

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0107-04

肝门部胆管癌手术治疗与生存状况的关系

侯振宇, 崔云峰, 高晓洁

(天津市南开医院, 天津 300100)

摘要: **目的** 探讨肝门部胆管癌 (HCCA) 患者联合肝切除的外科治疗效果与生存状况。**方法** 选取 2006 年 1 月—2016 年 12 月于天津市南开医院收治的 93 例联合肝切除术的 HCCA 患者作为研究对象, 分析影响患者生存的因素。根据肝切除范围分为小范围组 (小范围切除) 和大范围组 (大范围切除), 比较两组患者的术后生存状况。采用多因素 Cox 风险回归模型分析影响患者生存的因素。**结果** 病理结果表明 44 例 (74.2%) 患者达到 R0 切除标准, 两组患者 R0 切除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者围手术期并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者术后 1、3 及 5 年生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 Cox 风险回归分析模型结果表明, 术前 CA199 > 150 ku/L、肿瘤低分化、TNM 分期为 III、IV 期及镜下切缘阳性是患者术后预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** HCCA 患者联合肝切除术后的疗效并不理想, 术前 CA199 > 150 ku/L、肿瘤低分化、TNM 分期为 III、IV 期及镜下切缘阳性是患者术后预后不良的独立危险因素, 而肝切除范围与其无关, 在保证阴性切缘的前提下可考虑进行小范围肝切除。

关键词: 肝门部胆管癌 / 肝管肿瘤; 肝切除术; 治疗结果; 预后

中图分类号: R735.8

文献标识码: A

Surgical treatment effect and survival status of patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing hepatectomy

Zhen-yu Hou, Yun-feng Cui, Xiao-jie Gao

(Nankai Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the surgical effect of combined hepatectomy and survival conditions in patients with hilar cholangiocarcinoma (HCCA). **Methods** The research subjects included 93 patients with HCCA receiving combined liver resection in Nankai Hospital of Tianjin between January 2006 and December 2016. They were divided into a small area resection group (25 cases) and a large area resection group (68 cases) according to the scope of the liver resection. The postoperative survival condition was compared between the two groups. Multivariate Cox risk regression analysis model was used to explore the influencing factors of survival. **Results** The pathological results showed that 44 patients (74.2%) met the R0 resection standard, but there was no significant difference in R0 resection rate between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of perioperative complications was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in postoperative 1-, 3- or 5-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$). The preoperative CA199 > 150 ku/L, poor tumor differentiation, TNM stage III or IV, and positive incisional margin under microscope were the independent risk factors for poor postoperative prognosis ($P < 0.05$). **Conclusions** The curative effect of combined hepatectomy in patients with HCCA is not ideal. The preoperative CA199 > 150 ku/L, poor tumor differentiation, TNM stage III or IV, and positive

incisal edge under microscope are the independent risk factors for poor postoperative prognosis of the patients, which has nothing to do with the scope of liver resection. Therefore, in guarantee of negative incisal edge, small-scale liver resection may be considered.

Keywords: Klatskin tumor; hepatectomy; treatment outcomes; prognosis

肝门部胆管癌 (hilar cholangiocarcinoma, HCCA) 是胆道系统常见的恶性肿瘤, 起源于胆管上皮, 其发生部位较为特殊, 与肝门部血管关系密切, 常呈浸润性生长^[1-2]。手术治疗是 HCCA 的主要治疗方法, 但其外科手术难以进行根治性切除, 一直是临床的棘手问题。近 20 年来, 随着影像学与外科技术的发展, HCCA 的诊断和治疗均取得重大进步, 手术切除率逐步提高, 但其生存率仍然不令人满意, 关于手术切除的范围及具体方案仍有较大争议^[3]。本研究回顾性分析天津市南开医院近 10 年收治的联合肝切除手术的 HCCA 患者的临床资料和随访结果, 重点探讨肝切除范围对患者的生存状况的影响, 为临床提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 1 月—2016 年 12 月于天津市南开医院收治的 93 例联合肝切除手术的 HCCA 患者作为研究对象。患者中男性 51 例, 平均年龄 (52.4 ± 6.1) 岁, 女 42 例, 平均年龄 (56.9 ± 5.1) 岁。Bismuth-Colette 分型以 III b 为主 (44.1%), TNM 分期 I、II 期者仅占 19.4%。纳入标准: ①均进行联合肝切除根治手术, 术后病理学证实为 HCCA; ②术前未进行新辅助放化疗; ③临床资料完整可靠。排除标准: ①继发性肝门部胆管癌; ②合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 收集患者的性别、年龄、术前有无进行减黄、术前的总胆红素 (total bilirubin, TB)、直接胆红素 (direct bilirubin, DB)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 及糖类抗原 CA199 水平等。

1.2.2 围手术期资料 包括肿瘤的大小、分化程度、Bismuth-Colette 分型、TNM 分期、有无淋巴结转移、有无侵犯肝动脉、门静脉、神经及肝实质, 以及手术方式、镜下切缘是否阳性及有无围手术期并发症等。

1.2.3 Bismuth-Colette 分型 Bismuth-Colette 分型是应用最为广泛的 HCCA 分型方法, 可分为 I 型 (肿瘤未侵犯肝总管的汇合处)、II 型 (侵犯左、右肝管的汇合处)、III a 型 (侵犯右肝管)、III b 型 (侵犯左肝管) 及 IV 型 (广泛侵犯左右双侧肝管)。

1.2.4 手术方式 根据术前影像学结果、肝功能状况、肿瘤侵犯范围、血管侵犯程度及患者意愿等综合评估后决定行何种肝切除方案, 患者均常规切除肝外胆, 并进行肝十二指肠韧带骨骼化, 在此基础上, 将小范围和大范围切除患者分别作为小范围组和大范围组, 分别为 25 和 68 例。小范围肝切除包括 I、III b 及 V 段的保留功能性肝实质切除, 大范围切除即联合规则性肝切除。

1.2.5 肿瘤的 R0 切除率 镜下切缘阴性被认为是 R0 切除。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率表示, 比较用 χ^2 检验。多因素 Cox 风险回归模型分析患者生存的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 R0 切除率比较

病理结果表明 44 例 (74.2%) 患者达到 R0 切除标准, 其中小范围组、大范围组的 R0 切除率分别为 32.0% (8/25) 和 52.9% (36/68), 两组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.214$, $P=0.073$)。

2.2 两组患者围手术期并发症发生率比较

有 39 例患者出现了围手术期并发症, 小范围组的发生率为 36.0% (9/25), 而大范围组的发生率为 44.12% (30/68), 两组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.495$, $P=0.482$)。

2.3 两组患者术后生存状况比较

小范围组患者术后 1、3 及 5 年生存率分别为 59.8%、17.2% 和 10.6%，大范围组患者术后 1、3 及 5 年生存率分别为 63.6%、19.6% 和 9.2%，经 χ^2 检验，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.863、0.798$ 和 $0.820, P=0.353、0.216$ 和 0.235 ）。

2.4 多因素 Cox 风险回归模型分析

经多因素 Cox 风险回归分析模型结果表明，术前 CA199>150 kU/L、肿瘤低分化、TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期及镜下切缘阳性是患者术后预后不良的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。见附表。

附表 多因素 Cox 风险回归模型分析参数

因素	b	S _b	HR	Wald χ^2	P 值	95%CI	
						下限	上限
术前 CA199>150 kU/L	0.690	0.283	1.993	5.938	0.015	1.145	3.471
肿瘤低分化	1.103	0.433	3.013	6.488	0.011	1.290	7.040
TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期	0.940	0.333	2.559	7.962	0.005	1.332	4.915
镜下切缘阳性	1.541	0.463	4.668	11.074	0.000	1.884	11.568

3 讨论

HCCA 被认为是消化系统诊断和治疗最棘手的恶性肿瘤之一，确诊时多处于中晚期，且发生部位特殊，最初被视为手术禁区，切除风险很大。随着外科技术的发展，HCCA 的切除成功率逐步提高，手术治疗的适用范围也逐渐扩大，但患者的总体预后仍较差^[4-7]。

本研究的随访结果表明所有患者的术后中位生存时间仅为 17 个月，术后 1、3 和 5 年的生存率分别为 62.8%、18.9% 和 9.8%。提示 HCCA 患者的术后生存状况并不理想，多数患者在术后 3 年内死亡，不足 10% 的患者生存期 >5 年。进一步的分析结果表明术前 CA199 水平、肿瘤分化程度、TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期及镜下切缘是否阳性是影响术后生存状况的独立因素，与其它学者研究结果类似^[8-9]。而手术方式（小范围肝切除和大范围肝切除）不是影响患者预后的关键因素。本研究中约 3/4 患者行大范围肝切除，小范围切除仅占 1/4，多数进行大范围肝切除地目的是获得 R0 切除，从而改善预后，R0 切除也是目前国内外公认的唯一一个可能让 HCCA 患者获得长期生存的方法^[10-11]。本研究中大范围组的并发症发生率与小范围组比较无差异，与国外研究结果相悖^[12]。有学者同样认为 HCCA 的肿瘤位置较为特殊，手术方式的开展应结合肿瘤的发展阶段和生物学特性，合理制定治疗策略，盲目扩大手术切除范围不仅难以改善预后，反而可能增加手术风险^[13]。

此外，本研究表明术前 CA199 水平 >150 ku/L 是导致患者预后不良的独立危险因素。国内外对 CA199 水平的截点及预测效能的各研究结果有较大差异。

SAXENA 等^[14]以 37 ku/ml 为截点，发现其与 HCCA 的总体生存率、无瘤生存率均无关；朱倩等^[15]则以 150 ku/L 为临界值，发现 HCCA 患者术前血 CA199 水平与术后病理分期、有无淋巴结转移及肿瘤直径均呈相关性，且术前血 CA199 水平 ≤ 150 ku/L 患者的中位生存时间为 44 个月，显著高于 >150 ku/L 的 22 个月。

综上所述，HCCA 患者联合肝切除术后的疗效并不理想，术前 CA199>150 ku/L、肿瘤低分化、TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期及镜下切缘阳性是患者术后预后不良的独立危险因素，而肝切除范围与其无关，在保证阴性切缘的前提下可考虑进行小范围肝切除。

参 考 文 献:

[1] XIANG S, LAU W Y, CHEN X P. Hilar cholangiocarcinoma: controversies on the extent of surgical resection aiming at cure[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(2): 159-171.

[2] SOARES K C, KAMEL I, COSGMVE D P, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3(1): 18-34.

[3] De JONG M C, MARQUES H, CLARY B M, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases[J]. Cancer, 2012, 118(19): 4737.

[4] BUETTNER S, MARGONIS G A, KIM Y, et al. Conditional probability of long-term survival after resection of hilar cholangiocarcinoma[J]. HPB(Oxford), 2016, 18(6): 510-517.

[5] CHEN W, KE K, CHEN Y L, et al. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(5): 489-495.

[6] MANSOUR J C, ALOIA T A, CRANE C H, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. HPB(Oxford),

- 2015, 17(8): 691-699.
- [7] 张辉, 王孟龙. 肝门部胆管癌的可切除性评估 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(11): 789-792.
- [8] LI H, QIN Y, CUI Y, et al. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience[J]. Dig Surg, 2011, 28(3): 226-231.
- [9] 隋鑫磊, 汤恢焕, 肖广发, 等. 322 例肝门部胆管癌的临床疗效及预后因素分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(4): 391-397.
- [10] NUZZO G, GIULIANTE F, ARDITO F, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients[J]. Arch Surg, 2012, 147(1): 26-34.
- [11] NAGINO M, EBATA T, YOKOYAMA Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections[J]. Ann Surg, 2013, 258(1): 129-140.
- [12] HIRANO S, KONDO S, TANAKA E, et al. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4): 455-462.
- [13] 张永杰, 俞文隆. 胆管癌手术方式的合理选择 [J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2015, 4(2): 73-75.
- [14] SAXENA A, CHUA T C, CHU F C, et al. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival[J]. Am J Surg, 2011, 202(3): 310-320.
- [15] 朱倩, 乔国梁, 晏建军, 等. 可切除肝门部胆管癌预后影响因素分析 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(9): 662-666.

(李科 编辑)