疗、放疗甚至靶向治疗, 虽然准确作用于大量分化的癌症细胞, 但却可能遗漏了肿瘤干细胞. 因而可能导致肿瘤复发或耐药, 甚至增加肿瘤的侵袭性, 这是由于肿瘤内的异质性所决定的. 起源于干细胞的肿瘤具有复杂的发病机理, 多种信号通路之间存在广泛联系, 因此针对单个分子或途径的治疗可能无明显获益. 因此我们认为应该对肿瘤标本进行必要的免疫组织化学检查、多基因测序等分析明确其可能存在的多种表型肿瘤细胞来源及可能存在的肿瘤干细胞, 进而联合运用可行的靶向药物或化疗来达到提高治疗效果、改善预后的目的.

5 结论

尽管ICC的细胞起源仍然不清楚, 但我们认为ICC可能起源于不同的细胞, 例如肝细胞、发育异常或未成熟的胆管上皮细胞、多能干细胞(肝干/前体细胞)或管周腺体细胞. 相同临床表型的肿瘤或许具有不同的细胞起源及发病机制. 我们应该通过对其深入研究, 发现存在的治疗靶点, 从而达到更好的治疗效果. “精准医疗”、“同病异治”也许会开辟未来肿

瘤治疗的道路并取得令人兴奋的成果. 依据ICC的细胞起源不同进行精确的肿瘤分子分型, 或许对ICC的诊断、治疗、判断预后产生重要影响.

6 参考文献

- 1 von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismüller TJ, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Malek NP. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1092-1098 [PMID: 21692710 DOI: 10.3109/00365521.2011.589472]
- 2 Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24: 1667-1674 [PMID: 23378539 DOI: 10.1093/annonc/nds652]
- 3 Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, De Vos R, Verslype C, Aerts R, Yano H, Suzuki T, Matsuda M, Fujii H, Desmet VJ, Kojiro M, Roskams T. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* 2008; 47: 1544-1556 [PMID: 18393293 DOI: 10.1002/hep.22238]
- 4 Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949; 25: 647-655 [PMID: 18152860]
- 5 黄志强. 肝胆管外科的发展方向. *外科理论与实践* 2011; 16: 329-331
- 6 Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1049-1055 [PMID: 12201863]
- 7 Mosnier JF, Kandel C, Cazals-Hatem D, Bou-Hanna C, Gournay J, Jarry A, Laboisie CL. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22: 182-190 [PMID: 18622386 DOI: 10.1038/modpathol.2008.123]
- 8 Lok T, Chen L, Lin F, Wang HL. Immunohistochemical distinction between intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 394-400 [PMID: 24439226 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.004]
- 9 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1159-1166 [PMID: 21198257]
- 10 Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, Parkin DM. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e89-e94 [PMID: 22189445 DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007]

应用要点

目前肝胆管细胞癌大多数与肝外胆管癌一起讨论、研究, 不符合精准医学的理念. 从细胞起源角度研究肝胆管细胞癌, 一来为肿瘤临床基础研究提供新的思路; 二来为肝胆管癌的诊断、治疗提供精准靶点.

■名词解释

肿瘤异质性: 是恶性肿瘤的特征之一, 指肿瘤在发生、发展过程中, 呈现出肿瘤间、肿瘤内部分子生物学或基因方面的改变, 从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等各方面产生差异。

- 11 Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635 [PMID: 18203300]
- 12 Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy. *J Surg Oncol* 2014; 110: 585-591 [PMID: 25250887 DOI: 10.1002/jso.23762]
- 13 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]
- 14 Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136: 1134-1144 [PMID: 19245868 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038]
- 15 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281 [PMID: 20375404 DOI: 10.1056/NEJMoa0908721]
- 16 Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012; 55: 1876-1888 [PMID: 22271564 DOI: 10.1002/hep.25595]
- 17 Korita PV, Wakai T, Ajioka Y, Inoue M, Takamura M, Shirai Y, Hatakeyama K. Aberrant expression of vimentin correlates with dedifferentiation and poor prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30: 2279-2285 [PMID: 20651380]
- 18 Sudo T, Iwaya T, Nishida N, Sawada G, Takahashi Y, Ishibashi M, Shibata K, Fujita H, Shirouzu K, Mori M, Mimori K. Expression of mesenchymal markers vimentin and fibronectin: the clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S324-S335 [PMID: 22644514 DOI: 10.1245/s10434-012-2418-z]
- 19 Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, Peix J, Sole M, Tovar V, Alsinet C, Cornella H, Klotzle B, Fan JB, Cotsoglou C, Thung SN, Fuster J, Waxman S, Garcia-Valdecasas JC, Bruix J, Schwartz ME, Beroukhi R, Mazzaferro V, Llovet JM. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013; 144: 829-840 [PMID: 23295441 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001]
- 20 Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32: 4861-4870 [PMID: 23318457 DOI: 10.1038/onc.2012.617]
- 21 Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]
- 22 Imai K, Yamamoto M, Ariizumi S. Surgery for periductal infiltrating type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion provides a better outcome than for mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1333-1336 [PMID: 21443080]
- 23 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 2016-2022 [PMID: 17687597]
- 24 Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, Cappellani A, Malfermoni G, Iacono C. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009; 33: 1247-1254 [PMID: 19294467 DOI: 10.1007/s00268-009-9970-0]
- 25 Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, Yamasaki O, Horii K, Kinoshita H. Histologic bile duct invasion by a mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 233-236 [PMID: 12140612]
- 26 Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Okamoto K, Kurachi K, Tsuchiya Y, Okumura T, Konno H, Baba S, Nakamura S. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 687-693 [PMID: 12053220]
- 27 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]
- 28 Robertson S, Hyder O, Dodson R, Nayar SK, Poling J, Beierl K, Eshleman JR, Lin MT, Pawlik TM, Anders RA. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum Pathol* 2013; 44: 2768-2773 [PMID: 24139215 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026]
- 29 Guest RV, Boulter L, Kendall TJ, Minnis-Lyons SE, Walker R, Wigmore SJ, Sansom OJ, Forbes SJ. Cell lineage tracing reveals a biliary origin of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1005-1010 [PMID: 24310400 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1911]
- 30 Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of

- intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010; 2: 419-427 [PMID: 21191517 DOI: 10.4254/wjh.v2.i12.419]
- 31 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76 [PMID: 22420979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022]
 - 32 Fan B, Malato Y, Calvisi DF, Naqvi S, Razumilava N, Ribback S, Gores GJ, Dombrowski F, Evert M, Chen X, Willenbring H. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 2911-2915 [PMID: 22797301 DOI: 10.1172/JCI63212]
 - 33 Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 3914-3918 [PMID: 23023701]
 - 34 Zong Y, Panikkar A, Xu J, Antoniou A, Raynaud P, Lemaigre F, Stanger BZ. Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation. *Development* 2009; 136: 1727-1739 [PMID: 19369401 DOI: 10.1242/dev.029140]
 - 35 Zender S, Nicleleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013; 23: 784-795 [PMID: 23727022 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.019]
 - 36 Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512-522 [PMID: 21808282 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131]
 - 37 Wang Y, Yao HL, Cui CB, Wauthier E, Barbier C, Costello MJ, Moss N, Yamauchi M, Sricholpech M, Gerber D, Lobo EG, Reid LM. Paracrine signals from mesenchymal cell populations govern the expansion and differentiation of human hepatic stem cells to adult liver fates. *Hepatology* 2010; 52: 1443-1454 [PMID: 20721882 DOI: 10.1002/hep.23829]
 - 38 Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini D, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011; 53: 1035-1045 [PMID: 21374667 DOI: 10.1002/hep.24157]
 - 39 Brill S, Holst P, Sigal S, Zvibel I, Fiorino A, Ochs A, Somasundaran U, Reid LM. Hepatic progenitor populations in embryonic, neonatal, and adult liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 204: 261-269 [PMID: 8234369]
 - 40 Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol* 2010; 640: 181-236 [PMID: 20645053 DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_10]
 - 41 Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, Kumar A, Crawford JM. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30: 1425-1433 [PMID: 10573521]
 - 42 Carpino G, Cardinale V, Onori P, Franchitto A, Berloco PB, Rossi M, Wang Y, Semeraro R, Anceschi M, Brunelli R, Alvaro D, Reid LM, Gaudio E. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and intrahepatic bile ducts: an anatomical in situ study yielding evidence of maturational lineages. *J Anat* 2012; 220: 186-199 [PMID: 22136171 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01462.x]
 - 43 Cardinale V, Wang Y, Carpino G, Cui CB, Gatto M, Rossi M, Berloco PB, Cantafora A, Wauthier E, Furth ME, Inverardi L, Dominguez-Bendala J, Ricordi C, Gerber D, Gaudio E, Alvaro D, Reid L. Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology* 2011; 54: 2159-2172 [PMID: 21809358 DOI: 10.1002/hep.24590]
 - 44 Wilkens L, Bredt M, Flemming P, Klempnauer J, Heinrich Kreipe H. Differentiation of multicentric origin from intra-organ metastatic spread of hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *J Pathol* 2000; 192: 43-51 [PMID: 10951399]
 - 45 Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, Conner EA, Gillen MC, Roskams T, Roberts LR, Factor VM, Thorgeirsson SS. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1021-1031.e15 [PMID: 22178589 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.005]
 - 46 Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 266-272 [PMID: 22395571 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283523c7e]
 - 47 Woo HG, Lee JH, Yoon JH, Kim CY, Lee HS, Jang JJ, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park ES, Thorgeirsson SS, Kim YJ. Identification of a cholangiocarcinoma-like gene expression trait in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 3034-3041 [PMID: 20395200 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2823]
 - 48 Oishi N, Kumar MR, Roessler S, Ji J, Fargues M, Budhu A, Zhao X, Andersen JB, Ye QH, Jia HL, Qin LX, Yamashita T, Woo HG, Kim YJ, Kaneko S, Tang ZY, Thorgeirsson SS, Wang XW. Transcriptomic profiling reveals hepatic stem-like gene signatures and interplay of miR-200c and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1792-1803 [PMID: 22707408 DOI: 10.1002/hep.25890]
 - 49 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelian A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004]
 - 50 Loaiza-Bonilla A, Clayton E, Furth E, O'Hara M,

同行评价

该文章具有很好的学术价值,从细胞起源的角度探讨肿瘤异质性,观点新颖,与当前精准医学契合较好,能更好指导临床实践与研究,不涉及伦理道德方面问题。

Morrisette J. Dramatic response to dabrafenib and trametinib combination in a BRAF V600E-mutated cholangiocarcinoma: implementation of a molecular tumour board and next-

generation sequencing for personalized medicine. *Ecancermedicalscience* 2014; 8: 479 [PMID: 25435907 DOI: 10.3332/ecancer.2014.479]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审阅过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》国外相关文摘与检索系统收录.