



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.002  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.002  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):162-174.

· 专题研究 ·

## 联合血管切除在手术治疗肝门部胆管癌中作用的 Meta 分析

郁晓峰<sup>1</sup>, 龚先锋<sup>1</sup>, 张洋<sup>1</sup>, 李孟天<sup>1</sup>, 唐景霞<sup>2</sup>, 杨宏强<sup>2</sup>

(1. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832000; 2. 江苏省徐州市中心医院 / 东南大学附属徐州医院 / 徐州医学院徐州临床学院 肿瘤外科, 江苏 徐州 221009)

### 摘要

**目的:** 系统评价联合血管切除 (VR) 在肝门部胆管癌 (HCCA) 手术治疗中的作用。

**方法:** 系统检索国内外多个文献数据库, 收集手术联合 VR 对比未联合 VR 治疗 HCCA 的文献, 评估联合 VR 的安全性及疗效, 并根据联合切除血管的类型分亚组分析。

**结果:** 共纳入 27 篇文献, 总计 3 218 例 HCCA 患者, 其中联合 VR 治疗 888 例 (联合 VR 组), 未联合 VR 治疗 2 330 例 (对照组)。Meta 分析的总体结果显示, 与对照组比较, 联合 VR 组安全性方面降低 (病死率:  $OR=2.83$ ,  $95\% CI=1.80\sim4.44$ ; 术后并发症:  $OR=2.48$ ,  $95\% CI=1.44\sim4.28$ ) 且疗效不佳 (1、3、5 年生存率:  $OR=0.60$ ,  $95\% CI=0.49\sim0.73$ 、 $OR=0.57$ ,  $95\% CI=0.47\sim0.69$ 、 $OR=0.61$ ,  $95\% CI=0.41\sim0.91$ ) (均  $P<0.05$ )。在门静脉切除亚组中, 虽然术后并发症发生率较对照组高 ( $P<0.05$ ), 但在其他有效性及安全性指标方面与对照组之间无统计学差异 (均  $P>0.05$ ); 在肝动脉切除亚组中, 所有的合并效应与总体的分析结果一致 (均  $P<0.05$ )。

**结论:** 对于仅有门静脉被侵犯的 HCCA 患者, 手术联合 VR 是可行的, 然而, 一旦有肝动脉受累, 则联合 VR 治疗需谨慎施行。

### 关键词

胆管肿瘤; 血管切除; Meta 分析

中图分类号: R735.8

## Combined vascular resection in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a Meta-analysis

YU Xiaofeng<sup>1</sup>, GONG Xianfeng<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>1</sup>, LI Mengtian<sup>1</sup>, TANG Jingxia<sup>2</sup>, YANG Hongqiang<sup>2</sup>

(1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Surgical Oncology, Xuzhou Central Hospital/Affiliated Xuzhou Hospital, Southeast University/Xuzhou Clinical School, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

### Abstract

**Objective:** To systematically evaluate the effect of combined vascular resection (VR) in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma (HCCA).

**Methods:** The literature of studies comparing surgical treatment of HCCA in combination with VR versus that without VR was collected by searching several national and international databases. The safety and efficacy of combined VR were evaluated, and the subgroups analysis was also performed according to the types of the simultaneously resected blood vessel.

**Results:** Twenty seven studies with a total of 3 218 HCCA patients were included, of whom 888 cases underwent combined VR treatment (VR combination group), and 2 330 cases had no combined VR treatment (control

收稿日期: 2015-11-23; 修订日期: 2016-01-12。

作者简介: 郁晓峰, 石河子大学医学院硕士研究生, 主要从事肝胆胰肿瘤方面的研究。

通信作者: 杨宏强, Email: hongq01@sina.com

group). The results of Meta-analysis for overall group showed that the safety profile was unfavorable (mortality:  $OR=2.83$ , 95%  $CI=1.80-4.44$ ; postoperative complications:  $OR=2.48$ , 95%  $CI=1.44-4.28$ ) and the efficacy was less favorable (1-, 3- and 5-year overall survival:  $OR=0.60$ , 95%  $CI=0.49-0.73$ ;  $OR=0.57$ , 95%  $CI=0.47-0.69$ ;  $OR=0.61$ , 95%  $CI=0.41-0.91$ ) in VR combination group compared with control group (all  $P<0.05$ ). In portal vein resection subgroup compared with control group, although the incidence of complications was increased ( $P<0.05$ ), no difference was found in other variables (all  $P>0.05$ ); in hepatic artery resection subgroup, all the pooled results were consistent with the overall findings (all  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** In HCCA patients, surgical treatment combined with VR is feasible for those with portal vein invasion, but VR should be made cautiously if the hepatic artery is involved.

**Key words** Bile Duct Neoplasms; Vascular Resection; Meta-Analysis

**CLC number:** R735.8

肝门部胆管癌 (hilar cholangiocarcinoma, HCCA), 即Klatskin瘤, 是胆管癌中最常见的类型, 约占原发性肝胆系统肿瘤的10%, 其预后较差<sup>[1-2]</sup>。目前, 手术切除是治疗HCCA最有效的方式<sup>[3]</sup>, 但常常因肿瘤累及肝门部血管导致手术不可切除<sup>[4-5]</sup>。一些研究结果已经证实阴性手术切缘是患者重要的预后因素<sup>[6-10]</sup>。为了提高肿瘤的根治性切除率, 手术联合门静脉切除 (portal vein resection, PVR) 和 (或) 肝动脉切除 (hepatic artery resection, HAR) 被选择性应用于一些HCCA患者<sup>[11-12]</sup>。但对于血管受累时行联合血管切除 (vascular resection, VR) 治疗HCCA的手术安全性和疗效仍存在较大争议。为此, 本研究旨在采用Meta分析的方法对国内外研究结果进行系统评价, 以期更好的阐述联合VR在治疗HCCA中的可行性。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国知网 (CNKI) 和万方等中英文数据库中有关手术联合VR与未联合VR治疗HCCA效果的回顾性研究或病例对照研究。检索时间从各数据库建库至2015年11月。检索语种为英文和中文。中文检索词为: “肝门部胆管癌; Klatskin瘤; 近端胆管癌” 和 “血管切除; 门静脉切除; 肝动脉切除”。英文检索词为: “Hilar Cholangiocarcinoma; Klatskin Tumour; Proximal Bile Duct Cancer” 和 “Vascular Resection; Portal Vein Resection; Hepatic Artery Resection”, 并通过搜索结果的参考文献进一步查找所需文献, 以防漏检。

### 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1) 研究类型: 分为手术联合VR组和对照组对治疗HCCA所做的回顾性研究或病例对照研究; (2) 研究对象: 经病理证实是HCCA的患者; (3) 干预措施: 手术联合VR, 对照组手术未联合VR; (4) 所有研究必须提供以下至少1项研究终点指标: 安全性指标 (术后并发症和病死率)、有效性指标 (1、3、5年生存率)。

**1.2.2 排除标准** (1) 研究中没有比较手术联合VR与未联合VR疗效的文献; (2) 文献中病例包含非原发性HCCA患者; (3) 比较的组中病例<5例的文献; (4) 无法提取足够数据的文献; (5) 文献来源为综述和会议报告。

### 1.3 数据提取与文献质量评价

首先, 由2位研究者独立阅读所获文献题目和摘要进行筛选纳入, 难以判断时通过阅读全文信息筛查以确定是否真正符合纳入标准, 而后对纳入文献及所提数据交叉核对, 确保一致。对有分歧的试验, 由第3位研究者决定其是否纳入或通过咨询专家解决。质量评价采用Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 评价表的4个方面进行评分<sup>[13]</sup>, 包括对象的选择、组间可比性、暴露因素和研究结果, 共9分。1~3分表示质量较低, 4~6分表示质量中等, 而超过7分记为高质量研究。

### 1.4 统计学处理

采用Cochrane协作网推荐的Stata 12.0进行Meta分析。计数资料采用比值比 (odds ratio, OR) 及其95%可信区间 (confidence interval, CI) 对合并效应量进行统计分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。各研究间的异质性采用 $\chi^2$ 检验, 若 $P>0.1$ ,  $I^2\leq 50\%$ 时, 则纳入研究间异质性小, 采用固定效应模型 (fixed effects model) 进行

Meta分析；反之，则采用随机效应模型（random effects model）。除了对所有文献进行总体分析之外，本研究还进行了分层亚组分析研究以探索VR被实施于不同血管类型的疗效（PVR和HAR亚组）。敏感性分析（sensitivity analysis）用以探寻潜在异质性。以漏斗图（funnel plot model）判断发表偏倚。

## 2 结 果

### 2.1 检索结果及纳入文献基本信息

从各数据库中共检索到1 283篇文献，其中英文文献912篇，中文文献371篇。按照纳入与排除标准，最终共有27篇文献<sup>[5, 7, 14-38]</sup>纳入本Meta分析，详见文献筛选流程（图1）。纳入文献中共包括原发性HCCA患者3 218例，其中联合VR治疗的患者888例（联合VR组），对照组未联合VR治疗的患者2 330例（对照组）。纳入文献基本信息

及质量评价见表1。

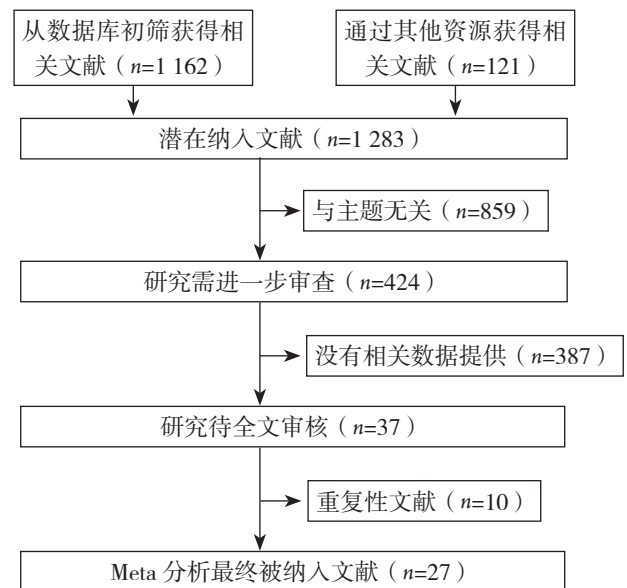


图1 文献的筛选流程

Figure 1 Process of literature screening

表1 纳入文献的基本信息及质量评分

Table 1 Basic information and scores of quality assessment of the included articles

文献 (年份)	国家	文献类型	病例收集时间	血管切除类型	样本数 (联合VR组/对照组)	病死 [n (%)]	
						VR	non-VR
Emond, 等 <sup>[14]</sup>	美国	回顾性研究	1985-1988	PVR+HAR	5/6	—	—
Klempnauer, 等 <sup>[15]</sup>	德国	回顾性研究	1971-1995	PVR+HAR	34/71	7 (20.6)	6 (8.5)
Madariaga, 等 <sup>[16]</sup>	美国	回顾性研究	1981-1994	PVR+HAR	9/19	—	—
Neuhaus, 等 <sup>[17]</sup>	德国	回顾性研究	1988-1998	PVR	14/24	4 (17.3)	2 (4.7)
Nimura, 等 <sup>[18]</sup>	日本	回顾性研究	1977-1997	PVR+HAR	43/99	—	—
Gerhards, 等 <sup>[19]</sup>	荷兰	回顾性研究	1983-1998	PVR+HAR	12/98	6 (50.0)	14 (14.3)
Muñoz, 等 <sup>[20]</sup>	美国	回顾性研究	1990-2001	PVR	10/18	2 (20.0)	0 (0.0)
Ebata, 等 <sup>[21]</sup>	日本	回顾性研究	1979-2000	PVR	52/108	2 (3.8)	5 (4.6)
Shimada, 等 <sup>[22]</sup>	日本	回顾性研究	1991-2000	PVR+HAR	10/16	—	—
Kondo, 等 <sup>[23]</sup>	日本	回顾性研究	1999-2002	PVR+HAR	14/26	—	—
Dinant, 等 <sup>[24]</sup>	荷兰	回顾性研究	1988-2003	PVR	7/30	2 (28.6)	6 (20.0)
Miyazaki, 等 <sup>[25]</sup>	日本	回顾性研究	1981-2004	PVR+HAR	43/118	6 (14.0)	5 (4.2)
Baton, 等 <sup>[26]</sup>	法国	回顾性研究	1984-2003	PVR+HAR	7/52	—	—
韩风, 等 <sup>[27]</sup>	中国	回顾性研究	1998-2003	PVR	11/36	—	—
张永杰, 等 <sup>[28]</sup>	中国	回顾性研究	1998-2006	PVR+HAR	30/33	—	—
Konstadoulakis, 等 <sup>[5]</sup>	美国	回顾性研究	1988-2006	PVR+HAR	16/33	—	—
周立新, 等 <sup>[29]</sup>	中国	回顾性研究	1997-2007	PVR+HAR	31/65	3 (9.7)	1 (1.5)
Song, 等 <sup>[30]</sup>	韩国	回顾性研究	1989-2005	PVR	51/208	5 (9.8)	6 (2.9)
Nagino, 等 <sup>[31]</sup>	日本	回顾性研究	1997-2009	PVR+HAR	50/211	—	—
Lee, 等 <sup>[32]</sup>	韩国	回顾性研究	2001-2008	PVR	38/264	—	—
Igami, 等 <sup>[33]</sup>	日本	回顾性研究	2001-2008	PVR+HAR	122/176	—	—
Hemming, 等 <sup>[34]</sup>	美国	回顾性研究	1999-2010	PVR	42/53	1 (2.4)	4 (7.5)
de Jong, 等 <sup>[7]</sup>	美国	回顾性研究	1984-2010	PVR	51/173	—	—
Tamoto, 等 <sup>[35]</sup>	日本	回顾性研究	2005-2009	PVR	36/13	1 (2.8)	1 (7.7)
Yu, 等 <sup>[36]</sup>	中国	回顾性研究	1998-2010	PVR+HAR	72/174	—	—
Hoffmann, 等 <sup>[37]</sup>	德国	回顾性研究	2001-2012	PVR	21/39	4 (19.0)	5 (12.8)
Oguro, 等 <sup>[38]</sup>	日本	回顾性研究	2000-2011	PVR+HAR	57/167	—	—

表1 纳入文献的基本信息及质量评分(续)

Table1 Basic information and scores of quality assessment of the included articles (continued)

文献(年份)	并发症[n(%)]		生存[n(%)]						NOS
			1年		3年		5年		
	VR	non-VR	VR	non-VR	VR	non-VR	VR	non-VR	
Emond, 等 <sup>[14]</sup>	—	—	3 (60.0)	3 (50.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	—	—	5
Klempnauer, 等 <sup>[15]</sup>	—	—	25 (73.5)	53 (74.6)	11 (32.4)	31 (43.7)	11 (32.4)	23 (32.4)	6
Madariaga, 等 <sup>[16]</sup>	5 (55.6)	4 (21.1)	—	—	—	—	—	—	5
Neuhaus, 等 <sup>[17]</sup>	—	—	14 (100.0)	20 (83.3)	9 (64.3)	10 (41.7)	9 (64.3)	6 (25.0)	6
Nimura, 等 <sup>[18]</sup>	—	—	22 (51.2)	75 (75.8)	8 (18.6)	37 (37.4)	3 (7.0)	27 (27.3)	6
Gerhards, 等 <sup>[19]</sup>	10 (83.3)	62 (63.3)	—	—	—	—	—	—	7
Muñoz, 等 <sup>[20]</sup>	3 (30.0)	4 (22.2)	6 (60.0)	11 (61.1)	1 (10.0)	5 (27.8)	1 (10.0)	3 (16.7)	7
Ebata, 等 <sup>[21]</sup>	44 (84.6)	85 (78.7)	28 (53.4)	87 (80.6)	12 (23.1)	48 (44.4)	3 (5.8)	20 (18.5)	7
Shimada, 等 <sup>[22]</sup>	—	—	6 (60.0)	11 (68.8)	3 (30.0)	7 (43.8)	2 (20.0)	4 (25.0)	7
Kondo, 等 <sup>[23]</sup>	—	—	8 (57.1)	17 (65.4)	1 (7.1)	4 (15.4)	—	—	6
Dinant, 等 <sup>[24]</sup>	7 (100.0)	18 (60.0)	—	—	—	—	—	—	6
Miyazaki, 等 <sup>[25]</sup>	20 (46.5)	42 (35.6)	—	—	—	—	—	—	7
Baton, 等 <sup>[26]</sup>	—	—	—	—	3 (42.9)	24 (46.2)	1 (14.3)	10 (19.2)	6
韩风, 等 <sup>[27]</sup>	3 (27.2)	8 (22.2)	9 (81.8)	31 (86.1)	3 (27.3)	11 (30.6)	—	—	5
张永杰, 等 <sup>[28]</sup>	11 (36.7)	6 (18.2)	—	—	—	—	—	—	5
Konstadoulakis, 等 <sup>[5]</sup>	—	—	12 (75.0)	25 (75.8)	7 (43.8)	15 (45.5)	5 (31.3)	11 (33.3)	6
周立新, 等 <sup>[29]</sup>	—	—	10 (32.3)	38 (58.5)	5 (16.1)	22 (33.8)	2 (6.5)	10 (15.4)	6
Song, 等 <sup>[30]</sup>	24 (47.1)	82 (39.4)	31 (60.8)	166 (79.8)	16 (31.4)	73 (35.1)	9 (17.6)	56 (26.9)	7
Nagino, 等 <sup>[31]</sup>	—	—	31 (62.0)	157 (74.4)	6 (12.0)	72 (34.1)	2 (4.0)	34 (16.1)	7
Lee, 等 <sup>[32]</sup>	—	—	—	—	—	—	12 (31.6)	109 (41.3)	6
Igami, 等 <sup>[33]</sup>	—	—	78 (63.9)	131 (74.4)	20 (16.4)	59 (33.5)	7 (5.7)	25 (14.2)	6
Hemming, 等 <sup>[34]</sup>	—	—	42 (100)	47 (88.7)	26 (61.9)	32 (60.3)	18 (42.9)	23 (43.4)	6
de Jong, 等 <sup>[7]</sup>	—	—	33 (64.7)	116 (67.1)	20 (39.2)	65 (37.6)	16 (31.4)	35 (20.2)	7
Tamoto, 等 <sup>[35]</sup>	21 (58.3)	10 (76.9)	26 (72.2)	9 (69.2)	12 (33.3)	4 (30.8)	5 (13.9)	0 (0.0)	7
Yu, 等 <sup>[36]</sup>	26 (36.1)	21 (12.1)	31 (43.1)	109 (62.6)	14 (19.4)	44 (25.3)	3 (4.2)	38 (21.8)	7
Hoffmann, 等 <sup>[37]</sup>	21 (100.0)	11 (28.2)	20 (95.2)	31 (79.5)	6 (28.6)	16 (41.0)	4 (17.0)	7 (17.9)	7
Oguro, 等 <sup>[38]</sup>	—	—	—	—	17 (29.8)	96 (57.5)	12 (21.1)	79 (47.3)	6

## 2.2 Meta分析结果

### 2.2.1 安全性指标

2.2.1.1 病死率 共有12篇文献<sup>[15, 17, 19-21, 24-25, 29-30, 34-35, 37]</sup>(1117例患者)研究描述了病死率,联合VR组为:13.7%(43/313),对照组为:6.4%(55/864)。Meta分析结果显示,联合VR组患者的病死率高于对照组的患者,差异有统计学意

义( $OR=2.83$ , 95%  $CI=1.80\sim 4.44$ ,  $P<0.001$ ) (图2)。亚组分析结果显示,在PVR亚组<sup>[17, 20-21, 24-25, 29-30, 34-35, 37]</sup>,联合PVR组的病死率与对照组无统计学差异( $OR=1.71$ , 95%  $CI=0.99\sim 2.96$ ,  $P=0.054$ ) (图3),而在HAR亚组<sup>[25, 29]</sup>,结果与总体分析一致( $OR=12.76$ , 95%  $CI=3.22\sim 50.52$ ,  $P<0.001$ ) (图3)。详细数据信息见表2。

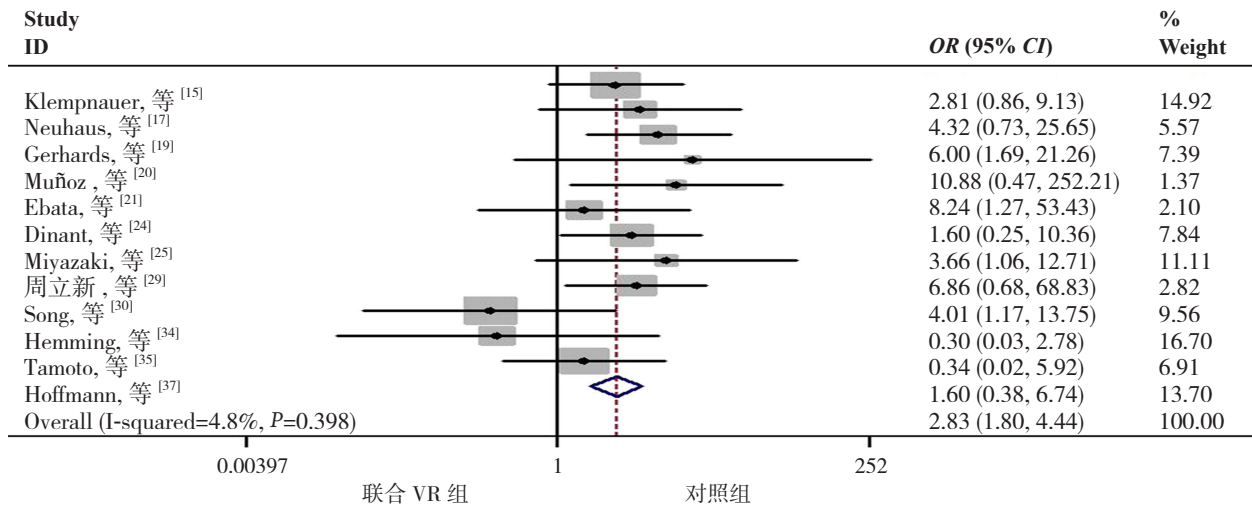


图 2 联合 VR 组与对照组患者病死率比较

Figure 2 Comparison of mortality between VR combination group and control group

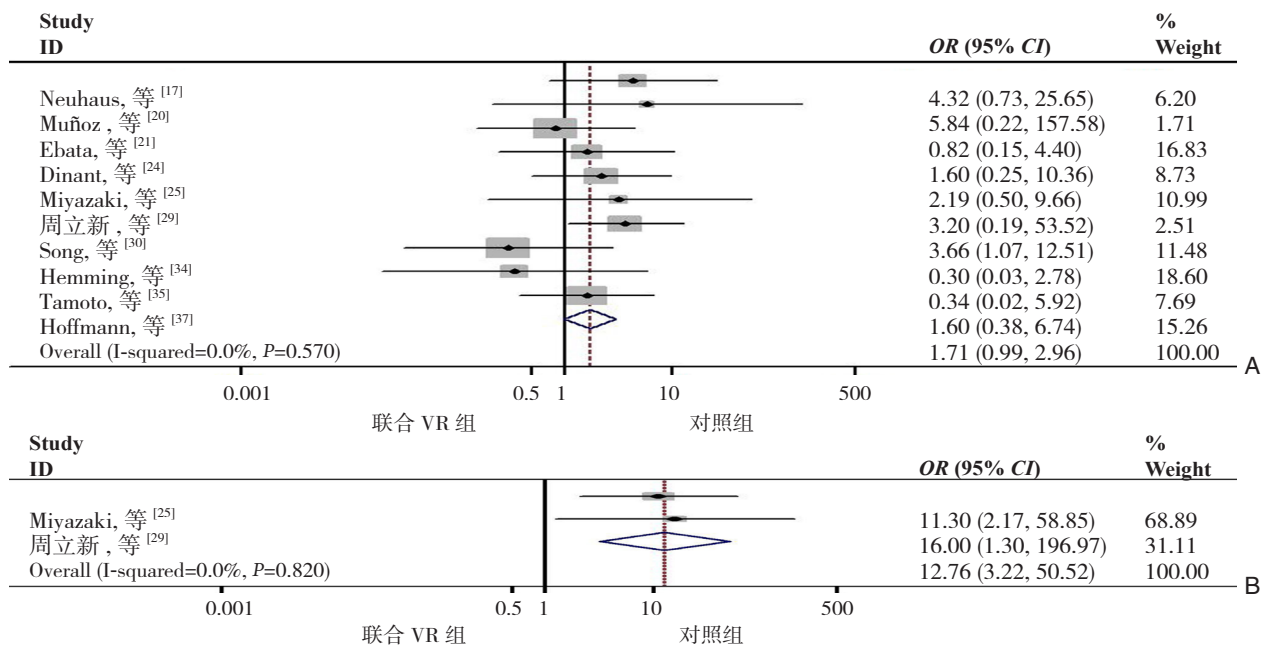


图 3 病死率的亚组分析 A: PVR 亚组; B: HAR 亚组

Figure 3 Meta-analysis of mortality for subgroups A: PVR subgroups; B: HAR subgroups

2.2.1.2 术后并发症 有 12 篇文献<sup>[16, 19-21, 24-25, 27-28, 30, 35-37]</sup>报道术后并发症（主要包括肝功能衰竭、吻合口瘘、胆汁漏、腹腔内出血、肺炎等），共纳入 1 338 例患者，联合 VR 组发生率为：53.6%（195/364），对照组为：36.2%（353/974）。Meta 分析结果显示：联合 VR 组术后并发症发生率明显高于对照组，差异有统计学意义（OR=2.48，95% CI=1.44~4.28，P=0.001）（图 4）。进行亚组分析后，结果未发生改变，PVR 亚组<sup>[20-21, 24-25, 27, 29-30, 35-37]</sup>和 HAR 亚组<sup>[25, 29, 36]</sup>中，研究组术后

并发症的发生率均高于对照组（PVR：OR=1.77，95% CI=1.29~2.43，P<0.001；HAR：OR=6.39，95% CI：3.45~11.82，P<0.001）（图 5）。详细数据信息见表 2。

这其中，分别有 4 篇<sup>[21, 29-30, 35]</sup>、3 篇<sup>[21, 25, 39]</sup>、2 篇<sup>[21, 35]</sup>和 3 篇<sup>[21, 30, 35]</sup>研究具体报道了患者术后肝功能衰竭、术后吻合口瘘、术后胆汁漏和术后腹腔内出血，差异均无统计学意义（均 P>0.05）。具体并发症因纳入研究中数据有限未行亚组分析。

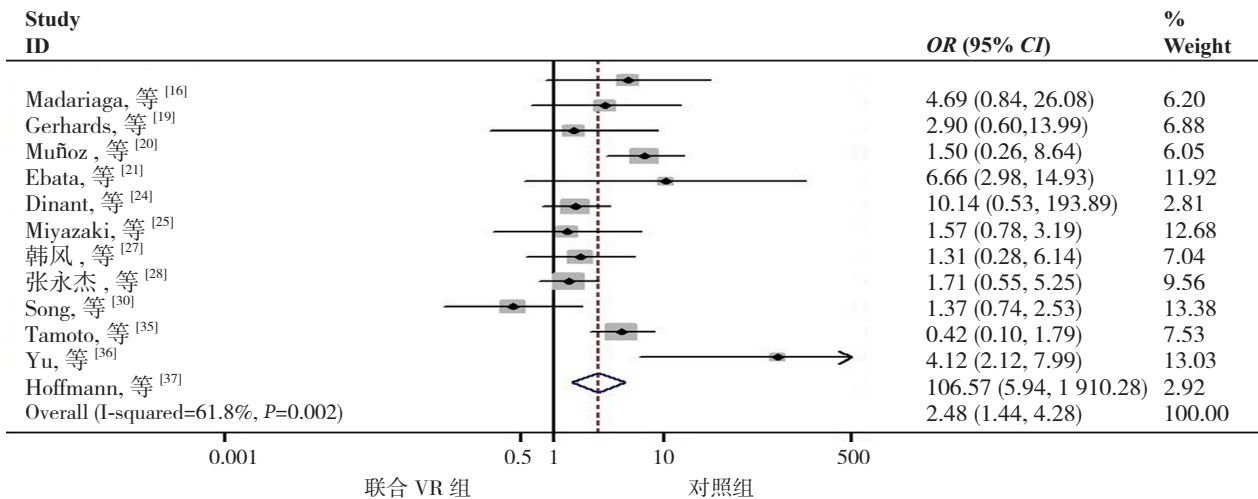


图 4 联合 VR 组与对照组术后并发症比较

Figure 4 Comparison of the incidence of postoperative complications between VR combination group and control group

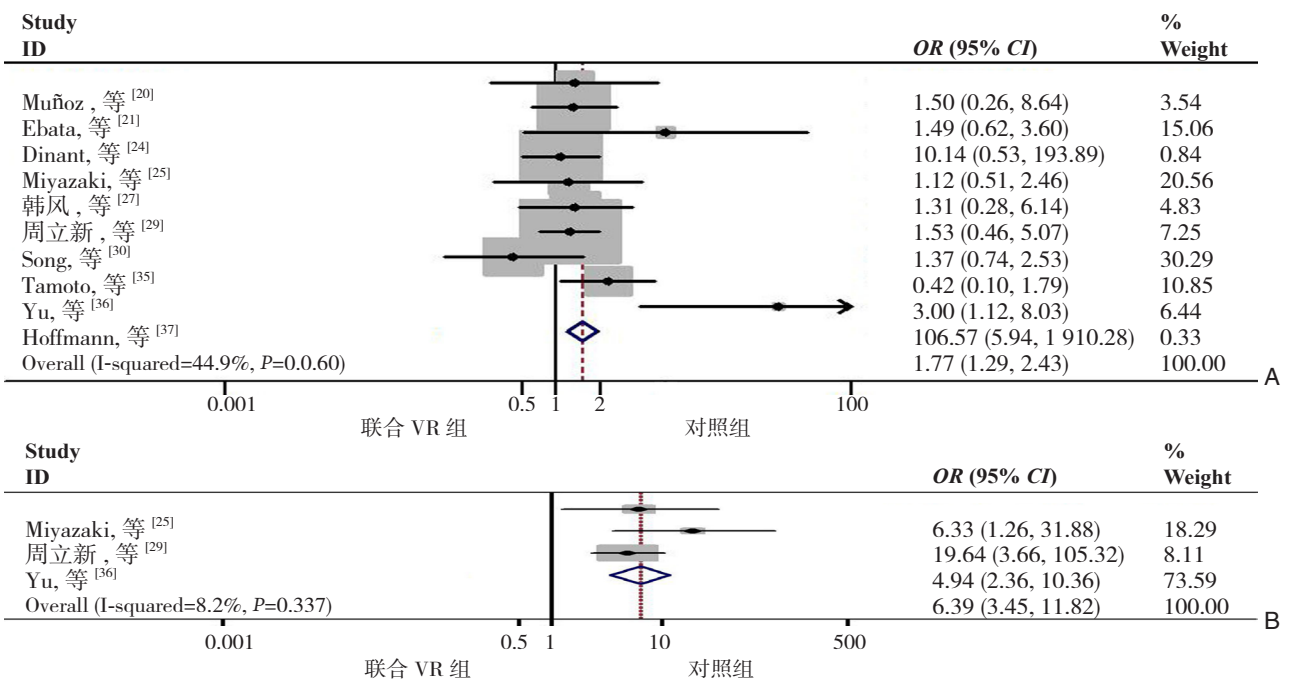


图 5 术后并发症的亚组分析 A: PVR 亚组; B: HAR 亚组

Figure 5 Meta-analysis of the incidence of postoperative complications for subgroups A: PVR subgroups; B: HAR subgroups

2.2.2 有效性指标

2.2.2.1 生存率 分别有 19 篇文献<sup>[5, 7, 14-15, 17-18, 20-23, 27, 29-31, 33-37]</sup> (2 231 例), 21 篇文献<sup>[5, 7, 14-15, 17-18, 20-23, 26-27, 29-31, 33-38]</sup> (2 498 例) 和 19 篇文献<sup>[5, 7, 15, 17-18, 20-22, 26, 29-38]</sup> (2 700 例) 报道了 1 年, 3 年和 5 年生存率, 联合 VR 组为: 63.9% (435/681), 27.1% (201/743) 和 16.6% (125/751), 对照组为: 73.4% (1 137/1 550), 38.5% (676/1 755) 和 26.7% (520/1 949)。Meta 分析结果显示: 在两组的比较中, 联合 VR 组的 1 年, 3 年和

5 年生存率均明显低于对照组 (1 年: OR=0.60, 95% CI=0.49~0.73, P<0.001; 3 年: OR=0.57, 95% CI=0.47~0.69, P<0.001; 5 年: OR=0.61, 95% CI=0.41~0.91, P=0.015) (图 6-8)。当把病例限定为 PVR 亚组时, 各有 13 篇文献分别报道 1 年<sup>[5, 7, 17, 20-21, 27, 29-30, 33-37]</sup>, 3 年<sup>[5, 7, 17, 20-21, 27, 29-30, 33-37]</sup> 和 5 年生存率<sup>[5, 7, 17, 20-21, 29-30, 32-37]</sup>, 结果均未见统计学差异 (1 年: OR=0.87, 95% CI=0.51~1.46, P=0.593; 3 年: OR=0.89, 95% CI=0.57~1.40, P=0.622; 5 年: OR=0.79, 95%

CI=0.60~1.05, P=0.108)。而把病例限定为 HAR 亚组时, 同有 3 篇文献<sup>[29, 33, 36]</sup>均报道 1、3、5 年生存率, 分析结果与总体分析一致 (1 年: OR=0.43, 95% CI= 0.29~0.90, P=0.131; 3 年: OR=0.43, 95% CI= 0.25~0.75, P=0.003; 5 年: OR=0.24, 95% CI= 0.10~0.59, P=0.002) (图 9-11) (表 2)。

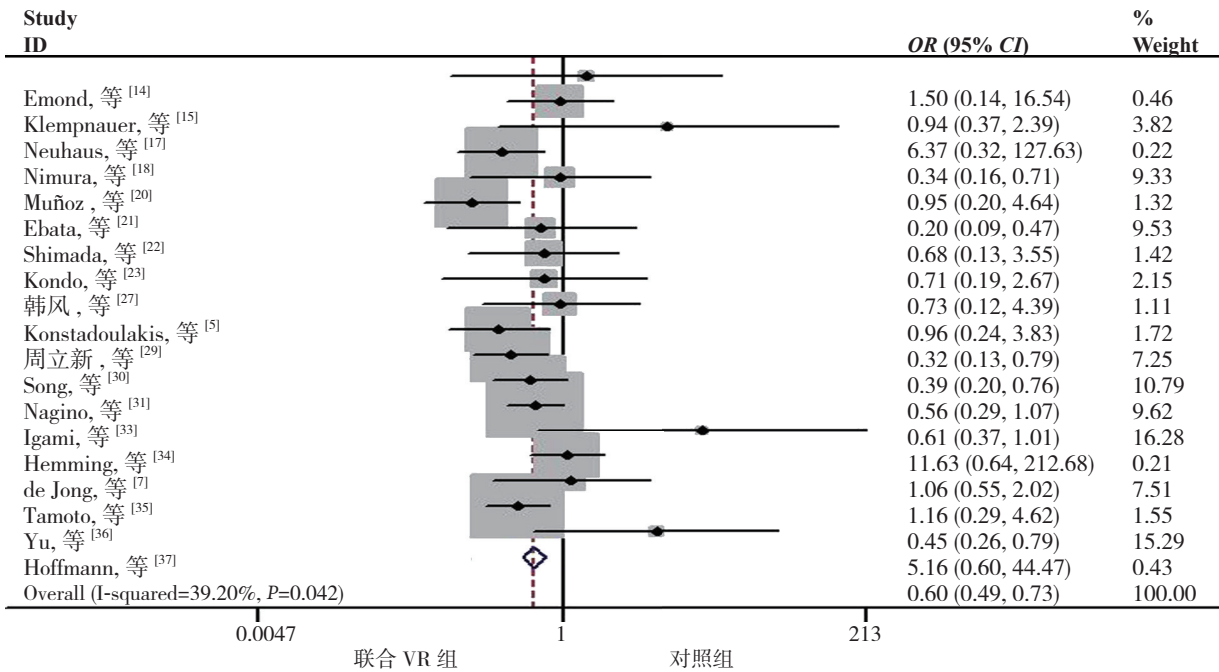


图 6 联合 VR 组与对照组 1 年生存率比较

Figure 6 Comparison of 1-year overall survival between VR combination group and control group

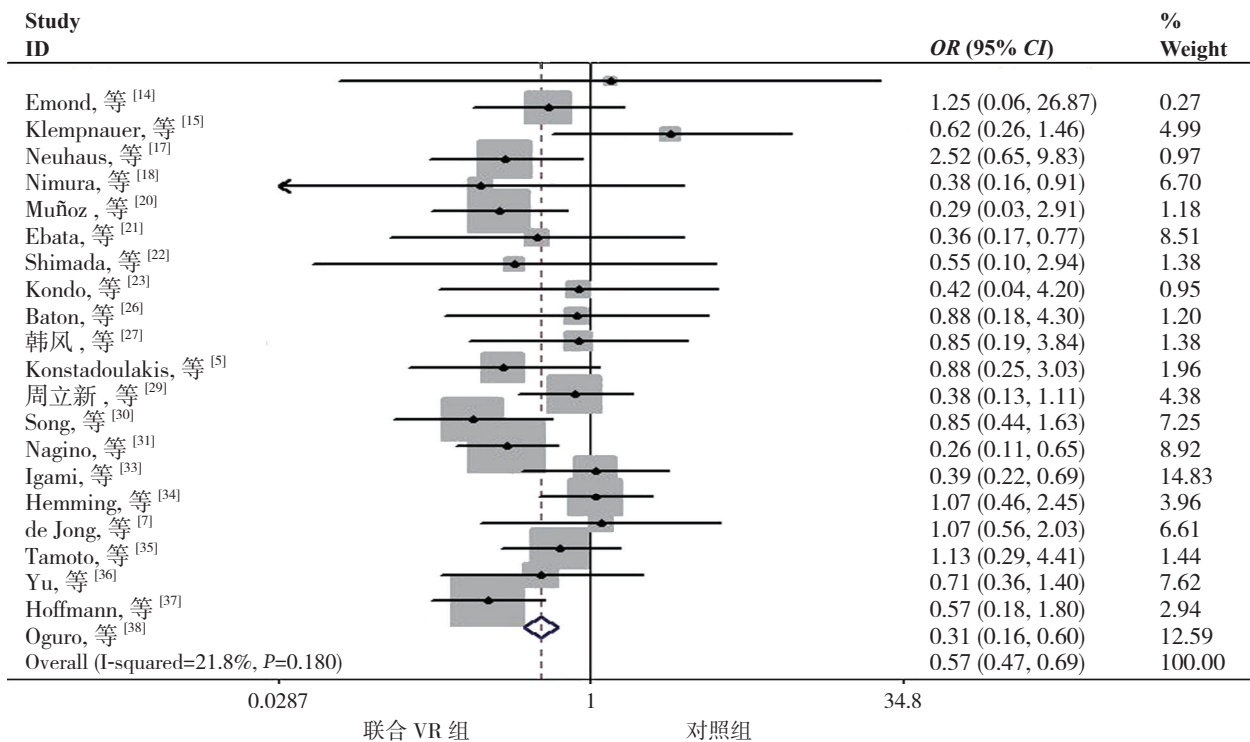


图 7 联合 VR 组与对照组 3 年生存率比较

Figure 7 Comparison of 3-year overall survival between VR combination group and control group

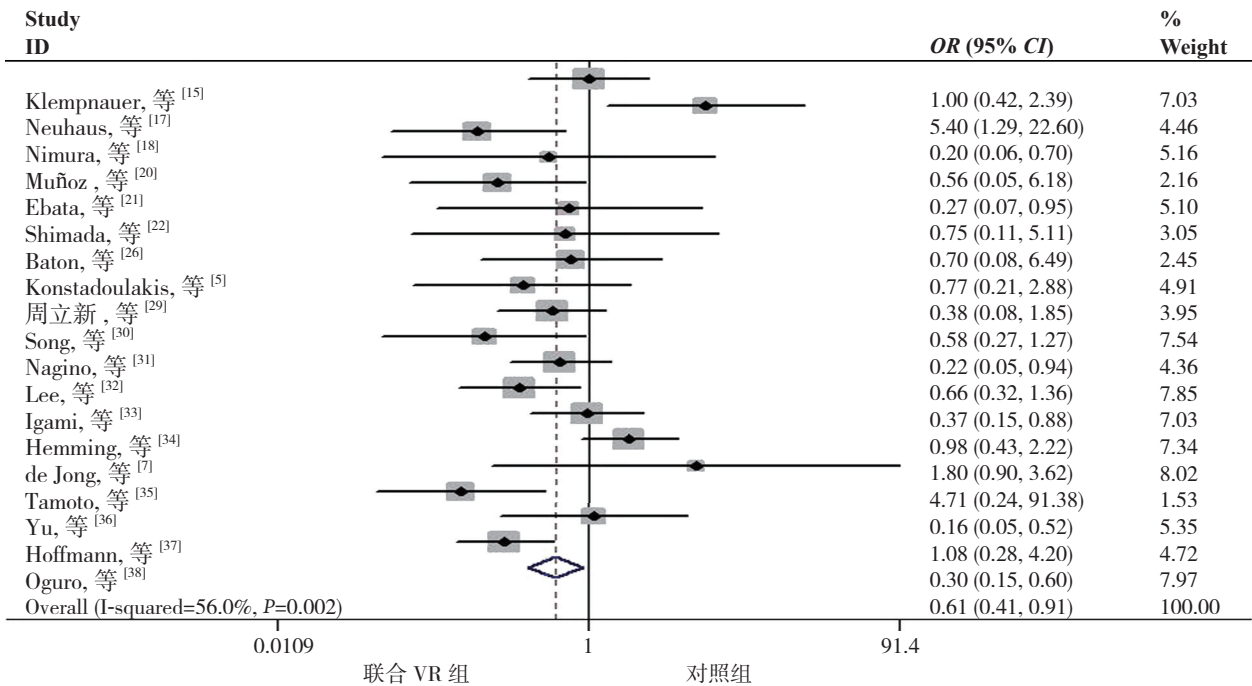


图 8 联合 VR 组与对照组 5 年生存率比较

Figure 8 Comparison of 5-year overall survival between VR combination group and control group

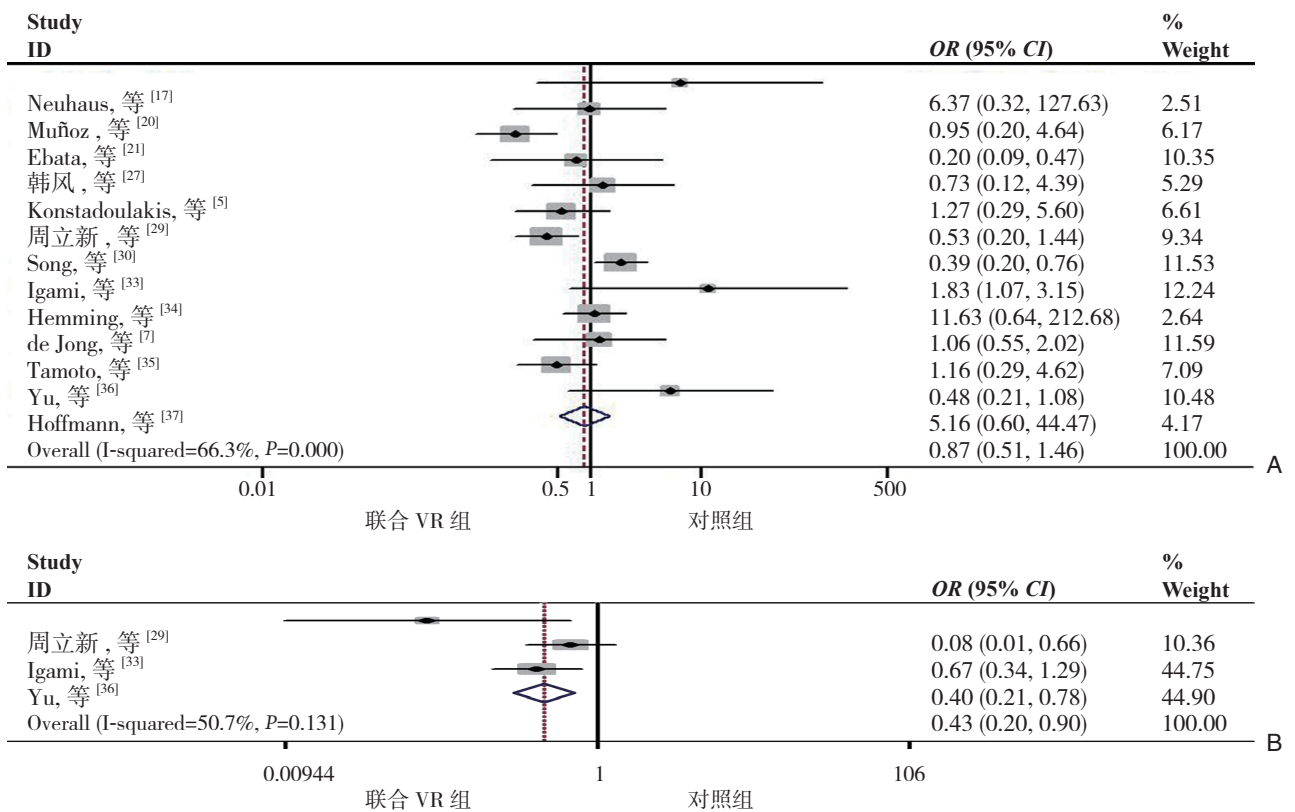


图 9 1 年生存率的亚组分析 A: PVR 亚组; B: HAR 亚组

Figure 9 Meta-analysis of 1-year survival for subgroups A: PVR subgroups; B: HAR subgroups



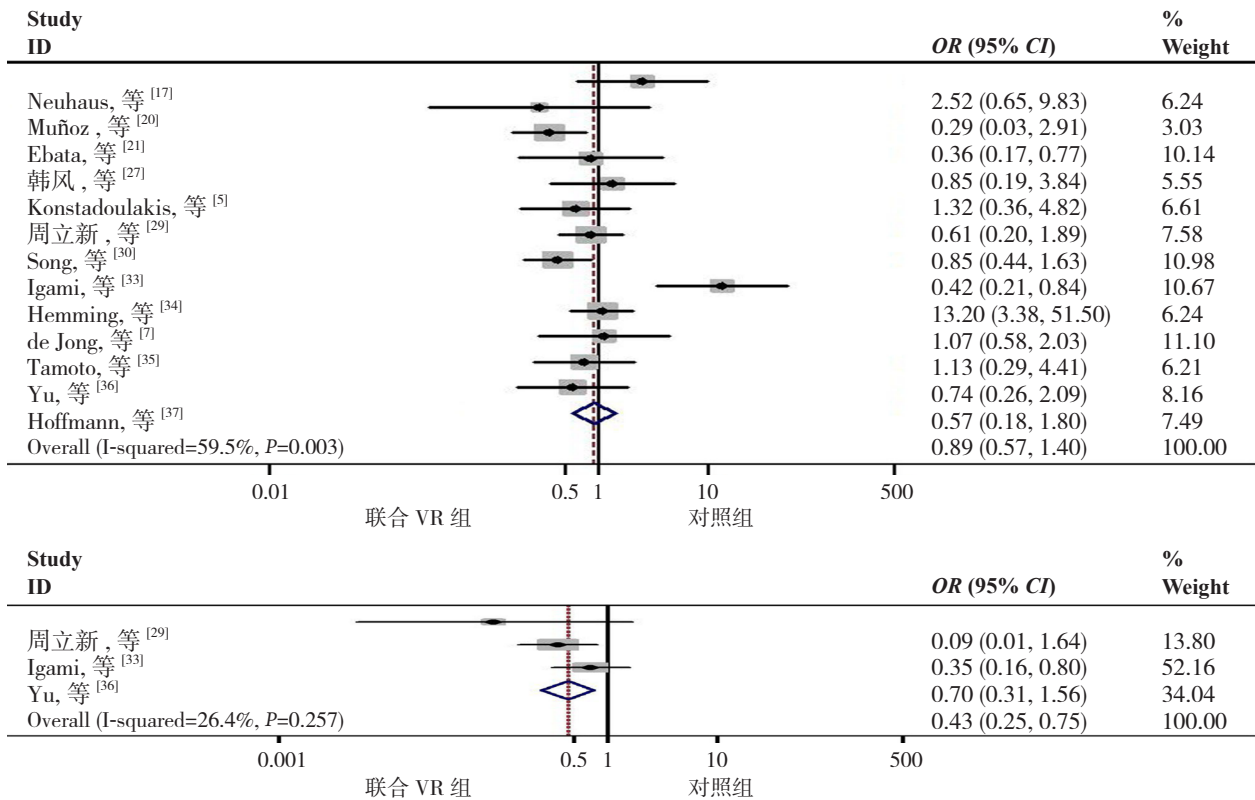


图 10 3 年生存率的亚组分析 A: PVR 亚组; B: HAR 亚组

Figure 10 Meta-analysis of 3-year survival for subgroups A: PVR subgroups; B: HAR subgroups

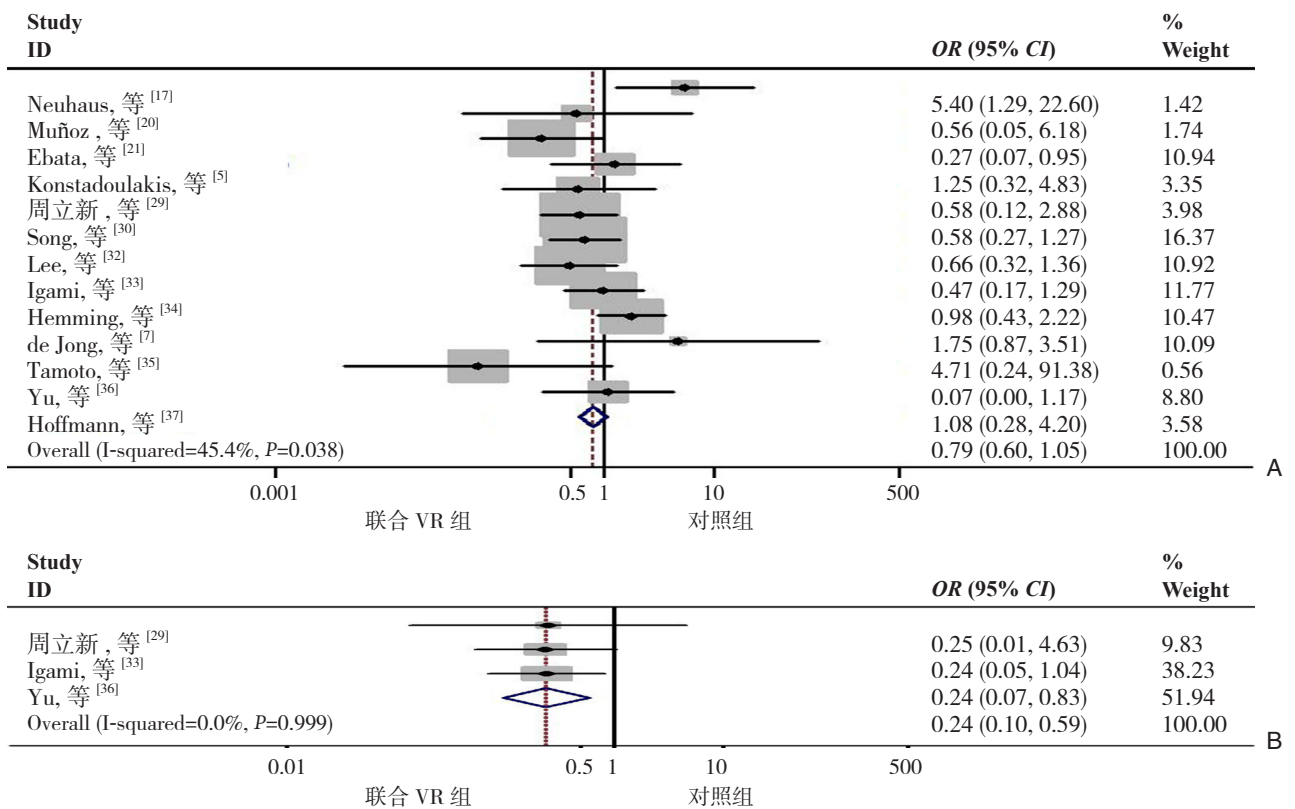


图 11 5 年生存率的亚组分析 A: PVR 亚组; B: HAR 亚组

Figure 11 Meta-analysis of 5-year survival for subgroups A: PVR subgroups; B: HAR subgroups

表 2 联合 VR 治疗肝门部胆管癌效果的总体及亚组分析结果

Table 2 Results of combined VR in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma from overall group and subgroups

组别	纳入文献	病例数 (n)		效应模型	OR	95% CI	P	异质性	
		联合	对照组					I <sup>2</sup> (%)	P
病死率									
VR	12 [15,17,19-21,24-25,29-30,34-35,37]	313	864	固定模型	2.83	1.80~4.44	0.000	4.8	0.398
PVR 亚组	10 [17,20-21,24-25,29-30,34-35,37]	297	695	固定模型	1.71	0.99~2.96	0.054	0.0	0.570
HAR 亚组	2 [25,29]	19	183	固定模型	12.76	3.22~50.52	0.000	0.0	0.820
术后并发症									
VR	12 [16,19-21,24-25,27-28,30,35-37]	364	974	随机模型	2.48	1.44~4.28	0.001	61.8	0.002
PVR 亚组	10 [20-21,24-25,27,29-30,35-37]	268	818	固定模型	1.77	1.29~2.43	0.000	44.9	0.060
HAR 亚组	3 [25-29,36]	66	357	固定模型	6.39	3.45~11.82	0.000	8.2	0.337
1 年生存率									
VR	19 [5,7,14-15,17-18,20-23,27,29-31,33-37]	681	1 550	固定模型	0.60	0.49~0.73	0.000	39.2	0.042
PVR 亚组	13 [5,7,17,20-21,27,29-30,33-37]	414	1 223	随机模型	0.87	0.51~1.46	0.593	66.3	0.000
HAR 亚组	3 [29,33,36]	110	415	随机模型	0.43	0.20~0.90	0.025	50.7	0.131
3 年生存率									
VR	21 [5,7,14-15,17-18,20-23,26-27,29-31,33-38]	743	1 755	固定模型	0.57	0.47~0.69	0.000	21.8	0.180
PVR 亚组	13 [5,7,17,20-21,27,29-30,33-37]	411	1 081	随机模型	0.89	0.57~1.40	0.622	59.5	0.003
HAR 亚组	3 [29,33,36]	110	415	固定模型	0.43	0.25~0.75	0.003	26.4	0.257
5 年生存率									
VR	19 [5,7,15,17-18,20-22,26,29-38]	751	1 949	随机模型	0.61	0.41~0.91	0.015	56.0	0.002
PVR 亚组	13 [5,7,20-21,29-30,32-37]	438	1 336	固定模型	0.79	0.60~1.05	0.108	45.4	0.038
HAR 亚组	3 [29,33,36]	110	415	固定模型	0.24	0.10~0.59	0.002	0.0	0.999

2.3 发表偏倚和敏感性分析

通过漏斗图分析发表偏倚、病死率、术后并发症及生存率的漏斗图显示散点均集中分布在直线两侧，总体上分布比较均匀，提示各组研究的发表偏倚均不明显（图 12）。敏感性分析首先采

用两种效应模型互相替换的方法进行，结果示替换分析后得出的结论一致。其次，经敏感性分析剔除 4 个较低分研究后发现分析结果也一致，说明该研究稳定性较好。

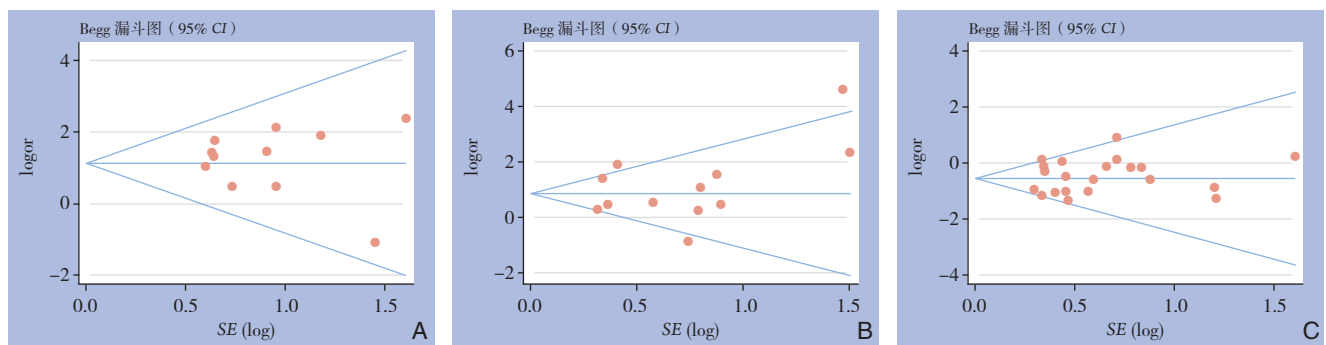


图 12 发表偏倚漏斗图分析 A: 病死率; B: 术后并发症; C: 生存率

Figure 12 Funnel plots evaluating publication bias A: Mortality; B: Incidence of postoperative complications; C: Survival rate

3 讨论

对外科医生来讲，HCCA 的治疗一直是一个艰难的挑战。迄今为止，放疗和化疗的效果仍不理想，手术根治性切除是唯一的治愈方式。然而，HCCA 被发现时往往处于晚期伴有血管受累<sup>[4-5]</sup>，此时手术联合 VR 是唯一可以实现 R<sub>0</sub> 切除的方法，

在理论上它可以为患者提供更好的长期生存<sup>[6-9]</sup>。作为 R<sub>0</sub> 根治术的一个重要外科手术，血管切除重建技术已相对成熟<sup>[39]</sup>，但多个关于联合 VR 治疗 HCCA 报道的疗效结果却并不一致。本研究收集了 27 篇文献<sup>[5, 7, 14-38]</sup>进行汇总分析，结果显示 HCCA 患者行手术联合 VR 治疗比未联合 VR 治疗的安全性（术后并发症和病死率）显著降低，其有效性

(生存率)也不佳。这表明,目前行联合受累血管切除在HCCA患者的手术治疗中是存在较大风险的。然而,亚组分析却有不同发现。

PVR亚组显示,联合PVR治疗与未联合PVR治疗的患者相比,并没有在1、3、5年生存率方面发现明显差异,病死率也无统计学意义,唯一的隐忧仅存在于联合PVR患者术后并发症的增加。这可能由于联合门静脉切除和重建致使手术时间,特别是术中肝血流阻断时间延长所致<sup>[40]</sup>。但考虑到选择行联合PVR的患者处于门静脉受累的晚期阶段( $T_3$ ,  $T_4$ )者居多,甚至合并淋巴结转移<sup>[19, 21]</sup>。即便如此,联合PVR与未联合PVR患者之间的治疗有效性和病死率却没有显著差异,并且整体分析中发现两组间术后肝功能衰竭,术后胆汁漏等重要单一并发症也未见显著差异,故联合PVR治疗总的风险与疗效间的价值比是可接受的。且近年来因更先进的解剖和麻醉技术的开发,联合PVR治疗的安全性也在逐渐增加<sup>[41-42]</sup>,未来完全有可能通过技术革新与发展来降低并发症隐忧。当前,为最大限度提高HCCA预后,应在门静脉受累时行联合PVR彻底切除肿瘤病灶以达到 $R_0$ 级切除,同时在围手术期进行有效和全面的治疗与护理,争取进一步降低其相关并发症。

HAR亚组与整体的分析结果一致,HCCA患者联合HAR治疗比未联合HAR治疗的有效性和安全性均显示明显降低。由此可见,相比于PVR亚组显示的两组间疗效相似,手术联合HAR却是一种危险的治疗方式。总体分析中发现联合VR治疗效果的显著劣势可能正是归因于联合切除其中肝动脉后血供不足导致的。因为正常的肝功能取决于肝动脉充足的血液供应,而肝动脉切除将显著降低预留侧肝脏的血液供应,肝功能异常的风险将显著增加<sup>[43]</sup>。

目前的研究也存在一定的局限性。首先,由于我们的纳入文献都是回顾性研究,在两组别中的样本其基准并不完全一致,可能存在一些选择偏倚,导致证据水平有所下降。其次,在HAR亚组及单个并发症的结果分析中纳入文献数量较少可能影响结果的稳定性。

综上所述,当被侵犯血管仅限于门静脉时,行手术联合PVR以达到 $R_0$ 切除是应该考虑的联合VR治疗。然而,一旦有肝动脉受累则联合VR治疗不予推荐,因为联合HAR的有效性和安全性均不理想。今后仍需要更严格设计的多中心、多样本

对照研究来做进一步分析。

#### 参考文献

- [1] Molina V, Sampson J, Ferrer J, et al. Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations[J]. *Cir Esp*, 2015, 93(9):552-560.
- [2] Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, 等.肝门部胆管癌的诊断、治疗选择与处理策略[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(8):1011-1023.  
Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(8):1011-1023.
- [3] Ercolani G, Zanello M, Grazi GL, et al. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(3):329-337.
- [4] Uchiyama K, Nakai T, Tani M, et al. Indications for extended hepatectomy in the management of stage IV hilar cholangiocarcinoma[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(9):1012-1016.
- [5] Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience[J]. *Am J Surg*, 2008, 196(2):160-169.
- [6] Titapun A, Pughkhem A, Luvira V, et al. Outcome of curative resection for perihilar cholangiocarcinoma in Northeast Thailand[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7(12):503-512.
- [7] de Jong MC, Marques H, Clary BM, 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):4737-4747.
- [8] Vladov N, Lukanova T, Takorov I, et al. Single centre experience with surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2013, 108(3):299-303.
- [9] Dumitrascu T, Chirita D, Ionescu M, et al. Resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of prognostic factors and the impact of systemic inflammation on long-term outcome[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(5):913-924.
- [10] 王永华, 曹文星. 肝门部胆管癌的手术治疗: 附41例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(6):591-594.  
Wang YH, Cao WX. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a report of 41 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2008, 17(6):591-594.
- [11] Gomez D, Patel PB, Lacasia-Purroy C, et al. Impact of specialized multi-disciplinary approach and an integrated pathway on outcomes in hilar cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(1):77-84.
- [12] de Santibañes E, Ardiles V, Alvarez FA, et al. Hepatic artery

- reconstruction first for the treatment of hilar cholangiocarcinoma bismuth type IIIB with contralateral arterial invasion: a novel technical strategy[J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(1):67-70.
- [13] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299.
- Zeng XT, Liu H, Chen X, et al. Series 4 of Meta-analysis: quality assessment tools for observational studies[J]. *Chinese Journal of Evidence-based Cardiovascular Medicine*, 2012, 4(4):297-299.
- [14] Emond JC, Mayes JT, Rouch DA, et al. Experience with radical resection in the management of proximal bile duct cancer[J]. *HPB Surg*, 1989, 1(4):297-305.
- [15] Klemptner J, Ridder GJ, von Wasielewski R, et al. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(3):947-954.
- [16] Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, et al. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases[J]. *Ann Surg*, 1998, 227(1):70-79.
- [17] Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 1999, 230(6):808-818.
- [18] Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2000, 7(2):155-162.
- [19] Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, et al. Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma--a single center experience[J]. *Surgery*, 2000, 127(4):395-404.
- [20] Muñoz L, Roayaie S, Maman D, et al. Hilar cholangiocarcinoma involving the portal vein bifurcation: long-term results after resection[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(2):237-241.
- [21] Ebata T, Nagino M, Kamiya J, et al. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(5):720-727.
- [22] Shimada H, Endo I, Sugita M, et al. Hepatic resection combined with portal vein or hepatic artery reconstruction for advanced carcinoma of the hilar bile duct and gallbladder[J]. *World J Surg*, 2003, 27(10):1137-1142.
- [23] Kondo S, Hirano S, Ambo Y, et al. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(1):95-101.
- [24] Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, et al. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(6):872-880.
- [25] Miyazaki M, Kato A, Ito H, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not?[J]. *Surgery*, 2007, 141(5):581-588.
- [26] Baton O, Azoulay D, Adam DV, et al. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(2):250-260.
- [27] 韩风, 周进学, 张玲, 等. 肝叶切除联合门静脉切除和重建在肝门部胆管癌根治术中的应用[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(11):763-765.
- Han F, Zhou JX, Zhang L, et al. Hepatectomy with portal vein resection and reconstruction in the treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2007, 45(11):763-765.
- [28] 张永杰, 俞文隆, 杨珏, 等. 肝门部胆管癌外科治疗的选择与疗效[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2008, 14(9):596-600.
- Zhang WJ, YU WL, Yang J, et al. Selection and efficacy of surgical management for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2008, 14(9):596-600.
- [29] 周立新, 徐志远, 郭剑民, 等. 血管切除及重建治疗肝门部胆管癌[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(4):310-313.
- Zhou LX, Xu ZY, Guo JM, et al. The role of vascular resection and reconstruction in the treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2008, 30(4):310-313.
- [30] Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Does portal vein resection with hepatectomy improve survival in locally advanced hilar cholangiocarcinoma?[J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(93):935-942.
- [31] Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(1):115-123.
- [32] Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4):476-489.
- [33] Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4):449-454.
- [34] Hemming AW, Mekeel K, Khanna A, et al. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(4):604-613.
- [35] Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(1):56-61.
- [36] Yu W, Shao M, Gu Z, et al. Effect evaluation of vascular resection for patients with hilar cholangiocarcinoma: original data and meta-analysis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(130):307-313.
- [37] Hoffmann K, Luible S, Goeppert B, et al. Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar

- cholangiocarcinoma[J]. *Surgery*, 2015, 158(5):1252-1260.
- [38] Oguro S, Esaki M, Kishi Y, et al. Optimal indications for additional resection of the invasive cancer-positive proximal bile duct margin in cases of advanced perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(6):1915-1924.
- [39] 舒畅, 周耀东, 吕新生, 等. 肿瘤侵犯大血管的外科治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(7):523-526.
- Shu C, Zhou YD, Lu XS, et al. Surgical treatment of major vessels invaded by tumor[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2004, 13(7):523-526.
- [40] Glebova NO, Hicks CW, Piazza KM, et al. Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(2):424-433.
- [41] Fasulo F, Giori A, Fissi S, et al. Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) in liver resection[J]. *Int Surg*, 1992, 77(1):64-66.
- [42] Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, et al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(6):1102-1110.
- [43] Chen YW, Li CH, Zhang AQ, et al. Preserving hepatic artery flow during portal triad blood inflow occlusion reduces liver ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Surg Res*, 2012, 174(1):150-156.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 郁晓峰, 龚先锋, 张洋, 等. 联合血管切除在手术治疗肝门部胆管癌中作用的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):162-174. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.002

**Cite this article as:** Yu XF, Gong XF, Zhang Y, et al. Combined vascular resection in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a Meta-analysis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(2):162-174. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.002

## 本刊 2016 年各期重点内容安排

本刊 2016 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏外科消融、微创手术

第 2 期 胆管细胞癌基础与临床

第 3 期 胰腺手术的规范化与个体化方案

第 4 期 胃肠道微创手术及新技术

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤基础与临床研究

第 6 期 主动脉瘤与主动脉夹层的外科处理

第 7 期 肝细胞癌基础与临床研究

第 8 期 胆道外科疾病的微创治疗

第 9 期 胰腺肿瘤的基础与临床研究

第 10 期 消化道肿瘤及胃肠外科疾病

第 11 期 乳腺、甲状腺及内分泌外科

第 12 期 血管外科疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部