

论著·临床研究

肝动脉化疗栓塞治疗肉瘤样肝内胆管细胞癌 1 例

张锦雄¹, 周 瑶¹, 冯星辉¹, 耿冰冰², 陆骊工^{1△}(1. 暨南大学附属珠海医院介入医学科, 广东 珠海 519000; 2. 珠海市人民医院
脑血管病科, 广东 珠海 519000)

[摘要] 该文报道了暨南大学附属珠海医院收治 1 例肉瘤样肝内胆管细胞癌患者采用肝动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗, 首次治疗后, 经评估肿瘤进展, 随后调整治疗方案为 TACE 联合 PD-1 抑制剂治疗, 目前患者仍在定期随访中。对于肉瘤样肝内胆管细胞癌治疗而言, 定期随访和多学科治疗仍是改善预后的有效手段。

[关键词] 肝内胆管细胞癌; 肉瘤样; 肝动脉化疗栓塞; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.007

中图法分类号: R735.8

文章编号: 1009-5519(2024)13-2192-05

文献标识码: A

Hepatic arterial chemoembolization in the treatment of sarcomatoid intrahepatic
cholangiocarcinoma: A case report

ZHANG Jinxiong¹, ZHOU Yao¹, FENG Xinghui¹, GENG Bingbing², LU Ligong^{1△}

(1. Department of Interventional Medicine, Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University, Zhuhai, Guangdong 519000, China; 2. Department of Cerebrovascular Diseases, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

[Abstract] This paper reported one case patient with sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma who was treated with hepatic arterial chemoembolization (TACE) in Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University. After the first TACE treatment, the tumor progression was evaluated, and then the treatment plan was adjusted to TACE combined with PD-1 inhibitor. Currently, the patient is still under regular follow-up. For the treatment of sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, regular follow-up and multidisciplinary treatment are still effective means to improve the prognosis.

[Key words] Cholangiocarcinoma; Sarcomatoid; Hepatic artery chemoembolization; Case report

肉瘤样肝内胆管细胞癌的定义是伴肉瘤样改变的肝内胆管细胞癌, 是肝内胆管细胞癌的一种少见的亚型^[1], 在肝胆系统恶性肿瘤中占比不到 1%^[2]。现将暨南大学附属珠海医院收治的 1 例肉瘤样肝内胆管细胞癌患者治疗过程报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍 患者, 男, 47 岁, 因“上腹痛 1 个月余”就诊暨南大学附属珠海医院门诊, 行上腹部增强 CT 检查提示肝门部占位, 考虑肝癌可能, 肝内多发低密度灶及肝门部小淋巴影, 转移可能性大, 为求进一步诊治收入住院。患者近 1 个月体重下降 5 kg, 既往有乙型肝炎 (乙肝) 病史 20 年, 未行规律治疗, 查体: 慢性肝病面容, 肝区叩痛, 中上腹压痛阳性, 无反跳痛及肌紧张, 其余查体无阳性体征。入院 ECOG 评分 0 分。

1.2 实验室检查 甲胎蛋白 (AFP) 0.8 ng/mL, 甲胎蛋白异质体 (AFP-L3) < 0.5%, 异常凝血酶原 (PIVKA II) 14 mAU/mL, 癌胚抗原 (CEA) < 0.50

ng/mL, 糖链抗原 125 (CA125) 22.60 U/mL, 糖链抗原 199 (CA199) 13.10 U/mL。肝炎 5 项检测: 乙肝表面抗原 (HBsAg) (+)、乙肝表面抗体 (HBsAb) (-)、乙肝 e 抗原 (HBeAg) (-)、乙肝 e 抗体 (HBeAb) (+)、乙肝核心抗原 (HBcAg) (+)、HBV-DNA 4.05E+01 IU/mL。肝功能未见异常, Child-Pugh A 级。

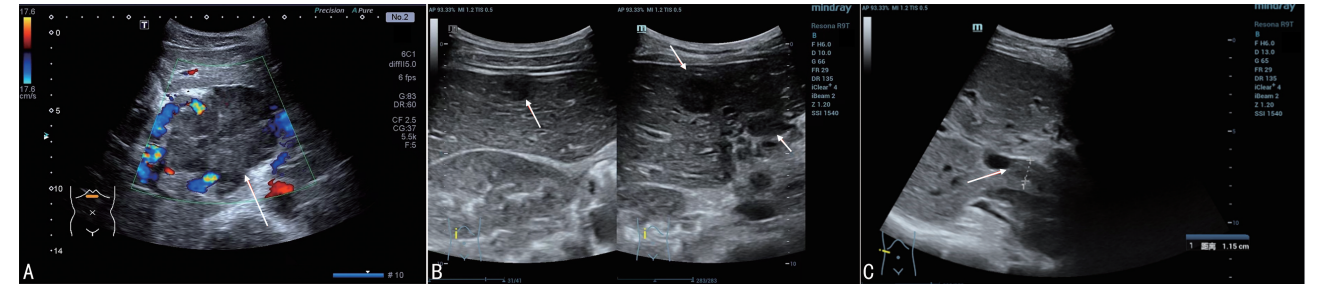
1.3 影像学检查 消化系及门静脉彩色多普勒超声 (图 1) 检查提示肝内多发实性占位, 恶性肿瘤伴肝内多发转移可能; 门静脉左支及主干癌栓。上腹部增强 CT (图 2) 检查提示肝门部见一团块状不均匀稍低密度影, 大小 72 mm × 68 mm, 动脉期呈不均匀明显强化, 门静脉期及延迟期持续性强化, 另肝内见多发类圆形低密度影, 门脉主干见充盈缺损, 考虑肝门部恶性肿瘤性病伴门静脉主干癌栓形成, 肝内多发转移。肝脏超声造影 (图 3) 检查提示肝内多发实性病灶恶性可能, 门静脉癌栓形成。正电子发射计算机断层显像仪 (PET/CT) 检查 (图 4) 提示肝门部恶性肿瘤伴

肝内多发转移;肝胃间隙及肝门区淋巴结转移;多发腰骶椎及右侧髌臼骨转移瘤。

1.4 诊断及治疗 经过多学科会诊讨论,考虑患者肝恶性肿瘤伴门静脉主干癌栓形成,全身多发转移可能性大(BCLC C 期),建议先行肝穿刺活检明确诊断后,再根据病理结果决定患者个体化诊疗方案,遂行经皮肝穿刺活检组织检查术,术中穿刺肝右叶实性病灶,取出灰白色组织 3 条送检,穿刺病理检查(图 5)提示:(肝)镜下肿瘤由梭形细胞成分及腺管样成分构成,未见明确坏死组织,核分裂象易见,可见病理性核分裂象。免疫组织化学(免疫组化)检查提示:Vimentin(腺管及梭形细胞+),CK8/18(腺管及部分梭形细胞+),Ki-67(约 50%+),Glypican-3(-),Arginase-1(-),CD34(血管+),Hepatocyte(-),CK7(腺管+),CK19(腺管+),GS(+),AFP(-),CD10(-),P53(约 80%+,突变型),CK-pan(腺管+),MUC1(小灶+),MSH-6(约 90%+),MSH-2(约 90%+),MLH1(约 90%+),PMS2(约 40%弱+),BRAF

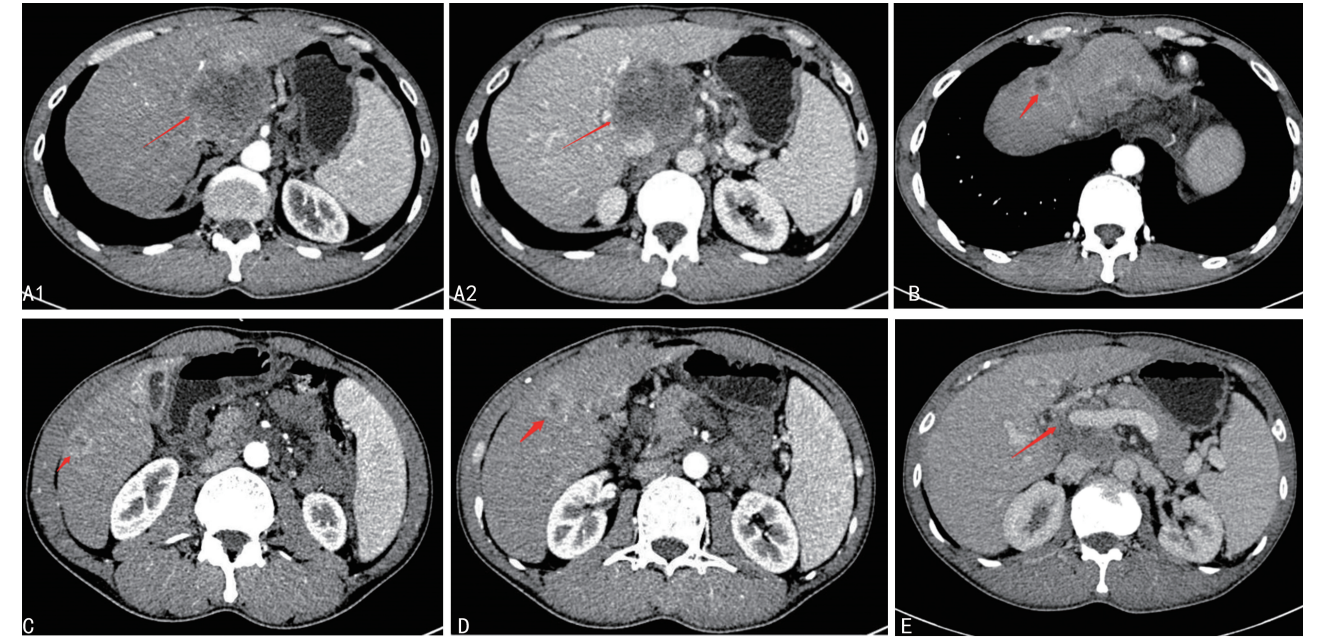
V600E(-),PD-L1(22C3)(CPS:约 40+),PD-L1(NC)(-)。病理诊断:低分化胆管细胞腺癌(肉瘤样癌)。考虑为不可切除肉瘤样肝内胆管细胞癌,为抑制肿瘤进展,建议先行介入栓塞治疗,遂行肝动脉化疗栓塞(TACE)+肝局部灌注术(图 6):向选择插管肿瘤的供血动脉内缓慢注入碘化油 3 mL+吉西他滨 0.4 g 的混悬液,并于肝总动脉内缓慢灌注奥沙利铂 150 mg。

术后 1 个月复查主要指标变化(表 1):检验提示 CA125、AFP、AFP-L3、PIVKA II、CEA、CA199 均在正常范围内。肝功能未见异常,Child-Pugh A 级;ECOG 评分 1 分。上腹部增强 CT(图 7)检查提示肝门肿瘤较前增大,大小 87 mm×73 mm,门静脉主干癌栓、肝内多发转移瘤及淋巴结转移瘤也未见明显缩小。评估肿瘤进展,结合前次栓塞治疗前造影肿瘤染色浅,复查 CT 碘油沉积差,考虑为乏血供肿瘤,遂行 GEMOX(吉西他滨+奥沙利铂)方案化疗,同时联合 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗免疫治疗。



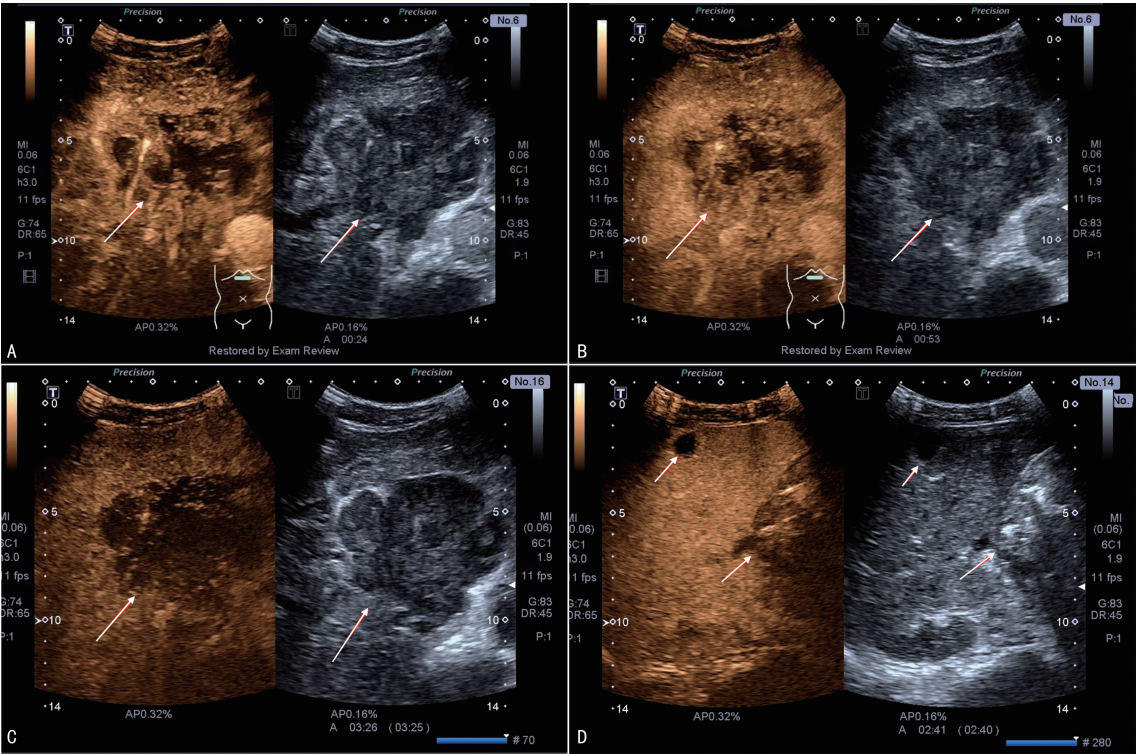
注:A.肝门汇管区见一低回声团,大小 84 mm×53 mm,内部及周边见点条状血流信号(箭头示);B.肝内探及数个低回声团,较大位于右前叶,大小 19 mm×17 mm(箭头示);C.门静脉左支及主干显示欠清,内似见低回声填充(箭头示)。

图 1 消化系及门静脉超声表现



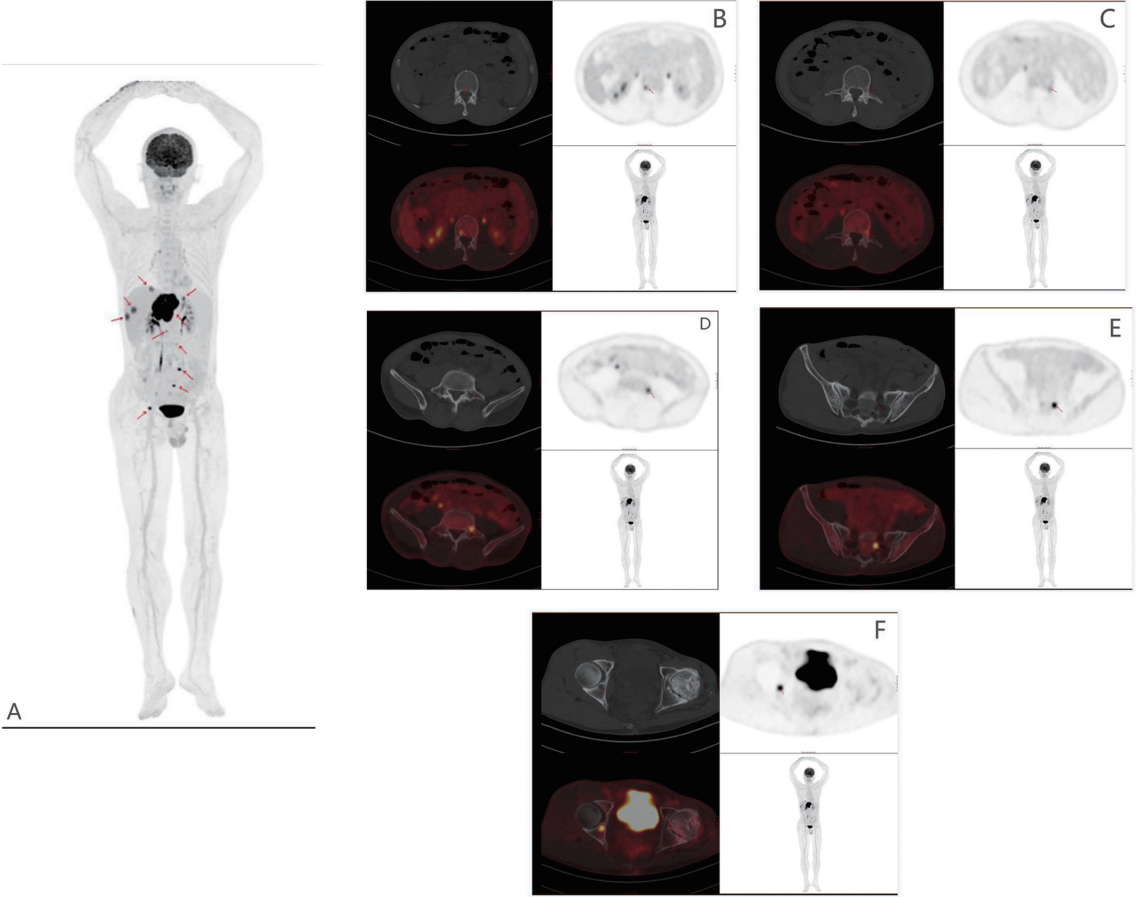
注:A1、A2 为肝门部肿块动脉期不均匀明显强化,门脉期持续强化(箭头示);B、C、D 为肝内见多发转移结节(箭头示);E 为门脉主干癌栓形成(箭头示)。

图 2 上腹部增强 CT 表现



注：A. 肝门部病灶动脉期呈不均匀高增强，周边可见条带状增强，中央见无增强区(箭头示)；B. 病灶门脉期呈低增强(箭头示)；C. 延迟期呈不均匀低增强(箭头示)；D. 门静脉主干低回声团呈低增强(箭头示)。

图 3 肝脏超声造影表现



注：A. 肝门部、肝内可见不均匀低密度肿块、多发结节，呈不均匀性放射性异常浓聚；肝胃间隙、肝门区可见多发淋巴结影，部分放射性摄取增高(箭头示)；B、C、D. 腰椎多处可见放射性摄取增高(箭头示)；E. 骶椎可见放射性摄取增高(箭头示)；F. 右侧髂白可见放射性浓聚(箭头示)。

图 4 PET/CT 检查表现

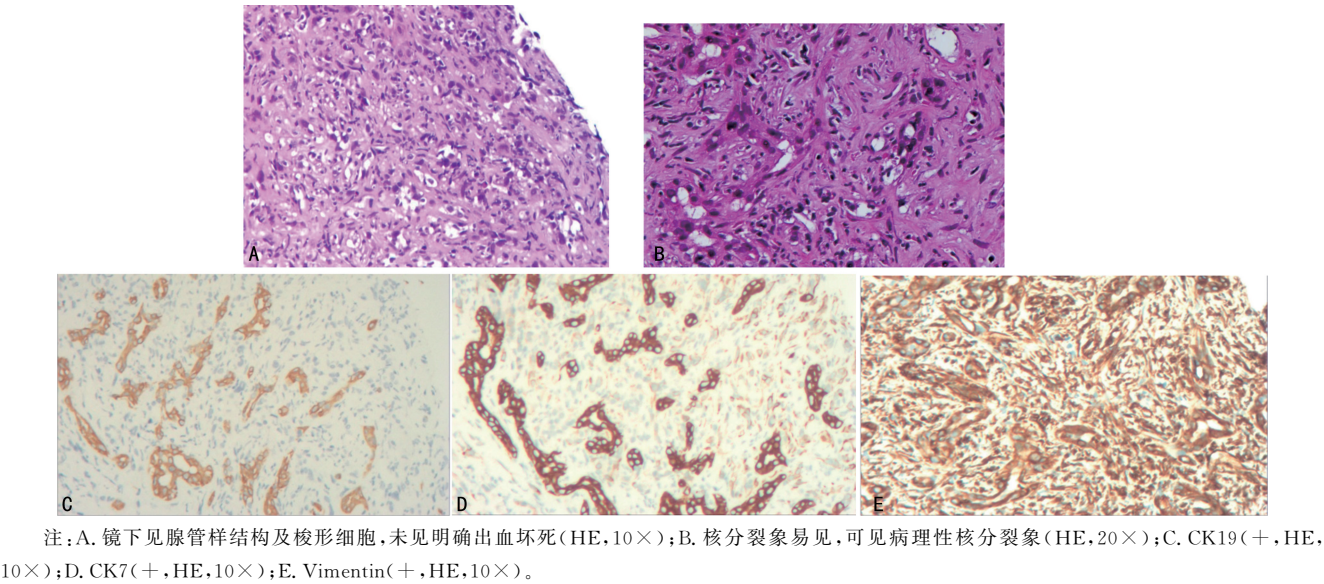


图 5 标本病理及免疫组织化学表现

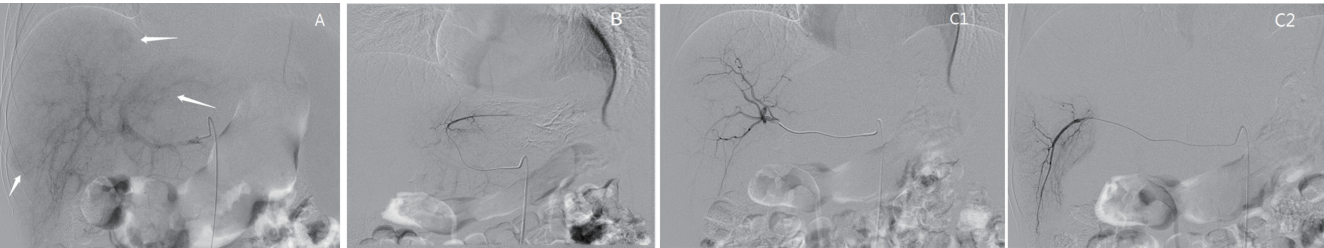
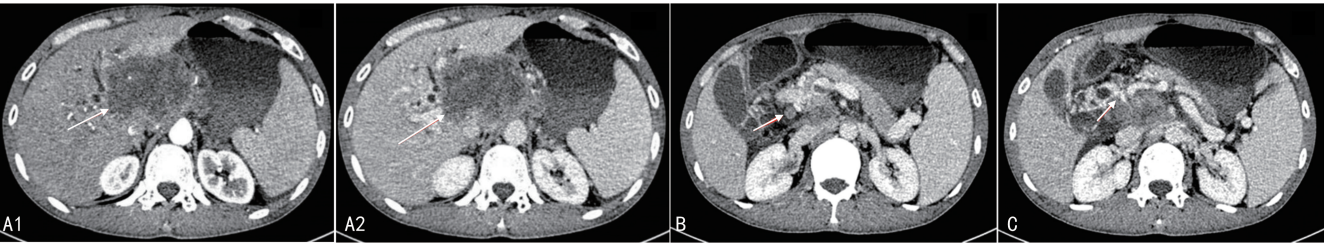


图 6 术中造影

表 1 患者疗效主要指标变化

时间	病灶最长径 (mm)	AFP (ng/mL)	AFP-L3 (%)	PIVKA II (mAU/mL)	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CEA (ng/mL)
术前	72	0.8	<0.5	14	22.60	13.10	<0.50
术后 1 个月	87	0.9	<0.5	27	98.40	13.00	<0.50



注：A1、A2. 肝门部肿瘤较前增大(箭头示)；B. 肝门区转移淋巴结(箭头示)；C. 门静脉主干癌栓(箭头示)。

图 7 随访上腹部增强 CT 表现

2 讨 论

肝内胆管细胞癌是肝脏排名第 2 位的原发性恶性肿瘤，约占肝脏恶性肿瘤的 15%^[3]，肉瘤样肝内胆管细胞癌是胆管细胞癌的一个罕见亚型，2010 年世界卫生组织(WHO)胆管肿瘤分类将其定义为胆管细胞癌伴类似于梭形细胞肉瘤、纤维肉瘤或恶性纤维组织细胞瘤的梭形细胞区域^[4]。曾有研究报道，胆管细胞癌肉瘤样变的比例占 4.5%^[5]。肉瘤样肝内胆管细胞癌在临床上并不多见，且目前国内外对其研究较少，

因此如何正确诊断肉瘤样肝内胆管细胞癌显得尤为重要。

肉瘤样肝内胆管细胞癌在影像学表现上并无特异性^[1]。B 超是简便易行的常用检查方式，有文献报道，肉瘤样肝内胆管细胞癌在超声上的表现多为非均匀低回声团块或混合回声团块。在 CT 平扫中，肉瘤样肝内胆管细胞癌表现为低于肝实质的低密度影，而在 CT 增强中，动脉期、门静脉期和晚期静脉期表现为外周强化而中心不强化^[6-7]。在磁共振成像(MRI)图

像上,肉瘤样肝内胆管细胞癌在 T1 加权像上表现为相对于正常肝脏的低密度影,在 T2 加权像上表现为相对于正常肝脏的高密度影。肉瘤样肝内胆管细胞癌在影像学上与肝脏其他肿瘤较难鉴别,其最终的诊断主要依靠病理和免疫组化结果^[8-10]。

目前,肉瘤样肝内胆管细胞癌的治疗方式以外科手术切除为主^[11-12],接受手术患者的总生存期高于接受其他治疗或不接受治疗患者的总生存期^[1]。除手术治疗外,化疗、免疫治疗也是提高患者生存率的有效治疗方法。目前,肉瘤样肝内胆管细胞癌尚无统一的化疗方案。MALHOTRA 等^[5]报道了 1 例手术后复发伴多发肝内和腹膜转移的肉瘤样肝内胆管细胞癌患者,患者共接受了 2 个疗程的吉西他滨和顺铂化疗,在第 1 疗程的化疗结束后,患者增强 CT 提示肿瘤部分缓解(PR),随访 10 个月后,患者病情进展,再次接受了吉西他滨和顺铂化疗,生存 20 个月。国内曾有学者报道,1 例肉瘤样肝内胆管细胞癌患者肿瘤切除术后出现肝内多发转移,采取 3 次 TACE 联合吉西他滨+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,治疗后肝脏转移肿瘤处于 PR 状态^[13]。

本例患者首次发现即有门静脉主干癌栓和全身多发转移,经多学科讨论考虑为晚期肿瘤不可切除,首次治疗采取吉西他滨+奥沙利铂进行 TACE,术后 1 个月复查增强 CT 提示肿瘤进展,且肉瘤样肝内胆管细胞癌为乏血供肿瘤,动脉栓塞疗效差,并结合患者 PD-1 免疫分析,遂第 2 次调整为 GEMOX(吉西他滨+奥沙利铂)方案化疗并联合 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗进行综合治疗。患者病情进展快,短期疗效欠佳,目前患者仍在随访中,其远期疗效仍要通过长期随访观察。

肉瘤样肝内胆管细胞癌侵袭性强,发生、发展速度较快,较易发生肝内转移和多器官广泛转移,发现并确诊时已多为晚期,预后差^[5]。因此,对于肉瘤样肝内胆管细胞癌患者而言,定期随访和多学科治疗仍是改善预后的关键。

参考文献

[1] 江奇禹,刘汉忠,沈雄山. 肉瘤样肝内胆管细胞癌 1 例[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(7): 583-585.

[2] OKABAYASHI T, SHIMA Y S, IWATA J, et al. Surgical outcomes for 131 cases of carcino-

sarcoma of the hepatobiliary tract[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(6): 982-991.

[3] KHAN S A, TOLEDANO M B, TAYLOR-ROBINSON S D, et al. And pathogenesis of cholangiocarcinoma [J]. HPB (Oxford), 2008 (10): 77-82.

[4] 黄元哲,杨新伟,杨家和. 肝内胆管细胞癌的治疗进展[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(1): 73-76.

[5] MALHOTRA S, WOOD J, MANSY T, et al. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma [J]. J Oncol, 2010, 2010: 701476.

[6] BILGIN M, TOPRAK H, BILGIN S S, et al. CT and MRI findings of sarcomatoid cholangiocarcinoma[J]. Cancer Imaging, 2012, 12(3): 447-451.

[7] KAIBORI M, KAWAGUCHI Y, YOKOIGAWA N, et al. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma[J]. J Gastroenterol 2003(38): 1097-1101.

[8] 贺亚琼,刘鹏,毛志群,等. 肝内肉瘤样胆管细胞癌的病理与影像表现[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(9): 1780-1784.

[9] XI L F, JIN Y, LI J T. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: A case report of the youngest patient on record and a review of the condition's characteristics[J]. Front Surg, 2022, 9: 963952.

[10] 钟于泰,吴浩. 肝内胆管细胞癌的临床病理分析[J]. 现代医药卫生, 2002, 18(11): 992-993.

[11] NATHAN H, PAWLIK T M, WOLFGANG C L, et al. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: A 30-year population-based SEER database analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(11): 1488-1496.

[12] KIM D K, KIM B R, JEONG J S, et al. Analysis of intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: Experience from 11 cases within 17 years [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(5): 608-621.

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

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2024-03-20)