

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01385

## 肝内胆管癌术后肝动脉化疗栓塞疗效分析

王超,童颖,林川,刘刚,杨家和,吴孟超\*

第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科,上海 200438

**[摘要]** **目的:**分析肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)患者手术后行肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的疗效,探讨 ICC 术后是否应常规行 TACE 来预防肿瘤的复发。**方法:**回顾性分析我院 2005 年 7 至 12 月经手术切除后病理诊断为 ICC 的 80 例患者的临床资料。其中术后行 TACE 治疗的患者 36 例(A 组),术后未行 TACE 治疗的患者 44 例(B 组),比较两组的一般资料及实验室检查情况,随访所有患者术后 0.5、1、2、3 年的生存情况并作统计学处理,分析与生存相关的危险因素。**结果:**A 组和 B 组患者在性别,年龄,乙肝病史,肝硬化,实验室检查如乙肝表面抗原(HBsAg)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、人糖链抗原 19-9(CA19-9)、丙氨酸转氨酶(ALT)和总胆红素(TBIL),肿瘤大小,肿瘤数量,肝门部淋巴结转移等一般资料上无统计学差异。两组患者 0.5、1、2、3 年生存率分别为 80.6%和 81.8%( $\chi^2 = 0.0822, P = 0.7744$ ), 63.9%和 65.9%( $\chi^2 = 0.4187, P = 0.5176$ ), 25.0%和 22.7%( $\chi^2 = 0.1187, P = 0.7305$ ), 8.3%和 9.1%( $\chi^2 = 0.1157, P = 0.7337$ ), 差异无统计学意义。COX 回归分析显示,CEA、CA19-9 和肝门部淋巴结转移是影响患者生存率的独立危险因素,危险系数分别为 2.930( $P = 0.0125$ )、19.913( $P < 0.001$ )和 17.791( $P < 0.001$ ),而术后是否行 TACE 治疗并非影响生存的独立危险因素。**结论:**肝内胆管癌手术后行 TACE 治疗并不能有效提高患者的生存率,因此不主张 ICC 术后常规行 TACE 以防止肿瘤的复发。

**[关键词]** 肝肿瘤;肝内胆管癌;肝切除术;经导管肝动脉化疗栓塞术

**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1385-04

### Transcatheter arterial chemoembolization after surgical excision of intrahepatic cholangiocarcinoma: an analysis of outcomes

WANG Chao, TONG Ying, LIN Chuan, LIU Gang, YANG Jia-he, WU Meng-chao\*

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

**[ABSTRACT]** **Objective:** To observe the therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) on intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) patients who received surgical excision, so as to discuss whether TACE should be routinely used for ICC patients after surgical resection to prevent recurrence. **Methods:** The clinical data of 80 pathologically-confirmed ICC patients, who received surgical excision in our hospital from July, 2005 to December, 2005, were retrospectively analyzed. Thirty-six cases received TACE treatment after operation (group A), and the others did not receive TACE (group B). The general data and laboratory findings were compared between the two groups. The survival periods (six months, 1 year, 2 years and 3 years) of the patients were observed and statistically analyzed. The risk factors for survival were also analyzed. **Results:** There were no significant differences in sex, age, history of hepatitis B virus infection, liver cirrhosis, laboratory findings, including hepatitis B surface antigen, alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen (CEA), CA19-9 (CA19-9), alanine aminotransferase and total bilirubin, tumor size, number of tumors, and hilar lymph node metastases ( $P > 0.05$ ). The half-year, 1-year, 2-year and 3-year survival rates in the two groups were 80.6% vs 81.8% ( $\chi^2 = 0.0822, P = 0.7744$ ), 63.9% vs 65.9% ( $\chi^2 = 0.4187, P = 0.5176$ ), 25.0% vs 22.7% ( $\chi^2 = 0.1187, P = 0.7305$ ), and 8.3% vs 9.1% ( $\chi^2 = 0.1157, P = 0.7337$ ), respectively. There were no significant differences between the two groups. COX regression analysis showed that CEA, CA19-9 and hilar lymph node metastasis were the independent risk factors of survival rate, with the coefficients being 2.930 ( $P = 0.0125$ ), 19.913 ( $P < 0.001$ ), and 17.791 ( $P < 0.001$ ), respectively. Postoperative TACE was not an independent factor of patient survival. **Conclusion:** Postoperative TACE may not improve the survival rate of ICC; therefore routine TACE should not be recommended

**[收稿日期]** 2009-01-05 **[接受日期]** 2009-09-04

**[作者简介]** 王超, 博士生. E-mail: superwang2012@yahoo. cn

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81875001, E-mail: mcwu@sh163.net

for ICC patients after TACE to prevent possible recurrence.

[KEY WORDS] liver neoplasms; intrahepatic cholangiocarcinoma; hepatectomy; transcatheter arterial chemoembolization [Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(12): 1385-1388]

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)又称胆管细胞癌,是源自肝内胆管的腺癌,包括起源于肝闰管和小叶间胆管的肿瘤<sup>[1]</sup>。虽然 ICC 不像肝细胞癌那样常见,但它的发病率在不断上升。相对肝细胞癌来说,ICC 早期非常容易发生淋巴结转移,且起病隐匿,确诊时往往已发展到晚期,失去手术机会,只能勉强行经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放射治疗等辅助治疗,效果不甚理想<sup>[2-5]</sup>。即使能行手术治疗,术后也极易转移和复发,预后较差<sup>[6]</sup>。Nanashima 等<sup>[7]</sup>报道 ICC 患者经手术治疗后 1、2、3 年的无瘤生存率分别为 33%、18%和 0,1、3、5 年总体生存率分别为 45%、29%和 8%。因此预防 ICC 术后复发应是临床工作的重点,但目前国内外仍没有统一的预防措施。关于 ICC 术后是否行 TACE,及其能否提高 ICC 患者的生存率并预防肿瘤复发目前尚未见文献报道。本研究回顾了 2005 年 7 至 12 月手术切除后病理诊断为肝内胆管癌的 80 例患者的临床资料,分析 ICC 患者手术后行 TACE 的疗效,讨论 ICC 术后是否应常规行 TACE 以预防肿瘤复发。

1 资料和方法

1.1 临床资料 我院 2005 年 7 至 12 月手术切除后病理诊断为肝内胆管癌的患者共 80 例,其中术后行 TACE 治疗的有 36 例(A 组),术后未行 TACE 治疗的有 44 例(B 组)。两组患者均施行肝切除+肝门部淋巴结清扫术。A 组患者使用的化疗方案为表柔比星、氟尿嘧啶、羟基喜树碱三联用药;B 组患者中有 27 例行放射治疗,其余行保守治疗(保肝治疗等)。两组的性别、年龄及其他临床检查指标差异无统计学意义(表 1)。

1.2 术后生存时间的随访 电话随访两组患者的生存时间,截止时间为 2008 年 11 月 1 日,最长随访时间为 41 个月。两组随访率均为 100%。计算两组患者术后 0.5、1、2、3 年的生存率。

1.3 统计学处理 对临床一般资料采用 SPSS 13.0 软件进行  $\chi^2$  检验。用 SAS 9.1.3 统计软件绘制生存曲线,用 Log-rank 作显著性检验。运用 COX 回归模型分析影响生存的独立危险因素,入选和剔除标准均为 0.05。

表 1 两组临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data of two groups

Index	Group A (N=36)	Group B (N=44)	P value
[n(%)]			
Sex			
Female	8(22.22)	8(18.18)	0.780 5
Male	28(77.78)	36(81.82)	
Age(year)			
≤40	4(11.11)	1(2.27)	0.351 7
41-50	9(25.00)	16(36.36)	
51-60	16(44.44)	20(45.45)	
>60	7(19.44)	7(15.91)	
Hepatitis B			
No	26(72.22)	27(61.36)	0.349 0
Yes	10(27.78)	17(38.64)	
HBsAg			
Negative	20(55.56)	17(38.64)	0.176 9
Positive	16(44.44)	27(61.36)	
AFP $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$			
≤20	22(61.11)	36(81.82)	0.047 2
>20	14(38.89)	8(18.18)	
CEA $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$			
≤10	35(97.22)	37(84.09)	0.067 4
>10	1(2.78)	7(15.91)	
CA19-9 $\rho_B/(\text{U} \cdot \text{ml}^{-1})$			
≤39	21(58.33)	19(43.18)	0.261 1
>39	15(41.67)	25(56.82)	
ALT $\rho_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$			
≤40	23(63.89)	30(68.18)	0.812 8
>40	13(36.11)	14(31.82)	
TBIL $\rho_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$			
≤20	26(72.22)	32(72.73)	1.000 0
>20	10(27.78)	12(27.27)	
Tumor size d/cm			
≤5	4(11.11)	13(29.55)	0.105 6
5-10	19(52.78)	23(52.27)	
11-15	10(27.78)	5(11.36)	
>15	3(8.33)	3(6.82)	
Tumor number			
1	34(94.44)	42(95.45)	1.000 0
2	2(5.56)	2(4.55)	
Hepatic hilum lymph node invasion			
0	28(77.78)	36(81.82)	0.307 3
1	6(16.67)	6(13.64)	
2	2(5.55)	0(0.00)	
3	0(0.00)	2(4.54)	
Cirrhosis			
No	23(63.89)	34(77.27)	0.220 5
Yes	13(36.11)	10(22.73)	

2 结果

2.1 两组患者生存时间比较 A 组和 B 组 0.5、1、2、3 年生存率无统计学差异,分别为 80.6%和

81.8% ( $\chi^2=0.0822, P=0.7744$ ), 63.9% 和 65.9% ( $\chi^2=0.4187, P=0.5176$ ), 25.0% 和 22.7% ( $\chi^2=0.1187, P=0.7305$ ), 8.3% 和 9.1% ( $\chi^2=0.1157, P=0.7337$ ), 其生存曲线如图 1 所示。

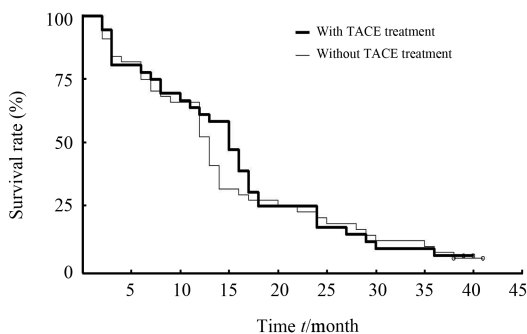


图 1 两组患者生存曲线

Fig 1 Survival curve of two groups

2.2 术后生存期危险因素分析 对全部患者的临床资料(表 1)及是否行 TACE 进行 COX 回归分析, 结果显示, 术后生存期的危险因素为 CEA、CA19-9 和肝门部淋巴结转移, 危险系数分别为 2.930 ( $P=0.0125$ )、19.913 ( $P<0.001$ ) 和 17.791 ( $P<0.001$ ); 而术后是否行 TACE 治疗不是影响生存的独立危险因素。

### 3 讨论

ICC 属于原发性肝癌, 其发病率仅次于肝细胞肝癌, 为第二常见的原发性肝癌。ICC 恶性程度高, 而且对化疗和放疗都不敏感, 预后较差, 迄今为止, 手术仍被认为是治疗 ICC 最有效的方法。因此多数研究者主张 ICC 的治疗应该积极手术, 只有切除肿瘤, 才有可能获得长期生存。然而, 即使扩大手术范围, ICC 病理学检查切缘阴性者仅占 15%~26%<sup>[1]</sup>。因此需要其他辅助治疗如 TACE 或者放射治疗等消除残余的病灶以预防肿瘤的复发。但 ICC 术后行 TACE 的效果到底如何一直未见文献报道。

本研究结果显示, 与未行 TACE 者比较, ICC 术后行 TACE 未能提高患者的生存率; 术后生存期的危险因素为 CEA、CA19-9 和肝门部淋巴结转移, 而术后是否行 TACE 并非生存期的危险因素。原因可能为 ICC 属于少血供的肿瘤, 因此, 通过 TACE 治疗, 往往不能起到很好的阻滞肿瘤血供的作用, 介入治疗效果差。另外传统理论认为肿瘤的发生和发展是基因突变的结果, 所有肿瘤细胞共同无限增殖导致肿瘤形成。因而目前的化疗药物主要针对肿瘤中大部分快速增殖和分化的细胞。而 ICC 有较强的抗

药性, 对化疗药物不敏感, 因此现行化疗药物并不能根除 ICC 的“源头”, 所以 TACE 治疗效果不理想, 这也提示需要新的机制来解释肿瘤的发病过程, 为治疗肿瘤提供新的思路。

近年来研究发现并非所有肿瘤细胞都具有无限增殖潜能, 只有其中的少量具有干细胞特性的细胞群体具有自我更新和无限增殖潜力, 是肿瘤产生的根源, 由此提出了肿瘤干细胞 (tumor stem cells, TSC) 学说<sup>[8-9]</sup>。该学说认为在某些肿瘤细胞群体中存在的极少量肿瘤细胞具有无限的自我更新能力、多种分化潜能和高度增殖能力, 可产生不同表型的肿瘤细胞, 并在体内不断增殖, 或形成新的肿瘤。所以药物应当针对处于静止期的肿瘤干细胞, 消除这些肿瘤干细胞才能治愈 ICC。另外, 目前有报道肿瘤的抗药性与具有肿瘤干细胞特性的 SP 细胞的 ABC 转运蛋白 (ATP-binding cassette transporter) 家族成员 ABCG2/BCRP1 的表达密切相关<sup>[10]</sup>。因此, 若能找到针对 TSC 或 SP 的有效靶点, 研究出新的化疗药物, 也许能够提高术后 TACE 的疗效, 从而提高 ICC 患者的生存率, 这还有待于进一步研究。

综上所述, 鉴于 ICC 对目前的化疗药物不敏感, 我们提倡 ICC 患者术后可不必行 TACE 治疗。TACE 治疗非但不能提高患者生存率, 还可能产生相应的并发症, 如发热<sup>[11]</sup>、急性肾损伤<sup>[12]</sup>、致死性急性缺血性胰腺炎<sup>[13]</sup>等。更值得一提的是, TACE 会影响肝功能, 不利于术后其他治疗的实施。甚至有报道, TACE 导致急性肝衰竭的发病率为 12%<sup>[14]</sup>。由于本文属回顾性研究, 结果还需要多中心的前瞻性研究证实, 以指导 ICC 术后预防复发的的工作。在今后的研究中还应重视 ICC 的抗药性, 争取阐明 ICC 的耐药机制, 找到新的治疗靶点, 改善 ICC 患者的预后。

(志谢 衷心感谢第二军医大学卫生勤务学系统计学教研室金志超博士在数据统计方面给予的指导, 同时感谢 2005 级本科生王昊邈和王博以及长海医院病理科余花医师给予的无私帮助!)

### [参考文献]

- [1] 吴孟超. 肝胆外科学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社、上海科技教育出版社, 2000: 305.
- [2] Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal hypertension due to tumor thrombus[J]. J Clin Gastroenterol, 2000, 31: 247-249.
- [3] Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Yamao K, Nagase M, Ishii H, et al. Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin

- in patients with unresectable advanced biliary tract cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36:552-556.
- [4] Lee G W, Kang J H, Kim H G, Lee J S, Lee J S, Jang J S. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29:127-131.
- [5] Feisthammel J, Schoppmeyer K, Mössner J, Schulze M, Caca K, Wiedmann M. Irinotecan with 5-FU/FA in advanced biliary tract adenocarcinomas; a multicenter phase II trial[J]. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30:319-324.
- [6] Endo I, Gonen M, Yopp A C, Dalal K M, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma; rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection[J]. *Ann Surg*, 2008, 248:84-96.
- [7] Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Nagasaki T, Takeshita H, Fukuoka H, et al. Patient outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2007, 54:2337-2342.
- [8] Weissman I L. Stem cells; units of development, units of regeneration, and units in evolution[J]. *Cell*, 2000, 100:157-168.
- [9] Behbod F, Rosen J M. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets[J]? *Carcinogenesis*, 2005, 26:703-711.
- [10] Szotek P P, Pieretti-Vanmarcke R, Masiakos P T, Dinulescu D M, Connolly D, Foster R, et al. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:11154-11159.
- [11] Li C P, Chao Y, Chen L T, Lee R C, Lee W P, Yuan J N, et al. Fever after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma; incidence and risk factor analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43:992-999.
- [12] Park J, Chung H C, Lee J S, Lee B M, Kim D M, Hwang J C, et al. Acute kidney injury after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma; a retrospective analysis[J]. *Blood Purif*, 2008, 26:454-459.
- [13] Addario L, Di Costanzo G G, Tritto G, Cavaglià E, Angrisani B, Ascione A. Fatal ischemic acute pancreatitis complicating transcatheter arterial embolization of small hepatocellular carcinoma; do the risks outweigh the benefits[J]? *J Hepatol*, 2008, 49:149-152.
- [14] Jeon S H, Park K S, Kim Y H, Shin Y S, Kang M K, Jang B K, et al. [Incidence and risk factors of acute hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma][J]. *Korean J Gastroenterol*, 2007, 50:176-182.

[本文编辑] 孙岩

## • 消 息 •

## 我校基础部承办 2009 国际病理生理学教学研讨会

日前,2009 国际病理生理学教学研讨会在我校成功举办。此次会议受国际病理生理学会与中国病理生理学会委托,由我部病理生理学教研室具体承办,来自美国哈佛大学医学院、约翰霍普金斯大学医学院、加拿大多伦多大学医学院、俄罗斯莫斯科大学医学院、北京大学医学院、复旦大学医学院等 90 余所国内外医科院校的病理生理学及相关领域教育专家约 200 余位代表参会。11 月 21 日上午,举行了隆重的开幕仪式,国际病理生理学会主席、中国病理生理学会理事长韩启德院士、学校黄伟灿副校长、训练部沈胜娟副部长、基础部许金廉主任、傅良法政委、国际病理生理学会副理事长 Arkhipenko 教授、中国病理生理学会副理事长卢建教授等出席了开幕式,卢建教授首先汇报了会议的筹备和组织情况,韩启德院士、黄伟灿副校长与 Arkhipenko 教授分别致辞。

本次会议的宗旨是促进国际间病理生理学与临床生理学及其相关学科的教学改革,推进医学教育国际化进程。会议内容主要围绕病理生理学课程建设、教学模式、学生创新能力培养等方面,进行了大会和分会交流,特别是对当前该学科教学的热点、难点和进展进行了广泛而深入的交流,对我国病理生理学的教学工作和学科的发展起到积极借鉴和推动作用,同时也进一步促进了我校与国内外知名医学院校的交流,扩大我校的对外影响。