

· 临床研究 ·

中下段胆管癌的预后影响因素分析*

陆凯¹ 张博¹ 董立巍² 宗明¹ 张宝华^{1△}

(1 第二军医大学附属东方肝胆外科医院腹腔镜科 上海 200438;

2 第二军医大学附属东方肝胆外科医院信号传导实验室 上海 200438)

摘要 目的: 探讨中下段胆管癌的预后影响因素。**方法:** 对 79 例中下段胆管癌患者的临床资料进行回顾性分析, 采用 Kaplan-Meier 分析对确定的单因素进行生存率的描述, 用 Cox 回归进行多因素分析, 采用 log-rank 法对单因素进行生存分析评价。**结果:** 79 例患者 1、3、5 年生存率分别为 70.2%、36.2%、19.1%, 中位生存时间为 19.8 个月。行根治性手术患者 1 年、3 年、5 年生存率分别为 87.9%、45.5% 和 24.2%, 分别显著高于姑息性手术患者 1 年、3 年、5 年生存率 (28.9%、14.3% 和 7.1%); 行根治性手术患者的中位生存时间为 34.5 个月, 较姑息性手术患者显著延长 (8 个月), 根治术与姑息性手术 1、3、5 年生存率及中位生存时间比较四项均 $P < 0.01$, 差异具有统计学意义。单因素分析显示肿瘤病理分化, 慢性病史, 淋巴结转移为影响中下段胆管癌预后的因素。多因素分析显示慢性病史、手术切缘、肿瘤病理分化程度是影响中下段胆管癌预后的独立危险因素。**结论:** 慢性病史、手术切缘、肿瘤病理分化程度为中、下段胆管癌行切除术后预后的独立危险因素, 根治性手术可提高中、下段胆管癌患者的生存率和延长其生存时间。

关键词: 中下段胆管癌; 预后; 根治性手术; 姑息性手术

中图分类号: R735.8 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)26-5068-04

Analysis of the Prognostic Factors of Middle and Distal Bile Duct Carcinoma*

LU Kai¹, ZHANG Bo¹, DONG Li-wei², ZONG Ming¹, ZHANG Bao-hua^{1△}

(1 Department of Laparoscopic Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, hanghai, 200438, China;

2 International Cooperation Laboratory on Signal Transduction of Eastern Hepatobiliary Surgery Institute, Second Military Medical University, Shanghai, 200438, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the prognostic factors of middle and distal bile duct carcinoma. **Methods:** A retrospective clinical analysis was made on 79 cases of middle and distal bile duct carcinoma. Clinicopathologic factors with possible prognostic significances were selected and analyzed. Survival was calculated with the Kaplan-Meier method. A multivariate analysis of these individuals was performed using the Cox proportional Hazards Model. **Results:** The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 70.2%, 36.2%, 19.1% respectively, and the median survival time was 19.8 months. Radical resection was performed on 53 cases and palliative operation was performed on 14 cases. The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 87.9% vs 28.9% ($P < 0.01$), 45.5% vs 14.3% ($P < 0.01$) and 24.2% vs 7.1% ($P < 0.01$) respectively, and the median survival time was 19.8 vs 8 months ($P < 0.01$). The statistical analysis showed that chronic disease, histopathological grade and lymph node metastasis affected postoperative survival significantly. In multivariate analysis, chronic disease, histopathological grade and surgical margin status were significant independent prognostic factors. **Conclusions:** Radical resection is an important strategy to improve the long-survival of postoperative patients in middle and distal bile duct carcinoma. Chronic disease, histopathological grade and surgical margin status were significant independent prognostic factors.

Key words: Cholangiocarcinoma; Prognosis; Radical surgery; Palliative operation

Chinese Library Classification (CLC): R735.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)26-5068-04

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81001075)

作者简介: 陆凯 (1981-) 男, 硕士, 医师, 主要研究方向: 胆道系统肿瘤的基础与临床,

E-mail: mr.lukai@hotmail.com, 电话: 021-81875263, 手机: 13301659225

△通讯作者: 张宝华, 男, 博士, 副主任医师, 电话: 021-81875261, 主要研究方向: 胆道系统肿瘤的综合治疗, E-mail: zhangbaohua@ehbh.cn

(收稿日期: 2012-04-07 接受日期: 2012-04-30)

前言

中、下段胆管癌约占胆管癌的 20~30% ,是源于胆囊管汇合部到胆总管下端的恶性肿瘤^[1,2] ,随着近年来影像技术的发展 ,其检出率逐年升高。本研究将回顾性分析我科自 1999 年 12 月至 2008 年 12 月收治的 79 例中、下段胆管癌患者的临床资料 ,探讨中、下段胆管癌患者的治疗疗效及影响预后的相关因素。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 1999 年 12 月至 2008 年 12 月我科收治的中、下段胆管癌 79 例(不包括肝门部胆管癌及壶腹部癌)为研究对象 ,其中男性 51 例 ,女性 28 例 ,年龄 23~83 岁 ,平均 58.49 岁。纳入标准 (1)病史、手术、辅助检查等资料完整 (2)随访时患者或家属同意加入参与本研究 ,告知其研究目的与意义后 ,签署知情同意书。排除标准 (1)病史资料不完整 (2)随访时患者或家属不配合调查者。收集的资料除临床表现、手术治疗及预后生存情况之外 ,还包括结合目前临床上认为可能会影响预后的因素 ,包括性别、年龄、治疗方式选择、TNM 分期、脏器侵犯转移、乙型肝炎病史、结石病史、血吸虫病史、总胆红素、CA19-9 水平、术前是否减黄、手术切缘等。

1.2 临床表现、辅助检查及既往病史

所有患者入院前均有临床表现 ,主要表现为黄疸(n=72)、腹胀不适(n=44)、消瘦(n=33)、乏力(n=10)、纳差(n=10)、皮肤瘙痒(n=13)、陶土样便(n=8) ,其他症状包括寒战、发热等。辅助检查主要发现总胆红素、GGT、ALP 较正常值范围增高(n=77) ;前白蛋白低于正常(n=47) ,术前血清 CA19-9 升高(n=51) 蛋白电泳 γ 球蛋白超标(n=17) 。询问既往病史发现 ,79 例患者有胆道手术史者 13 例 ,胆管结石 5 例 ,胆囊结石 10 例 ,血吸虫病 2 例 ,胆总管囊肿癌变 4 例 ,乙肝阳性者 34 例 ,丙肝抗体阳性 2 例。

1.3 影像学检查

B 超提示为胆管癌 8 例 ,占 10.1% ;胆管扩张的 37 例 ,占 46.8% ;胆管占位或梗阻 12 例 ,占 15.2% ;胆管结石 2 例 ,占 2.5%。CT 检查提示胆管癌 16 例 ,占行 CT 检查者的 28.6% (N=56) ;胆管占位或梗阻 27 例 ,占 48.2% ;胆管扩张 13 例 ,占 23.2%。MRI(或 MRCP)检查提示胆管癌 15 例 ,占行 MRI 检查的 33.3%(N=45) ;胆管占位或梗阻的 17 例 ,占 37.8% ;胆管扩张 10 例 ,占 22.2%。ERCP 检查提示为胆管癌的共有 31 例 ,占 63.3% ;胆管占位或梗阻 16 例 ,误诊为胆管结石 1 例 ,胆管未显示 1 例。

1.4 TNM 分期

根据 UICC/AJCC TNM 分期第 7 版 ,本组患者中 TNM 分期 0 期 2 例(2.5%) , I 期 4 例(5.1%) , II 期 17 例(21.5%) , III 期 10 例(12.7%) , IV 期 46 例(58.2%)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 进行统计分析 ,生存分析采用 Kaplan-Meier 法中的 Log-rank 检验 ,并把有统计意义的可能影响预后的因素再作 Cox 模型进行多因素分析 ,以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 治疗情况

2.1 手术选择

79 例患者中行根治性手术切除 53 例 ,术式包括胰十二指肠切除术及扩大的胰十二指肠切除术或胆管肿瘤切除及肝十二指肠韧带淋巴清扫术 ,姑息性切除 8 例 ,剖腹探查 + 胆道引流 6 例 ,内镜下胆道支架内引流即 ERBD 或 EMBE 术 9 例 ,胆道外引流即 ENBD 术 2 例 ,无特殊治疗的 1 例。根治性切除的标准是病理证实手术切缘阴性 ,无阳性淋巴结 ,无其他部位残余癌。

2.2 淋巴结转移及周围组织侵犯

79 例患者出现淋巴结转移 24 例(30.4%) ,以胰头周围以及肝十二指肠韧带多见内 ;伴有脏器或组织侵犯转移 46 例(58.2%) ,以胰腺、肝脏或胆囊的侵犯多见 ;存在血管侵犯者 16 例 ,占手术治疗患者 23.88%(N=67) ,主要侵犯的血管为门静脉及肠系膜上静脉。

2.3 术后辅助治疗

术后采用的化疗方案包括单用吉西他滨或 5-Fu 及吉西他滨联合顺铂方案 ,共 7 例(8.86%)。

3 病理与免疫组织化学结果

3.1 病理检查结果

66 例患者获取病理标本 ,占所有手术治疗的 98.51% (N=67) ,病理诊断均为腺癌 ,其中高分化 10 例(15.2%) ,中分化 13 例(19.7%) ,低分化 43 例(65.2%) ,另有 1 例未获取病理标本。

3.2 免疫组织化学检查结果

在进行了免疫组织化学检查的病理标本中 ,Hep-1 阳性率 5.3%(1/19 例) ,HBsAg 阳性率 5.9%(1/17 例) ,CEA 阳性率 89.7%(26/29 例) ,CA19-9 阳性率 68.4%(13/19 例) ,CK7 阳性率 82.4%(14/17 例) ,CK8 阳性率 100%(3/3 例) ,CK18 阳性率 88.9%(40/45 例) ,CK19 阳性率 89.3%(25/28 例) ,CK20 阳性率 40%(10/25 例) ,CD34 阳性率 50%(8/16 例) ,NSE 阳性率 20%(3/15 例) ,E-cad 阳性率 63.6%(14/22 例) ,PCNA 阳性率 100%(5/5 例) ,nm23 阳性率 20%(1/5 例) ,S100 阳性率 55.6%(5/9 例) ,P53 阳性率 33.3%(15/45 例) ,CD44V6 阳性率 100%(5/5 例) ,EMA 阳性率 100%(11/11 例) ,HCV 阳性率 50%(1/2 例)。

4 结果

79 例患者仅有 13 例仍存活 ,1、3、5 年的总体生存率分别为 70.2%、36.2%、19.1% ,中位生存时间为 19.8 个月。行根治性手术与非根治性手术患者的生存率的比较情况如下 :本组获得随访的 53 例根治性切除病人中位生存时间为 34.5 个月 ,其 1

年、3年及5年生存率分别为87.9%、45.5%和24.2% ;姑息性手术14例,中位生存时间为8个月,其1年、3年及5年生存率分别为28.9%、14.3%和7.1%。根治术与非根治术中位生存时间、1年、3年及5年生存率比较 X^2 值分别为14.021、16.003、13.260与16.590,四项均 $P<0.01$,差异有统计学意义。Kaplan-Meier单因素生存分析显示肿瘤病理分化程度($X^2=9.494$ 、

$P=0.009$)、慢性病史($X^2=14.628$ 、 $P=0.000$)、淋巴结转移($X^2=4.548$ 、 $P=0.033$)与患者的预后相关,进一步用多因素Cox回归分析表明,慢性病史($P=0.000$)、手术切缘($P=0.003$)、肿瘤病理分化程度($P=0.010$)进入回归方程,是影响患者预后的危险因素,具体见表1。

表1 中、下段胆管癌切除术后影响患者预后的Cox多因素模型分析(n=79)
Table 1 A multivariate analysis using the Cox proportional Hazards Model (n=79)

Factors	B	Wald	S.E.	P value
Chronic disease	1.827	12.182	0.523	0.000
Histopathological grade	0.897	6.611	0.349	0.010
Surgical margin status	2.629	8.904	0.881	0.003

5 讨论

5.1 中、下段胆管癌的外科治疗方法比较

根治性切除术是目前唯一能够治愈胆管癌的方法,中、下段胆管癌根治性的切除主要方式为胰十二指肠切除术,切除范围包括胰腺头部、十二指肠、胆囊、肝外胆管和远端胃大部分,有时候可能切除部分空肠上段,并辅以腹腔淋巴结清扫。根治性手术使中、下段胆管癌患者获得长期生存的重要治疗措施,根治与否与术后的远期生存有关。根治术的关键是将肿瘤无残留地完整切除即R0切除,术中应尽量行快速冰冻病理检查以提高R0切除率^[3-5]。本组研究中,与行非根治性手术的患者比较,根治性手术组患者1年、3年及5年的生存率分别为87.9% vs 28.9%、45.5% vs 14.3%和24.2% vs 7.1%,中位生存时间为34.5月 vs 8月,根治术组患者的生存率和生存时间均显著优于非根治性手术组。已有文献报道,中、下段胆管癌切除术后5年生存率为13%~47%,中位生存时间为21~45个月^[6-9]。本组病例5年生存率19.1%,中位生存时间为19.8个月,与文献报道相比,本组研究中患者的5年生存率较低,中位生存时间较短,尤其以非根治术组为甚。由于入组患者的疾病分期相对较晚,处于

5.2 影响中、下段胆管癌预后的因素

5.2.1 既往慢性病史 本组病例中患者患有糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病等慢性病史的有24例(20.3%),单因素及多因素分析均表明慢性病史与预后显著相关,无慢性病史的患者预后明显好于既往患有慢性病史的患者。患有慢性病史的患者对手术打击及恶性肿瘤消耗的耐受性相对较差,因此,在治疗上对伴有慢性病史患者应谨慎对待,尤其是强调重视围手术期的处理,应积极努力稳定病情,改善身体的一般状况。

5.2.2 病理分化程度 病理分化程度是判断肿瘤恶性程度的标准之一,在本组获得肿瘤标本病理分化情况的66例中,中分化10例(15.2%),中分化13例(19.7%),低分化43例(65.2%),统计分析显示肿瘤病理分化与预后显著相关。单因素及多因素

生存分析均提示肿瘤病理分化程度越低,预后越差,高分化是中、下段胆管癌影响预后的保护因素。肿瘤的病理分化程度与胆管癌的生物行为相关,进一步研究其分子机制可能有助于提高本病的疗效。

5.2.3 手术切缘与预后 已有文献报道中、下段胆管癌R0切除率为70%~100%,切缘阴性与较好的预后有关^[10-13]。Yoshida等^[14]人在研究中表明,切缘阴性的中、下段胆管癌患者的5年生存率为44%,切缘阳性者的5年生存率为0。而Sakamoto等^[15]在研究中表明,R0、R1、R2切除的5年生存率分别为34%、8%、0,中位生存时间分别是42.3月、17.8月和9.5月。本研究结果显示R0切除的5年生存率和中位生存时间与非R0切除相比显著升高(延长),表明手术切缘情况是影响中、下段胆管癌患者术后生存的独立影响因素。

5.2.4 其他因素与预后 本组研究未能得出其他因素对预后有关,分析其可能受样本量及Cox模型限制的影响,其他因素是否影响患者预后尚待进一步扩大样本量进行研究和观察。

总之,本研究的结果表明对于中、下段胆管癌的治疗,根治性手术较姑息性手术的疗效更好,患者的预后也更好,这与国内外多数文献报道一致^[15-19]。而慢性病史、手术切缘、肿瘤病理分化程度是影响中、下段胆管癌患者预后的独立危险因素。

参考文献(References)

- [1] Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2004, 24(2):115-125
- [2] Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011, 8(9):512-522
- [3] 孙立臣,张柏和,张永杰,等. 远端胆管癌手术方式的选择[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(2): 89-91
Sun Li-chen, Zhang Bai-he, Zhang Yong-jie, et al. Selection of surgical methods for distal bile duct cancer [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2005, 25(2): 89-91
- [4] Ito K, Ito H, Allen PJ, Gonen M, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma [J]. Ann Surg, 2010, 251

- (4):675-681
- [5] Mokuno Y, Katoh T, Yoshida K, Kamiya S, Chigira H, Maeda M. Liver metastasis nineteen years after surgery for typical bronchial carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 1999, 46(29):2961-2964
- [6] Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(2):321-327
- [7] Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 2007, 95(3):207-212
- [8] Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors[J]. Ann Surg, 1996, 224(4):463-473
- [9] Park SW, Park YS, Chung JB, et al. Patterns and relevant factors of tumor recurrence for extrahepatic bile duct carcinoma after radical resection[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(60):1612-1618
- [10] 梁建伟,赵平,周志祥,等. 中下段胆管癌切除后切缘阳性的意义及预后因素分析[J]. 中华外科杂志, 2009, 47:667-680
Liang Jian-wei, Zhao Ping, Zhou Zhi-xiang, et al. Significance of positive ductal margin and prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct carcinoma [J]. Chin J Sur, 2009, 47:667-680
- [11] Wakai T, Shirai Y, Moroda T, et al. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(6):1210-1216
- [12] Woo SM, Ryu JK, Lee SH, et al. Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(11):3195-3201
- [13] Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Colina-Ruizdelgado F. Comorbidity negatively influences prognosis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(42):5279-5286
- [14] Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, et al. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer[J]. Arch Surg, 2002, 137(1):69-73
- [15] Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, et al. Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins[J]. Surgery, 2005, 137(4):396-402
- [16] Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2005, 366(9493):1303-1314
- [17] Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, et al. Treatment strategy for patients with middle and lower third bile duct cancer [J]. Br J Surg, 2001, 88(3):364-370
- [18] Jang JY, Kim SW, Park DJ, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection [J]. Ann Surg, 2005, 241(1):77-84
- [19] Sasaki R, Takeda Y, Funato O, et al. Significance of ductal margin status in patients undergoing surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Surg, 2007, 31(9):1788-1796

(上接第 5105 页)

- [14] 张佩斯,刘会,王天成.吗啡经皮下埋植药物泵注入蛛网膜下腔治疗晚期癌痛[J].中国疼痛医学杂志, 2008, 14, (3):186-187
Zhang Pei-si, Liu Hui, Wang Tian-cheng. Drug morphine pump implanted subcutaneously into the subarachnoid space for treatment of advanced cancer pain[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2008, 14, (3):186-187
- [15] Ayne R, Chandler S, Einhaus M. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl[J]. Anticancer Drugs, 1995:6:50-3
- [16] 肖礼祖,蒋劲,熊东林,等.芬太尼透皮贴剂治疗带状疱疹及疱疹后神经痛的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2004, 10(2):79-81
Xiao Li-zu, Jiang Jin, Xiong Dong-lin, et al. The Effectiveness of Transdermal Fentanyl for Pain Control of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia [J] Chinese Journal of Pain Medicine, 2004, 10(2):79-81
- [17] NCCN Adult Cancer Pain. Version1, 2009