

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00963

肝内胆管细胞癌肝切除治疗术中经大网膜静脉注射丝裂霉素预防复发疗效分析

黄杨卿, 杨甲梅*, 沈伟峰

第二军医大学东方肝胆外科医院特需治疗科, 上海 200438

[摘要] 目的:探讨肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, IHCC)肝切除治疗术中经大网膜静脉注射丝裂霉素(mitomycin-C, MMC)对预防术后肿瘤复发的价值。方法:回顾分析2000年1月至2004年6月我院收治的73例IHCC行肝切除术患者的临床资料。术中经大网膜静脉注射10 mg MMC的用药组共计38例,未行任何化疗药物注射的对照组共计35例,随访术后复发情况,并作统计学分析。结果:两组患者在年龄、性别、是否合并病毒性肝炎、肝硬化、术前是否接受肝细胞癌动脉导管化疗栓塞(TACE)等治疗、肿瘤大小、肿瘤数量、肿瘤是否合并门静脉或胆管癌栓、术后是否接受TACE等临床资料上无统计学差异。多因素分析提示术后复发与肿瘤数量及大小有关,危险系数分别为1.877($P=0.001$)及1.391($P=0.0294$),MMC用药与否对术后复发无明显影响。用药组与对照组术后复发时间,即无瘤生存时间无统计学差异,中位无瘤生存时间分别为术后5个月及3个月($P=0.1253$)。术后6个月、1年、2年、3年复发率分别为:65.79%, 68.57% ($P=0.8004$); 81.58%, 94.29% ($P=0.0990$); 89.47%, 97.14% ($P=1.67955$); 92.11%, 97.14% ($P=0.3447$)。结论:肝切除术中经大网膜静脉注射MMC(10 mg)对预防IHCC术后肿瘤复发可能没有确切价值,但仍有待进一步的前瞻性研究证实。

[关键词] 肝内胆管细胞癌;肝切除术;复发;大网膜静脉;丝裂霉素

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)08-0963-04

Preventive effect of mitomycin C injection *via* great omentum vein during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma against carcinoma recurrence

HUANG Yang-qing, YANG Jia-mei*, SHEN Wei-feng

Department of Special Treatment, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[ABSTRACT] **Objective:** To estimate the preventive effect of mitomycin C (MMC) injection *via* great omentum vein during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC) against the recurrence of IHCC. **Methods:** The clinical data of 73 IHCC patients, who were treated in our hospital from Jan. 2000 to Jun. 2004, were retrospectively analyzed. Thirty-eight patients were injected with 10 mg MMC *via* great omentum vein during operation; thirty-five patients who received no chemotherapeutic agents were taken as controls. The recurrence of the disease was followed up and was statistically analyzed. **Results:** Patients in the 2 groups were matchable in sex, age, viral hepatitis, liver cirrhosis, tumor diameter, tumor number, preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), blood transfusion, portal vein or bile duct thrombus and postoperative TACE ($P>0.05$). Multivariate analysis showed that the recurrence was related to the number and diameter of the tumors, with the hazard ratios being 1.877 ($P=0.001$) and 1.391 ($P=0.0294$), respectively; injection of MMC had no influence on the recurrence. There was no significant difference in the time of disease-free survival (DFS) between the 2 groups, with the median time of DFS of MMC injection group being 5 months and of control group being 3 months after the first operation ($P=0.1253$). The recurrence rates in the MMC group and control group were 65.79% *vs* 68.57% ($P=0.8004$) 6 months after operation, 81.58% *vs* 94.29% ($P=0.0990$) 1 year after operation, 89.47% *vs* 97.14% ($P=1.67955$) 2 years after operation and 92.11% *vs* 97.14% ($P=0.3447$) 3 years after operation. **Conclusion:** Injection of 10mg MMC *via* great omentum vein during resection of IHCC may have no definite effect on the recurrence of IHCC; however, perspective study is needed to verify this finding.

[KEY WORDS] intrahepatic cholangiocarcinoma; hepatectomy; recurrence; greater omentum vein; mitomycin-c

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(8):963-966]

[收稿日期] 2008-02-27 **[接受日期]** 2008-05-15

[作者简介] 黄杨卿, 硕士. E-mail: erdyhuang@vip.163.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-65564166-75394, E-mail: jiamy@yahoo.cn

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, IHCC) 手术切除是最重要的治疗方法,但预防术后复发仍是目前治疗的重点和难点。目前主要通过术中及术后的化疗预防复发。我院多年来一直采取术中经大网膜静脉注射丝裂霉素(mitomycin-C, MMC)以预防原发性肝细胞癌术后复发,因效果肯定,故对部分 IHCC 患者亦采取了相同治疗,但缺乏对其效果的评价。为此,本研究回顾性分析 2000 年 1 月至 2004 年 6 月我院收治的 73 例肝内胆管细胞癌行肝切除术患者的临床资料,探讨肝切除治疗 IHCC 术中经大网膜静脉注射 MMC 对预防术后肿瘤复发的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院 2000 年 1 月至 2004 年 6 月收治的资料完整的 73 例 IHCC 行肝切

除患者的临床资料。其中 38 例术中肿瘤切除后经大网膜静脉注射 10 mg MMC 患者作为用药组;35 例术中未行任何化疗药物注射者作为对照组。用药组男 26 例,女 12 例,年龄 22~73 岁,平均(51.03±11.75)岁;对照组男 22 例,女 13 例,年龄 33~64 岁,平均(50.69±8.04)岁。73 例患者均施行肝切除治疗。用药组单发肿瘤行半肝或规则性肝叶、肝段切除 18 例,局部肝切除 6 例;多发肿瘤行规则性肝叶、肝段切除 5 例,占两个肝段以上多发肿瘤行肿瘤切除 6 例,伴腹腔淋巴结转移者行淋巴结清扫 1 例,姑息性切除 2 例。对照组单发肿瘤行规则性半肝或肝叶、肝段切除 13 例,局部肝切除 5 例,多发肿瘤行规则性肝叶、肝段切除 6 例,占两个肝段以上多发肿瘤行肿瘤切除 5 例,伴腹腔淋巴结转移者行淋巴结清扫 3 例,姑息性切除 3 例。两组临床一般资料无统计学差异(表 1)。

表 1 两组临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data between two groups

Index	MMC group	Control group	χ^2, t	P
Age(year)	51.03±11.75	50.69±8.04	t=0.14	0.886 4
Sex(male : female)	26 : 12	22 : 13	0.250 5	0.616 7
Viral hepatitis(no : yes)	16 : 22	12 : 23	0.471 2	0.492 5
Liver cirrhosis(no : yes)	18 : 20	21 : 14	1.168 3	0.279 8
Preoperative TACE or PEIT (no : yes)	38 : 0	33 : 2	2.232 6	0.135 1
Tumor diameter				
<5 cm	13	14	1.713 0	0.424 6
5-10 cm	13	17		
10-15 cm	8	4		
≥15 cm	4	0		
Portal vein or bile duct thrombus				
No	24	24	1.007 3	0.799 5
Micro	10	6		
Branch	3	4		
Stem	1	1		
Tumor number				
Single	24	18	1.713 0	0.424 6
Multiple	11	11		
Lymphnode metastasis	3	6		
Blood transfusion(no : yes)	34 : 4	28 : 7	1.277 7	0.258 3
TACE postoperation(no : yes)	15 : 23	13 : 22	0.041 9	0.837 9

TACE: Transcatheter hepatic arterial chemoembolization; PEIT: Percutaneous ethanol injection treatment; MMC: Mitomycin-C

1.2 术后无瘤生存时间的观察 随访两组患者术后复发时间,即无瘤生存时间。随访截止日期 2008 年 4 月 1 日,最长随访时间 66 个月。两组随访率均为 100%。计算两组中位无瘤生存时间,绘制无瘤生存曲线及计算两组术后复发率。

1.3 统计学处理 以 SAS 9.1.3 作为统计软件, χ^2 检验及 t 检验作两组临床资料的显著性检验。以生存分析 Kaplan-Meier 法计算两组中位无瘤生存时间,并绘制无瘤生存曲线,以 Log-rank 作显著性检验。两组术后复发率采取 χ^2 检验作显著性检验。

2 结果

2.1 术后复发相关因素 COX 分析结果提示: 术后复发相关因素为肿瘤数量及大小, 危险系数分别为 1.877 ($\chi^2=10.7482, P=0.001$) 及 1.391 ($\chi^2=4.7455, P=0.0294$)。术中用药与否对术后复发无明显影响。

2.2 术后无瘤生存时间的比较 MMC 用药组与对照组无瘤生存时间无统计学差别, 中位无瘤生存时间分别为术后 5 个月及 3 个月 ($\chi^2=2.3498, P=0.1253$, 图 1)。术后 6 个月、1 年、2 年、3 年复发率亦无统计学差异 (表 2)。

图 1 两组无瘤生存曲线

Fig 1 Disease-free survival curves of two groups

表 2 两组术后复发率的比较

Tab 2 Comparison of recurrence rates between two groups

Group	Time after operation			
	6 months	1 year	2 years	3 years
MMC	65.79%	81.58%	89.47%	92.11%
Control	68.57%	94.29%	97.14%	97.14%
χ^2	0.063 895	2.721 59	1.679 55	0.892 71
P	0.800 4	0.099 0	0.195 0	0.344 7

MMC: Mitomycin-C

3 讨论

IHCC 是由肝内胆管被覆上皮发生的一种原发性肝癌, 定位于远离左右肝管汇合部的肝内, 起源于肝段胆管一直到赫令管的胆管上皮, 或源于 II 级以上肝内胆管上皮, 也称为胆管癌之肝内型^[1]。作为肝细胞癌的一种类型, 其发生率却较肝细胞癌低得多。我院统计 5 524 例经手术切除的原发性肝癌中, IHCC 占 3.5% (193/5 524)^[2]。丹麦一份统计结果显示该国 1978 年到 2002 年, IHCC 的

率从 1.27/100 000 人降至 0.46/100 000 人^[3]。虽然发生率低, 但 IHCC 在常见的肝脏原发肿瘤中恶性程度却是最高的, 其生存期为 4~7 个月。手术切除是目前最为有效的治疗方法, 但术后 5 年生存率仅为 10% 以内。但也有部分研究结果相对乐观。Shimada 等^[4]报道无淋巴结转移 IHCC 患者肝切除术后 5 年生存率及中位生存时间分别是 56.8% 和 62 个月。影响预后的主要因素是术后肿瘤的复发及转移。术后复发与以下因素有关: (1) IHCC 症状隐匿, 早期无明显症状, 确诊时往往失去根治性手术的机会。(2) 肝内胆管癌常以浸润方式向其周围组织扩展, 常侵入肝内静脉分支, 易形成门脉癌栓。IHCC 合并门脉癌栓的发生率为 5.88%~17.86%^[5]。(3) IHCC 容易并发胆管癌栓及淋巴结转移。淋巴结转移是影响预后的重要因素^[4,6]。(4) IHCC 的手术方式尚存在不少争议。大多数观点认为肝脏规则性切除及包括肝十二指肠淋巴结清扫等在内的手术方式能改善预后。但 Yamamoto 等^[7]研究认为, 扩大性手术治疗肝内胆管细胞癌, 包括规则性肝切除、肝外胆管和(或)肝动脉切除, 甚至合并胰脏手术以实施彻底的淋巴清扫, 与单纯的肝切除手术相比, 扩大性手术并不能提高手术的根治性和手术效果, 而手术的死亡率却提高了。Shimada 等^[4]认为, 扩大肝叶切除与局部肝切除术后患者的生存率及生存时间无统计学差别, 但切缘肿瘤是否为阳性却有意义的。(5) IHCC 对放化疗不够敏感, 尤其是肝细胞癌动脉导管化疗栓塞 (TACE) 等被证明对肝细胞癌有效的治疗方式对 IHCC 效果欠佳, 除了与细胞特性有关外, 可能与肿瘤的血供不够丰富有关。

因此预防肿瘤复发是 IHCC 治疗的重点, 常见的方法包括: 术后辅助性 TACE、肝癌的温热治疗、免疫和生物治疗、放疗等。相关研究^[8]显示, 虽然 IHCC 对放化疗敏感度不高, 但手术后加放化疗仍比单用手术的预后好。常用的化疗药物包括 5-FU、MMC、盐酸吉西他滨等。借鉴肝细胞癌的治疗经验, 我们在术中亦采取经大网膜静脉注射 MMC 以预防术后复发。这样选择的原因在于: (1) 肝脏具有特殊的血供系统, 正常肝脏血液供应 70%~80% 来自门静脉, 仅 20%~30% 来自肝动脉, 肝脏肿瘤亦是肝动脉和门静脉双重供血。加之肿瘤部分有门静脉癌栓, 容易发生经门脉肝内转移及术后残留微小

肿瘤,术中经门脉系统给药,能使药物主要分布于肝脏内,局部药物浓度高,作用于残留肿瘤,尽可能清除肉眼不可见的微小病灶,减少术后复发的机会。(2)大网膜静脉属于门静脉系统的组成部分,同时由于静脉位置表浅,分支较多,术中容易识别及穿刺注射,故被选择作为化疗给药途径。(3)经大网膜静脉注射化疗药物,因是一次给药,故要求药物应具有剂量依赖的特点。MMC的作用即主要为剂量依赖型。该药与细胞DNA双链形成交叉结构,并使DNA双链解聚,从而抑制DNA的复制。其主要作用于G₁、G₂与M期细胞,对于增长迅速的肿瘤细胞作用明显,而且大剂量时对于各细胞周期均有杀伤作用。

然而,本研究结果提示两组患者术后无瘤生存时间及复发率无统计学差异,分析原因可能有以下几个方面:(1)IHCC对化疗敏感度较低。近年来一些相对较新的化疗药如紫杉特尔、盐酸吉西他滨、卡培他滨、亚砷酸等也有用于治疗IHCC者,但疗效均不甚满意。Charoentum等^[9]报道盐酸吉西他滨联合顺铂治疗不能手术的IHCC,中位生存时间是10.8个月,中位无瘤生存期为8.5个月,1年生存率为40%,有效率为21%。Kuhn等^[10]报道,以盐酸吉西他滨1000 mg/m²,紫杉特尔35 mg/m²,每周1次,连用3周,休息1周,治疗43例患者,完全缓解、部分缓解、PR 4例,占9.3%,全组中位生存期11个月。(2)IHCC为少血供肿瘤,因此经门脉系统给药,药物达到靶位浓度较低,不能起到较好的治疗效果。(3)MMC剂量可能偏小,尤其是对于较大的、多发的或者是合并淋巴结转移及分化程度差者,10 mg MMC剂量可能相对较小。本研究结果显示,用药组无瘤生存时间及复发率都优于对照组,但无统计学差异。

本研究结果提示IHCC肝切除术中经大网膜静脉注射MMC(10 mg)对预防术后肿瘤复发可能没有确切价值。但本研究属于回顾性分析,结论仍有

待进一步的前瞻性研究证实。因此在今后的研究中可以着眼于根据肿瘤的大小、数量等调整用药剂量或更换及联合其他化疗药物来取得更好的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 周俭,吴志全,樊嘉,马曾辰,任正刚,邱双健,等.胆管细胞癌临床特点及其与肝细胞癌的比较[J].中华普通外科杂志,2000,15:330-332.
- [2] 吴孟超,陈汉,沈峰.原发性肝癌的外科治疗5524例报告[J].中华外科杂志,2001,39:417-421.
- [3] Jepsen P, Vilstrup H, Tarone R E, Friis S, Sorensen H T. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002[J]. J Natl Cancer Inst, 2007,99:895-897.
- [4] Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Clinical impact of the surgical margin status in hepatectomy for solitary mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without lymph node metastases[J]. J Surg Oncol, 2007, 96: 160-165.
- [5] 何振平.肝内胆管癌的临床诊治现状[J].重庆医学,2002, 31: 1025-1028.
- [6] Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T, Nakahara M, Nakaba H, Nishida T, et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003,10:432-440.
- [7] Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T. Extended resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1999,6:117-121.
- [8] Heron D E, Stein D E, Eschelmann D J, Topham A K, Waterman F M, Rosato E L, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome[J]. Am J Clin Oncol, 2003,26:422-428.
- [9] Charoentum C, Thongprasert S, Chewaskulyong B, Munprakan S. Experience with gemcitabine and cisplatin in the therapy of inoperable and metastatic cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2007,13:2852-2854.
- [10] Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas[J]. Invest New Drugs, 2002,20:351-356.

[本文编辑] 贾泽军