

文章编号:1005-6947(2005)01-0057-03

· 综述 ·

胆囊癌放疗、化疗的进展

朱爱军¹综述 石景森²审校

(1 武警医学院附属医院 普通外科, 天津 300162; 2 西安交通大学第一医院 肝胆外科研究室, 陕西 西安 710061)

摘要: 原发性胆囊癌是最常见的胆道系统恶性肿瘤,根治性切除机会少,预后很差。近年的研究结果表明辅助性化学治疗和放射治疗能改善患者的预后。笔者综述了胆囊癌化学治疗及放射治疗的研究进展。

关键词: 胆囊肿瘤/药物疗法; 胆囊肿瘤/放射疗法; 综述文献

中图分类号: R735.8; R44

文献标识码: A

原发性胆囊癌是恶性程度极高的胆道系统肿瘤。胆囊癌早期诊断困难,大多数患者就诊时已属晚期,失去根治性切除的机会^[1]。但对该病进行化学治疗和放射治疗可能改善患者的预后。现将有关文献综述如下。

1 胆囊癌的化疗

目前尚无公认的能有效控制胆囊癌的化疗方案,也未进行广泛深入的研究。Todoroki^[2]总结的资料显示胆囊癌全身化疗总的缓解率为11.9%,联合化疗的缓解率为8.7%~17.9%。就单一化疗药物而言,丝裂霉素的缓解率为10%,5-氟尿嘧啶(5-FU)为11%^[3]。以5-FU为基础的化疗方案文献较多,但研究结果各不相同。有报道^[3]称5-FU加环己亚硝脲联合化疗的缓解率只有5%,而以5-FU为基础的联合化疗FAM(5-FU、阿霉素和丝裂霉素-C)的缓解率可达31%。也有人^[4-6]认为5-FU及FAM, FEM(5-FU、表阿霉素和甲氨蝶呤), FLC(5-FU、四氢叶酸和环磷酰胺)对胆囊癌的治疗无明显效果。其他联合化疗方案如5-FU加丝裂霉素,

5-FU加丝裂霉素加四氢叶酸,5-FU加顺铂,5-FU加紫杉醇,经动脉注射5-FU加丝裂霉素等,缓解率为10%~38%^[3,7]。Patt等^[8]应用5-FU和人重组干扰素 α -2b(IFN- α -2b)对35例胆道肿瘤(其中胆囊癌10例)进行化疗,剂量为5-FU 750mg/m²,连用5d;同时在治疗的第1,3,5天给予IFN- α -2b 5mU/m²,每14天为1个周期;其部分缓解率为34%,平均生存时间为12个月,但胆囊癌的缓解率仅为25%,而且绝大多数是部分缓解。Ducreux等^[9]应用5-FU和顺铂治疗25例进展期胆道肿瘤,总的缓解率为24%,平均生存时间为10个月。Sanz-Altamira等^[10]报道5-FU,四氢叶酸和卡铂联合应用对进展期胆囊癌无效。Gebbia等^[11]应用5-FU 600mg/m²,四氢叶酸100mg/m²,口服羟基脲,每周1次,治疗30例晚期胆囊癌患者结果部分缓解率为30%,病情稳定者为27%,而平均存活时间只有8个月。Chen等^[12]每周1次大剂量5-FU(2600mg/m²)加四氢叶酸150mg,结果部分缓解率为33%,平均存活时间为7个月。Malik等^[13]对30例IV期胆囊癌病例给予5-FU 425mg/m²加四氢叶酸20mg/m²,连用5d,缓解率只有7%,平均存活时间为14.8个月。文献报道爱连替康(irinotecan, CPT-11)、链黑霉素、甲基氮芥、氮吡啶和紫杉醇对胆道肿瘤无明显作用^[14,15]。健泽(gemcitabine)是新出现的抗肿瘤药物之一,属核苷类似物,毒性作用小,对多种实体肿瘤均有

作用。研究报告^[4]显示胆道肿瘤单用健泽缓解率为60%,总的生存期为6.3~16.0个月,而且只有极少数($\leq 5%$)有轻、中度骨髓抑制副作用。该药的出现为胆囊癌的化疗带来希望。研究显示^[16,17]部分对5-FU耐药的胆囊癌患者应用健泽治疗仍然有效。Gallardo等^[3]用健泽治疗26例晚期胆囊癌,剂量为1000mg/m²,每周1次,连用3周,然后休息1周,平均接受4.2周期(1~10周期)的治疗;随访25例,结果缓解率为36%,平均生存时间为30周,1年生存率为33%。表明健泽对晚期胆囊癌具有治疗作用。研究^[18,19]发现5-FU或顺铂联合健泽具有协同作用,而毒性作用无叠加;据此认为二者联合应用有望取得良好效果。Malik等^[20]观察了单用健泽及健泽联合顺铂对胆囊癌的治疗效果。11例未行任何化疗的IV期胆囊癌患者中有8例在治疗的第1,8天分别给予健泽1g/m²,并在治疗的第1天加顺铂70mg/m²,另3例单用健泽,每21天为1个治疗周期。结果联合化疗者总的缓解率为64%(7/11),其中有1例为完全缓解,平均生存时间为42周。这是目前胆囊癌化疗效果最好的报道。但由于例数较少,还有待大范围研究。

2 胆囊癌的放射治疗

胆囊癌的放疗研究结果报告不一,大多数报告的病例较少。Donohue等^[21]提示辅助性放疗可延长IV期患

收稿日期:2004-01-26;

修订日期:2004-06-15。

作者简介: 朱爱军(1967-),男,陕西周至人,武警医学院附属医院主治医师,博士,主要从事肝胆胰疾病方面的研究。

通讯作者: 朱爱军

者的生存期,累计5年生存率上升(7.6% : 2.3%)。胆囊癌的放疗包括外照射(ERT)、术中放疗(IORT)和近距离放疗(brachytherapy)。

2.1 外照射

外照射是胆囊癌放疗中最常用的方法。常在术后13~39d进行。仪器包括钴60,45兆电子回旋加速器,直线加速器和光子治疗。照射范围为肿瘤周围2~3cm的区域,包括胆囊床、肝门至十二指肠乳头胆管、肝十二指肠乳韧带、胰腺后、腹腔干和肠系膜上动脉周围淋巴结。常用总剂量为40~50Gy,20~25次,每周5次。

2.1.1 辅助性放疗 与单纯手术治疗相比,辅助性放疗可延长胆囊癌患者的存活期^[22,23,25]。Houry等^[25]报告显示辅助性放疗患者存活时间可达23~63个月,而单纯手术者为10~29个月;对某些术后无肉眼或镜下残留的IV、V期辅助性放疗可延长生存时间。该组中12例IV、V期中有4例在治疗后5,17,22,27个月仍然存活,而其他8例的平均存活时间为16个月(5.5~48个月)。Todoroki等^[22]对32例pT4患者行术后放疗,5年生存率为14%,平均生存时间为396d;而25例单纯手术患者5年生存率为6%,平均生存时间为194d。31例镜下残留者放疗后5年生存率为19%,平均生存时间为463d。另一组研究^[24]显示对85例IV期胆囊癌行扩大切除,其中有47例行辅助放疗。结果辅助放疗组5年生存率为8.9%,而单纯手术组为2.9%;辅助放疗组局部控制率(local control rate)为59.1%,单纯手术组为36.1%。术后镜下残留者放疗后5年生存率为17.2%,平均生存时间为463d。

2.1.2 姑息性手术后放疗 有人^[8]认为姑息性放疗无效。但Houry等^[25]总结的资料表明,姑息性放疗对延长生存期有一定作用。姑息性手术(未作肿瘤切除)患者存活时间为1.5~2.0个月,而姑息性术后放疗平均存活期为4个月(1~20个月);肿瘤部分切除术后患者生存时间不超过6个月,而术后放疗平均生存期为8个月(1~15个月)。部分患者症状如腹痛、瘙痒等减轻,且无明显副作用。

Donohue等^[21]的统计资料显示,未行根治性切除的III、IV期病例累计5年生存率分别为7.9%和2.4%。Todoroki等^[26]收集的资料显示,肿瘤部分切除术加放疗可延长患者的生存期(9.3个月:6.3个月),但他本人的资料^[24]显示,胆囊癌部分切除术后放疗不能延长生存期。

2.2 术中放疗

由于外照射治疗剂量有所限制,Todoroki等^[27]于1980年首次报道对6例患者行术中放疗。Houry等^[25]总结了1988~1994年发表的文献资料,共29例晚期胆囊癌患者接受术中放疗,存活时间1~30个月不等,肿瘤切除合并术中放疗生存时间比姑息性手术加术中放疗更长。Todoroki等^[24]对85例IV期者行扩大切除术(包括肝叶切除和肝脏胰腺十二指肠切除术),12例术后无残留(tumor residue, RT0),47例镜下残留(RT1),26例肉眼残留(RT2)。所有患者中有9例加外照射,1例行近距离放疗,37例行术中放疗(平均剂量21Gy)。术中放疗的37例这其中有9例再加外照射。结果辅助性放疗组局部控制率比单纯手术组明显升高(59.1%:36.1%),总的5年生存率明显增加(8.9%:2.9%)。辅助性放疗对镜下残留(RT1)组效果最好(5年生存率为17.2%,而单纯手术组为0),对无残留组(RT0)和肉眼残留组(RT2)无明显效果。

2.3 近距离放疗

近距离放疗是术中留置或经术后穿刺放置的引流管将放射源(如铱、铯、镭)放置在肿瘤残留部位(如胆囊床等),用剂量为10~25Gy射线照射0.5~1.0cm区域。Houry等^[25]总结了文献报道的11例患者的治疗结果,存活期为5~22个月。他认为放疗对姑息性切除的胆囊癌有一定作用;绝大多数镜下残留的胆囊癌患者经辅助性放疗后生存期明显延长。术中可在肿瘤残留区或胆囊床给予增强剂量放疗或近距离放疗(15Gy),术后必须再加用45~50Gy外照射。

Sasson等^[28]报道手术加辅助化疗和放疗治疗10例III、IV期及复发的胆囊癌患者取得良好效果,4例无瘤存活期分别为73,49,33和8个月。该作

者认为综合应用3种治疗方法可延长部分患者的生存期。Kresl等^[29]对21例胆囊癌患者(I期1例,III~IV期20例)行手术加辅助化疗和放疗。12例无残留病灶,5例镜下残留,4例部分切除。术后用5-FU化疗(400~500mg/m²)同时进行放疗(平均剂量54Gy,每次1.8~2.0Gy),结果该组5年生存率为33%;I~III期5年生存率为65%,IV期为0;无残留病灶组5年生存率为64%,而有残留者为0。无残留病灶、镜下残留和部分切除的病例平均生存时间分别为0.6,1.4和5.1年;5年局部病灶控制率为73%。无残留病灶、镜下残留和部分切除的患者2年局部病灶控制率分别为88%,80%,0。6例接受超过54Gy外照射(无残留病灶2例、镜下残留3例和部分切除1例)治疗的病例5年局部病灶控制率为100%,而15例剂量未超过54Gy外照射者(无残留病灶10例、镜下残留2例和部分切除3例)治疗5年局部病灶控制率为65%。该作者认为根治性切除加辅助性放化疗能明显提高晚期胆囊癌患者的生存率,改善预后。

参考文献:

- [1] 安东均. 原发性胆囊癌[J]. 中国普通外科杂志, 1999, 8(2): 110-112.
- [2] Todoroki T. Chemotherapy for gallbladder carcinoma-a surgeon's perspective [J]. Hepatogastroenterology, 2000, 47(34): 948-955.
- [3] Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma [J]. Ann Oncol, 2001, 12(10): 1403-1406.
- [4] Scheithauer W. Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma [J]. Semin Oncol, 2002, 29(6 suppl 20): 40-45.
- [5] Kajanti M, Pyrhonen S. Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study [J]. Am J Clin Oncol, 1994, 17(3): 223-226.

- [6] Eckel F, Lersch C, Assmann G, *et al.* Phase II trial of low-dose cyclophosphamide, leucovorin, high-dose 5-fluorouracil 24-hour continuous infusion and tamoxifen in advanced biliary tract cancer [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(6): 762-763.
- [7] Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, *et al.* Carcinoma of the gallbladder [J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(3): 167-176.
- [8] Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, *et al.* Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(8): 2311-2315.
- [9] Ducreux M, Rougier P, Fandi A, *et al.* Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin [J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(6): 653-656.
- [10] Sanz - Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, *et al.* A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and carboplatin in patients with unresectable biliary tract carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 82(12): 2321-2325.
- [11] Gebbia V, Majello E, Testa A, *et al.* For the southern Italy Oncology Group. Treatment of advanced adenocarcinoma of the exocrine pancreas and the gallbladder with 5-fluorouracil, high dose leucovorin and oral hydroxyurea on a weekly schedule [J]. *Cancer*, 1996, 78(6): 1300-1307.
- [12] Chen JS, Jan YY, Lin YC, *et al.* Weekly 24h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas [J]. *Anticancer Drugs*, 1998, 9(5): 393-397.
- [13] Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-FU and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder [J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(2): 124-126.
- [14] Takada T, Amano H, Yasuda H, *et al.* Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95(8): 1685-1695.
- [15] Sanz - Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, *et al.* A phase II trial of irinotecan (CPT - 11) for unresectable biliary tree carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(4): 501-504.
- [16] Gallardo J, Fodor M, Gamargo C. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 83(11): 2419-2420.
- [17] Castro MP. Efficacy of gemcitabine in the treatment with patients with gallbladder carcinoma: A case report [J]. *Cancer*, 1998, 82(4): 639-641.
- [18] Madajewics S, Hentschel P, Burn P, *et al.* Phase II chemotherapy study of biochemical modulation of folinic acid and fluorouracil by gemcitabine in patients with solid tumor malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(20): 3553-3557.
- [19] Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, *et al.* Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 122-130.
- [20] Malik IA, Aziz Z, Zaidi SH, *et al.* Gemcitabine and Cisplatin is a highly effective combination chemotherapy in patients with advanced cancer of the gallbladder [J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(2): 174-177.
- [21] Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Database report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995 [J]. *Cancer*, 1998, 83(12): 2618-2628.
- [22] Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H, *et al.* Treatment of gallbladder cancer by radical resection [J]. *Br J Surg*, 1999, 86(5): 622-627.
- [23] Houry S, Haccart V, Huguier M, *et al.* Gallbladder cancer: role of radiation therapy [J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(27): 1578-1584.
- [24] Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, *et al.* Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(27): 1585-1591.
- [25] Houry S, Barrier A, Huguier M. Irradiation therapy for gallbladder carcinoma: recent advances [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(6): 518-524.
- [26] Todoroki T. Radiation therapy for primary gallbladder carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 1997, 44(17): 1229-1239.
- [27] Todoroki T, Iwasaki Y, Okamura T, *et al.* Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the biliary system [J]. *Cancer*, 1980, 46(10): 2179-2184.
- [28] Sasson AR, Hoffman JP, Ross E, *et al.* Trimodality therapy for advanced gallbladder cancer [J]. *Am Surg*, 2001, 67(3): 277-283.
- [29] Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, *et al.* Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(1): 167-175.