

# 肝动脉灌注化疗联合热疗治疗肝门部胆管癌的临床价值

陈耀庭<sup>1</sup>, 姚和瑞<sup>2</sup>, 孙宏亮<sup>1</sup>, 骆江红<sup>1</sup>, 江雄鹰<sup>1</sup>, 陈 栋<sup>1</sup>, 许林锋<sup>1\*</sup>

(中山大学孙逸仙纪念医院, 1.介入放射科, 2.肿瘤科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】初步评价肝动脉灌注化疗联合局部内生场热疗(热化疗)在肝门部胆管癌治疗的临床应用价值。【方法】对 2003 年 10 月至 2013 年 6 月期间 39 例接受介入治疗的肝门部胆管癌病人进行回顾性研究, 其中热化疗组 20 例, 于肝动脉置管, 灌注吉西他滨后, 再行肝动脉持续灌注卡铂及肿瘤区域内生场热疗 60 min, 热化疗后连续肝动脉灌注 5-Fu 3 d, 第 8 天静脉应用吉西他滨 1 次。对照组 19 例, 肝动脉置管及化疗方案同前, 未行热疗。上述治疗每 4 周为 1 疗程。化疗期间观察化疗毒副反应、并发症及耐受性, 随访期间的疗效评价以无肿瘤进展生存时间(PFS)和生存时间(OS)为主要参考指标, 并对两组的生存数据进行生存评估。【结果】热化疗组共行 107 个疗程治疗, OS 为 7.2 ~ 85.8 个月, 中位 OS 为 23.7 个月, PFS 为 7.2~80.3 个月, 中位 PFS 为 20.3 个月。对照组共行 100 个疗程治疗, OS 为 6.0 ~ 22.3 个月, 中位 OS 为 17.5 个月, PFS 为 3.5 ~ 19.5 个月, 中位 PFS 为 14.2 个月。经 Log-rank 检验显示热化疗在延长患者 OS 和 PFS 与对照组的化疗治疗有统计学差异( $P < 0.05$ )。治疗期间两组均无严重的化疗毒副反应和并发症。【结论】肝动脉灌注化疗联合内生场热疗在治疗肝门部胆管癌具有安全、微创、耐受性良好的特点, 有望成为一个新的辅助性治疗。

**关键词:** 胆管癌, 肝门; 化疗, 肝动脉; 热疗, 内生场; 治疗, 新辅助性

中图分类号: R735.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2014)04-0539-06

## Clinical Evaluation of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Hyperthermia for Hilar Cholangiocarcinoma

CHEN Yao-ting<sup>1</sup>, YAO He-ru<sup>2</sup>, SUN Hong-liang<sup>1</sup>, LUO Jiang-hong<sup>1</sup>, JIANG Xiong-ying<sup>1</sup>, CHEN Dong<sup>1</sup>, XU Lin-feng<sup>1\*</sup>

(1. Department of Interventional Radiology, 2. Department of Oncology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:**【Objective】 To evaluate the clinical application of hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy combined with endogenous field tumor hyperthermia (EFTH) in patients with hilar cholangiocarcinoma (HC).【Methods】 Between October 2003 and June 2013, medical records of 39 patients with HC who underwent interventional therapies were reviewed, retrospectively. Thermochemotherapy group (20 patients) was first treated with HAI using Gemcitabine (0.8 g/m<sup>2</sup>), and then carboplatin (0.25 g/m<sup>2</sup>) was continuously intraarterial (IA) infused with hilar region EFTH of 60 minutes. After thermochemotherapy, 5-Fu (0.3 g/m<sup>2</sup>) was IA administered via catheter on Days 1-3. The same dose of Gemcitabine was administered intravenously (IV) on Day 8. Control group (19 patients) received the same dose and pathway management of chemotherapy without EFTH. Treatment cycle was repeated every 4 weeks. The curative effects, such as side-effects of chemotherapy, tumor-progression free survival (PFS) and overall survival time (OS), were observed during follow-up. Survival data were analyzed between two groups.【Results】 Follow-up ranged from 6.0 to 85.8 months. The thermochemotherapy group underwent 107 courses of the therapeutic combination. The median OS and median PFS were 23.7 months (ranging from 7.2 to 85.8 months) and 20.3 months (ranging from 7.2 to 80.3 months), respectively. Compared with the thermochemotherapy group, the control group underwent 100 courses totally, and the median OS and median PFS were 17.5 months (ranging from 6.0 to 22.3 months) and 14.2 months (ranging from 3.5 to 19.5 months), respectively. There were significant differences in OS and PFS between the two groups ( $P < 0.05$ ). There were no relevant severe side-effects and complications of the

收稿时间: 2014-05-12

基金类型: 广东省医学科研基金(A2011179)

作者简介: 陈耀庭, 副主任医师, 博士研究生, 研究方向: 影像诊断及介入放射学, E-mail: fattysmile@163.com; \* 通信作者: 许林锋, 博士, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: xulf1@21cn.com

treatment and follow-up in two groups. 【Conclusion】 HAI chemotherapy combined with EFTH is safe, minimally invasive, more tolerant, and may be a neoadjuvant therapy for unresectable HC.

**Key word:** cholangiocarcinoma, hilar; chemotherapy, hepatic artery; hyperthermia, endogenetic field; therapy, neoadjuvant

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(4): 539-544]

肝门部胆管癌(又称 Klatskin 瘤)是肝外胆道系统最常见的恶性肿瘤, 占所有肝外胆管癌的 58% ~ 66%, 根治性切除仍然是目前最有效的治疗方法。但由于此肿瘤的生物学特征, 早期起病隐匿, 就诊时已中晚期, 肿瘤往往沿胆树生长、合并梗阻性黄疸等, 能行根治性切除手术的病人不到一半<sup>[1-2]</sup>。临床上对不能行根治性手术治疗或不愿接受手术的病人, 化疗是重要的治疗方法。静脉化疗<sup>[2-4]</sup>或单纯的肝动脉灌注化疗<sup>[5]</sup>、光动力学治疗<sup>[2, 6]</sup>的临床疗效目前仍令人不满意。我们首次报道应用肝动脉灌注化疗联合内生场热疗(简称热化疗, thermochemotherapy, TCT) 的方法, 对 20 例肝门部胆管癌的病人进行了系统的治疗, 获得较理想的疗效。此热化疗方法设计合理, 操作方便, 病人耐受性良好。本文回顾性分析这些病人的临床资料和随访结果, 并与同时期 19 例传统介入治疗方法的病人资料比较、总结并报告如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 临床资料

收集 2003 年 10 月至 2013 年 6 月期间, 我科住院行介入治疗的、影像学及病理诊断(剖腹探查、活检)为肝门部胆管癌的病人有 39 例, 年龄 49~75 岁(中位年龄 62 岁), 男女比例 33:6, 其中 34 例有梗阻性黄疸, 2 例肝区不适, 3 例胆囊手术发现。Bismuth 分型: I 型 4 例, II 型 7 例, IIIa 型 12 例, IIIb 型 8 例, IV 型 8 例。病人不能行根治性手术治疗或不愿接受手术, 无进行过全身化疗。经统计, 行热化疗 20 人(热化疗组), 传统肝动脉灌注化疗 19 人(对照组)。两组病人在年龄构成、性别比例、肿瘤分型、肿瘤标记物 CA19-9 以及黄疸等方面经检验无统计学差异。病人/家属被告知介入治疗方案并签署治疗同意书。

### 1.2 黄疸处理

所有梗阻性黄疸病例(包括剖腹探查术后)行经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)以及(或)支架植

入术改善肝功能。总胆红素降至 34.2  $\mu\text{mol/L}$  以下、无胆道感染、肾功能良好的情况下进行介入治疗。胆囊切除术后 2 周介入治疗。疾病进展再出现梗阻性黄疸以再次 PTCD 为主。

### 1.3 治疗方案

热化疗组: ①吉西他滨灌注化疗: 采用改良的 Seldinger 法穿刺右股动脉置入血管鞘, 先后行腹腔动脉和肠系膜上动脉造影, 将导管置于肿瘤靶血管(通常是肝总动脉)并固定(图 1A), 并透视下确定肝门部肿瘤的体表投影并于右上腹部皮肤处标记, 作为热疗中心区域。置管后用输液泵经导管灌注吉西他滨(Gemcitabine, Gem, 法国礼来公司生产, 用量 0.8  $\text{g/m}^2$ ), 30 min 灌注完毕。②热化疗(图 1B): 灌注吉西他滨后, 送热疗室行肝门肿瘤区域的内生场热疗(吉林迈达科技发展公司 NRL-001 型内生场肿瘤热疗系统)并同时经肝动脉留置管灌注卡铂(Carboplatin, 山东齐鲁制药有限公司, 用量 0.25  $\text{g/m}^2$ ) 化疗, EFTH 及卡铂灌注同时进行, 持续 60 min。热疗输入功率最大 1 500 W, 单机最大输出功率 200 W, 工作频率 40 MHz, 两对电极板直径 20 cm, 热疗中心温度 41.5~43.5  $^{\circ}\text{C}$ , 加热深度可达 20 cm。③5-Fu 灌注化疗: 热化疗后回病房继续经肝动脉置管连续灌注 5-Fu(上海旭东海普药业有限公司, 用量 0.3  $\text{g/m}^2$ ) 3 d 后拔管, 同时静脉应用亚叶酸钙(0.2  $\text{g/d}$ ) 3 d。④第 8 天静脉应用同样剂量的 Gem 1 次。上述治疗方法每 4 周为 1 疗程。对照组: 除第二步不联合 EFTH 外, 其余治疗方案一样。

### 1.4 随访及疗效评价

记录病人治疗期间的耐受性, 并记录治疗毒副反应、热疗的皮肤反应、介入手术并发症、肿瘤标记物等。疗效判定以 3 个疗程及 6 个疗程治疗结束后以 MRI 或 PET-CT 为主要影像学评价方法, 疾病进展以患者黄疸、影像学检查证实肿瘤增大及(或)胆管扩张为标准, 计算所有患者无肿瘤进展生存时间(PFS)和总体生存时间(OS), 以 SPSS 13.0 对数据分析统计, 包括以 Kaplan-Meier 法以及 Log-rank 检验进行生存分析。



图 1 肝动脉造影图和热化疗示意图

Fig.1 Angiography of hepatic artery and schematic of the procession of thermochemotherapy

A: position of catheter via celiac trunk; B: Intracatheter chemotherapy combined with EFTH. Small schematic on the top-left indicated that Carboplatin solution was continuously intraarterial infused via the catheter by using an infusion pump)

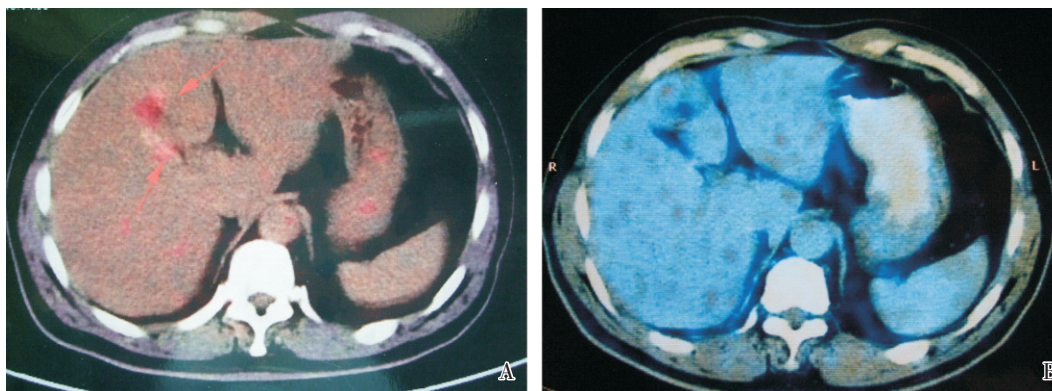


图 2 IIIa 型肝门部胆管癌治疗前后 PET-CT 图像

Fig.2 PET-CT imaging of a patient with Type IIIa HC before (A) and after (B) thermochemotherapy

A: Before thermochemotherapy, Red arrows indicated abnormal uptake of tumor sites both bile duct and gallbladder bed. B: After thermochemotherapy.

## 2 结 果

### 2.1 疗 程

热化疗组分别接受 4~8 个疗程的联合治疗,共 107 个疗程,其中 5 例在疾病进展后再次热化

疗 2~3 次,平均 5.35 次/例。对照组患者接受 4~7 个疗程肝动脉置管化疗,共 100 个疗程,3 例于疾病进展后再行肝动脉置管化疗各 2 次,平均 5.26 次/例。

### 2.2 临床疗效

随访至 2013 年 12 月,随访时间为 6.0~85.8

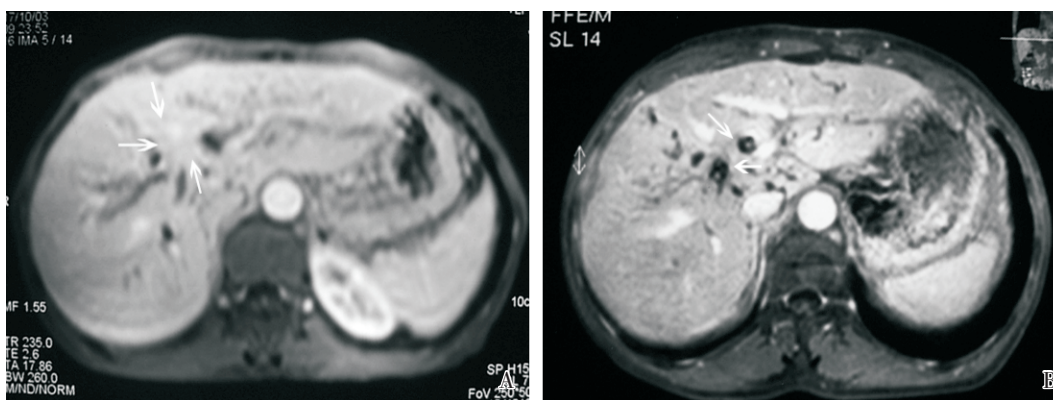


图 3 IV 型肝门部胆管癌治疗前后 MRI 图像

Fig.3 MR imaging of a patient with Type IV HC before and after thermochemotherapy

A: Before thermochemotherapy. White arrows showed the hilar cholangiocarcinoma. B: After thermochemotherapy. The two stents implanted in left and right hepatic ducts (white arrows) remained open.

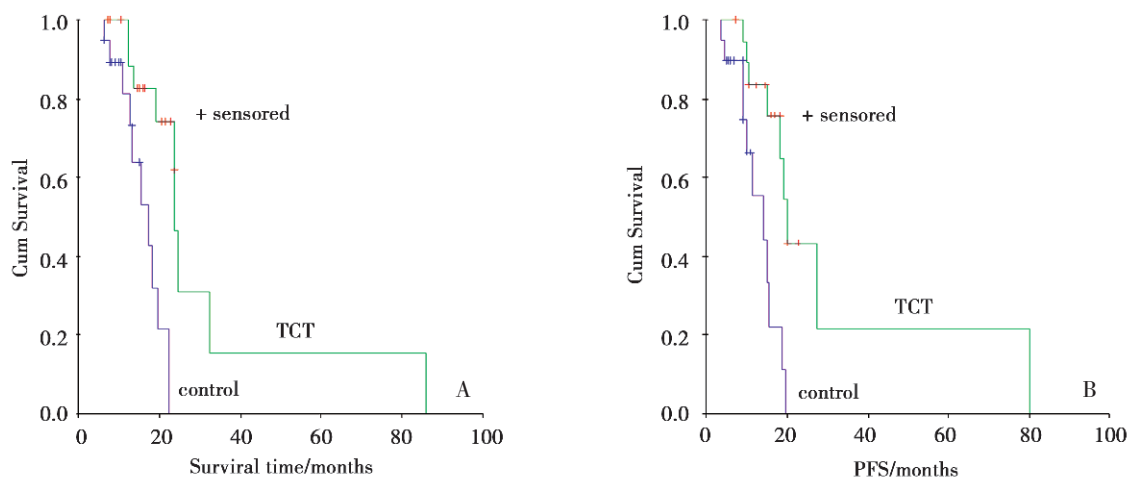


图 4 两组患者 Kaplan-Meier 生存率曲线图

Fig.4 Kaplan-Meier cumulative survival curve between two groups

A: cumulative survival curve; B: tumor-progression free survival curve.

个月。热化疗组中 16 例肿瘤标记物出现不同程度下降,其中 8 例降至正常并持续 3 个月以上,1 例肿瘤标记物稳定(至少 2 个疗程后),2 例肿瘤标记物升高,1 例由于病灶未形成肿块,故以 PET-CT 检查并证实已受侵犯的胆管在治疗后无放射性浓聚(图 2),OS 为 7.2 ~ 85.8 个月,中位 OS 为 23.7 个月,PFS 为 7.2 ~ 80.3 个月,中位 PFS 为 20.3 个月,随访期间 11 例存活,其中 5 例未见肿瘤存活、无胆管扩张,9 例死亡,最长 1 例生存时间 85.8 个月(图 3)。对照组中 9 例肿瘤标记物出现不同程度下降,但 2 ~ 3 个疗程后反弹,2 例降

至正常并持续 3 个月以上,OS 为 6 ~ 22.3 个月,中位 OS 为 17.5 个月,PFS 为 3.5 ~ 19.5 个月,中位 PFS 为 14.2 个月,随访期间 8 例再次梗阻并再引流后带瘤生存,11 例死亡。

### 2.3 病人生存及肿瘤进展情况分析

两组的 OS 及 PFS 生存曲线见图 4。以 Kaplan-Meier 法计算热化疗组、对照组的 12、24 个月的累计生存率分别为 88.24%、30.88% 和 72.95%、0,经 Log-rank 检验,两组间的 OS ( $P=0.001$ ) 和 PFS ( $P=0.002$ ) 均有统计学差异。

### 2.4 毒副反应及并发症

毒副反应主要是上消化道反应、血液毒性反应(I~II级)以及热疗区域皮肤潮红反应(持续1~3d),经对症处理后症状缓解/消失,无因毒副反应而推迟下一周期的治疗计划,未见III级以上血液毒性反应、严重呕吐及脱发、皮肤灼伤感染、心血管等严重毒副反应,无介入手术相关并发症。

### 3 讨论

目前,仍没有较敏感、标准的化疗方案或靶向药物用于胆管癌治疗,国内外较多使用或推荐的是铂类化疗药物和吉西他滨为基础的化疗方案进行治疗<sup>[2-6]</sup>,但总体疗效并不理想,而且副反应大。国内亦有学者报道<sup>[4]</sup>应用介入胆道引流/支架、射频消融及肝动脉灌注化疗等介入综合序贯性方法治疗III、IV期的肝门部胆管癌,收到较理想的疗效。但是,肝门部胆管癌属于一种乏血供的肿瘤及其生物学特征<sup>[7]</sup>,介入的局部消融、肝动脉灌注化疗或静脉化疗的疗效仍有待进一步提高。

研究显示,常规的静脉化疗血药浓度有限<sup>[2-4,8]</sup>,且增加化疗药用量也势必增加化疗副反应及化疗风险,目前已有的化疗药物也难于进一步提高化疗疗效。介入治疗时,肝动脉插管灌注化疗可以在不增加或适当减少化疗药物用量的情况下,能一定程度上提高肿瘤局部化疗药物的浓度<sup>[5,9-11]</sup>。热疗治疗肿瘤重要机理之一是化疗的增敏作用,能扩张微小血管增加乏血供肿瘤组织内的药物浓度<sup>[12-13]</sup>。而且,热疗时肿瘤细胞生物膜通透性增高,促进了化疗药物的渗透<sup>[14]</sup>。这些机制联合作用加速了肿瘤细胞凋亡。

本研究结果表明,使用同样的联合化疗方案、稍低于标准静脉化疗剂量的介入联合治疗,联合区域性的肝动脉灌注并同时予以肿瘤为中心、最大直径20cm的球型内生场热疗,在不增加化疗药物剂量的情况下,能最大限度提高了化疗药物在肿瘤组织内浓度,协同发挥抗肿瘤作用,且治疗过程病人耐受性良好,无治疗相关的严重副反应及并发症,化疗毒性反应轻。热化疗能较好提高病人的OS,累积生存率明显高于对照组。结果还提示,此治疗方法使胆道支架保持长时间的通畅从而延长患者的PFS。从这些数据来分析,接受热化疗的肝门部胆管癌病人的累积PFS及OS约延长6个月,在提高病人第二年的生存率方面疗效

显著,与已有的介入序贯性治疗<sup>[5]</sup>和光动力学治疗<sup>[2,6]</sup>的疗效相比,热化疗具有相当优势。

从方法学角度分析,其特点在于:①治疗范围集中。由于肿瘤的生长特性,极容易发生周围淋巴结转移及神经浸润。这是影响预后的主要因素之一<sup>[1-2,15-16]</sup>。肝动脉区域性的灌注化疗以及局部热疗的范围,形成了以肿瘤为中心最大直径20cm的类球形范围,已覆盖了包括肝门部肿瘤及其周围、十二指肠、胆囊床周围、胃小弯侧的软组织、淋巴结以及神经纤维。②联合的治疗覆盖了肿瘤细胞的各个周期,减少残留。吉西他滨的作用为细胞周期特异性,主要作用于DNA合成期,对S期细胞最敏感,铂类化疗药物为周期非特异性,直接作用于DNA。而热疗既能有效阻碍DNA和RNA的合成又可抑制肿瘤细胞损伤后DNA链的修复,将细胞分裂阻止于G1期<sup>[12-13]</sup>,且对铂类化疗药有增敏作用<sup>[12]</sup>。此方法于热疗前已灌注吉西他滨,并于热疗时灌注卡铂,三者的治疗几乎为同步治疗,联合的治疗覆盖了各期的肿瘤细胞。③前面已提到了,局部热疗增加了肿瘤细胞膜的通透性。④吉西他滨的代谢产物还抑制了核糖核酸还原酶的活性,减少了1-磷酸脱氧尿嘧啶核苷的产生,后者可减少与5-Fu在体内的活性代谢产物1-磷酸氟脱氧尿嘧啶核苷的竞争性作用,由此增加5-Fu的细胞毒作用<sup>[17]</sup>。

由此可见,肝动脉置管灌注化疗联合热疗治疗肝门部胆管癌具有安全、微创、耐受性良好的特点,延长了患者的OS和PFS,临床疗效是令人鼓舞的。从方法学角度可见此方法是可行、科学的,执行方便,具有较好的临床操作性。由于此方法新颖,有望成为不能接受手术治疗或手术后复发的肝门部胆管癌的一种新的辅助治疗方法。目前尚未见其他研究团队的报告热化疗的此种组合方式,在较多方面值得进一步研究,包括通过增加研究样本量获得更多的数据,通过实验研究探讨此方法对作用机理,例如对肿瘤生长转移、VEGF-C的影响等。我们期望通过基础和临床研究获得更多的理论依据。

### 参考文献

- [1] 周立新,张则伟,徐志远.肝门部胆管癌预后影响因素分析[J].中华医学杂志,2009,89(18):1275-1277.

- Zhou LX, Zhang ZW, Xu ZY, et al. An analysis of prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma [J]. *Natl Med J China*, 2009, 89(18): 1275-1277.
- [2] Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management [J]. *Hepatobil Surg Nutr*, 2014, 3(1): 18-34.
- [3] 尹文垮, 马力文. 胆管癌的化疗现状[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(9): 856-859.
- Yin WK, Ma LW. Chemotherapy for cholangiocarcinoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2009, 14(9): 856-859.
- [4] Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K, et al. Gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(1B): 771-775.
- [5] 范卫军, 吴沛宏, 张亮, 等. III、IV 型肝门区胆管腺癌的介入治疗[J]. *中华放射科杂志*, 2005, 39(9): 925-929.
- Fan WJ, Wu PH, Zhang L, et al. Interventional therapy of hilar cholangiocarcinoma in type III and IV [J]. *Chin J Radiol*, 2005, 39(9): 925-929.
- [6] Quyn AJ, Ziyaie D, Polignano FM, et al. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma [J]. *HPB(Oxford)*, 2009, 11(7): 570-577.
- [7] 温锋, 郭启勇, 卢再鸣, 等. 肝门部胆管癌的血管造影表现分析[J]. *中国医学影像技术*, 2003, 19(1): 71-73.
- Wen F, Guo QY, Lu ZM, et al. Appearance of Hilar Cholangiocarcinoma on Angiography [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2003, 19(1): 71-73.
- [8] Eckmann KR, Patel DK, Landgraf A, et al. Chemotherapy outcomes for the treatment of unresectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a retrospective analysis [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2011, 4(5-6): 155-160.
- [9] Shamseddine A, Khalifeh MJ, Mourad FH, et al. Comparative pharmacokinetics and metabolic pathway of gemcitabine during intravenous and intraarterial delivery in unresectable pancreatic cancer patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(9): 957-967.
- [10] 许林锋, 洪国斌, 陈耀庭, 等. 经动脉灌注吉西他滨和 5-Fu 联合热疗治疗中晚期胰腺腺癌的临床分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(16): 1247-1249.
- Xu LF, Hong GB, Chen YT, et al. Clinical study on transarterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil combined with endogenous field tumor hyperthermia in treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2007, 14(16): 1247-1249.
- [11] Nishimura M. A successful treatment by hepatic arterial infusion therapy for advanced, unresectable biliary tract cancer [J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(5): 192-197.
- [12] 丁震宇, 谢晓冬. 肿瘤热疗的机制及其临床应用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2010, 37(2): 128-131.
- Ding ZY, Xie XD. Mechanisms and clinical application of hyperthermia for tumors [J]. *J Int Oncol*, 2010, 37(2): 128-131.
- [13] Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas [J]. *Oncology*, 2003, 65(2): 76-79.
- [14] Du Y, Zhang D, Liu H, et al. Thermochemotherapy effect of nanosized As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> complex on experimental mouse tumors and its influence on the expression of CD44v6, VEGF-C and MMP-9 [J]. *BMC Biotechnol*, 2009, 9(10): 84-95.
- [15] Xu LB, Liu C, Gao GQ, et al. Nerve growth factor-beta expression is associated with lymph node metastasis and nerve infiltration in human hilar cholangiocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2010, 34(5): 1039-1045.
- [16] 李成刚, 黄志强, 韦立新, 等. 肝门部胆管癌神经浸润及围肝门神经丛的分布[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(38): 2699-2702.
- Li CG, Huang ZQ, Wei LX, et al. Perineural invasion in hilar cholangiocarcinoma and distribution of nerve plexuses around porta hepatis [J]. *Natl Med J China*, 2012, 92(38): 2699-2702.
- [17] Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the study of digestive tract cancer (GISCAD) [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(10): 1595-1598.

(编辑 王晓鹰)