

进展期肝门部胆管癌治疗策略选择与预后的关系

赵森^{1,2} 蔡兵^{1,3} 顾澄宇³

【摘要】 目的 探究并分析进展期肝门部胆管癌治疗策略选择与预后的关系。方法 回顾性分析2006年1月至2016年12月期间收治的68例进展期肝门部胆管癌患者,观察并记录下所有患者一般资料(包括性别、年龄)、手术方式、Bismuth-Corlette分型、肿物类型、血管侵犯、淋巴结转移、口服抗肿瘤药、手术时间、术中出血量、分化程度、术后化疗、术后放疗等情况,并探究以上因素与患者预后的关系。所有数据均用SPSS 21.0统计学软件分析,对影响预后的因素进行单因素方差分析,并对进展期肝门部胆管癌相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,以 Kaplan-Meier 曲线分析各组患者生存率。结果 不同手术方式、分型、血管侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度与患者生存时间差异明显($P < 0.05$);手术方式、分型、血管受侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度等与进展期肝门部胆管癌患者预后具有密切相关性($P < 0.05$);R0组平均生存时间为35.2个月,R1组平均生存时间为27.4个月,R2组平均生存时间为16个月,引流治疗组平均生存时间为14.6个月,保守治疗组平均生存时间为12个月,R0切除组患者生存时间明显高于R1、R2、引流及保守治疗组($P < 0.05$),R0切除组患者生存时间明显高于R1、R2、引流及保守治疗组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 手术方式、分型、血管受侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度等与进展期肝门部胆管癌患者预后具有密切相关性,R0切除较R1、R2、引流及保守治疗等治疗方式更能有效延长患者生存时间,值得临床重视。

【关键词】 胆管肿瘤; 肿瘤治疗方案; 预后

The therapeutic strategy of advanced hilar cholangiocarcinoma and its prognosis analysis Zhao Miao^{1,2}, Cai Jun^{1,3}, Gu Chengyu³. ¹Nanjing Medical University, Jiangsu 210029, China; ²Department of general surgery, Changjing Hospital of Jiangyin city, Jiangsu 214411, China; ³Department of hepatobiliary surgery, the affiliated Wuxi people's Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu 214023, China
Funding: National Natural Science Foundation Youth Project(NO. 81302105)

Corresponding Author: Cai Bing, Email: cfl707c@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic strategy of advanced hilar cholangiocarcinoma and to analyze its prognosis. **Methods** Retrospective study were performed in 68 patients with advanced hilar cholangiocarcinoma from January 2006 to December 2016, including the record and analysis in terms of gender, age, surgical options, Bismuth-Corlette type, tumor type, differentiation, vascular invasion, lymph node metastasis, oral anticancer drug, operation time, intraoperative blood loss, postoperative chemotherapy and radiotherapy, and the prognosis of patients. Statistical analysis were performed by using SPSS 21.0 software. The risk factors of prognosis were analyzed by using single factor analysis of variance, and multiple factor Logistic regression analysis were carried out on the related factors of advanced hepatic hilar cholangiocarcinoma, and the survival analysis were performed by using Kaplan-Meier method. **Results** There were significant difference in terms of surgical options, differentiation, vascular invasion, lymph node metastasis, and intraoperative blood loss, in the survival analysis of patients, which showing close correlation of prognosis of patients with advanced hilar cholangiocarcinoma ($P < 0.05$). There were average survival of 35.2 months in R0 resection group, 27.4 months in R1 resection group, 16 months in R2 resection group, 14.6 months in drainage treatment group and 12 months in conservative treatment group.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2018.05.011.

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81302105)

作者单位:210029 南京医科大学¹, 214411 江阴市长泾医院普外科², 214023 南京医科大学附属无锡人民医院肝胆外科³

通信作者:蔡兵, Email: cfl707c@163.com

The survival time of the R0 resection group was higher than those of other groups respectively, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Surgical options, vascular invasion, lymph node metastasis, intraoperative blood loss, differentiation degree have close correlation with prognosis of patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. Compared with R1 or R2 resection, drainage or conservative treatment, R0 resection could effectively prolong patients' survival, is worthy of attention.

[Key words] Bile Duct Neoplasms; Antineoplastic Protocols; Prognosis

肝门部胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,其恶性程度较高,一般呈浸润性生长,并易侵犯血管^[1-2]。此外,肝门部胆管癌生长位置较为特殊,随着肿瘤的进展,可能会压迫周围重要血管及肝内胆管,导致肝内血液及胆汁淤积,引发炎症及感染。因此,肝门部胆管癌一直是肝胆外科的难题,尤其是进展期肝门部胆管癌^[3-4],其发病较快,需尽快治疗。近年来,医疗技术的进步使得使肝门部胆管癌的诊疗均得到巨大突破,患者术后生存率也得到明显改善。然而,对于肿瘤的治疗策略目前并未取得共识^[5-6],包括手术方式、术后放化疗等影响疗效的重要问题。为此,笔者对68例进展期肝门部胆管癌患者进行研究,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析我院2006年1月至2016年12月期间收治的68例病理确诊的进展期肝门部胆管癌资料,其中男43例,女25例,年龄在32~72岁,平均年龄(46.7 ± 11.2)岁,乳头型27例、硬化型15例、结节型14例、浸润型12例;Child-Pugh分级:A级27例,B级30例,C级11例;总胆红素:17~68 $\mu\text{mol/L}$ 之间28例,68~170 $\mu\text{mol/L}$ 之间29例,>170 $\mu\text{mol/L}$ 11例。ASA分级:II级27例,III级31例,IV级10例。

2. 入选标准:①患者年龄在30~75岁之间;②无肝脏及胆道手术病史;③符合第八版外科学中进展期肝门部胆管癌的诊断标准^[7]。

3. 排除标准:①对本研究药物过敏者;②合并肝脏或者胆管破裂及重症腹膜炎者③各种原因引起的呼吸道感染者;④本身有严重呼吸或者循环系统疾病(如先天性心力衰竭及肺功能障碍)。

4. 方法:回顾性分析所有患者一般资料(包括性别、年龄)、手术方式、Bismuth-Corlette分型、肿物类型(肝胆管细胞癌、胆管腺癌)、是否合并血管侵犯、是否合并淋巴结转移、肝癌手术时间、手术过程中出血量、肿瘤分化程度,并对患者进行定期随访(主要通过门诊定期随访,偏远地区的患者通过电话及信件随访),统计患者生存时间、是否口服抗肿瘤药、是否采取术后化疗及术后放疗情况;并探究以

上影响因素与患者生存时间的关系。

5. 评价标准:(1)本文患者ASA分级参考第八版外科学^[7]中对ASA分级的描述,根据病人体质状况和对手术危险性进行评估;(2)Bismuth-Corlette分型:以肿瘤累及胆管的解剖部位及范围为依据将肿瘤分为四型。I型:肿瘤源于胆管汇合部邻近的肝外胆管,未侵犯左、右肝管;II型:肿瘤源于肝外胆管,与胆管汇合部邻近,向下扩散至左、右肝管;IIIa型:肿瘤源于胆管汇合部,向右侧肝管扩散,直至二级胆管;IIIb型:从汇合部扩散至左侧肝管的二级胆管;IV型:肿瘤于胆管汇合部侵犯双侧二级胆管。

6. 统计学方法:所有数据均用SPSS 21.0统计学软件分析,对影响预后的因素进行单因素方差分析,并对进展期肝门部胆管癌相关因素进行多因素Logistic回归分析,以Kaplan-Meier曲线分析各组患者生存率, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1. 影响进展期肝门部胆管癌预后的多因素Logistic回归分析:结果显示手术方式、Bismuth-Corlette分型、血管受侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度等与进展期肝门部胆管癌患者预后具有密切相关性($P < 0.05$),具有统计学意义,见表1。

表1 影响68例进展期肝门部胆管癌预后的多因素Logistic回归分析

指标	B	SE	Wald	P值	OR	95% CI
手术方式	1.42	0.34	9.45	0.00	3.66	1.29~2.58
分型 ^a	1.13	0.53	8.34	0.00	6.14	5.29~12.58
血管受侵犯	1.65	0.46	12.34	0.00	5.13	2.29~12.58
淋巴结转移	2.45	0.58	13.56	0.00	7.54	2.27~28.16
术中出血量	1.63	0.37	9.24	0.00	2.68	1.29~4.52
分化程度	-1.43	0.48	12.16	0.00	3.02	1.45~5.38

注:a代表Bismuth-Corlette分型

2. 影响进展期肝门部胆管癌患者预后的单因素分析:结果显示不同手术方式、Bismuth-Corlette分型、血管侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度、患者生存时间等差异明显($P < 0.05$),具有统计学意义,见表2。

表 2 对 68 例病理确诊的进展期肝门部胆管癌影响预后的单因素分析[例(%)]

项目	例数	生存时间 ≥24个月	χ^2 值	P 值
性别	男	43 (67.5)	1.4	>0.05
	女	25 (60.0)		
年龄	≥60	45 (71.1)	1.2	>0.05
	<60	23 (52.1)		
手术方式	R0	34 (67.5)	7.2	<0.05
	R1	19 (52.6)		
	R2	7 (42.8)		
	引流治疗	8 (25.0)		
	保守治疗	10 (30.0)		
Bismuth-Corlette 分型	I	30 (79.4)	7.2	<0.05
	II	20 (51.8)		
	III a	8 (42.8)		
	III b	9 (82.1)		
肿物类型	胆管细胞癌	28 (71.4)	1.1	>0.05
	胆管腺癌	40 (60.0)		
血管侵犯	有	29 (44.8)	10.1	<0.05
	无	39 (79.4)		
淋巴结转移	有	30 (45.6)	12.2	<0.05
	无	38 (79.9)		
口服抗肿瘤药	是	33 (66.6)	1.8	>0.05
	否	31 (53.9)		
	不详	4 (0)		
手术时间(h)	≥5	42 (54.7)	1.2	>0.05
	<5	26 (67.5)		
术中出血量(ml)	≥500	40 (40.0)	11.2	<0.05
	<500	28 (78.5)		
分化程度	高	32 (87.5)	10.4	<0.05
	低	36 (41.6)		
术后化疗	是	31 (61.2)	1.8	>0.05
	否	37 (67.5)		
术后放疗	是	35 (65.7)	1.9	>0.05
	否	33 (63.6)		

讨论

肝门部胆管癌是指累及肝总管、左右肝管及其汇合部的胆管黏膜上皮癌^[8-9]。肝门部胆管癌被认为是肝胆外科领域最具挑战性的难题之一,总体治疗效果不甚理想^[10]。手术治疗是目前治疗肝门部胆管癌最为积极、有效的手段,目的在于彻底清除所有癌组织,改善患者生存率及长期生存质量^[11-12]。包括胆管、肝脏在内的完整肿瘤切除以及最大化功能正常肝组织的保留是保证肝脏功能的重要基础。因此,在患者各项指标允许的情况下,我们优先选择根治性手术。切除范围包括:肝门部及胰脏上肝外胆管、区域淋巴结、部分肝脏(包括尾状叶)的整块切除^[13-14]。

本研究中,手术方式、分型、血管受侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度等与进展期肝门部胆管癌患者预后具有密切相关性($P < 0.05$)。此结果表明,术前完善对 Bismuth-Corlette 分型、血管受侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度的评估,并根据患者具体情况制定完善的手术方案对于进展期肝门部胆管癌患者预后具有重要的作用。R0 切除组患者生存时间明显高于 R1、R2、引流及保守治疗组($P < 0.05$),具有统计学意义。此结果表明,手术方式、分型、血管侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度是影响患者生存时间的重要因素。R0 组平均生存时间为 35.2 个月,R1 组平均生存时间为 27.4 个月,R2 组平均生存时间为 16 个月,引流治疗组平均生存时间为 14.6 个月,保守治疗组平均生存时间为 12 个月,R0 根治性手术患者术后生存率明显高于 R1、R2、引流及保守治疗的患者,张东等人^[15]也在研究中发现,R0 根治性手术能有效改善肝门部胆管癌患者术后生存率,这也进一步印证了根治性手术在临床治疗肝胆管癌中的可行性及优越性。

值得注意的是,本研究中 2 例患者行根治性手术后,半年内出现肿瘤扩散并侵犯周围血管,明显缩短了患者生存时间。笔者认为可能与癌肿病理边际与近端胆管切离极限点有关。总结了一下要点:(1)胆管切离的极限点是指肝切除时肝内近端胆管可允许切除和重建的极限位点,若肿瘤的病理边际超越肝管切离极限点,则认定受累肝管不能单独完整切除和重建。(2)预留肝脏血管结构的完整性:一般认为门静脉切除的肝侧极限点是其三级分支的起始部,而肝动脉切除的肝侧极限点则是其二级分支。(3)预留肝脏的功能状态必需能代偿以满足机体需求。

3. 不同治疗方式与患者生存时间关系:R0 组平均生存时间为 35.2 个月,R1 组平均生存时间为 27.4 个月,R2 组平均生存时间为 16 个月,引流治疗组平均生存时间为 14.6 个月,保守治疗组平均生存时间为 12 个月,R0 切除组患者生存时间明显高于 R1、R2、引流及保守治疗组($P < 0.05$),具有统计学意义。图 1。

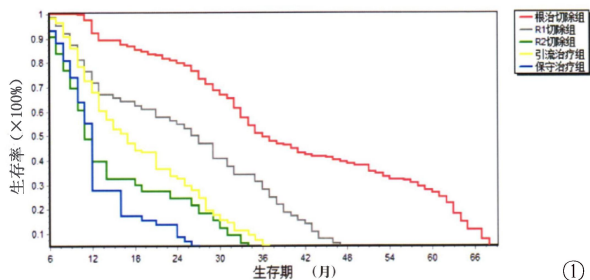


图 1 68 例进展期肝门部胆管癌不同治疗方式与患者生存时间

综上所述,手术方式、分型、血管受侵犯、淋巴结转移、术中出血量、分化程度等与进展期肝门部胆管癌患者预后具有密切相关性,R0切除较R1、R2、引流及保守治疗等治疗方式更能有效延长患者生存时间,值得临床重视。

参 考 文 献

- [1] 邓银田. 肝门部胆管癌的外科治疗及预后影响因素分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 17(Suppl 1): 229-230.
- [2] 张东, 李文智, 陶杰, 等. 389例肝门部胆管癌外科治疗回顾性分析—单中心11年经验总结[J/CD]. 中华肝脏外科手术学杂志(电子版), 2017, 6(6): 464-468.
- [3] Kimura N, Toyoki Y, Ishido K, et al. Perioperative Blood Transfusion as a Poor Prognostic Factor After Aggressive Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(5): 1194-1195.
- [4] 肖青川, 胡红强, 李佳俊, 等. 肝门部胆管癌外科治疗的生存状况研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(7): 543-545, 548.
- [5] Tsuchikawa T, Hirano S, Okamura K, et al. Advances in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(3): 369-374.
- [6] 项灿宏, 董翻. 肝门部胆管癌外科治疗的进展与争议[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(2): 137-142.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学-第8版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [8] 齐卫鹏. 联合血管切除重建在肝门部胆管癌根治术中的应用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [9] 张辉, 王孟龙. 单中心56例肝门部胆管癌的外科治疗[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(1): 16-19.
- [10] 余先焕, 刘超. 肝门部胆管癌外科治疗的关键技术[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(3): 170-171.
- [11] Marubashi S, Gotoh K, Takahashi H, et al. Prediction of the postoperative prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): Importance of preoperatively-determined anatomic invasion level and number of tumors[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2014, 59(1): 201-213.
- [12] Fattach HE, Dohan A, Guerrache Y, et al. Intrahepatic and hilar mass-forming cholangiocarcinoma: Qualitative and quantitative evaluation with diffusion-weighted MR imaging[J]. European Journal of Radiology, 2015, 84(8): 1444-1451.
- [13] 晏益核, 黄玉斌. 肝门部胆管癌的外科治疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2): 246-251.
- [14] Chen, SC, Chen MH, Li CP, et al. External Beam Radiation Therapy With or Without Concurrent Chemotherapy for Patients with Unresectable Locally Advanced Hilar Cholangiocarcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2015, 62(137): 102-107.
- [15] 张东, 陶杰, 耿智敏, 等. 联合半肝切除肝门部胆管癌63例预后分析[J]. 西部医学, 2017, 29(7): 927-930, 934.

(收稿日期: 2018-04-09)

赵淼, 蔡兵, 顾澄宇. 进展期肝门部胆管癌治疗策略选择与预后的关系[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12(5): 388-391.

中华医学会