

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.14.005
文章编号: 1005-8982 (2021) 14-0025-05

消化系统疾病专题·论著

同步放化疗在肝外胆管癌根治术后 局部复发中的疗效分析

周丽君, 彭微, 段华新, 邓坦

[湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)肿瘤科, 湖南 长沙 410005]

摘要: **目的** 评估肝外胆管癌根治术后局部复发患者行同步放化疗的疗效。**方法** 回顾性分析2014年3月—2018年9月在湖南省人民医院因肝外胆管癌根治术后局部复发行同步放化疗的30例患者的临床资料。分析其年龄、性别、原发肿瘤部位、T分期、N分期、术后切缘、糖类抗原19-9(CA19-9)、手术至复发的中位无病生存期(DFI)、同步放化疗后1年和2年的无进展生存率和总生存率。**结果** 所有患者经同步放化疗后, 疾病控制率为93.3%, 中位无进展生存期13.5个月, 中位生存期22.2个月, 1年无进展生存率和总生存率分别为50.0%和76.7%, 2年无进展生存率和总生存率分别为6.7%和36.7%。单因素分析结果显示, 复发时CA19-9 ≤ 37 u/ml和DFI > 12 个月患者的1年无进展生存率和2年总生存率较高($P < 0.05$)。多因素Cox回归分析结果显示, 复发时CA19-9 > 37 u/ml [$\hat{RR}=21.686(95\% \text{ CI}: 4.327, 177.158)$] 是1年无进展生存率的危险因素($P < 0.05$); CA19-9 > 37 u/ml [$\hat{RR}=12.056(95\% \text{ CI}: 2.407, 60.396)$] 和DFI ≤ 12 个月 [$\hat{RR}=0.190(95\% \text{ CI}: 0.040, 0.913)$] 是2年总生存率的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 同步放化疗作为挽救治疗手段在局部复发的肝外胆管癌术后患者中安全有效。

关键词: 肝外胆管癌; 局部复发; 同步放化疗

中图分类号: R735.8

文献标识码: A

Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally recurrent extrahepatic bile duct cancer after radical surgery

Li-jun Zhou, Wei Peng, Hua-xin Duan, Tan Deng

(Department of Oncology, Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent extrahepatic bile duct cancer after radical surgery. **Methods** The clinical data of patients with local recurrence after radical resection of extrahepatic cholangiocarcinoma receiving concurrent radiotherapy and chemotherapy in Hunan Provincial People's Hospital from March 2014 to September 2018 were retrospectively analyzed. The demographic characteristics such as age and sex, tumor site, T stage, N stage, CA19-9, and median disease-free time from surgery to recurrence (disease-free interval, DFI), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates at 1 year and 2 years after concurrent chemoradiotherapy were analyzed and summarized. **Results** The disease control rate of all patients after concurrent chemoradiotherapy was 93.3%. The median PFS and OS were 13.5 and 22.2 months, respectively. The 1-year PFS and OS rates were 50.0% and 76.7%, and the 2-year PFS and OS rates were 6.7% and 36.7%, respectively. On univariate analysis, the 1-year PFS rate and 2-year OS rate were both improved when DFI > 12 months and CA19-9 ≤ 37 u/mL at recurrence ($P < 0.05$). On multivariate analysis, CA19-9 > 37 u/mL at recurrence [$\hat{RR}=21.686(95\% \text{ CI}: 4.327, 177.158)$] was the independent risk factor for 1-year PFS rate, while CA19-9 $>$

收稿日期: 2021-03-24

[通信作者] 邓坦, E-mail: dengtan962@163.com; Tel: 0731-83928141

37 u/ml at recurrence [$\hat{RR} = 12.056$ (95% CI: 2.407, 60.396)] and DFI ≤ 12 months [$\hat{RR} = 0.190$ (95% CI: 0.040, 0.913)] were independent risk factors for 2-year OS rate. **Conclusions** Chemoradiotherapy may be an effective treatment option in patients who present with local recurrence after primary surgery for extrahepatic bile duct cancer.

Keywords: extrahepatic bile duct cancer; local recurrence; chemoradiotherapy

胆管癌是一种起源于胆管上皮细胞的肿瘤,根据病变部位分为肝内胆管癌和肝外胆管癌。肝外胆管癌多发于肝门周围或远端胆管,比肝内胆管癌多见^[1]。虽然手术切除是唯一可能治愈胆管癌的方法,但是即使是R0切除,局部复发率仍然很高。目前关于胆管癌辅助治疗的大型三期临床研究主要集中在辅助化疗^[2-3]。关于同步放化疗的前瞻性研究鲜有报道,仅有少量回顾性研究报道了同步放化疗的优势,仍缺乏随机对照研究^[4-6]。目前,胆管癌复发的报道大多为肝内胆管癌,仅有的肝外胆管癌术后局部复发报道也是再手术或单纯放疗^[7-13]。复发后同步放化疗却少有人提及,仅作为亚组分析提示同步放化疗患者较单纯放疗患者在局部复发的肝外胆管癌中有生存获益^[11,13]。因此进一步研究同步放化疗对肝外胆管癌根治术后局部复发患者的作用具有一定的临床意义。本研究通过评估同步放化疗对肝外胆管癌根治术后局部复发的疗效,对其疗效、副反应、复发模式及危险因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2014年3月—2018年9月在湖南省人民医院因肝外胆管癌根治性手术后局部复发行同步放化疗的30例患者的临床资料。其中,男性16例,女性14例;年龄41~71岁,中位年龄56岁。远端胆管癌14例,肝门胆管癌16例。

1.2 纳入标准

①初诊肝外胆管癌患者根治术后未行辅助放疗;②临床证实的局部复发,且无手术指征;③无远处转移证据,复发部位有放疗指征。

1.3 治疗和随访

所有患者采用调强适形放疗。肿瘤靶区为CT扫描的复发病变,临床靶区为肿瘤靶区外扩(0.5~1.0 cm)±淋巴结区域,计划靶区为临床靶区外扩0.5~1.0 cm。放疗剂量45~60.2 Gy,1.8 Gy/次或2.0 Gy/次,每周放疗5 d,放疗第1天开始予以卡培他滨片1 000 mg/m²,21 d为1周期(连续口服14 d,

停7 d)。所有患者在根治术后每3~6个月常规行糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)检测和全腹部CT增强扫描。局部复发定义为手术区、上腹部区域淋巴、门静脉/下腔静脉癌栓复发。本研究的终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。OS为从放化疗开始至末次随访或任何原因的死亡。PFS为从放化疗开始至局部进展或远处转移。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用Fisher确切概率法;影响因素的分析采用多因素Cox回归模型,K-M法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

根据实体瘤临床疗效评价指标1.1(RECIST1.1)评估治疗疗效,30例患者中1例完全缓解(complete remission, CR),9例部分缓解(partial remission, PR),18例疾病稳定(stable disease, SD),2例疾病进展(progress disease, PD)。疾病控制率(CR+PR+SD)为93.3%。中位无进展生存期和中位生存期分别13.5个月(6.2~45.2个月)和22.2个月(9.2~64.5个月),1年无进展生存率为50.0%,总生存率为76.7%,2年的无进展生存率和总生存率分别为6.7%和36.7%。

2.2 生存和预后

不同性别、年龄、原发肿瘤位置、T分期、N分期、术后切缘、术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、术前CA19-9、复发区域、放疗剂量患者的1年无进展生存率和2年总生存率比较,经Fisher确切概率法,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同复发时CA19-9、无病生存期(disease-free interval, DFI)患者的1年无进展生存率和2年总生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),复发时CA19-9 ≤ 37 u/ml和DFI > 12 个月患者的1年无进展生存率和2年总生存率较高。见表1。

表 1 不同临床病理特征患者复发后 1 年无进展生存率和 2 年总生存率比较 (%)

临床病理特征	<i>n</i>	1年无进展生存率	<i>P</i> 值	2年总生存率	<i>P</i> 值
性别					
男	16	43.75	0.990	25.00	0.262
女	14	57.14		50.00	
年龄					
< 60岁	18	50.00	0.530	58.30	0.336
≥ 60岁	12	50.00		33.30	
原发肿瘤位置					
肝门	16	50.00	0.648	43.75	0.160
胆总管下端	14	50.00		28.60	
T分期					
T ₁ 、T ₂	23	52.17	0.761	39.13	0.930
T ₃ 、T ₄	7	42.86		28.57	
N分期					
N ₀	20	55.00	0.445	40.00	0.278
N ₁	10	40.00		30.00	
术后切缘					
宽切缘	19	57.89	0.220	42.10	0.158
窄切缘	11	36.36		27.27	
术前CEA					
< 5 ng/ml	22	50.00	0.528	31.82	0.253
≥ 5 ng/ml	8	50.00		50.00	
术前CA19-9					
< 37 u/ml	5	60.00	0.168	40.00	0.382
≥ 37 u/ml	25	48.00		36.00	
复发区域					
术区	7	42.86	0.349	14.29	0.177
肝脏	10	50.00		50.00	
下腔静脉癌栓	2	0.00		0.00	
淋巴结转移	11	63.64		45.45	
复发时CA19-9					
≤ 37 u/ml	16	81.25	0.003	68.75	0.001
> 37 u/ml	14	14.29		0.00	
放疗剂量					
≤ 54 Gy	21	52.38	0.515	42.86	0.901
> 54 Gy	9	44.40		22.20	
DFI					
≤ 12个月	15	33.33	0.048	20.00	0.011
> 12个月	15	66.67		53.33	

多因素 Cox 回归结果显示, 复发时 CA19-9> 37 u/ml [$\hat{R}R=21.686$ (95% CI: 4.327, 177.158)] 是 1 年无进展生存率的危险因素 ($P<0.05$)。见表 2 和图 1。

表 2 复发后 1 年无进展生存率的多因素 Cox 回归分析参数

因素	b	S _b	Wald χ^2	P 值	$\hat{R}R$	95% CI	
						下限	上限
复发时 CA19-9	3.321	0.947	12.297	0.000	21.686	4.327	177.158
DFI	-1.329	0.808	2.701	0.100	0.265	0.054	1.292

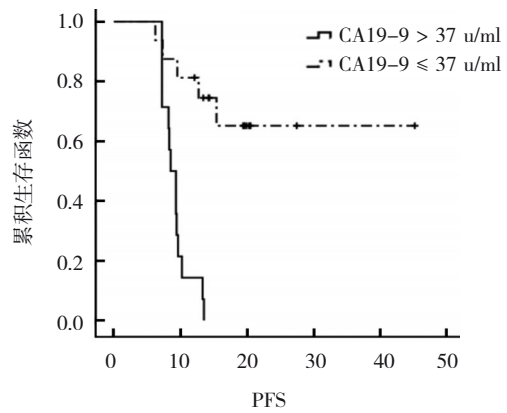


图 1 复发时 CA19-9 对 1 年无进展生存率的影响

多因素 Cox 回归结果显示, 复发时 CA19-9 > 37 u/ml [$\hat{R}R=12.056$ (95% CI: 2.407, 60.396)] 和 DFI ≤ 12 个月 [$\hat{R}R=0.190$ (95% CI: 0.040, 0.913)] 是 2 年总生存率的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3 和图 2、3。

表 3 复发后 2 年总生存率的多因素 Cox 回归分析参数

因素	b	S _b	Wald χ^2	P 值	$\hat{R}R$	95% CI	
						下限	上限
复发时 CA19-9	2.490	0.822	9.170	0.002	12.056	2.407	60.396
DFI	-1.659	0.800	4.300	0.038	0.190	0.040	0.913

2.3 毒副反应

根据不良事件常用术语标准 (CTCAE) 4.0 版, 3 例患者出现 1 级高胆红素血症, 5 例发生 1 级转氨酶升高, 3 例出现 1 级血小板下降, 2 例发生 2 级白细胞下降。

2.4 失败模式

所有患者中位随访时间 22.2 个月, 单纯区域淋巴结复发 4 例, 单纯远处转移 8 例, 区域淋巴结合并远处转移 18 例, 其中第 16 组淋巴结是最容易复

发的区域淋巴结区,第12组次之,肝脏是最常见的转移器官,肺次之。22例区域淋巴结复发的患者中有8例出现照射野内复发。

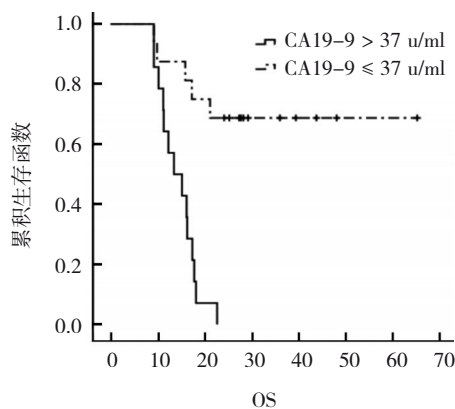


图2 复发时CA19-9对1年总生存率的影响

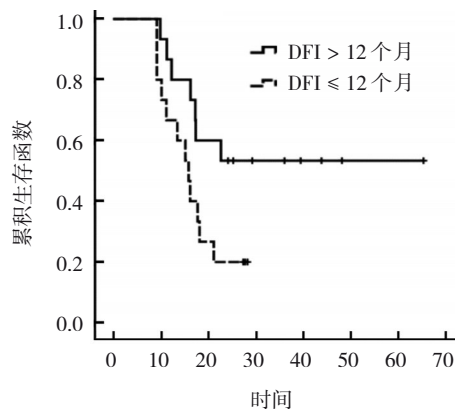


图3 DFI对2年总生存率的影响

3 讨论

目前关于同步放化疗在复发性肝外胆管癌中的研究很少,仅有2篇挽救性放疗的文章提到同步放化疗,对这部分患者的亚组分析结果显示,同步放化疗亚组患者较单纯放疗组患者PFS和OS延长^[11,13]。单纯化疗在复发性胆管癌中疗效不显著,一项大型的3期临床随机对照试验结果显示,吉西他滨联合氟尿嘧啶类药物治晚期或复发性胆管癌患者的中位生存期为13.0~15.5个月^[14]。鉴于上述数据,对肝外胆管癌根治术后局部复发的患者行同步放化疗不失为良好的挽救手段。本研究与既往报道的单纯化疗、放疗相比,同步放化疗患者的中位生存期、2年总生存率均明显改善,且未发生≥3级毒副反应。局部复发是胆管癌的主要复发模式,本研究中大部分患者为腹膜后淋巴结复

发和肝脏肿块复发,需要大剂量阿片类药物镇痛,单纯化疗起效慢,难以达到止痛的疗效,而单纯放疗则易出现远处转移,同步放化疗可减少止痛药物剂量,甚至能免除止痛药,为患者带来生存获益的同时又能提高生活质量。

部分学者研究发现,高水平血清CA19-9是肝外胆管癌复发的独立预测因子,代表着更差的中位生存期^[15-20]。在临床实践中,CA19-9常用来监测胆管癌的治疗效果,其升高提示残存肿瘤活跃。本研究中,多因素Cox回归分析结果表明术后复发时血清CA19-9升高与更差的1年无进展生存率和2年总生存率有关,与上述研究结果相似^[15-20],提示复发时CA19-9水平是肝外胆管癌根治术后局部复发患者放化疗疗效的预测因子。DFI在很多肿瘤当中都与生存相关,DFI越长,生存率越高,目前也有多项研究证实DFI是胆管癌术后的生存预测因子,该研究发现DFI长的患者比DFI短的患者更具有明显的生存优势^[7-8]。本研究结果也显示DFI>12个月的患者有更好的2年总生存率,但多因素分析提示这不是1年无进展生存率的影响因素。在本研究中,放化疗后CR+PR+SD患者占93.3%,大部分患者经治疗后肿瘤缩小,1年无进展生存率高达50%,DFI对短期内的PFS影响相对较小,但在长期生存中,可能由于DFI短的患者更易出现远处转移或者再次复发,代表恶性的生物学行为,故DFI对OS的影响更大。

本研究中有8例(26.7%)患者出现放疗野内复发,且复发时间多在1年以内,可能与放疗未达根治剂量有关。以往研究显示,肝外胆管癌放疗剂量>54 Gy才能起到大体杀瘤作用^[21-22]。因胆管癌淋巴结引流区域有胃、十二指肠、小肠等重要器官,本研究中有21例患者放疗剂量≤54 Gy,这部分患者易发生野内复发。本研究使用卡培他滨为基础的同步放化疗后,尽管有26例(86.7%)患者出现远处转移,但是大部分为肝内转移(19例),考虑与胆管癌易出现沿胆管壁蔓延侵犯肝脏有关,且通过数据分析这部分患者仍有较好的生存获益。

本研究结果显示同步放化疗作为挽救治疗手段在局部复发的肝外胆管癌术后患者中安全有效,可以为肝外胆管癌根治术后局部复发的治疗提供参考。

参考文献:

- [1] RAZUMILAVA N, GORES G J. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2014, 383(9935): 2168-2179.
- [2] NARA S, ESAKI M, BAN D, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for biliary tract cancer: a review of clinical trials[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(12): 1353-1363.
- [3] 卢珂, 刘鲁迎. 胆系肿瘤术后辅助治疗进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(7): 537-543.
- [4] DOHERTY M K, KNOX J J. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: a review[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(5): 64-76.
- [5] KIM H, HEO M H, KIM J Y. Comparison of the effects of adjuvant concurrent chemoradiotherapy and chemotherapy for resected biliary tract cancer[J]. BMC Gastroenterology, 2020, 20 (Suppl 4): 207-216.
- [6] 杜奉舟, 张宁, 何小东, 等. 肝外胆管癌术后辅助放化疗治疗进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2018, 12(2): 135-138.
- [7] TAKAHASHI Y, EBATA T, YOKOYAMA Y, et al. Surgery for recurrent biliary tract cancer: a single-center experience with 74 consecutive resections[J]. Ann Surg, 2015, 262(1): 121-129.
- [8] MIYAZAKI Y, KOKUDO T, AMIKURA K, et al. Survival of surgery for recurrent biliary tract cancer: a single-center experience and systematic review of literature[J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(3): 206-212.
- [9] SONG S C, HEO J S, CHOI D W, et al. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma[J]. J Korean Surg Soc, 2011, 81(3): 187-194.
- [10] JUNG D H, KIM M S, CHO C K, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma[J]. Radiat Oncol J, 2014, 32(3): 163-169.
- [11] KIM S W, LIM D H, PARK H C, et al. Salvage radiation therapy for isolated local recurrence of extrahepatic cholangiocarcinoma after radical surgery: a retrospective study[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(4): 1308-1314.
- [12] FRANZESE C, BONU M L, COMITO T, et al. Stereotactic body radiotherapy in the management of oligometastatic and recurrent biliary tract cancer: single-institution analysis of outcome and toxicity[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(9): 2289-2297.
- [13] KIM E, KIM Y J, KIM K, et al. Salvage radiotherapy for locoregionally recurrent extrahepatic bile duct cancer after radical surgery[J]. Br J Radiol, 2017, 90(1080): 3-8.
- [14] MORIZANE C, OKUSAKA T, MIZUSAWA J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1950-1958.
- [15] PARK J H, CHOI E K, AHN S D, et al. Postoperative chemoradiotherapy for extrahepatic bile duct cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(3): 696-704.
- [16] AKITA M, AJIKI T, UENO K, et al. Predictors of postoperative early recurrence of extrahepatic bile duct cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(4): 344-351.
- [17] KATO Y, TAKAHASHI S, GOTOHDA N, et al. Prognostic impact of the initial postoperative CA19-9 level in patients with extrahepatic bile duct cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(8): 1435-1443.
- [18] WANG J K, HU H J, SHRESTHA A, et al. Can preoperative and postoperative CA19-9 levels predict survival and early recurrence in patients with resectable hilar cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45335-45344.
- [19] KIM B H, KIM K, CHIE E K, et al. Long-term outcome of distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy followed by adjuvant chemoradiotherapy: a 15-year experience in a single institution[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(2): 473-483.
- [20] 侯振宇, 崔云峰, 高晓洁. 肝门部胆管癌手术治疗与生存状况的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 107-110.
- [21] ALDEN M E, MOHIUDDIN M. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 28(4): 945-951.
- [22] CRANE C H, MACDONALD K O, VAUTHEY J N, et al. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4): 969-974.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 周丽君, 彭微, 段华新, 等. 同步放化疗在肝外胆管癌根治术后局部复发中的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(14): 25-29.

Cite this article as: ZHOU L J, PENG W, DUAN H X, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally recurrent extrahepatic bile duct cancer after radical surgery[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(14): 25-29.