



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.003
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(8):1006-1016.

· 专题研究 ·

不同部位胆管癌患者术后生存的影响因素分析

谢伟选¹, 柏杨¹, 方征¹, 朱庆洲², 罗昆仑^{1,2}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 肝胆外科, 江苏 无锡 214044; 2. 安徽医科大学无锡临床学院 肝胆外科, 江苏 无锡 214044)

摘要

背景与目的: 目前, 胆管癌 (CCA) 的首选治疗仍为外科手术, 但术后复发率较高, 患者生存率低。对 CCA 患者术后生存影响因素的分析将有助于优化手术策略, 从而一定程度上改善患者预后。因此, 本研究探讨不同部位 CCA 患者术后生存的影响因素, 为临床提供参考。

方法: 回顾性分析 2011 年 1 月—2020 年 3 月 133 例行手术治疗的 CCA 患者临床病理资料, 其中, 肝内胆管癌 (iCCA) 58 例, 肝门胆管癌 (hCCA) 30 例, 远端胆管癌 (dCCA) 45 例, 分析临床病理特征与患者生存的关系与预后影响因素。

结果: iCCA 患者术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 41.38%、22.41%、8.62%、3.45%, 单因素分析显示, iCCA 患者的术后生存与合并胆道结石、术前血清白蛋白 (ALB) 水平、凝血酶时间、CEA、CA125、CA19-9、Child-Pugh 分级、肿块最大直径、是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度有关 (均 $P < 0.05$); 多因素分析显示, 术前 ALB 水平、凝血酶时间、CA19-9、Child-Pugh 分级、肿块最大直径及是否 R₀ 切除是 iCCA 患者术后生存的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。hCCA 患者术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 43.33%、20.0%、6.67%、3.33%, 单因素分析显示, hCCA 患者的术后生存与术前 CEA 水平、是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、肿块最大直径、是否侵犯门静脉有关 (均 $P < 0.05$); 多因素分析显示, 是否行 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、是否侵犯门静脉及肿块最大直径是 hCCA 患者术后生存的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。dCCA 患者术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 62.22%、31.11%、17.78%、14.29%, 单因素分析显示, dCCA 患者的术后生存与淋巴结转移情况、肿瘤分化程度有关 (均 $P < 0.05$)。多因素分析显示, 淋巴结转移情况、肿瘤分化程度及是否 R₀ 切除是 dCCA 患者术后生存的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。dCCA 患者术后生存时间优于 iCCA 和 hCCA 患者, 但差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

结论: 不同部位 CCA 有大致共同的预后影响因素, 通过评估这些因素有助于预测 CCA 预后, 完善对 CCA 患者的分层标准, 优化术前和术后治疗方案, 延长患者生存时间。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 胆管, 肝外; 危险因素; 预后

中图分类号: R735.8

基金项目: 安徽医科大学校科研基金资助项目 (2021xkj120)。

收稿日期: 2022-02-15; **修订日期:** 2022-07-12。

作者简介: 谢伟选, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院住院医师, 主要从事普通外科肝胆方面的研究。

通信作者: 罗昆仑, Email: lk1197041@163.com

Analysis of factors affecting postoperative survival of patients with cholangiocarcinoma in different histological sites

XIE Weixuan¹, BAI Yang¹, FANG Zheng¹, ZHU Qingzhou², LUO Kunlun^{1,2}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the 904th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Clinical School of Anhui Medical University, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract

Background and Aims: At present, surgical resection is still the preferred treatment choice for cholangiocarcinoma (CCA), but the postoperative recurrence rate is high and the survival rate of patients is low. The determination of influencing factors for postoperative survival of CCA patients may be helpful for optimizing surgical planning, and thereby, to a certain extent improving the prognosis of the patients. Therefore, this study was conducted to investigate the factors influencing the postoperative survival of patients with CCA arising from different histological sites, so as to provide reference for clinical treatment.

Methods: The clinicopathologic data of 133 patients with CCA undergoing surgical treatment from January 2011 to March 2020 were retrospectively analyzed. There were 58 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA), 30 patients with hilar cholangiocarcinoma (hCCA), and 45 patients with distal cholangiocarcinoma (dCCA). The relations of the clinicopathologic characteristics with the postoperative survival of patients were analyzed and the prognostic factors were determined.

Results: For iCCA patients, the 1-, 2-, 3- and 5-year survival rates were 41.38%, 22.41%, 8.62% and 3.45%, respectively. Univariate analysis showed that the concomitant bile duct stones, preoperative serum albumin (ALB) level, thrombin time, levels of CEA, CA125 and CA19-9, Child-Pugh grade, the maximum diameter of the mass, whether or not R₀ resection was achieved, lymph node metastasis and the histological grade were associated with the postoperative survival of iCCA patients (all $P < 0.05$); multivariate analysis showed that the preoperative ALB level, thrombin time, CA19-9, Child-Pugh grade, maximum diameter of tumor and whether or not R₀ resection was achieved were independent influencing factors for the postoperative survival of iCCA patients (all $P < 0.05$). For patients with hCCA, the 1-, 2-, 3- and 5-year survival rates were 43.33%, 20.0%, 6.67% and 3.33%, respectively. Univariate analysis showed that the preoperative CEA level, whether or not R₀ resection was achieved, presence of lymph node metastasis, degree of differentiation of the tumor, the maximum diameter of the mass and presence of the portal vein invasion were related to the postoperative survival of hCCA patients (all $P < 0.05$); multivariate analysis showed that whether or not R₀ resection was achieved, presence of lymph node metastasis, histological grade, portal vein invasion and maximum diameter of tumor were independent influencing factors for the postoperative survival of hCCA patients (all $P < 0.05$). For patients with dCCA, the 1-, 2-, 3- and 5-year survival rates were 62.22%, 31.11%, 17.78% and 14.29%, respectively. Univariate analysis showed that the lymph node metastasis and histological grade were associated with the postoperative survival of dCCA patients (all $P < 0.05$), multivariate analysis showed that the lymph node metastasis, histological grade and whether or not R₀ resection was achieved were independent influencing factors for the postoperative survival of dCCA patients (all $P < 0.05$).

Conclusion: There are generally common prognostic factors for CCA arising from different histological sites. Evaluation of these factors may helpful for estimating the prognosis of CCA, improving the stratification standard of CCA patients, optimizing the preoperative and postoperative treatment of CCA patients, and lengthening the survival time.

Key words Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Bile Ducts, Extrahepatic; Risk Factors; Prognosis

CLC number: R735.8

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 是肝胆系统第二大肿瘤, 约占胃肠肿瘤的3%^[1]。该疾病起病较为隐匿、多无明显症状, 早期诊断率较低, 多数患者因无痛性黄疸、皮肤瘙痒及消瘦就诊时已为晚期, 预后较差^[2]。CCA起源于胆系上皮, 根据其解剖和细胞来源可分为两大类: 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) 和肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA)^[3-4]。后者可进一步区分为肝门部胆管癌 (hilar cholangiocarcinoma, hCCA) 和远端胆管癌 (distal cholangiocarcinoma, dCCA)。iCCA和hCCA之间的解剖边界由二级胆管形成的, 而胆囊管汇入胆总管处则是hCCA和dCCA之间的解剖界限^[5]。hCCA约占60%, dCCA占30%, iCCA占6%~10%^[3]。虽然CCA通常被认为是高度恶性和不良预后, 但由于早期诊断和治疗方法的改进, 在过去几年里, 患者生存率已经有所提高。有文献^[6-8]报道iCCA、hCCA和dCCA根治术后5年生存率分别为17%~48%、22%~60%和27%~62%。为探讨不同部位来源CCA预后的影响因素, 本研究选取iCCA、hCCA和dCCA患者进行随访, 对影响CCA预后相关因素进行分析, 并探讨各因素之间的关联, 旨在为CCA手术预后评价提供参考, 并为CCA术前和术后治疗策略的选择提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源

回顾性分析2011年1月—2020年3月在中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院肝胆外科经影像学诊断为CCA且接受手术治疗, 术后病理确诊为CCA的133例患者病例资料。纳入标准: (1) 患者术前接受CT、MRI或磁共振胰胆管成像(MRCP)检查, 行手术治疗且有CCA病理诊断依据; (2) 患者一般资料及随访信息齐全的病例。排除标准: (1) 外院手术或不适合手术患者, 以及未取得病理标本的CCA; (2) 排除胆囊癌、混合型CCA及无法明确来源的壶腹部癌和胰头癌; (3) 随访中发生非肿瘤相关死亡; (4) 排除术前信息不全

或者随访资料不全的病例。所有患者术前均签署手术知情同意书。

1.2 手术方法

所有手术均由技术成熟的同一手术团队完成, iCCA手术方式主要为部分肝叶切除, 对单发病灶、无镜下血管侵犯地进行淋巴结清扫。hCCA手术方式均为胆管联合肝叶切除+区域淋巴结清扫, 部分患者进行了血管切除重建。dCCA手术方式为单纯胆管中段癌切除术+胰十二指肠切除术+胆肠吻合术+区域淋巴结清扫, 具体的治疗方案依据肿瘤的侵犯情况及患者一般情况决定。

1.3 观察指标

收集患者的基本信息、实验室检查、治疗过程、手术记录、病理报告等可能对预后产生影响的因素, 主要包括性别、年龄、合并基础疾病情况、既往胆道手术史、术前血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、凝血酶时间、肿瘤指标水平(包括CA19-9、CEA、CA125等)、术前Child-Pugh分级、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、淋巴转移情况、门静脉侵犯情况及手术方式等因素。

1.4 随访

随访通过电话随访及门诊随访的方式进行, 随访截止日期为2022年3月10日, 最短随访时间3个月, 最长随访时间60个月, 平均随访时间18个月, 主要随访内容是患者术后存活时间以及具体死亡原因, 生存时间为患者手术日期到随访截止时间或死亡时间, 以月为单位计算。由于各种原因导致与患者及家属失去联系则定义为失访。

1.5 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行数据处理, 对患者年龄、性别、合并基础疾病、胆管结石、胆道既往手术史、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、肿瘤直径大小、是否R₀切除, 是否侵犯门静脉, 术前TBIL水平、术前肿瘤指标水平(包括CA19-9、CEA、CA125等)、术前Child-Pugh分级、手术方式等进行分析, 采用Kaplan-Meier法评估生存时间, 采用对数秩检验(Log-rank)进行组间生存比较。用多变量比例风险回归模型(Cox模型)进行对单因素分析中具有统计学意义的变量多因素分析。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究回顾性分析 172 例 CCA 且接受手术患者,其中 iCCA 患者 81 例, hCCA 患者 36 例, dCCA 患者 55 例,排除围手术期因术后并发症死亡 21 例,失访 18 例,最终纳入 133 例,其中男 71 例,女 62 例;年龄 39~89 岁,平均年龄 60.88 岁。包括 iCCA 患者 58 例, hCCA 患者 30 例, dCCA 患者 45 例。3 组不同部位 CCA 患者的基本临床病理资料见表 1。

2.2 影响 iCCA 患者生存的因素分析

iCCA 患者术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 41.38%、22.41%、8.62%、3.45%。单因素分析显示, iCCA 术后预后情况与患者合并胆道结石、术前 ALB 水平、凝血酶时间、CEA、CA125、CA19-9、Child-Pugh 分级、肿块最大直径、是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度有关(均 $P < 0.05$),而与年龄、性别、合并高血压、糖尿病、肝炎、

肝硬化、既往胆道手术史、术前 TBIL 水平等因素无关(均 $P > 0.05$) (表 2)。多因素分析显示,术前 ALB 水平、凝血酶时间、术前 CA19-9 水平、术前 Child-Pugh 分级、肿块最大直径以及是否行 R₀ 切除是 iCCA 术后预后的独立影响因素(均 $P < 0.05$) (表 3)。

2.3 影响 hCCA 患者生存的因素分析

hCCA 患者术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 43.33%、20.0%、6.67%、3.33%。单因素分析显示, hCCA 患者术后预后情况与患者术前 CEA 水平、是否 R₀ 切除、肿块最大直径、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、是否侵犯门静脉有关(均 $P < 0.05$),而与年龄、性别、合并高血压、糖尿病、肝炎、肝硬化、胆道结石、既往胆道手术史、术前 TBIL 水平、ALB 水平、凝血酶时间、CA125、CA19-9、Child-Pugh 分级等因素无关(均 $P > 0.05$) (表 4)。多因素分析显示,是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、是否侵犯门静脉以及肿块最大直径是 hCCA 术后预后的独立影响因素(均 $P < 0.05$) (表 5)。

表 1 不同部位 CCA 的临床及病理特征

Table 1 Clinicopathologic characteristics of CCA in different sites

因素	iCCA (n=58)	hCCA (n=30)	dCCA (n=45)	F/χ^2	P	因素	iCCA (n=58)	hCCA (n=30)	dCCA (n=45)	F/χ^2	P
性别[n(%)]						术前实验室检查($\bar{x} \pm s$)					
男	26(44.83)	18(60.00)	27(60.00)	0.900	0.409	ALB(g/L)	36.53±2.31	35.40±1.40	35.78±1.77	3.716	0.027
女	32(55.17)	12(40.00)	18(40.00)			TBIL(μmol/L)	42.40±10.83	58.98±14.50	58.96±16.24	17.856	<0.01
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.53±10.03	59.50±12.93	60.96±11.52	0.318	0.728	凝血酶时间(s)	14.44±0.98	13.95±0.72	13.22±0.77	25.219	<0.01
糖尿病[n(%)]						CEA(ng/mL)	4.93±2.15	4.77±1.81	4.77±3.68	0.059	0.942
有	8(13.79)	7(23.33)	11(24.44)	1.533	0.220	CA125(U/mL)	30.30±9.29	27.03±11.64	30.81±13.35	1.102	0.335
无	50(86.21)	23(76.67)	34(75.56)			CA19-9(U/mL)	29.54±9.34	36.74±4.31	47.22±17.60	18.193	<0.01
高血压[n(%)]						术前 Child-Pugh 分级[n(%)]					
有	23(39.66)	18(60.00)	21(46.67)	1.962	0.145	A 级	50(86.21)	10(33.33)	25(55.56)	15.812	<0.01
无	35(60.34)	12(40.00)	24(53.33)			B 级	8(13.79)	20(66.67)	20(44.44)		
既往 HBV 感染[n(%)]						肿块最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	4.21±1.88	2.96±1.26	2.76±1.23	12.706	<0.01
有	18(31.03)	4(13.33)	3(6.67)	5.698	0.004	是否 R ₀ 切除[n(%)]					
无	40(69.97)	26(86.67)	42(93.33)			是	52(89.66)	22(73.33)	38(84.44)	1.977	0.140
肝硬化[n(%)]						否	6(10.34)	8(26.67)	7(15.56)		
有	9(15.52)	2(6.67)	1(2.22)	2.920	0.057	淋巴结转移情况[n(%)]					
无	49(84.48)	28(93.33)	44(97.78)			有转移	22(37.93)	9(30.00)	15(33.33)	0.293	0.746
胆道结石[n(%)]						无转移	36(62.07)	21(70.00)	30(66.67)		
有	16(27.59)	9(30.00)	9(20.00)	0.575	0.564	肿瘤分化程度[n(%)]					
无	42(72.41)	21(70.00)	36(80.00)			中-低分化+低分化	35(60.34)	11(36.67)	21(46.67)	2.438	0.091
既往胆道手术史[n(%)]						高分化+高-中分化	23(39.66)	19(63.33)	24(53.33)		
有	11(18.97)	11(36.67)	12(26.67)	1.653	0.195	+中分化					
无	47(81.03)	19(63.33)	33(73.33)			生存时间(月, $\bar{x} \pm s$)	15.5±15.82	16.13±14.13	20.69±18.51	1.347	0.264

表2 iCCA患者预后的单因素分析 (n=58)

Table 2 Univariate analysis of prognosis of iCCA patients (n=58)

因素	例数 (n)	3年生存率 (%)	中位生存期 (月)	P	因素	例数 (n)	3年生存率 (%)	中位生存期 (月)	P
年龄(岁)					术前实验室检查				
<60	26	7.65	13	0.689	ALB(g/L)				0.010
≥60	32	9.38	7		<35	12	0.00	10	
性别					≥35	46	10.90	8.5	
男	26	7.14	7.5	0.745	TBIL(μmol/L)				0.056
女	32	10.00	8.5		<50	42	9.52	9	
糖尿病					≥50	16	6.25	9	
有	8	12.50	14	0.134	凝血酶时间(s)				0.003
无	50	6.00	9		<15	49	10.20	10	
高血压					≥15	9	0.00	9	
有	23	9.09	7	0.401	CEA(ng/mL)				0.001
无	35	8.57	11		<5	32	12.50	16	
既往HBV感染					≥5	26	3.85	7	
有	18	5.56	9.5	0.078	CA125(U/mL)				0.007
无	40	10.00	9		<35	29	13.80	20	
肝硬化					≥35	29	3.45	5	
有	9	11.10	5	0.509	CA19-9(U/mL)				0.003
无	49	8.16	9		<35	35	11.20	15	
胆道结石					≥35	23	4.35	5	
有	16	6.25	5.5	0.005	术前Child-Pugh分级				0.039
无	42	7.14	14		A级	50	10.00	11	
既往胆道手术史					B级	8	0.00	4.5	
有	11	9.09	9	0.215	肿块最大直径(cm)				<0.01
无	47	8.51	9		<5	23	13.04	14	
					≥5	35	8.00	9	
					是否R ₀ 切除				
					是	52	9.62	11	0.045
					否	6	0.00	3	
					淋巴结转移情况				
					有转移	22	0.00	4.5	0.003
					无转移	36	13.90	15	
					肿瘤分化程度				
					中-低分化+低分化	35	0.00	10	0.042
					高分化+高-中分化+中分化	23	21.70	8	

表3 iCCA患者生存时间的多因素分析

Table 3 Multifactorial analysis of survival time of patients with iCCA

因素	B	SE	Wald	df	Sig.	OR(95% CI)
术前ALB水平	-0.152	0.056	7.418	1	0.006	0.859(0.770~0.958)
凝血酶时间	0.453	0.128	12.526	1	0.000	1.573(1.224~2.022)
术前CA19-9水平	0.078	0.018	18.615	1	0.000	1.081(1.043~1.120)
Child-Pugh分级	1.319	0.429	9.443	1	0.002	3.741(1.613~8.678)
肿块最大直径	0.148	0.071	4.339	1	0.037	1.159(1.009~1.332)
是否R ₀ 切除	1.937	0.480	16.280	1	0.000	6.939(2.708~17.781)

表 4 hCCA 预后的单因素分析 (n=30)
Table 4 Univariate analysis of prognosis of hCCA (n=30)

因素	例数 (n)	3年生存率 (%)	中位生存期 (月)	P	因素	例数 (n)	3年生存率 (%)	中位生存期 (月)	P
年龄(岁)					术前实验室检查				
<60	17	0.00	8	0.450	ALB(g/L)				
≥60	13	15.38	18		<35	12	0.00	8	0.615
性别					≥35	18	11.11	14.5	
男	18	11.11	10.5	0.215	TBIL(μmol/L)				
女	12	0.00	10.5		<50	6	0.00	7.5	0.520
糖尿病					≥50	24	8.33	11	
有	7	0.00	16	0.845	凝血酶时间(s)				
无	23	8.70	10		<15	29	6.90	11	0.814
高血压					≥15	1	0.00	3	
有	18	5.56	11.5	0.848	CEA(ng/mL)				
无	12	8.33	9		<5	21	9.52	18	0.020
既往 HBV 感染					≥5	9	0.00	7	
有	4	0.00	7.5	0.189	CA125(U/mL)				
无	26	7.69	11.5		<35	23	8.70	12	0.394
肝硬化					≥35	7	0.00	7	
有	2	0.00	6.5	0.335	CA19-9(U/mL)				
无	28	7.14	11		<35	6	0.00	16	0.106
胆道结石					≥35	24	8.33	9.5	
有	9	0.00	9	0.227	术前 Child-Pugh 分级				
无	21	9.52	12		A 级	10	20.00	15	0.092
既往胆道手术史					B 级	20	0.00	9.5	
有	11	0.00	8	0.125	肿块最大直径(cm)				
无	19	10.53	12		<5	28	7.14	11	0.046
					≥5	2	0.00	3.5	
					是否 R ₀ 切除				
					是	22	9.09	15	0.019
					否	8	0.00	6	
					淋巴结转移情况				
					有转移	9	0.00	5	0.006
					无转移	21	9.52	18	
					肿瘤分化程度				
					中-低分化+低分化	11	0.00	7	0.004
					高分化+高-中分化+中分化	19	10.53	19	
					是否侵犯门静脉				
					是	9	0.00	7	0.011
					否	21	9.52	18	

表 5 hCCA 患者生存时间的多因素分析
Table 5 Multifactorial analysis of survival time of patients with hCCA

因素	B	SE	Wald	df	Sig.	OR(95% CI)
术前CEA水平	0.784	0.161	23.772	1	0.000	2.191(1.598~3.003)
是否 R ₀ 切除	1.748	0.503	12.083	1	0.001	5.743(2.143~15.388)
淋巴结转移情况	-2.590	0.627	17.050	1	0.000	0.075(0.022~0.257)
肿瘤分化程度	-1.972	0.520	14.377	1	0.000	0.139(0.050~0.386)
是否侵犯门静脉	-1.895	0.510	13.829	1	0.000	0.150(0.055~0.408)
肿块最大直径	0.748	0.201	13.800	1	0.000	2.113(1.424~3.135)

2.4 影响dCCA患者生存的因素分析

dCCA患者术后1、2、3、5年的生存率分别为62.22%、31.11%、17.78%、14.29%。单因素分析显示，dCCA术后预后情况与患者淋巴结转移情况、肿瘤分化程度有关（均 $P<0.05$ ），而与年龄、性别、合并高血压、糖尿病、肝炎、肝硬化、胆道结石、既往胆道手术史、术前TBIL水平、ALB水

平、凝血酶时间、CEA、CA125、CA19-9、Child-Pugh分级、是否 R_0 切除及肿块最大直径等因素无关（均 $P>0.05$ ）（表6）。多因素分析显示，淋巴结转移情况、肿瘤分化程度以及是否 R_0 切除是dCCA患者术后预后的独立影响因素（均 $P<0.05$ ）（表7）。

表6 dCCA预后的单因素分析 ($n=45$)
Table 6 Univariate analysis of the prognosis of dCCA ($n=45$)

因素	例数 (<i>n</i>)	3年生存率 (%)	中位生存期 (月)	<i>P</i>	因素	例数 (<i>n</i>)	3年生存率 (%)	中位生存期 (月)	<i>P</i>
年龄(岁)					术前实验室检查				
<60	19	15.79	14	0.232	ALB(g/L)				
≥60	26	19.23	15		<35	21	14.29	12	0.896
性别					≥35	24	20.83	18	
男	27	18.52	18	0.528	TBIL(μmol/L)				
女	18	16.67	12		<50	7	14.29	12	0.964
糖尿病					≥50	38	18.42	15.5	
有	11	9.09	10	0.615	凝血酶时间(s)				
无	34	20.59	16		<15	43	18.60	14	0.543
高血压					≥15	2	0.00	12.5	
有	21	23.81	15	0.566	CEA(ng/mL)				
无	24	12.50	12.5		<5	39	15.38	14	0.192
既往HBV感染					≥5	6	33.33	16	
有	3	33.33	36	0.163	CA125(U/mL)				
无	42	14.29	14		<35	40	20.00	14	0.876
肝硬化					≥35	5	0.00	18	
有	1	0.00	5	0.373	CA19-9(U/mL)				
无	44	18.18	15		<35	7	14.29	15	0.236
胆道结石					≥35	38	18.42	14	
有	9	0.00	14	0.295	术前Child-Pugh分级				
无	36	22.22	14		A级	25	12.00	16	0.714
既往胆道手术史					B级	20	25.00	13.5	
有	12	0.00	14	0.156	肿块最大直径(cm)				
无	33	24.24	14		<5	43	18.60	14	0.176
					≥5	2	0.00	16	
					是否 R_0 切除				
					是	38	21.05	17	0.072
					否	7	0.00	6	
					淋巴结转移情况				
					有转移	15	0.00	5	0.015
					无转移	30	26.67	22.5	
					肿瘤分化程度				
					中-低分化+低分化	21	0.00	6	<0.01
					高分化+高-中分化+中分化	24	33.30	25	
					肿瘤范围				
					胆总管中段	16	18.75	22	0.192
					胆总管胰腺段	29	17.24	12	

表7 dCCA患者生存时间的多因素分析

Table 7 Multifactorial analysis of survival time in patients with dCCA

因素	B	SE	Wald	df	Sig.	OR(95% CI)
淋巴结转移情况	-0.900	0.347	6.748	1	0.009	0.406(0.206~0.802)
肿瘤分化程度	-1.800	0.371	23.561	1	0.000	0.165(0.080~0.342)
是否R ₀ 切除	1.006	0.431	5.435	1	0.020	2.734(1.174~6.370)

2.5 不同部位CCA预后对比

iCCA患者术后的生存时间与hCCA患者、dCCA患者术后生存时间差异无统计学意义($P=0.875$, $P=0.261$), hCCA患者与dCCA患者术后生存时间差异无统计学意义($P=0.499$)。但dCCA患者术后生存时间要比iCCA和hCCA患者术后生存时间更长(图1)。

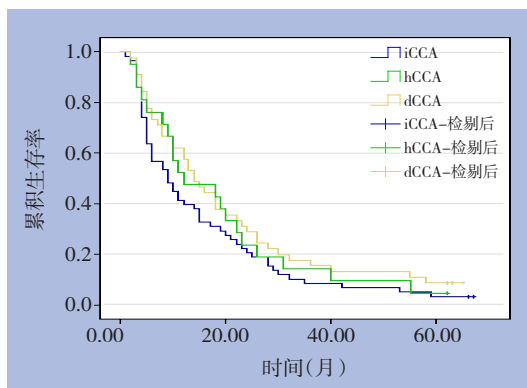


图1 不同部位CCA患者生存曲线

Figure 1 Survival curves of patients with CCA in different sites

3 讨论

近年来,世界范围内CCA发病率呈上升趋势^[9],美国30年间CCA发病率增长了165%^[10],在其他国家如英国、日本也有相似的报告^[11]。在全球范围内研究,发现iCCA的病死率不断上升,其中可能原因是对疾病分类更细致,但也可能是其他危险因素的增加所致^[12]。iCCA是一种原发性CCA,主要起源于包括二级胆管在内的胆管末梢侧,虽然其发病率仅占肝原发恶性肿瘤的5%~10%,但是5年生存率只有10%~49%,且预后较差^[13-14]。如果不能施行根治手术,肝移植也是CCA患者的另一选择,患者肝移植后5年生存率为51%^[15]。hCCA是指原发于肝总管与肝左、右管起始部之间的CCA,主要侵犯肝总管、肝总管分叉部及左、右肝管,是发病率最高的胆道恶性肿瘤

(占50%~60%)^[16]。对hCCA患者而言,手术预后较差,5年生存率为10%^[17]。文献^[18-19]报道,有36%~50.2%的患者在手术探查时不能被完整切除,不能切除的原因可能是发生远处转移或有其他并发症的存在。dCCA是一种比较罕见的消化道肿瘤,多沿着胆管壁扩散生长,根治性胰十二指肠切除术成为目前可能治愈该病的唯一手段。有文献^[20-21]报道,手术切除后的5年生存率和中位生存时间分别为24%~44%和20.5~38个月。以上文献报道表明CCA患者总体预后不良,需要进一步了解CCA患者术后预后不良因素,从而延长患者生存时间。但是,由于不同个体CCA的发病特点存在差异,对预后的影响也不尽相同。

国内外关于CCA预后影响因素的报道较多,有文献^[22]报道认为患者年龄、肿瘤直径大小、术前CEA水平、CA19-9水平、ALB水平、TBIL、肿瘤多灶性、肿瘤分化程度、肿瘤侵犯肝外组织、淋巴结转移都是肝门部或肝内胆管癌预后的独立影响因素。本研究共纳入133例行CCA手术患者,其中iCCA 58例,患者术后1、2、3、5年的生存率分别为41.38%、22.41%、8.62%、3.45%。有研究^[23]显示,iCCA患者术后生存期影响因素包括切缘状态、肿瘤直径大小、肿瘤多灶性、淋巴管浸润等,这其中,淋巴结转移是影响预后的最重要独立危险因素。但是,iCCA患者是否需要常规行区域淋巴结清扫,存在较大的争议,黄徐建等^[24]研究显示,淋巴结清扫对临床淋巴结阴性iCCA患者预后无明显改善,且延长了患者住院时间,应该谨慎决定是否常规行区域淋巴结清扫。同时,周伟平等^[25]研究指出,虽然国际上有指南明确表明,iCCA患者需要常规行区域淋巴结清扫,但由于现有的一些研究数据存在较大的偏倚,目前实验数据大多采用回顾性研究,需要结合多中心、大样本的前瞻性研究才能获得更真实、更可靠的结论。本研究通过单因素分析得出iCCA术后预后情况与患者合并胆道结石、术前ALB水平、凝血酶时间、

CEA、CA125、CA19-9、Child-Pugh 分级、肿块最大直径、是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度有关, 多因素分析得出 iCCA 术后预后情况与患者术前 ALB 水平、凝血酶时间、术前 CA19-9 水平、术前 Child-Pugh 分级、肿块最大直径以及是否 R₀ 切除有关。本研究 hCCA 共 30 例, 患者术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 43.33%、20.0%、6.67%、3.33%。有文献报道^[26-27], 手术边缘状态是影响 hCCA 术后生存期最重要的因素, 与边缘阴性患者相比, 边缘阳性患者的生存率显著降低, R₀ 切除患者的 5 年生存率为 27%~45%, 而 R₁/R₂ 切除患者的 5 年生存率为 0~23%。Poruk 等^[28-29] 研究显示, hCCA 的不良预后还与区域淋巴结转移、肿瘤侵犯深度和肿瘤分化程度等有关。hCCA 与 iCCA 和 dCCA 相比, 具有更多的侵袭性肿瘤特征 (血管浸润和淋巴结转移的频率更高), 且根治性切除后远期预后较差^[30]。本研究通过单因素分析得出 hCCA 术后预后情况与患者术前 CEA 水平、是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、肿块最大直径、是否侵犯门静脉有关。多因素分析得出 hCCA 术后预后情况与患者是否 R₀ 切除、淋巴结转移情况、肿瘤分化程度、是否侵犯门静脉以及肿块最大直径等因素有关。这与以上国内外研究者的结论相一致。本研究选取的 dCCA 共 45 例患者, 术后 1、2、3、5 年的生存率分别为 62.22%、31.11%、17.78%、14.29%。有文献^[31-32] 报道, dCCA 预后影响因素可能是切缘状态 (R₁ 或 R₂)、淋巴结转移情况、肿瘤大小 >2 cm、肿瘤分化程度、淋巴管浸润、神经周围浸润、胰腺浸润和肿瘤浸润深度。本研究通过单因素分析得出 dCCA 术后预后情况与患者淋巴结转移情况、肿瘤分化程度有关。多因素分析显示, dCCA 术后预后情况与患者淋巴结转移情况、肿瘤分化程度以及是否行 R₀ 切除等因素有关。肿瘤标记物表达水平的监测对术后预后评价有一定作用^[28, 33]。本研究经过多重分析得出手术切缘是 3 种 CCA 的预后共同影响因素。这与 Ramacciato 等^[22, 34] 研究结果相一致, 他们认为 CCA 术后生存时间依赖于局部廓清 (R₀ 或 R₁ 切除), R₀ 切除和肿瘤分化良好是术后患者生存期提高的独立影响因素。

综上所述, CCA 患者总体预后不良, 由于不同个体 CCA 的发病特点存在差异, 对预后的影响也不尽相同。其中, 术前 ALB 水平、凝血酶时间、

CA19-9 水平、Child-Pugh 分级、肿瘤最大直径及是否 R₀ 切除是影响 iCCA 患者术后预后的独立危险因素。淋巴结转移情况、是否 R₀ 切除、肿瘤分化程度、是否侵犯门静脉及肿瘤最大直径是影响 hCCA 患者术后预后的独立危险因素。淋巴结转移情况、肿瘤分化程度及是否 R₀ 切除是影响 dCCA 患者术后预后的独立危险因素。通过这些因素能较好地预测患者预后风险, 进一步完善临床上对 CCA 患者分层标准, 优化 CCA 患者术前术后治疗方案, 延长患者生存时间。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(2): 221-232. doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
- [2] Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts[J]. Semin Surg Oncol, 2000, 19(2):156-176. doi: 10.1002/1098-2388(200009)19:2<156::aid-ssu8>3.0.co;2-#.
- [3] 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. doi: 10.1002/cncr.27492.
- [4] Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2911-2915. doi: 10.1172/JCI63212.
- [5] Cuccurullo V, Mansi L. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual (7th edition)[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(2):408. doi: 10.1007/s00259-010-1693-9.
- [6] 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. doi: 10.1001/archsurg.2011.771.
- [7] Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Surgical strategy for bile duct cancer: advances and current limitations[J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(2):94-107. doi: 10.5306/wjco.v2.i2.94.
- [8] Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A. Role of surgery in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(15):2892-2900.
- [9] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2014, 383(9935):2168-2179. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
- [10] Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, et al. Intrahepatic

- cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(4):736-750. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.021.
- [11] Poultsides GA, Zhu AX, Choti MA, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Clin North Am*, 2010, 90(4):817-837. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.011.
- [12] Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 104-114. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.013.
- [13] de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23):3140-3145. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
- [14] 唐陈伟, 童焕军, 汤朝晖. 肝内胆管癌的综合治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 28(8): 903-909. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
- Tang CW, Tong HJ, Tang ZH. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 28(8): 903-909. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
- [15] Elshamy M, Presser N, Hammad AY, et al. Liver transplantation in patients with incidental hepatocellular carcinoma/cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(3): 264-270. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60016-X.
- [16] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2):95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [17] DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 755-762. doi: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
- [18] 项灿宏, 童翀. 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. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.001.
- Xiang CH, Tong X. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: progress and controversy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(2):137-142. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.001.
- [19] Cho A, Yamamoto H, Kainuma O, et al. Laparoscopy in the management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41): 15153-15157. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15153.
- [20] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update[J]. *Gut*, 2012, 61(12):1657-1669. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301748.
- [21] Petrova E, Rückert F, Zach S, et al. Survival outcome and prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(5):831-840. doi: 10.1007/s00423-017-1590-9.
- [22] Ramacciato G, Nigri G, Bellagamba R, et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Am Surg*, 2010, 76(11):1260-1268.
- [23] Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(5): 824-829. doi: 10.1097/SLA.0b013e318236c21d.
- [24] 黄徐建, 杨发才, 李梦, 等. 肝切除联合淋巴清扫对临床淋巴结阴性肝内胆管癌患者预后的价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(6): 533-537. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.06.008.
- Huang XJ, Yang FC, Li M, et al. Prognostic value of hepatectomy combined with lymph node dissection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma and clinical negative lymph node metastasis[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery: Electronic Edition*, 2020, 9(6): 533-537. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.06.008.
- [25] 周伟平, 蒋贝格. 肝内胆管癌淋巴结转移规律、术中清扫范围及意义[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(6):669-673. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.10.
- Zhou WP, Jiang BG. Characteristics of lymph node metastasis and prognostic significance of lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(6):669-673. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.10.
- [26] Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(9): 1672-1679. doi: 10.1007/s11605-012-1960-0.
- [27] Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(6):683-689. doi: 10.1001/archsurg.2011.116.
- [28] Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(10): 1889-1899. doi: 10.1007/s11605-015-2854-8.
- [29] 李恩山, 孙延雷, 刘学键, 等. 小范围肝切除治疗 Bismuth-Corlette III、IV型肝门部胆管癌的临床经验[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(7): 523-526. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.009.

- Li ES, Sun YL, Liu XJ, et al. Minor liver resection for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth-Corlette type III and IV [J]. Chinese Journal of Surgery, 2019, 57(7): 523-526. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.009.
- [30] Zhang XF, Bagante F, Chen QY, et al. Perioperative and long-term outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus after curative-intent resection: comparison with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma and hilar cholangiocarcinoma[J]. Surgery, 2018, 163(5):1114-1120. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.001.
- [31] 李留峥, 王峻峰, 徐雷升, 等. 肝门部胆管癌手术治疗: 附44例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(2): 140-150. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.003.
- Li LZ, Wang JF, Xu LS, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a report of 44 cases[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(2): 140-150. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.003.
- [32] 周蔚文. 远端胆管癌根治术后预后因素以及治疗失败原因分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- Zhou WW. Analysis of prognostic factors and treatment failure after curative resection for patients with distal cholangiocarcinoma[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020.
- [33] Lidsky ME, Jarnagin WR. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at memorial Sloan Kettering cancer center[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2018, 2(4): 304-312. doi: 10.1002/ags3.12181.
- [34] Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection[J]. Updates Surg, 2010, 62(1): 11-19. doi: 10.1007/s13304-010-0007-x.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 谢伟选, 柏杨, 方征, 等. 不同部位胆管癌患者术后生存的影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(8): 1006-1016. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.003

Cite this article as: Xie WX, Bai Y, Fang Z, et al. Analysis of factors affecting postoperative survival of patients with cholangiocarcinoma in different histological sites[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(8): 1006-1016. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.003

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理地解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部