

·综述 General review·

复发性肝内胆管细胞癌治疗现状

徐中琪, 甘伟, 钱国军

【摘要】 肝内胆管细胞癌(ICC)是我国第二大常见的肝脏原发性恶性肿瘤,根治性手术切除是目前唯一有效的治疗手段。然而,ICC 复发率极高,预后较差。对复发性 ICC 患者,应评估其复发肿瘤大小、位置及全身情况,选择适当治疗方式。二次手术及局部治疗如经皮热消融疗法(TAT)、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)、立体定向放疗(SBRT)、化疗等均可延长部分 RICC 患者生存期,提高生存质量。该文就复发性 ICC 治疗几种常用方法作一综述,为临床治疗提供理论依据。

【关键词】 肝内胆管细胞癌;复发;手术;局部治疗;化疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-09-0834-04

The treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinomas: its present situation XU Zhong-qi, GAN Wei, QIAN Guo-jun. Department of Minimally Invasive Surgery, Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: QIAN Guo-jun, E-mail: qgjs@163.com

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common type of primary hepatic malignant tumors in China. At present, the radical surgical resection is the only effective treatment for it. However, in clinical practice the recurrence rate of ICC is very high and its prognosis is rather poor. Therefore, for the treatment of recurrent ICC, appropriate treatment scheme should be carefully formulated based on the correct evaluation of the recurrent tumor size, location, and patient's general condition. The secondary surgery and local therapies such as percutaneous thermal ablation therapy, transcatheter arterial chemoembolization, stereotactic body radiotherapy, chemotherapy, etc. can prolong the survival period of some patients with recurrent ICC and improve the quality of life. This paper aims to make a comprehensive review about several commonly used therapeutic methods for recurrent ICC so as to provide theoretical basis for its clinical treatment. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 834-837)

【Key words】 intrahepatic cholangiocarcinoma; recurrence; surgery; local therapy; chemotherapy

肝内胆管细胞癌(ICC)是我国第二大常见的肝脏原发性恶性肿瘤,源于肝内胆管二级分支(段分支)及其远端胆管上皮细胞,占原发性肝癌 5%~30%^[1-2]。根治性手术切除是目前唯一有效的治疗手段。然而 ICC 具有局部复发及淋巴道转移等特点,术后 5 年复发率可高达 70%,其中超过半数患者在 1 年内复发,无瘤复发生存期仅 11.2 个月^[1,3],高复发率和转移率已成为影响患者预后的主要因素。因此,复发性 ICC 治疗选择对提高患者生存期、生存质量有重要意义。现就复发性 ICC 治疗现状作一综述。

1 二次手术切除

近年相关研究显示,部分复发性 ICC 患者经评估后接受二次手术切除,可获得相对理想的预后;手术在完全切除肿瘤的同时可了解腹腔内肝外转移情况。Spolverato 等^[3]近期报道显示,复发性 ICC 患者经二次手术切除后中位生存时间为 26.1 个月,明显高于经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗患者(9.6 个月)。Song 等^[4]报道一组接受手术切除的复发性 ICC 患者中位生存时间为 18.9 个月,明显高于未接受治疗患者(7.7 个月)。经评估可二次手术切除复发性 ICC 患者接受二次手术,可延长生存期^[5-8]。

然而,ICC 患者经历初次手术切除及术后辅助 TACE 等治疗后肝功能有不同程度下降,机体耐受性较差,故二次手术后并发症发生率高,治疗风险

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.022

作者单位: 200433 上海 第二军医大学附属东方肝胆外科医院微创一科

通信作者: 钱国军 E-mail: qgjs@163.com

增加,必须严格掌握二次手术切除适应证。根据相关临床经验及文献报道^[9],二次手术切除适应证为:①单发肿瘤或肿瘤 2~3 个,肿瘤最大直径<5 cm;②全身情况良好,Child-Pugh 肝功能分级为 A 级或 B 级;③无肝内外同时存在的多个转移病灶;④初次手术切除时无明显肝内血管癌栓;⑤无其它可能导致严重并发症的基础疾病。二次手术术式可根据残肝体积、肿瘤大小及位置进行选择。若残肝体积足够且复发性 ICC 为单发肿瘤,仍可选择规则性肝段或肝叶切除术;若复发性 ICC 直径>5 cm,或靠近大血管及位于肝门部等特殊位置,局部切除依然是较安全可靠的术式。总之,ICC 患者初次手术切除后应定期随访复查,做到“早发现、早治疗”,在肿瘤数较少且直径较小阶段检测发现复发,可提高二次手术切除的可行性。

2 局部消融治疗

部分复发性 ICC 患者因肝功能储备不足或肝内出现多个复发灶,外科手术切除无法施行,可选择局部肿瘤热消融疗法(TAT)。TAT 具有创伤小、安全性高、术后恢复快等优点,近年已广泛用于治疗早期肝细胞肝癌^[10-11]。相关文献报道显示 TAT 治疗 ICC 具有较高的安全性和有效性,可使部分无法手术切除的 ICC 患者获得相对理想的生存预后^[12-19]。TAT 中射频消融(RFA)和微波消融(MWA)是目前最常用的 2 种消融方式,适用于复发肿瘤个数≤3 个、最大肿瘤直径≤5 cm、无血管癌栓形成、Child-Pugh 肝功能分级为 A 级或 B 级患者。

经皮 TAT 治疗复发性 ICC 同样可获得较好效果。近期文献报道显示,复发性 ICC 患者接受二次手术切除及 TAT 治疗后中位生存期分别为 26.1 个月和 25.5 个月^[3]。Zhang 等^[9]2013 年报道将根治性术后 ICC 复发患者随机分为手术再切除组和 TAT 组,比较两种治疗方式的效果,结果表明治疗后两组患者总生存期分别为 20.3 个月、21 个月,差异无统计学意义。因此,对部分复发性 ICC 患者,特别是复发肿瘤直径≤3.0 cm 患者,TAT 治疗亦可获得与二次手术切除相同的效果。

然而,肿瘤完全消融率取决于病灶大小。Carrafiello 等^[13]报道 2 例>5 cm ICC 患者接受 RFA 治疗后出现未完全消融。因此,TAT 治疗较大肿瘤时消融针须精确定位肿瘤,选择合适的多位点对肿瘤作消融,并扩大消融范围。对>5 cm 肿瘤,则可考虑选择 MWA,因为 MWA 可产生更高的瘤内温度,

受“热沉效应”影响较小。

化学消融即经皮无水乙醇注射(PEI),也是临床常见治疗方法。乙醇的弥散性和不均匀性,可使肿瘤组织发生局部坏死。PEI 操作简单、并发症少,已广泛用于肝癌治疗。目前关于 PEI 治疗复发性 ICC 研究报道较少,一般认为 PEI 适用于早期复发的小病灶,而对较大的复发性 ICC,可作为 TAT 治疗后的补充治疗。

3 经肝动脉治疗

对无法二次手术切除的中晚期复发性 ICC 患者,若复发肿瘤仅限于肝内而无远处转移,可选择经肝动脉介入治疗。经肝动脉介入治疗不良反应较低,治疗晚期复发性 ICC 患者安全性较好,常用方法包括 TACE、肝动脉灌注、90Y 微球经动脉放疗栓塞等。

3.1 TACE

研究证实,TACE 治疗中晚期肝细胞肝癌及用于肝癌术后辅助性治疗,可提高患者生存期^[20]。相关文献报道表明,复发性 ICC 患者血管造影中 72%~100%显示肿瘤部分或全部区域为高血供,可表达血管内皮细胞生长因子,为介入治疗提供了理论基础^[21]。Park 等^[22]2011 年报道 72 例无法手术切除的 ICC 患者经 TACE 治疗后中位生存期(12.2 个月)明显高于姑息性治疗组患者(3.3 个月)。Boehm 等^[23]Meta 分析 2007 年至 2013 年 10 篇 TACE 治疗无法手术切除的复发性 ICC 研究文献,患者中位总生存期为 12.4 个月,肿瘤部分或完全反应率为 17.3%。

TACE 是一种安全有效的治疗方式,可控制病情,缓解症状,适用于肿瘤局限于某一肝段或肝叶,Child 肝功能 A 级,肿瘤<8 cm 的高血供 ICC,延长部分无法手术切除的中晚期复发性 ICC 患者生存期^[24]。然而,TACE 并不能延长肿瘤多发并伴有卫星灶、缺乏血供及 Child 肝功能 B 级的复发性 ICC 患者生存期^[25]。

3.2 肝动脉灌注

近年研究表明,肝动脉灌注(HAI)吉西他滨联合奥沙利铂可作为晚期 ICC 的二线治疗方法。HAI 局部化疗药物浓度是静脉注射化疗的 10~30 倍,对肿瘤具有较强的杀灭作用。Ghiringhelli 等^[26]报道采用 HAI 治疗 12 例晚期 ICC 患者,术后患者中位无瘤进展生存期及总生存期分别为 9.2 个月、20 个月。Boehm 等^[23]经 Meta 分析显示,HAT 与其它经肝

动脉介入治疗相比,可使患者有更好的肿瘤反应率及生存期,同时受限于其较大的毒性不良反应。

3.3 ^{90}Y 微球经动脉放疗栓塞

^{90}Y 微球经动脉放疗栓塞是介入治疗及局部放疗相结合的综合非手术疗法,将高剂量 ^{90}Y 微球经肝动脉注入肿瘤内,对正常组织损伤小,且不良反应少。Mouli 等^[27]2013 年报道采用 ^{90}Y 微球经动脉放疗栓塞法治疗 ICC 患者,98% 患者肿瘤得到控制,73% 患者肿瘤坏死范围超过 50%;认为 ^{90}Y 微球经动脉放疗栓塞法治疗无法手术切除的 ICC 患者,特别是复发的单发肿瘤患者是安全有效的,亦可作为根治性手术前辅助治疗。Al-Adra 等^[28]报道显示, ^{90}Y 微球经动脉放疗栓塞法治疗 ICC 患者中位生存期为 15.5 个月,与化疗(11.7 个月)和 TACE 治疗(13.4 个月)后生存期相近。因此,对无法手术切除的复发性 ICC 患者, ^{90}Y 微球经动脉放疗栓塞法可作为补救性治疗措施,延长患者生存期。

3.4 放射治疗

目前关于体外局部放射治疗 ICC 的研究报道较少,主要研究结果来自小样本回顾性研究。一组 22 例无法手术切除的 ICC 患者接受平均总剂量为 50 Gy 体外放疗,每天给予 2 Gy 剂量,1 周 5 次,结果显示肿瘤反应率为 36.4%,90% 患者疼痛缓解,1、2 年生存率分别为 36.1%、5.2%,而未接受治疗患者 1、2 年生存率分别为 19.0%、4.7%^[29]。Ben-Josef 等^[30]报道采用经肝动脉氟尿苷高剂量适形放疗治疗 128 例 ICC 患者,放射剂量大于或接近 75 Gy 可提高患者生存期(平均 23.9 个月),所发生不良反应尚可接受(分别有 21% 和 9% 患者出现 3 级、4 级不良反应),无一例治疗相关死亡。Barney 等^[31]报道 Mayo 医疗中心对 10 例无法手术切除的 ICC 患者作立体定向放射治疗(SBRT),平均剂量为 55 Gy,结果 SBRT 治疗区域肿瘤局部控制率达 100%,患者 6、12 个月生存率分别为 83%、73%。可见,放疗作为非侵袭性局部治疗手段,对无法手术切除的复发性 ICC 患者具有较好的应用前景。但仍需多中心前瞻性研究证明其有效性。

4 其它辅助治疗

ICC 分化较差,对化疗敏感性差,有效率低。全身化疗仅作为姑息性治疗用于晚期 ICC 患者,常用单效化疗药物有吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、丝裂霉素、顺铂、奥沙利铂、吡柔比星等^[32-34]。两组三期试验研究显示,吉西他滨联合铂类化疗可考虑作

为晚期 ICC 标准治疗,可缓解疼痛且有较好的近期疗效,其中吉西他滨联合顺铂、联合奥沙利铂化疗后患者中位生存期分别为 12 个月、9.5 个月^[34-35]。

大多数晚期 ICC 常因胆道梗阻导致胆道反复感染、肝脓肿及败血症等并发症,因而控制肿瘤生长及保持胆道通畅是治疗关键,内外胆管引流、内支架植入可有效地改善患者胆道梗阻情况,减轻胆道感染,延长患者生存时间^[36-37]。

5 结语

ICC 是一种罕见的肝脏恶性肿瘤,手术切除虽可提高患者预后,但由于术后较高的复发率,患者长期预后仍不理想。二次手术切除仍然是复发性 ICC 患者较为有效的治疗方式,但仅有少数患者可接受再次手术。目前对复发性 ICC 更为重要的治疗措施是局部治疗和多形式放化疗,有助于改善患者生存质量,延长生存期。但相关报道仍局限于小样本回顾性研究,需要进一步展开前瞻性研究,为复发性 ICC 治疗提供更新的证据。

[参考文献]

- [1] Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection[J]. *Ann Surg*, 2008, 248: 84-96.
- [2] Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?[J]. *J Hepatol*, 2004, 40: 472-477.
- [3] Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23: 235-243.
- [4] Song SC, Heo JS, Choi DW, et al. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma[J]. *J Korean Surg Soc*, 2011, 81: 187-194.
- [5] Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. 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[J]. *World J Surg*, 2007, 31: 2016-2022.
- [6] Shimizu J, Dono K, Nagai K, et al. A case of intrahepatic recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma treated with repeated hepatectomy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38: 2469-2471.
- [7] Kurosaki I, Hatakeyama K. Repeated hepatectomy for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: report of two cases[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17: 125-130.
- [8] Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, et al. Significance of repeated resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepato-*

- gastroenterology, 2009, 56: 1-5.
- [9] Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 3596-3602.
 - [10] Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 2319-2329.
 - [11] Lin SM. Recent advances in radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancers [J]. *Chang Gung Med J*, 2009, 32: 22-32.
 - [12] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 1268-1289.
 - [13] Carrafiello G, Lagana D, Cotta E, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 835-839.
 - [14] 张德东, 于晓玲, 梁 萍, 等. 经皮微波消融治疗肝内胆管细胞癌的疗效分析 [J]. *中华医学超声杂志·电子版*, 2011, 8: 2314-2319.
 - [15] Fu Y, Yang W, Wu W, et al. Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 642-649.
 - [16] Giorgio A, Calisti G, de Stefano G, et al. Radiofrequency ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma: retrospective analysis of a single centre experience [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31: 4575-4580.
 - [17] 王 燕, 徐辉雄, 吕明德, 等. 超声引导经皮热消融治疗肝内胆管细胞癌 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011, 17: 539-542.
 - [18] Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196: W205-W209.
 - [19] Han K, Ko HK, Kim KW, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 943-948.
 - [20] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2002, 35: 1164-1171.
 - [21] Park BK, Paik YH, Park JY, et al. The clinicopathologic significance of the expression of vascular endothelial growth factor-C in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29: 138-142.
 - [22] Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66: 322-328.
 - [23] Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111: 213-220.
 - [24] Kim JH, Yoon HK, Sung KB, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 113: 1614-1622.
 - [25] Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30: 1156-1165.
 - [26] Ghiringhelli F, Lorgis V, Vincent J, et al. Hepatic arterial infusion of gemcitabine plus oxaliplatin as second-line treatment for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience [J]. *Chemotherapy*, 2013, 59: 354-360.
 - [27] Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 1227-1234.
 - [28] Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41: 120-127.
 - [29] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients [J]. *Cancer J*, 2006, 12: 113-122.
 - [30] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8739-8747.
 - [31] Barney BM, Olivier KR, Miller RC, et al. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 67.
 - [32] Lassen U, Jensen LH, Sorensen M, et al. A phase I-II dose escalation study of fixed-dose rate gemcitabine, oxaliplatin and capecitabine every two weeks in advanced cholangiocarcinomas [J]. *Acta Oncol (Madr)*, 2011, 50: 448-454.
 - [33] Leong E, Chen WW, Ng E, et al. Outcomes from combined chemoradiotherapy in unresectable and locally advanced resected cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2012, 43: 50-55.
 - [34] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1273-1281.
 - [35] Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 181-188.
 - [36] Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24: 177-187.
 - [37] 何英汉. 介入治疗肝内胆管细胞癌的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29: 70-72.

(收稿日期: 2015-09-30)

(本文编辑: 边 倩)