

·临床研究 Clinical research·

中晚期肝内胆管细胞癌介入治疗的临床疗效分析

李婉慈, 朱晓黎, 王万胜, 陈涛, 沈健

【摘要】 目的 评价中晚期肝内胆管细胞癌(ICC)介入治疗效果及分析影响疗效的因素。**方法** 回顾性分析 2007 年 9 月至 2014 年 12 月经病理诊断为肝内胆管细胞癌 77 例患者的临床资料。其中, 51 例行介入治疗, 包括 TACE 及 TACE 联合射频消融(RFA)或 ^{125}I 粒子植入术(归为介入组), 26 例行全身静脉化疗(化疗组)。统计分析 ICC 介入治疗患者的总生存期、肿瘤客观反应率及影响介入疗效的相关因素, 同时观察介入治疗后的不良反应和并发症。**结果** 介入组 6、12 和 18 个月生存率分别为 70.6%、50.5% 和 35.4%, 中位生存期为 12.1 个月(95%CI 8.43~15.77); 肿瘤客观缓解率及疾病控制率分别为 29.4%、70.6%。化疗组 6、12 和 18 个月生存率分别为 46.2%、7.7% 和 0, 中位生存期为 5.5 个月(95%CI 3.38~7.61)。单因素分析显示介入治疗组患者中位生存期显著高于化疗组($P<0.05$)。对影响介入组患者预后多因素分析显示, 血清 CA125 水平、TNM 分期及是否有外科根治术史是影响这类患者预后的独立因素。介入治疗的不良反应主要为骨髓抑制、栓塞后综合征及肝功能损害, 均为 I、II 级。未出现与介入治疗相关的严重并发症。**结论** 中晚期 ICC 行介入治疗是安全可行的, 可以控制病情进展及延长患者生存期。

【关键词】 肝内胆管细胞癌; 介入治疗; 肝动脉化疗栓塞术; 全身静脉化疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-09-0813-05

Clinical curative effect analysis of interventional therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinomas

LI Wan-ci, ZHU Xiao-li, WANG Wan-sheng, CHEN Tao, SHEN Jian. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 216006, China

Corresponding author: ZHU Xiao-li, E-mail: zhuxiaoli90@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect of interventional therapy in treating advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), and to analyze the factors that may affect the prognosis. **Methods** The clinical data of 77 patients with pathologically proved advanced ICC, who were encountered at authors' hospital during the period from September 2007 to December 2014, were retrospectively analyzed. Of the 77 patients, interventional therapy was carried out in 51 (intervention group) and systemic venous chemotherapy was employed in 26 (chemotherapy group). The interventional therapies included transarterial chemoembolization (TACE), combination use of TACE and radiofrequency ablation (RFA), and ^{125}I seed implantation. The overall survival time, objective tumor response rates and the related factors affecting the prognosis of the intervention group were statistically analyzed. The procedure-related adverse events and complications were also reviewed. **Results** The 6-, 12-, and 18-month overall survival rates of the intervention group were 70.6%, 50.5% and 35.4% respectively, with the median survival time being 12.1 months (95%CI: 8.43–15.77); the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of the intervention group were 29.4% and 70.6% respectively. In the chemotherapy group, the 6-, 12-, and 18-month overall survival rates were 46.2%, 7.7% and 0% respectively, with the median survival time being 5.5 months (95%CI: 3.38–7.61). The univariate analysis revealed that the median survival time of the intervention group was significantly longer than that of the chemotherapy group ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the serum CA125 level, TNM stage and history of radical surgery were the independent factors that affected the prognosis of

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.017

基金项目: 江苏省第四期“333 工程”科研项目(BRA2013287); 江苏省“六大人才高峰”第九批资助项目(WS-052)

作者单位: 216006 苏州大学附属第一医院介入科

通信作者: 朱晓黎 E-mail: zhuxiaoli90@163.com

these patients. The main adverse effects of interventional treatment were mainly myelosuppression, post-embolization syndrome and liver function damage, and the extent of these damages was grade I or grade II in all cases. No interventional procedure-related serious complications occurred. **Conclusion** For the treatment of advanced ICC, interventional therapies are safe and effective. Interventional therapy can effectively control the progression of the disease and prolong the survival time. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 813-817)

【Key words】 intrahepatic cholangiocarcinoma; interventional therapy; transarterial chemoembolization; systemic venous chemotherapy

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是指左右肝管汇合部以上的胆管上皮细胞起源的恶性肿瘤, 为发病率仅次于肝细胞肝癌的原发性肝脏恶性肿瘤^[1]。ICC 的发病率及死亡率均呈上升趋势^[2-3]。手术切除仍是 ICC 首选的治疗方法, 但 ICC 起病隐匿, 患者就诊时多数已处于疾病晚期, 失去手术切除机会, 预后较差^[4]。全身静脉化疗作为中晚期 ICC 治疗的主要方法之一, 并不能延长患者生存期^[5]。介入治疗作为一种姑息性治疗方法, 在中晚期 ICC 治疗中已显示出一定优势。相对于全身静脉化疗, TACE 可提高肿瘤局部化疗药物浓度, 同时可减少全身不良反应。射频消融术 (RFA) 及 ¹²⁵I 放射性粒子植入术具有安全、微创及高效等特点, 在胆管细胞癌的治疗中逐步得到重视。本研究旨在评价介入治疗技术在中晚期 ICC 治疗中的价值, 并进一步分析影响中晚期 ICC 介入治疗患者生存期的相关因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2007 年 9 月至 2014 年 12 月, 共收集本院收治的中晚期 ICC 患者 77 例, 其中, 介入治疗组 (介入组) 51 例, 全身静脉化疗组 (化疗组) 26 例。所有患者均获得病理诊断, 其中, 经穿刺活检病理确诊者 60 例, 17 例为 ICC 外科根治术后复发患者。化疗组中男 18 例, 女 8 例, 平均年龄 53 岁; 首诊 ICC 患者 15 例, 手术切除后复发 11 例; 26 例患者共行 114 次, 平均每例 4.5 次全身静脉化疗。介入组中, 首诊 ICC 患者 39 例, 手术切除后复发 12 例; 单纯行 TACE 治疗 43 例, 共 97 次, 平均每例 1.89 次, TACE 联合 RFA 治疗 4 例 (TACE 治疗共 12 次, 平均 3 次), TACE 联合放射性粒子治疗 4 例 (TACE 治疗共 4 次, 平均 1 次)。介入治疗组患者临床特征见表 1。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗 根据病灶大小、分布范围、血供情况, 以微导管超选至供血动脉, 进行灌注化疗和

栓塞。所用化疗药物包括艾恒 (100 mg)、吡柔比星 (40 mg) 及氟尿苷 (1 000 mg), 根据患者一般情况选择 1~3 种化疗药物; 同时根据肿瘤血供情况决定碘油用量 (4~15 ml)。术后给予止痛、止吐和保护肝功能等支持治疗, 术后第 4 天行相关实验室检查, 评估患者一般情况。

1.2.2 RFA 治疗 4 例患者在 TACE 治疗后病灶缩小行 RFA。患者均在 CT 引导下经皮穿刺肿瘤组织进行消融治疗, 为实现完全消融, 消融的安全边界设定为至少覆盖肿瘤及周边 1.0 cm 的肝组织。术后第 2 天复查肝脏超声造影, 评估病灶毁损情况。

1.2.3 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗 对于乏血供 ICC, 或多次行化疗栓塞病灶控制不佳患者, 可行 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗。首先行 CT 扫描了解肿瘤情况, 将图像传至治疗计划系统 (TPS) 行三维立体数字化影像重组, 勾画靶区。根据肿瘤靶体积 3 个互相垂直的直径, 计算肿瘤所需粒子数、粒子的空间分布及植入粒子的数目。结合海拉尔公式算出需要 ¹²⁵I 粒子的总数, 粒子间距以 1.0~1.5 cm 布源。术中在 CT 引导下, 按 TPS 将粒子源植入肿瘤体内, 操作中避开大血管及胆管。

1.2.4 全身静脉化疗 患者行全身静脉化疗前, 常规预防性应用 5-HT₃ 受体拮抗剂止吐治疗, 并口服地塞米松。化疗方案为吉西他滨 1 000 mg/m² d1, d8, 奥沙利铂 85 mg/m² d1, d8; 或丝裂霉素 8 mg/m² d1, 吉西他滨 2 000 mg/m² d1, d15, 每 4 周 1 个周期, 连用 4 个周期后, 评估肿瘤进展情况。

1.2.5 随访 患者总体生存期自首次接受介入治疗或全身静脉化疗之日算起, 随访截止 2015 年 10 月 1 日。介入术后患者 1 周后复查血常规、生化指标, 根据实验室检查指标及患者一般情况对不良反应分级。介入组患者每 2~3 个月行 CT 或 MRI 检查。

1.2.6 有效性及安全性评估 CT 或 MRI 检查评估肿瘤治疗反应, 依据 mRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 标准划分为完全缓解 (CR, 所有目标病灶动脉期增强显影均消失), 部分缓解

表 1 51 例经介入治疗 ICC 患者一般情况

特征	例数	百分比	P 值	特征	例数	百分比	P 值
外科根治术史/ <i>n</i>			0.021	肿瘤个数/ <i>n</i>			0.200
否	39	76%		单发	24	47%	
是	12	24%		多发	27	53%	
乙肝/ <i>n</i>			0.148	直径/cm			0.941
无	39	76%		≤5 cm	14	27%	
有	12	24%		>5 cm	37	73%	
总胆红素/(μmol/L)			0.264	腹水/ <i>n</i>			0.630
≤20	38	76%		无	48	94%	
>20	13	24%		有	3	6%	
丙氨酸转氨酶/(u/L)			0.812	血管侵犯/ <i>n</i>			0.344
≤40	36	71%		无	41	80%	
>40	15	29%		有	10	20%	
天冬氨酸转氨酶(u/L)			0.687	淋巴结转移/ <i>n</i>			0.005
≤37	30	59%		无	39	76%	
>37	21	41%		有	12	24%	
白蛋白/(g/L)			0.420	肝外转移/ <i>n</i>			0.057
≤35	10	20%		无	44	86%	
>35	41	80%		有	7	14%	
碱性磷酸酶/(u/L)			0.047	结石/ <i>n</i>			0.788
≤129	21	41%		无	45	88%	
>129	30	59%		有	6	12%	
凝血酶原时间/s			0.950	Child-Pugh/ <i>n</i>			0.025
≤16	50	98%		A	45	88%	
>16	1	2%		B	6	12%	
甲胎蛋白/(ng/ml)			0.697	ECOG 评分/ <i>n</i>			0.001
≤20	44	86%		0-1	46	90%	
>20	7	24%		≥2	5	10%	
癌胚抗原/(ng/ml)			0.537	TNM 分期/ <i>n</i>			0.433
≤10	37	73%		I ~ II	27	53%	
>10	14	27%		III ~ IV	24	47%	
CA199/(u/ml)			0.099	BCLC 分期/ <i>n</i>			0.134
≤39	16	31%		A~B	30	59%	
>39	35	69%		C	21	41%	
CA125/(u/ml)			0.120				
≤35	18	35%					
>35	33	65%					

(PR, 目标病灶的直径总和缩小 $\geq 30\%$), 进展(PD, 目标病灶的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶), 稳定(SD 缩小未达 PR 或增加未到 PD)。肿瘤客观缓解率(ORR)等于 CR+PR, 疾病控制率(DCR)等于 CR+PR+SD。介入术后不良反应依据NCICTC3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria3.0), 分为 5 级: I 轻度不良反应; II 中度不良反应; III 严重不良反应; IV 危及生命或致残的不良反应; V 死亡相关的不良反应。

1.3 统计学分析

分别统计介入治疗组和全身静脉化疗组患者 6 个月、12 个月及 18 个月累计生存率和中位生存时间(Kaplan-Meier 法), 并描绘生存曲线, 并行Kaplan-Meier 法(Log-rank 检验)进行单因素分析。应用 Cox 风险模型对影响 ICC 介入疗效进行多因素分析。所

有数据应用 SPSS19.0 进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入组患者肿瘤客观反应率

CR4 例, PR11 例, SD 21 例, PD 15 例, ORR 29.4%, DCR 70.6%。4 例 CR 患者行 TACE 治疗后, 肿瘤平均直径由 (6.13 ± 2.2) cm 缩小至 (4.30 ± 1.35) cm, 后行 RFA 治疗获得 CR, 见图 1。

2.2 生存分析

介入组(51 例)6、12 和 18 个月生存率分别为 70.6%、50.5%和 35.4%, 中位生存期为 12.1 个月(95%CI 8.43~15.77); 其中单纯行 TACE 患者(43 例), 中位生存期 12.0 个月(95%CI 8.27~15.73), TACE 联合射频或放射性粒子治疗患者(8 例), 中位生存



①患者男,51岁,2011年1月查CT提示肝右叶巨大占位,后行2次TACE治疗;②同年4月复查CT见肝右叶病灶较前明显缩小;③④患者于CT引导下RFA术,病灶毁损完全

图1 TACE联合RFA治疗ICC图像

期17.3个月(95%CI 0.00~34.65)。

化疗组(26例)6、12和18个月年生存率分别为46.2%、7.7%和0%,中位生存期为5.5个月(95%CI 3.38~7.61)。单因素分析显示介入治疗组患者中位生存期显著高于化疗组($P<0.05$,图2)。

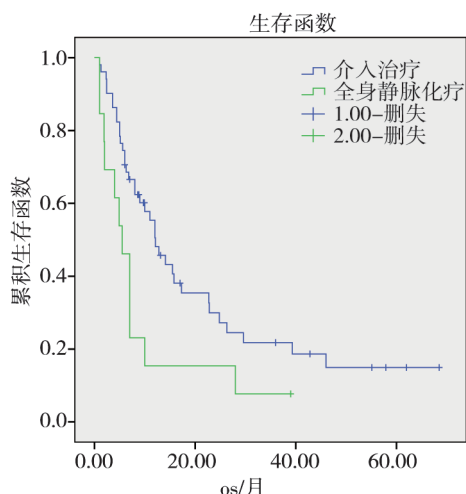


图2 中晚期ICC介入组与化疗组患者累积生存图

2.3 影响中晚期ICC介入治疗患者总生存期多因素分析

单因素分析显示是否有外科根治术史、碱性磷酸酶、淋巴结转移、Child-Pugh评分及TNM分期与总生存期显著相关(表1)。多因素分析显示,仅血清CA125水平($P=0.041$)、TMN分期($P=0.001$)及是否有外科根治术史($P=0.011$)是影响中晚期ICC介入治疗患者预后的独立因素(表2)。

表2 51例经介入治疗ICC患者多因素分析结果

变量	回归系数	SE	相对危险度	P值	95%CI
外科根治术史	1.166	0.460	3.209	0.011	1.302~7.907
CA125	-0.811	0.396	0.445	0.041	0.204~0.966
TNM分期	-1.451	0.376	0.234	0.001	0.112~489

2.4 不良反应和并发症

TACE不良反应主要表现为骨髓抑制(10.1%);

栓塞术后综合征(30%,表现为肝区疼痛,发热,恶心呕吐等);短期内肝功能损害(20%),其中1例因胆红素升高行PTCD治疗后好转。TACE术后不良反应均为I、II级,未有超过III级的不良反应,且不良反应经保守治疗后均好转。2例经RFA治疗患者术后出现转氨酶升高,不良反应为I级,经保肝治疗后降至正常。在放射性粒子植入治疗的患者中,有1例出现粒子游走于肝内,未引起临床症状。所有患者均未出现出血、肝功能衰竭、肿瘤坏死脱落导致肺栓塞或心脏意外。

3 讨论

ICC是一种起源于包括二级胆管在内的末梢胆管的恶性肿瘤,占原发性肝癌的10%。对无法切除或外科根治术后复发ICC,多选择静脉化疗或对症支持治疗,然而,其疗效均不满意。行静脉化疗中晚期ICC患者的中位生存期仅为5~12个月^[6-8],静脉化疗或对症支持治疗的中晚期ICC患者中位生存期仅为3.3个月^[7]。本研究中行静脉化疗患者中位生存期为5.5个月,该数据支持上述文献结果。

TACE是治疗富血供中晚期肝细胞性肝癌的主要方式。既往认为ICC是乏血供肿瘤,TACE疗效差,然而新近研究表明,72%~100%ICC患者血管造影显示肿瘤的部分或全部区域为富血供,为TACE用于治疗ICC提供了解剖学基础。TACE治疗可以延长ICC患者生存期,然而,不同研究中其生存期差异较大,中位生存期从4个月到23个月^[9-10]。其中,Park等^[9]前瞻性随机对照研究显示,TACE治疗组的中位生存期为12.2个月,显著高于支持治疗组(3.3个月)。本研究中,介入组共纳入51例患者,包括单独TACE治疗44例,TACE联合RFA治疗4例,TACE联合碘125粒子治疗4例。单因素分析显示介入治疗组患者中位生存期(12.1个月)显著高于全身静脉化疗组(5.5个月, $P<0.05$)。本研究中化

疗组患者仅获取其生存时间及部分影像学检查,因此无法进行多因素分析。

介入组中有 4 例患者行 TACE 术后病灶较前缩小,遂于 CT 下行 RFA,均达到 CR。而对于乏血供型 ICC,化疗栓塞治疗疗效较差,CT 引导下放射性 ^{125}I 粒子置入作为手术及化疗、放疗等手段的补充,在肝脏恶性肿瘤治疗中的应用正逐渐受到重视^[5-6]。介入组中有 4 例患者因化疗栓塞效果不佳,选择行放射性 ^{125}I 粒子置入,术后 1 个月复查,治疗疗效均达到 PR。然而行 TACE 联合 RFA 或 ^{125}I 放射性粒子治疗患者,其中位生存期较单纯行 TACE 治疗患者无明显差异,究竟 TACE 联合其他非血管介入治疗较单纯 TACE 治疗是否可提高患者生存期,需扩大样本量,并行随机对照研究进一步证实。

国内研究报道肿瘤分期、手术根治、有无淋巴结转移及有无血管转移是影响预后的独立因素^[11],在本研究则显示是否有外科手术根治史、血清 CA125 水平及 TNM 分期是影响 ICC 患者预后的独立因素。

ICC 缺乏灵敏和特异的肿瘤标志物,目前应用最广泛的标记物为 CEA 和 CA199。本研究中,69% 患者 CA199 升高,27% 患者 CEA 升高,24% 患者 AFP 升高。我们同时检测了 CA125 水平,在介入治疗组 ICC 患者中,CA125 ≤ 35 U/ml 患者 18 例,占 35%,CA125 > 35 U/ml 的患者 33 例,占 65%。结果显示血清 CA125 水平是影响中晚期 ICC 介入治疗患者预后的独立因素,即血清 CA125 > 35 U/ml 患者较 CA125 ≤ 35 U/ml 患者的预后更差。

本研究中介入治疗的不良反应主要为骨髓抑制、栓塞后综合征及肝功能损害,均为 I~II 级。未出现与介入治疗相关的严重并发症。本研究存在以下局限性:首先,样本量相对较小。其次,作为对照组的静脉化疗组资料不全,无法进行多因素分析,评估介入治疗是否为影响中晚期 ICC 预后的独立因素。

综上,中晚期 ICC 行介入治疗是安全可行的,

可以控制病情进展及延长患者生存期。

[参考文献]

- [1] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145: 1215-1229.
- [2] 张健, 邵初晓. 原发性肝癌早期诊断的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20: 689-693.
- [3] 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*, 2011, 50: 448-454.
- [4] Singal AG, Rakoski MO, Salgia R, et al. The clinical presentation and prognostic factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in a tertiary care centre [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31: 625-633.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12: 321-328.
- [6] 常中飞, 王茂强, 刘凤永, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗肝内胆管细胞癌 30 例临床分析[J]. *中华临床医师杂志·电子版*, 2013, 7: 2724-2726.
- [7] Pracht M, Le Roux G, Sulpice L, et al. Chemotherapy for inoperable advanced or metastatic cholangiocarcinoma: retrospective analysis of 78 cases in a single center over four years [J]. *Chemotherapy*, 2012, 58: 134-141.
- [8] Butthongkomvong K, Sirachainan E, Jhankumpha S, et al. Treatment outcome of palliative chemotherapy in inoperable cholangiocarcinoma in Thailand [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14: 3565-3568.
- [9] 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.
- [10] Ray CE Jr, Edwards A, Smith MT, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 1218-1226.
- [11] 郑家平, 邵国良, 罗君, 等. CT 引导下 ^{125}I 粒子组织间植入治疗难治性肝癌[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 260-264.

(收稿日期:2015-11-17)

(本文编辑:俞瑞纲)