

·综述 General review·

肝内胆管细胞癌诊疗研究进展

沈颖甜, 朱海东, 陈 荔, 仲斌演, 滕皋军

【摘要】 肝内胆管细胞癌(ICC)是起源于胆管上皮细胞组织的原发性肿瘤,近年来全世界发病率呈上升趋势,已成为肝脏第二大常见恶性肿瘤,仅次于肝细胞肝癌。ICC 起病隐匿,临床表现缺乏特异性,大多数患者确诊时已处于晚期,影响治疗及预后,因此及时诊断和治疗至关重要。根治性治疗方案主要为外科手术切除,其它治疗方案包括全身化疗、局部消融、经导管动脉化疗栓塞(TACE)、 ^{90}Y 栓塞、 ^{125}I 粒子植入等。本文主要介绍 ICC 诊断及治疗进展。

【关键词】 肝内胆管细胞癌; 诊断; 手术治疗; 局部治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-03-0285-05

Research progress in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma SHEN Yingtian, ZHU Haidong, CHEN Li, ZHONG Binyan, TENG Gaojun. School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: TENG Gaojun, E-mail: gjteng@vip.sina.com.

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC) is a primary tumor originating from the epithelial cells of bile duct. In recent years, incidence of ICC in the world is on the rise, and it has become the second common malignant tumors of the liver, with its incidence being next only to hepatocellular carcinoma (HCC). The onset of ICC is insidious, its clinical manifestations are lack of specificity, most of the patients are already in the advanced stage when the diagnosis is confirmed, thus, affecting the treatment and prognosis. Therefore, early diagnosis and treatment is essential. The radical treatment plan is mainly surgical excision, and other treatment options include systemic chemotherapy, local ablation, transcatheter arterial chemoembolization (TACE), selective intraarterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres (SIRT- ^{90}Y), ^{125}I seed implantation, etc. This article aims to make a comprehensive introduction about the recent advances in the diagnosis and treatment of ICC. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 285-289)

【Key words】 intrahepatic cholangiocellular carcinoma; diagnosis; surgical resection; local treatment

胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma, CCC)是仅次于肝细胞肝癌(HCC)的肝脏第二大常见恶性肿瘤,可发生于胆道任意一点^[1]。根据解剖位置,主要分为肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门部胆管细胞癌(perihilar cholangiocellular carcinoma, pCCC)、末梢胆管细胞癌(distal cholangiocellular carcinoma, dCCC)。ICC 指发生在包括二级胆管在内的末梢侧

原发性 CCC, 也称作周围型 ICC, 发病率占原发性肝癌 5%~10%。ICC 发病诱因仍无明确定论, 已确定的危险因素包括: ①年龄——约超过半数患者确诊时年龄>65 岁^[2-3]; ②慢性胆结石——尤其在亚洲地区多见, 超过 10% 患者由肝内胆管结石发展而来; ③胆管腺瘤、胆管乳头状瘤病、胆管囊肿和 Caroli 病; ④肝吸虫病。此外, 大量病理学研究结果提示胆管炎症、胆汁淤积及肝脏硬化均倾向于恶性生长, 尤其是同时伴发胆结石、原发性硬化性胆管炎(PSC)、胆道先天畸形、寄生虫感染等。

2003 年, 日本肝癌研究组(LCSGJ)根据肿瘤生长特点, 将 ICC 分为团块型、导管浸润型、腔内生长型^[4], 其中团块型最常见, 约占 60%^[5]。2010 年, 美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)将

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.03.022

基金项目: 江苏省临床医学科技专项项目(BL2013029)

作者单位: 210009 南京 东南大学医学院(沈颖甜、仲斌演); 东南大学附属中大医院介入与血管外科、江苏省介入放射诊疗中心(朱海东、陈 荔、滕皋军)

通信作者: 滕皋军 E-mail: gjteng@vip.sina.com

ICC 分为团块型、导管浸润型、混合型^[6]。

1 诊断

ICC 患者中较偶然作出诊断者占 20%~25%，常见于慢性乙肝病毒(HBV)或寄生虫感染患者。临床上以团块型 ICC 较为常见(>90%)^[7-8]。ICC 缺乏特异性，诊断较困难，故目前尚无诊断金标准。ICC 患者有症状时多已处于晚期，临床表现因肿瘤分期、肿瘤位置、生长方式不同而多变。对于高度怀疑 ICC 患者，需要综合其临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查等指标作出诊断^[2]。

1.1 症状和体征

ICC 临床表现为非特异性，患者在疾病早期通常无症状，影像检查时偶尔发现病灶^[9]；疾病晚期可能会出现体重减轻、腹部不适、黄疸、肝肿大或腹部明显肿块。ICC 患者通常很少发生胆道梗阻，肿瘤相关发热也很少发生，晚期患者中常见盗汗症状。

1.2 实验室检查

ICC 患者碱性磷酸酶水平通常较高，血清胆红素处于正常水平或轻度升高。高水平 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)和 5-核苷酸酶,可作为肝脏胆管受损的支持性诊断指标。肿瘤标记物如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、甲胎蛋白(AFP)应在所有疑似 ICC 患者中筛查。尽管缺乏特异性,但多种肿瘤标记物水平增高有助于鉴别(区分)肝内其它恶性肿瘤,如 AFP 在 HCC 中可作为诊断指标。血清 CA19-9 水平>100 U/mL(正常值<40 U/mL)对 CCC 伴发 PSC 患者的灵敏度为 75%、特异度为 85%，对未伴发 PSC 患者的灵敏度为 53%。同时,CEA 结合 CA19-9 指标诊断 CCC 的灵敏度可达 86%。一些研究发现 CCC 病灶手术不可切除时,患者 CA19-9 水平显著升高。

1.3 影像学表现

由于 ICC 患者临床表现及实验室检查缺乏特异性,影像学检查成为首选。CT 扫描可方便地检测出肝内肿瘤,明确胆管受累情况并检测出肝萎缩情况。多层螺旋 CT(MDCT)有助于鉴别导致肝内胆管狭窄的良性和恶性肿瘤、肿瘤分期和可切除性。CT 扫描均表现为等低密度影,密度不均,中央部密度较周围低,与正常肝组织间界限不清;部分病灶区周围肝内胆管扩张,部分可见肝叶萎缩或肝包膜回缩征;部分病灶伴有肝内胆管结石,或伴有腹膜淋巴结转移。CT 动态增强扫描显示 ICC 病灶动脉期周边呈不规则斑片样环形强化,延迟期进一步向中

心强化。MR 检查 ICC 病灶时 T1 呈低信号,T2 呈高信号^[10],钆剂增强后肿瘤呈小叶分隔型、弱强化、靶形团块影。MR 成像主要表现为分叶状或规则形、包膜的软组织肿块,边界多清楚;T1 加权成像上呈不均匀低信号,少数可见斑点状、片状高信号影,可能与肿瘤内出血或内含胆汁、黏液成分有关^[11];T2 加权成像呈不规则状,混杂高或稍高信号,部分中心可见局灶性星芒状、条状或片状信号,具有一定特征性,病灶内多有囊变、坏死区,当病灶内出现坏死或黏液变时呈明显高信号。

ICC 通常以恶性团块样出现在无肝硬化肝脏中。增强 CT 和 MR 可用于鉴别 ICC 和 HCC^[12]。ICC 典型影像学表现为低密度肝脏损害,伴有远端胆管扩张;小部分患者中可见肿瘤自身纤维化所致肝脏包膜收缩。ICC 多为乏血供型,多期增强扫描显示病灶不均匀强化,但强化程度较正常肝实质明显减低,呈相对低密度或低信号。动态增强影像学典型表现为动脉期边缘轻中度强化,门静脉期及延迟期病灶实性成分信号渐进性增强,病灶似有缩小趋势,呈“慢进慢出”渐进性强化特点。这种强化特点是 ICC 重要征象,具有诊断意义^[13]。约 81% ICC 患者动脉期和静脉期对比增强图像,尤其是延迟期图像可用于观察 ICC 特点;HCC 影像学鉴别特点为“快进快出”表现^[14]。MRI 相对 CT 更易发现 ICC 卫星灶,但 CT 更能体现血管增强。有学者强调病灶<2 cm ICC 患者与 HCC 患者均缺乏增强表现,故 ICC 诊断不能绝对依靠影像学表现^[12]。近期研究表明弥散加权成像(DWI)更易基于细胞密度和结构区分组织,其弥散受限程度可作为 ICC 术前评估预后的标记物之一^[15]。

ICC 转移至淋巴结、肺、胸腹膜较常见。CT 和 MRI 通常对转移瘤有较高的诊断价值。正电子发射断层成像(PET)-CT 在术前可检测出远处转移,有重要意义^[16]。多普勒彩色超声可用于术前评估总的血管浸润和门静脉侵犯等,与 CT 比较有较高灵敏度和特异度。MR 胰胆管造影(MRCP)可更好地观察到经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)可能未充分观察到的病变附近胆管受累范围,其精确度达 71%~96%。CT、MR 结合影像后处理技术对 ICC 诊断和治疗,更具价值。

2 分期

ICC 传统上作为原发性肝癌类型之一,与 HCC 之间存在重要的流行病学、病因学和生物学差异^[17]。

2011 年前,尚无一种明确的国际公认的 ICC 分期系统^[18]。目前 ICC 常用分型和分期系统为 AJCC/UICC 发布的原发灶-淋巴结-远处转移(TNM)分期系统(2011 年第 7 版),该系统根据 ICC 肿瘤枚数、血管浸润、直接浸润邻近结缔组织、淋巴转移等提出特定分期。相对于第 6 版分期,第 7 版 TNM 分期中肿瘤大小不再是预后因素,原发灶分类依据病变数量、血管侵袭、肝内转移及相邻结构侵袭情况——T1 型为肿瘤无血管侵犯,T2 型为多种肿瘤及与任何类型血管(如微血管或主要血管)侵袭相关肿瘤,T3 型为肿瘤直接侵入相邻结构,T4 型肿瘤为导管浸润;淋巴结分类中 N1 型为有肺门、十二指肠和胰周淋巴结转移区域淋巴结;转移分类中 M1 型为存在远处转移^[18]。目前 ICC 指南采用第 7 版 AJCC/UICC 分期系统,用于治疗决策。美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库回顾性分析显示,第 6 版 AJCC/UICC 分期系统为 ICC 评估列出了单独的病理 TNM(pTNM)分类。

3 治疗

3.1 手术治疗

目前唯一可能治愈 ICC 的方法为手术切除。与其它肝内恶性肿瘤相比,ICC 可切除率和治愈率较低,总治愈率为 30%。有效切除病灶后,患者 5 年生存率达 20%~40%,治愈率为 10%~20%。手术切除后高复发率约为 50%。有研究表明,584 例 ICC 患者手术切除术后总治愈率仅 9.7% (95%CI:6.1%~13.4%),这些患者 25.8% 为单发病灶、分化良好小结节(直径 ≤ 5 cm),且无血管/神经等侵犯、淋巴结转移等^[19]。手术切除前门静脉栓塞(PVE)对肝功能有限患者是安全的^[20],旨在使正常肝组织得到代偿,病灶切除后有较完整的肝功能。

腹腔镜技术被推荐用于不必要开腹手术患者及开腹手术前排除小的腹膜种植转移。有研究发现约有 36% 不能手术切除 ICC 患者腹膜及肝内转移时,可选择腹腔镜技术。有学者建议对有典型特征(瘤畸形、多病灶结节、血清 CA19-9 水平较高)的 ICC 患者,可采用腹腔镜技术进行诊断性治疗^[21]。

不推荐 ICC 患者通过肝移植延长存活率。有研究报道 ICC 病灶不均匀且较小患者经肝移植治疗后,存活率明显低于肝移植后 ICC 伴肝硬化患者^[22-23]。近期一项回顾性研究显示,29 例 ≤ 2 cm 单一 ICC 肿瘤伴肝硬化患者中 8 例肝移植后 5 年生存率为 75%,但该研究样本量较小,仍需进一步研究确认。

3.2 局部治疗

大部分 ICC 患者确诊时已处于晚期,无法手术切除^[24]。ICC 一般不易向全身转移,但腹部转移,尤其是腹膜转移较常见。ICC 时常直接侵犯门静脉,导致门静脉压增高,可侵犯邻近肝组织及沿胆管浸润,并侵犯邻近淋巴结。对于 ICC 不可切除患者,可选择基于肝动脉的治疗,如肝动脉灌注(HAI)、经导管动脉化疗栓塞(TACE)、载药微球(DEB)-TACE、钇-90(^{90}Y)栓塞等。多项研究表明,TACE 作为不可切除 HCC 局部治疗方法,术后患者中位生存期为 9~30 个月,平均生存期为 3~6 个月^[25]。Park 等^[26]研究显示,66 例 ICC 患者 TACE 治疗后总生存期(OS)与接受最佳支持治疗对照组相比显著增加(12.2 个月对 3.3 个月),差异有显著统计学意义,其中完全缓解(CR)0 例,部分缓解(PR)15 例(23%),病情稳定(SD)44 例(66%),疾病进展(PD)7 例(11%)。Wu 等^[27]报道对肝切除后 ICC 患者辅助 TACE 治疗,结果表明有助于改善患者远期生存率,尤其是有预后较差因素患者可从辅助 TACE 中获益。Puhalla 等^[28]报道辅助 TACE 术后晚期 ICC 患者生存期显著延长,与全身化疗相比,TACE 可通过增加局部药物浓度杀死癌细胞,减少全身不良反应。目前放射性物质如 ^{131}I 标记碘油或 ^{90}Y 或类似药剂已应用于 ICC 治疗,这些经动脉注射的放射性物质输送至富血管肿瘤区域并发射低穿透性、高能量辐射,受治患者存活率与 TACE 及全身化疗患者相似^[29]。

此外,射频消融(RFA)和微波消融(MWA)也可选择用于控制 ICC 局部病灶,延缓生存期^[28]。当手术切除 ICC 处于禁忌证(晚期肝硬化或临床明显门静脉高压)且肿块长径 < 3 cm^[29-30],可考虑采用 RFA 局部疗法,尽管其生存结果与 HCC 相比差异不显著^[31]。术后肝脏相关并发症,如肝脓肿或胆管狭窄很少见。有研究表明,CT 引导下中晚期 ICC 患者经 TACE 行 RFA/MWA 可更好地标记肿瘤范围及大小,提高肿瘤完全消融率,减少肿瘤残余,具有一定安全性,并可控制病情进展、延长患者生存期^[32-33]。

^{125}I 粒子治疗肿瘤机制是利用释出的 γ 射线破坏肿瘤细胞 DNA 双链,使细胞失去增殖能力。 ^{125}I 粒子植入瘤体内使之得到有效射线量,而周围邻近正常组织接受量仅为肿瘤接受量的 50% 以下,且粒子释放射线缓慢,正常组织所受剂量只能造成亚致死损伤或潜伏致死损伤,并在短时间内进行修复。因此 ^{125}I 粒子在有效杀伤肿瘤细胞的同时,对周围正常组织无明显损伤作用。肿瘤组织间植入 ^{125}I 粒子

所产生的能量虽不大,但能持续地对肿瘤细胞起作用,不断杀伤肿瘤干细胞^[34]。由于 ICC 瘤体多为乏血供,对既往 TACE 术后疗效不理想患者,可考虑行放射性 ¹²⁵I 植入进一步治疗。

3.3 化疗

根据晚期胆道癌患者文献报道,顺铂、吉西他滨联合化疗成为 ICC 化疗推荐标准^[35-36]。但由于治疗 ICC 患者数据有限,目前尚不建议将该方案视为美沙酮治疗标准。该方案通常导致转氨酶短时升高,但肝衰竭罕见。较高剂量顺铂可诱导转氨酶瞬时增加,以及脂肪变性和胆汁淤积症,但通常为可逆的^[37]。

3.4 放疗

外放疗(EBRT)已在 ICC 治疗中显示出抗肿瘤作用,作为姑息性治疗方案,可能有助于缓解疼痛^[29]。由于>40 Gy 全肝剂量常与严重不良反应,如危及生命的放射线所致肝脏疾病相关联,EBRT 仅限于小的局部肿瘤患者^[38]。

4 预后

第 7 版 TNM 分期提示,ICC 导管内侵入与晚期局部侵袭相比预后较差。导管内浸润 ICC 被认为比其它生长类型更具侵袭性。传统认为,ICC 肿瘤大小是预后相关最重要因素之一,因为不良预后通常与大肿瘤相关。

影响 ICC 预后的因素^[39]:①患者有 PSC 病史;②较高水平 CA19-9;③肿瘤有向导管周围浸润趋势;④存在肝静脉浸润。此外,肿瘤不可切除性(组织学推断)、淋巴结转移和神经侵犯是 ICC 预后不利因素。Kajiyama 等首先提出促纤维性结缔组织病理学在 ICC 患者预后因素中扮演重要角色;与非硬癌型 ICC 相比,广泛淋巴结浸润、神经浸润及有较高肿瘤增殖活性的硬癌型 ICC 患者预后非常差。

5 结语

ICC 是肝脏第二大原发性恶性肿瘤,症状缺乏特异性,诊断较困难,目前尚无绝对诊断标准。早期症状不明显,多数患者症状出现时已处于肿瘤晚期。临床表现取决于肿瘤分期、肿瘤位置及肿瘤生长方式。因此,对于高度怀疑 ICC 患者,诊断需要综合临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查等指标。手术切除可作为治愈金标准,但有较高复发率,TACE、RFA、MWA 等辅助治疗可作为姑息性治疗方案。目前 ICC 主要挑战是:①发病机制目前尚

未完全阐明;②肿瘤标志物灵敏度和特异度有待进一步提高;③如何改进诊断技术,改善术前分期,以确定患者可从手术切除获益;④治疗方法选择及其预后评估;⑤影响治疗预后研究;⑥预防策略提出。对以上问题不断认识和技术进步,有助于有效地缓解 ICC 患者症状,提高生存期,改善生活质量。

[参考文献]

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The global burden of cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1: 505-527.
- [2] Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8: 512-522.
- [3] Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2011, 54: 173-184.
- [4] Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003, 10: 288-291.
- [5] Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors[J]. Cancer Sci, 2010, 101: 579-585.
- [6] Farges O, Fuks D, Le Treut YP, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. Cancer, 2011, 117: 2170-2177.
- [7] Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver Disease [J]. Dig Liver Dis, 2011, 43: 60-65.
- [8] De Rose AM, Cucchetti A, Clemente G, et al. Prognostic significance of tumor doubling time in mass-forming type cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17: 739-747.
- [9] Brown KM, Parmar AD, Geller D. Intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2014, 23: 231-246.
- [10] Ciresa M, De Gaetano AM, Pompili M, et al. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19: 2786-2797.
- [11] 韩聚强, 李亚松, 王 帅. 肝内胆管细胞癌核磁共振影像学诊断及鉴别诊断进展[J]. 中国体视学与图像分析, 2017, 22: 99-102.
- [12] Maithel SK, Gamblin TC, Kamel I, et al. Multidisciplinary approaches to intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer, 2013, 119: 3929-3942.
- [13] 陈义林, 罗永荣, 朱红霞, 等. 肝内周围型胆管细胞癌 20 例 CT 诊断分析[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23: 341-344.
- [14] Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in

- cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2009, 50: 791-798.
- [15] Lee J, Kim SH, Kang TW, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: diffusion-weighted imaging as a preoperative prognostic marker[J]. *Radiology*, 2016, 281: 119-128.
- [16] Ringe KI, Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29: 253-265.
- [17] Tsai S, Nathan H, Pawlik TM. Primary liver cancer: intrahepatic cholangiocarcinoma emerges from the shadows[J]. *Updates Surg*, 2010, 62: 5-9.
- [18] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 1471-1474.
- [19] Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma?[J]. *Cancer*, 2015, 121: 3998-4006.
- [20] Weber SM, Ribero D, O'reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17: 669-680.
- [21] Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2006, 20: 721-725.
- [22] Fu BS, Zhang T, Li H, et al. The role of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience[J]. *Eur Surg Res*, 2011, 47: 218-221.
- [23] Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center[J]. *Arch Surg*, 2011, 146: 683-689.
- [24] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update[J]. *Gut*, 2012, 61: 1657-1669.
- [25] Aliberti C, Benea G, Tilli M, et al. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31: 883-888.
- [26] 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.
- [27] Wu ZF, Zhang HB, Yang N, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolisation improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38: 602-610.
- [28] Puhalla H, Schuell B, Pokorny H, et al. Treatment and outcome of intrahepatic cholangiocellular carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2005, 189: 173-177.
- [29] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 1268-1289.
- [30] European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 599-641.
- [31] Carrafiello G, Lagana D, Cotta E, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 835-839.
- [32] 生守鹏, 郑加生, 崔石昌, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导热消融治疗肝内胆管癌[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 618-621.
- [33] 李婉慈, 朱晓黎, 王万胜. 中晚期肝内胆管细胞癌介入治疗的临床疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 813-817.
- [34] 杨之光, 刘兆玉, 畅智慧. CT 引导下碘 125 粒子永久性植入治疗肝内胆管细胞癌的临床疗效观察[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21: 440-442.
- [35] Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103: 469-474.
- [36] Weigt J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4: 395-397.
- [37] Teusink AC, Hall PD. Toxicities of gemcitabine in patients with severe hepatic dysfunction[J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44: 750-754.
- [38] Kuhlmann JB, Blum HE. Locoregional therapy for cholangiocarcinoma[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29: 324-328.
- [39] 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.

(收稿日期:2017-05-09)

(本文编辑:边 皓)