

- 15(5):240-247.
- [3] International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection[J]. *Hepatology*, 1995, 22(2):648-654.
- [4] Bathgate A, Hynd P, Sommerville D, et al. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation[J]. *Liver Transpl Surg*, 1999, 5(6): 475-479.
- [5] Boillot O, Viale J, Grataudour P, et al. Reversal of early acute rejection with increased doses of tacrolimus in liver transplantation: a pilot study[J]. *Transplantation*, 1998, 66(9): 1182-1185.
- [6] Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, et al. Mycophenolate mofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients[J]. *Transplantation*, 2003, 76(1):130-136.
- [收稿日期] 2003-12-15 [修回日期] 2004-04-20  
[本文编辑] 李丹阳

## • 研究简报 •

## 局部晚期肝门部胆管癌根治术后放射治疗的作用

## Radiotherapy after radical resection of local advanced hilar cholangiocarcinoma

孟岩<sup>1</sup>, 肖作平<sup>2</sup>, 张柏和<sup>1</sup>, 刘永明<sup>2</sup>, 潘慧薇<sup>1</sup>

(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院放疗科, 上海 200438; 2. 长海医院放疗科, 上海 200433)

[关键词] 肝门部胆管癌; 外科手术; 放射疗法

[中图分类号] R 735.7

[文献标识码] B

[文章编号] 0258-879X(2004)08-0918-02

肝门部胆管癌或称高位胆管癌是指发生于左右肝管及其汇合部的恶性肿瘤, 占肝外胆管癌(extrahepatic bile duct cancer, EHBDC)的58%~75%<sup>[1]</sup>; 左右肝管汇合部的恶性肿瘤又称为Klastin瘤。目前手术切除仍是其根治的惟一方法。由于其发病隐匿, 确诊时多为晚期, 以及肝门部特殊的解剖关系, 肝门部胆管癌的手术切除率及切净率均较低<sup>[2]</sup>。近年来, 扩大根治术提高了这一肿瘤的切除率, 但术后复发率较高, 这主要与术后肿瘤残留有关。因此, 根治术后残留灶应是提高其治疗效果的关键。本文通过对Ⅳ期肝门部胆管癌根治术后有镜下残留47例患者加与不加放疗两组结果的对比分析, 阐述根治术后瘤床放疗的作用。

## 1 材料和方法

1.1 临床资料 1992年3月至1997年12月, 76例Ⅳ期(TNM分期T<sub>3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>)肝门部胆管癌行根治性手术切除, 术后病理为腺癌, 其中29例切缘阴性(R0), 47例有镜下残留(R1)。R1组中男性27例, 女性20例, 男女之比1.35:1。年龄24~72岁, 中位年龄61.4岁。19例术后未行放射治疗为单纯手术组(S), 术后放射治疗组(S+RT)28例。42例患者术前均行胆管减压, 其中皮下经肝胆管引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)30例, 内镜逆行胆管引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)17例。

1.2 照射方法 术后2~4周开始放射治疗, 6~15 mV X线外照射, 按术中银夹标记、肿瘤大小并结合术前CT和(或)MRI所见制定靶区, 有肝门、腹主动脉旁淋巴结转移者亦将其包括在靶区内。采用前后2野或3斜野(避开脊髓)照射。每日1次, 每周5次, 靶区剂量达45~62 Gy, 中位剂量52 Gy。术后中位随访期30个月(4~113个月)。

1.3 统计学处理 应用Kaplan-Meier方法进行生存分析, Log-Rank方法进行比较分析, Cox回归分析预后因素。

## 2 结果

S组和S+RT组患者术后并发症分别为10.5%和10.7%, 两者相比无显著差异。依据美国放射治疗肿瘤协作组织的标准, S+RT组患者无3、4级放射反应, 2级腹痛、腹泻5例, 2级恶心、呕吐14例(50%)。随访期间15例患者有胃肠道出血, 其中10例病理证实为胆肠吻合处肿瘤复发, 5例(17.9%)为放射性溃疡。S+RT组有1例患者放射治疗后3年发生阻塞性黄疸, 经再次手术行胆肠吻合后症状完全缓解, 病理未发现肿瘤复发。

截止于2003年2月全组(n=47)5年总生存率为28%, 中位生存期19.6个月。S+RT组和S组的5年生存率、中位生存期分别为34%、29个月和14%、10个月, 前者显著高于后者(P=0.014 1)。R0组患者5年生存率、中位生存期为36%、30.6个月。R0组与S+RT组相比无显著差异。R0组与S组相比有显著差异(P=0.013 8)。Cox回归分析结果表明术后放射治疗与否对生存影响有显著意义(P=0.032 7)。

## 3 讨论

肝门部胆管癌的切除率依各研究报道的病例选择不同而不同, 一般在5%~47%<sup>[2]</sup>。近年来, 随着手术技术和方法的改善, 切除率有所提高, 可达64.1%<sup>[3]</sup>, 但令人遗憾的是患者的远期生存并无显著改善。其主要原因是肝门部解剖复杂, 肿瘤周边侵犯较多, 因此晚期肝门部胆管癌的扩大根治术的切净率并不高。过度扩大切除范围将导致手术并发症和手术死亡率的增高。Schoenthaler等<sup>[4]</sup>报道在肿瘤肉眼切除的病例中切缘阴性仅为11%。Todoroki等<sup>[5]</sup>报道尽管扩大

[作者简介] 孟岩(1963-), 男(汉族), 讲师、主治医师。  
E-mail: mengyan1121@hotmail.com

手术范围,63例Ⅳ期Klastin瘤术后标本肿瘤残留率高达97%(61/63)。本组76例Ⅳ期肝门部胆管癌术后标本肿瘤残留率为61.8%(47/76)。目前尚无切缘阳性术后放射治疗的随机分组资料。有人认为根治术后放射治疗无效<sup>[6]</sup>,但从多数回顾性分析资料表明,术后放射治疗对其生存的贡献有显著意义。Gonzalez等<sup>[7]</sup>报道术后放射治疗与术后未行放射治疗的两组的中位生存期分别为19个月、8个月,2年生存率分别为42%、18%( $P=0.0005$ )。Schoenthaler等<sup>[4]</sup>的研究显示,术后放射治疗与术后未行放射治疗的两组的中位生存期分别为21.5个月、11个月( $P=0.0109$ )。2000年Todoroki等<sup>[5]</sup>总结了Tsukuba大学23年(1976~1999年)的治疗结果,术后镜下残留组术后放射治疗( $n=17$ )的5年生存率为39%明显高于单纯手术( $n=19$ )的13%( $P<0.05$ )。我们的Cox回归分析结果表明术后放射治疗对生存影响有显著意义( $P=0.0327$ )。本组47例患者总5年生存率23%,中位生存期19.6个月;术后放疗组( $n=28$ )5年生存率、中位生存期显著高于单纯手术组( $n=19$ ),分别为34%、30.2个月和14%、10.0个月( $P=0.0141$ ),与文献报道相似。切缘阴性病例是否需要术后放射治疗?Kim等<sup>[8]</sup>的研究表明切缘阴性与阳性放射治疗后的5年生存率及中位生存期分别为36%、26个月,35%、24个月( $P=0.78$ ),与我们的结果相似。综合多数回顾性分析资料亦表明术后放射治疗可延长切缘阳性者术后生存期而有益于切缘阴性者。

过度扩大切除范围将导致手术并发症和手术死亡率的增高。在Todoroki等<sup>[5]</sup>的报道中单纯扩大根治性术组与根治性术后放射治疗组相比手术30d死亡率有显著差异,分别为10.5%和0%( $P=0.012$ )。按RTOG的标准,常见的早期毒性反应一般为不超过2级的恶心、呕吐、腹痛和腹泻,发生率在28%~68%<sup>[8,9]</sup>,对症处理即可缓解。对个别3级以上毒性反应则应在对症处理的同时中断放射治疗并调整其方案。本组资料术后放疗组患者无3、4级放射反应,2级腹痛、腹泻5例,14例(50%)患者有2级恶心、呕吐。

晚期并发症主要是胃肠道的出血和狭窄,本组患者放射性溃疡发生率为17.9%。在Buskirk等<sup>[10]</sup>的研究报道中胃肠道出血发生率为21%。Flickinger等<sup>[11]</sup>发现2年有症状球部溃疡确切危险性为29%,其原因应与放射剂量、方法及肿瘤的部位、大小有关。Buskirk等<sup>[10]</sup>发现剂量 $>55$  Gy的患者胃肠道溃疡发生率升高。Schoenthaler等<sup>[4]</sup>发现远端胆管肿瘤与近端相比并发症较高。除去肿瘤因素胆管狭窄主要因素多与手术有关,放射性胆管狭窄的发生率随患者生存期的延长而升高。本组有1例患者放射治疗后3年发生阻塞性黄疸,胆道逆行造影发现吻合口狭窄,经再次手术行胆肠吻合后症状完全缓解,病理未发现肿瘤复发。Nakakubo等<sup>[12]</sup>报道1例根治性手术+放射治疗后11年发生放射性胆管狭窄,并已经病理证实。其原因为黏膜下血管损伤后纤维组织增生胆管壁增厚,从而导致管腔狭窄。早期放射性胆管狭窄

多由于术中或术后照射和胆管内置管近距离照射单次剂量过高所致,因此术中照射单次剂量应在10~20 Gy,胆管内置管近距离照射单次剂量以小于8 Gy为宜<sup>[5,12]</sup>。

综上所述放射治疗作为术后辅助治疗手段,对晚期肝门部胆管癌患者生存影响有显著意义。由于肝门部胆管癌发病率较低,各医疗单位设备、技术水平参差不齐,因此为使前瞻性随机分组研究能得以实施应加强多中心的合作,从而进一步明确根治性术后放射治疗的指征。为了改善患者的远期治疗效果,肿瘤外科、放射肿瘤科、肿瘤内科的紧密合作无疑是必需的。

#### 【参考文献】

- [1] 刘扬,张柏和,姜小清,等.肝门部胆管癌的外科治疗57例报道[J].肝胆胰外科杂志,2000,12(4):204-207.
- [2] Schoenthaler R. Hepatobiliary carcinomas[A]. In: Steven A, Theodore L eds. *Clinical radiation oncology*[M]. Philadelphia: W. B. Saunders Company,1996. 667-675.
- [3] 黄志强.提高肝门部胆管癌手术治疗效果的措施[J].中国实用外科杂志,1998,18(6):325-330.
- [4] Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, et al. Carcinoma of extrahepatic bile ducts. The University of California at San Francisco experience[J]. *Ann Surg*,1994,219(3):267-274.
- [5] Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2000,46(3):581-587.
- [6] Lillemoie KD, Cameron JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*,2000,7(2):115-121.
- [7] Gonzalez D, Gerard J, Maners A, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (Klastin tumor)[J]. *Semin Liver Dis*,1990,10(2):131-135.
- [8] Kim S, Kim SW, Bang YJ, et al. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2002,54(2):414-419.
- [9] Urego M, Flickinger JC, Carr BI. Radiotherapy and multimodality management of cholangiocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1999,44(1):121-126.
- [10] Buskirk SJ, Gunderson LL, Schild SE, et al. Analysis of failure after curative irradiation of extrahepatic biliary carcinoma[J]. *Ann Surg*,1992,215(2):125-131.
- [11] Flickinger JC, Epstein AH, Iwatsuki S, et al. Radiation therapy for primary carcinoma of the extrahepatic biliary system. An analysis of 63 cases[J]. *Cancer*,1991,68(2):289-294.
- [12] Nakakubo Y, Kondo S, Katoh H, et al. Biliary stricture as a possible late complication of radiation therapy[J]. *Hepatogastroenterology*,2000,47(35):1531-1532.

【收稿日期】 2003-12-26

【修回日期】 2004-03-04

【本文编辑】 李丹阳