

# 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导热消融治疗 肝内胆管癌

生守鹏, 郑加生, 崔石昌, 崔雄伟, 钱智龄, 李建军, 张洪海, 杨晓珍, 马良

**【摘要】** 目的 探讨 TACE 联合 CT 引导热消融(射频/微波)治疗肝内胆管癌(ICC)的疗效及安全性。方法 回顾分析 2009 年 9 月至 2013 年 7 月用 TACE 序贯 CT 引导下 RFA/MWA 治疗病理诊断的 ICC 患者 14 例, 18 个病灶, 病灶最大径(多个病灶取最大径之和)2.2~7.2 cm, 平均(4.2±1.4) cm。TACE 随访病灶的完全消融率、手术并发症、无瘤生存时间及总生存时间。结果 15 个病灶实现了完全消融, 肿瘤的完全消融率为 83.3%(15/18), 中度并发症的发生率为 6.2%, 无严重并发症及死亡患者。术后随访 6~44 个月, 平均(16.0±10.3)个月。至随访结束, 死亡 6 例(42.9%, 6/14)。完全消融患者的中位无瘤生存时间为 17 个月, 全组患者的中位生存时间为 20 个月, 1、2、3 年总体生存率分别为 82.5%、41.3% 及 20.6%。结论 TACE 联合 CT 引导热消融可作为 ICC 治疗的选择之一。

**【关键词】** 肝内胆管细胞癌; 肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 微波消融

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-07-0618-04

**Transcatheter hepatic arterial chemoembolization combined with CT-guided thermal ablation for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma** SHENG Shoupeng, ZHENG Jiasheng, CUI Shichang, CUI Xiongwei, QIAN Zhiling, LI Jianjun, ZHANG Honghai, YANG Xiaozhen, MA Liang. *Interventional Center of Oncology, Affiliated Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China*

Corresponding author: ZHENG Jiasheng, E-mail: zhengjiasheng@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with CT-guided thermal ablation (radiofrequency ablation or microwave ablation) in treating intrahepatic cholangiocarcinoma. **Methods** The clinical data of 14 patients with pathologically-proved intrahepatic cholangiocarcinoma, who were admitted to authors' hospital during the period from September 2009 to July 2013 to receive TACE with subsequent radiofrequency ablation (RFA) or microwave ablation (MWA), were retrospectively analyzed. A total of 18 lesions were detected in the 14 patients. The maximal diameter of the lesion (or the sum of maximal diameters if there were multiple lesions) ranged from 2.2 cm to 7.2 cm (mean 4.2±1.4 cm). After TACE, the lesion's complete ablation rate, surgical complications, tumor-free survival time and overall survival time were evaluated. **Results** Complete ablation was obtained in 15 lesions (83.3%, 15/18). The incidence of moderate complications was 6.2%, and no severe complications or death occurred. After the treatment, the patients were followed up for 6~14 months, with a mean of (16.0±10.3) months. At the end of follow-up, 6 patients (42.9%, 6/14) died. The median tumor-free survival time in patients whose lesions obtained complete ablation was 17 months. The median survival time of all patients was 20 months. The 1-, 2- and 3-year overall survival rates were 82.5%, 41.3% and 20.6% respectively. **Conclusion** TACE combined with thermal ablation can be regarded as one of the treatment options for intrahepatic cholangiocarcinoma. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 618-621)

**【Key words】** intrahepatic cholangiocarcinoma; hepatic arterial chemoembolization; radiofrequency ablation; microwave ablation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.07.010

基金项目: 北京市丰台区卫生计生系统科研项目(2016-63)

作者单位: 100069 北京 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤微创介入中心

通信作者: 郑加生 E-mail: zhengjiasheng6@163.com

肝内胆管癌 (ICC) 是相对少见的肝内恶性肿瘤, 占肝内原发恶性肿瘤的 5%~30%, 近年来其发病率呈上升趋势。相对于肝细胞癌 (HCC), ICC 恶性程度更高, 预后更差, 未经治疗的 ICC 中位生存时间只有 3.9 个月<sup>[1]</sup>。

外科手术切除目前仍是 ICC 的首选治疗方法, 但由于 ICC 患者诊断时多已属中晚期, 适合外科手术切除的患者仅占 30% 左右<sup>[2]</sup>。对于不能手术切除的 ICC, TACE 可作为一种姑息性治疗手段<sup>[3-4]</sup>。影像引导下热消融治疗 (RFA/MWA) 已广泛应用于肝恶性肿瘤的治疗, 具有良好的安全性和疗效。目前 TACE 联合影像引导 RFA/MWA 已成为 HCC 的主要治疗方法之一, 我们采用此种方法治疗 14 例 ICC 患者, 对其安全性和疗效报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

筛选标准: ①病理诊断 ICC; ②无肝硬化或肝功能 Child-Pugh C 级以上; ③病灶数目 ≤ 3 个, 病灶最大径 ≤ 8 cm; ④无肝内血管及胆道侵犯; ⑤无腹腔淋巴转移及肝外转移; ⑥血小板计数 ≥ 5 × 10<sup>9</sup>/L, 无凝血功能障碍; ⑦首次诊断 ICC, 未经其他治疗。

回顾性分析 2009 年 9 月至 2013 年 7 月我院病理诊断 ICC 并符合入选标准的患者 14 例, 男 11 例, 女 3 例, 患者年龄 38~77 岁, 平均 58 岁。病灶个数 18 个, 其中肿瘤 2 个者 2 例, 3 个者 1 例。病灶最大径 (多个病灶取最大径之和) 2.2~7.2 cm, 平均 (4.2±1.4) cm。肝功能均为 Child-Pugh A 级。10 例患者有 HBV、HCV 感染史。

患者因高龄 (2 例)、合并症 (2 例)、肿瘤较大 (3 例)、特殊部位 (1 例), 不适合外科手术切除者共 8 例, 有 6 例患者拒绝外科手术切除。所有患者术前均行腹部增强 CT/MRI 检查, 并签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗

1.2.1.1 TACE: 采用 Seldinger 技术, 经右股动脉插管, 5 F 导管在肝固有动脉造影, 明确肿瘤的位置、大小及滋养动脉, 采用微导管尽量超选择肿瘤的供血动脉, 经微导管注入羟基喜树碱 20 mg, 吡柔比星 20 mg 和 5-氟尿嘧啶 1 000 mg, 再注入超液化碘油、聚乙烯醇颗粒和/或明胶海绵颗粒栓塞剂栓塞肿瘤供血动脉。对于血供丰富的肿瘤先注射超液化碘油, 再采用 100~300 μm 的聚乙烯醇颗粒栓塞微小动脉, 然后采用 500~700 μm 的明胶海绵栓塞较大

动脉。对于血供不丰富的肿瘤, 在注射超液化碘油后, 我们仅注入少量 100~300 μm 的聚乙烯醇颗粒, 尽量减低对正常肝组织的损伤。

1.2.1.2 RFA/MWA: TACE 术后 2 周复查腹部平扫/增强 CT, 结合 TACE 前的腹部增强 CT/MRI 确定穿刺点、穿刺角度及消融范围, 穿刺前再次行 CT 扫描, 确认消融方案。2%利多卡因局麻后, 先用 22 G 千叶 (Chiba) 针确定穿刺路径, 再在千叶针引导下射频消融电极针/微波天线经皮穿刺至肿瘤行消融治疗。消融范围满意后, 撤针行针道消融。

先行 TACE 治疗, 其后 2 周行 CT 引导下肿瘤 RFA/MWA, 对于体积较大或个数较多的肿瘤, 可根据患者的肝功能情况行分次栓塞及消融治疗。

1.2.2 随访 消融后 3 d 内行腹部增强 CT/MRI 检查, 原病灶无异常不规则强化视为完全消融, 消融不完全的患者可待肝功能达标后行再次消融治疗。

治疗结束后 1 个月复查肝脏增强 CT/MRI 以评价治疗效果, 无复发及残余患者此后每 3 个月复查 1 次。原病灶及与原病灶距离 < 1 cm 出现新的异常强化视为局部进展。肝内与原病灶距离 > 1 cm 发生的新肿瘤视为肝内转移。肝外组织脏器的转移视为远处复发。对于复发病灶, 符合条件的患者可进一步行 TACE 联合 RFA 治疗。

### 1.3 统计学方法

连续性变量采用平均值 ± 标准差的描述性统计分析。采用 Kaplan-Meier 法计算患者的中位及总体生存时间, 得出生存曲线。分析软件采用 SPSS 10.0。

## 2 结果

14 例患者中血供丰富者 5 例 (5/14, 35.7%), 所有患者共行 TACE 治疗 16 次。14 例患者中采用 MWA 者 8 例, RFA 者 6 例。14 例患者共 18 个病灶共行消融治疗 18 次, 其中有 15 个病灶达到了完全消融, 肿瘤的完全消融率为 83.3% (15/18)。3 个未完全消融的病灶有 2 个病灶的直径 > 5.5 cm, 另一个病灶位于肝尾叶。

11 例实现完全消融的患者中, 7 例患者 (7/11, 63.6%) 出现复发, 中位无瘤生存时间为 17 个月。复发的患者中, 肿瘤局部进展 2 例 (2/7), 肝内转移 5 例 (5/7), 腹腔淋巴结转移 4 例 (4/7), 肺转移 3 例 (3/7), 肾上腺及骨转移各 1 例 (1/11)。患者复发以肝内转移为主, 肝外转移的最常见部位为腹腔淋巴结及肺。

术后随访时间 6~44 个月, 平均 (16.0±10.3) 个月。至随访结束, 死亡 6 例 (42.9%, 6/14), 其中 4 例

(28.6%, 4/14)死于肿瘤进展引起的肝衰竭;1例(7.1%, 1/14)死于腹腔淋巴结转移引起的肠梗阻、感染中毒性休克;1例(7.1%, 1/14)死于肺部感染。患者的中位生存时间为 20 个月,1、2、3 年生存率分别为 82.5%、41.3%及 20.6%。患者的生存曲线见图 1。

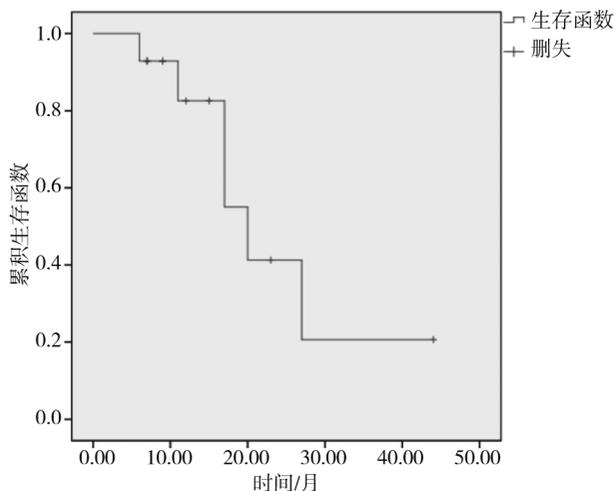


图 1 14 例患者生存曲线

1 例患者在消融治疗中出现肝被膜下少量出血,经保守治疗后痊愈,中度并发症的发生率为 6.25%。无严重并发症及死亡患者。

### 3 讨论

ICC 是少见的肝内肿瘤,治疗以手术切除为主。由于发病率低,再加上难以获取组织标本进行病理检测,所以目前 TACE 及热消融治疗 ICC 的临床报道相对较少。

#### 3.1 TACE 治疗 ICC

TACE 作为一种姑息性局部治疗方法,已广泛应用于手术无法切除的肝原发及转移癌的治疗。相对于全身化疗,其能提供更高的局部药物浓度,全身毒性小。再通过栓塞肿瘤供血动脉,使肿瘤缺血坏死。有学者使用 TACE 治疗无法切除的 ICC 患者共 115 例,患者的肝功能在 Child-Pugh C 级以上,无肝外转移,115 例患者中血供丰富者 62 例(54%)。所有患者至少接受 3 次 TACE 治疗,患者的中位生存时间为 13 个月<sup>[4]</sup>。

在灌注药物的选择上,目前还没有标准的化疗方案,目前报道常使用的化疗药物包括吉西他滨、奥沙利铂、伊立替康、表柔比星等,我们在这部分患者的治疗中采用了表柔比星联合 5-氟尿嘧啶的治疗方案。随着研究的进展,目前的多数指南已经建议采用吉西他滨单药或者联合奥沙利铂的化疗方案,

目前我们对 ICC 患者的治疗中也采用了上述方案。

血供是影响 TACE 治疗 ICC 效果重要因素,血供丰富的 ICC 通过 TACE 治疗可获得较好的治疗效果,对于乏血供 ICC 的 TACE 治疗尚存疑问<sup>[3,5]</sup>。在治疗过程中,为了尽量减少对正常肝组织的损伤,本研究采用微导管超选择肿瘤供血动脉的同时,结合肿瘤的血供情况,使用超液化碘油、小粒径聚乙烯醇颗粒及明胶海绵的不同组合,实现了肿瘤的个体化栓塞。

#### 3.2 RFA/MWA 治疗 ICC

RFA/MWA 已广泛应用于肝恶性肿瘤(原发、转移)的治疗中,成为不适合手术切除肝恶性肿瘤的重要治疗方法。相对于 TACE,RFA/MWA 治疗 ICC 受血供影响小,尤其适合乏血供 ICC 的治疗。

ICC 消融治疗的报道显示:肿瘤的完全消融率 88%~91.7%,患者的 1、3、5 年生存率分别为 78.8%~100%、51%~83.3%、15%~83.3%。患者的中位生存时间为 8.8~38.5 个月。ICC 消融治疗的主要的并发症包括肝脓肿、胆道狭窄、肝被膜下少量出血、胸腔积液等,主要并发症的发生率为 5.5%~19.3%<sup>[6-10]</sup>。

与 HCC 不同,ICC 更容易沿 Glisson 鞘播散<sup>[11]</sup>,因此为了实现肿瘤的完全消融,减少肿瘤复发,ICC 的消融治疗需要更大的消融边缘。一般来说 HCC 需要 0.5~1.0 cm 的消融边缘<sup>[12]</sup>,而 ICC 的消融边缘要大于 1.0 cm<sup>[9]</sup>。

#### 3.3 TACE 联合 RFA 治疗 ICC

TACE 联合影像引导 RFA/MWA 已广泛应用于原发性肝癌的治疗中,在早期 HCC 的治疗上,TACE 联合 RFA 与手术切除的疗效无统计学差异。

TACE 与 RFA/WMA 消融杀灭肿瘤的原理不同,如前所述,单纯 TACE 及单纯 RFA/WMA 消融治疗 ICC 都取得了较好的治疗效果,两者联合预期可起到更好的杀灭肿瘤的作用:通过动脉灌注化疗可杀灭部分肿瘤,在局部治疗的同时可达到全身化疗的效果;在 RFA/WMA 消融治疗前 1~2 周行 TACE 治疗,造成肿瘤局部缺血,可以防止癌细胞的扩散,减少“热沉降效应”,缩短消融治疗时间,扩大组织凝固坏死范围<sup>[13-14]</sup>,减少消融相关出血并发症发生的概率;CT 引导下 ICC 的 RFA/WMA 消融治疗,通过 TACE 可更好地标记肿瘤的范围和大小,提高肿瘤的完全消融率,减少肿瘤残余。

赵晓阳等<sup>[15]</sup>采用 TACE 联合 RFA 治疗胆管癌切除术后肝内转移患者 11 例,病灶直径 1.0~4.8 cm,所有患者均达到完全消融,患者的中位生存时间为

13 个月。Yang 等<sup>[16]</sup>采用 TACE 联合超声引导下 MWA 治疗 26 例 ICC, 其中单发肿瘤 21 例, 肿瘤的完全消融率为 92.3%, 总体生存时间 19.5 个月, 1、2 年生存率分别为 69.2% 及 61.5%。

目前的 ICC 主要以手术切除为主, 患者的 3 年生存率 40%~50%, RFA/MWA 治疗 ICC 的 3 年生存率 51%~83.3%, TACE 联合 RFA/MWA 消融治疗 ICC 的临床研究还相对较少。各研究之间由于入组标准的不同, 再加上病例数较少, 结果存在较大差异, 目前还未见手术切除与热消融/TACE 联合热消融的对照研究。

综上所述, TACE 联合 RFA/MWA 治疗 ICC, 具有较好的安全性及有效性, 可作为无法手术切除 ICC 的治疗选择之一。

#### [参考文献]

- [1] Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study[J]. Gut Liver, 2009, 3: 298-305.
- [2] Marsh Rde W, Alonzo M, Bajaj S, et al. Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part I: diagnosis-clinical staging and pathology[J]. J Surg Oncol, 2012, 106: 332-338.
- [3] Kim JH, Yoon HK, Sung KB, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes[J]. Cancer, 2008, 113: 1614-1622.
- [4] Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study[J]. Cancer, 2011, 117: 1498-1505.
- [5] Kim JH, Yoon HK, Ko GY, et al. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Radiology, 2010, 255: 270-277.
- [6] 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.
- [7] Xu X, Wang Y, Lu MD, et al. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Br J Radiol, 2012, 85: 1078-1084.
- [8] Yu MA, Liang P, Yu XL, et al. Sonography-guided percutaneous microwave ablation of intrahepatic primary cholangiocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2011, 80: 548-552.
- [9] Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, et al. Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: a retrospective study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 1074-1082.
- [10] 唐田, 古善智, 李国文, 等. 经皮肝穿胆道引流联合 CT 引导下微波消融治疗肝门区胆管癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 811-814.
- [11] 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.
- [12] Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 11-17.
- [13] Lu Z, Wen F, Guo Q, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25: 187-194.
- [14] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 426-432.
- [15] 赵晓阳, 曹会存, 李天晓, 等. TACE 联合 RFA 治疗胆管癌根治性切除术后肝转移 11 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 954-958.
- [16] Yang GW, Zhao Q, Qian S, et al. Percutaneous microwave ablation combined with simultaneous transarterial chemoembolization for the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 1245-1250.

(收稿日期: 2016-10-12)

(本文编辑: 俞瑞纲)