

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)05-0434-04

## 肝外胆管癌临床病理特征与预后的关系

秦兴雷<sup>1</sup>, 王作仁<sup>1</sup>, 鲁敏<sup>2</sup>, 张云锋<sup>1</sup>, 马炜<sup>1</sup>, 杨平林<sup>1</sup>( <sup>1</sup> 西安交通大学第一医院肝胆外科, 陕西 西安 710061; <sup>2</sup> 重庆医科大学第一医院血液科, 重庆 400016 )

## Clinicopathologic features and prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma

QIN Xing-Lei<sup>1</sup>, WANG Zuo-Ren<sup>1</sup>, LU Min<sup>2</sup>, ZHANG Yun-Feng<sup>1</sup>, MA Wei<sup>1</sup>, YANG Ping-Lin<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, First Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China, <sup>2</sup>Department of Hematology, First Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

**【Abstract】** AIM: To define the relationship between the clinicopathological features and the prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma (EHCC). METHODS: The clinicopathological features, surgical therapy and follow-up result were retrospectively analyzed in 128 cases of EHCC admitted into our hospital from January 1995 to December 2003. A multivariate analysis was performed in these patients by the Cox proportional hazard model. RESULTS: Of the 128 patients, 59 underwent surgical resection (radical resection in 47, palliative resection in 12) and 69 were subjected to nonresectional surgical treatment. The 1-, 3-, 5-year survival rates were 72%, 45% and 23% respectively in the radical resection group, while the 1-, 3-year survival rates were 54% and 9% respectively in palliative resection group and none survived for over 5 years. There were significant differences in the survival rate between the radical resection group and the palliative resection group (log-rank test,  $P < 0.05$ ). The multivariate analysis showed that the major significant prognostic factors influencing the survival of these patients were histological type of the lesion, TNM stages, lymph node metastasis, pancreatic invasion, residual tumor margins, and therapeutic interventions ( $P < 0.05$ ). CONCLUSION: A definite correlation exists between the prognosis and the clinicopathological features. Radical resection may help to improve the prognosis of EHCC.

**【Keywords】** bile duct neoplasms; surgical procedures, operative; pathology; prognosis

**【摘要】**目的:探讨肝外胆管癌(EHCC)临床病理特征与预后的关系。方法:对1995-01/2003-12收治的128例EHCC患者的临床病理特征、手术方式和随访结果进行回顾分析。选择对EHCC切除术后预后可能产生影响的临床因素,通过Cox比例风险模型进行多因素的预后分析。结果:在128例EHCC中,59例施行了外科切除,69例施行了内或外引流术和非手术治疗。在切除组59例中,根治性切除47例,姑息性切除12例。其中,根治性切除1、3、5 a生存率分别为72%、45%和23%,姑息性切除1和3 a生存率分别为54%和9%,无5 a存活者。根治性切除组和姑息性切除组生存率相比较,差异显著(log-rank test,  $P < 0.05$ )。肿瘤的组织学类型、TNM分期、淋巴结转移、胰腺浸润、切缘癌残留、手术切除方式对预后有重要影响( $P < 0.05$ )。结论:临床病理特征与预后有明显的关联性,根治性切除可提高EHCC的远期生存率。

**【关键词】**胆管肿瘤;外科手术;病理学;预后

**【中图分类号】**R657.4 **【文献标识码】**A

## 0 引言

肝外胆管癌(EHCC)是相对少见的恶性肿瘤,约占肝外胆道肿瘤的1/3<sup>[1,2]</sup>。近年来随着影像诊断技术的进步,临床上发现肝外胆管癌的数量逐年增加。由于特殊的解剖位置及生物学特性,早期易侵犯周围血管、神经、淋巴组织及邻近肝组织,故手术难度大、预后差。我们回顾性总结了1995-01/2003-12间收治的肝外胆管癌患者136例,并对资料完整的128例临床病理特征与诊治情况分析报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 肝外胆管癌128例(男72,女56)例,男女比例1.29:1。平均年龄56.3(27~82)岁,65岁以上占37.5%。临床表现多无特异性。首发症状以黄疸多见,占75.8%(97/128),上腹部不适37.5%(48/128),右上腹痛25.9%(33/128),腹胀23.4%(30/128),腹部肿块10.9%(14/128),体质量减轻16.4%(21/128),发热7.8%(10/128)。入院前病程中位数为41.6 d,出现黄疸平均时间36.3 d,血清总胆红素平均值198.5  $\mu\text{mol/L}$ ,其中52例(40.6%) $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 。68例进行了血清糖链抗原(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)的检查。血清CA19-9大于37 ku/L的阳

收稿日期 2004-09-23; 修回日期 2004-12-04

作者简介 秦兴雷(1968-)男(汉族)河南省商丘市人。博士,副主任医师。Tel.(029)85274739 Email. xingleiqin@163.com

性率为 85.3% ( 58/68 ),血清 CEA 大于 22 μg/L 的阳性率为 28% ( 19/68 ). 上段胆管癌( 肝门部胆管癌 )85 例( 66.4% )、中段胆管癌 13 例( 10.2% )、下段胆管癌 29 例( 22.7% )、弥漫型胆管癌 1 例( 0.8% ). 98 例经病理检查证实,包括乳头状腺癌 3 例,高分化腺癌 16 例,中分化腺癌 47 例,低分化腺癌 21 例,未分化腺癌 8 例,黏液腺癌 2 例,腺鳞癌 1 例. 59 例手术切除的大体类型为溃疡型 5( 8% )例,乳头状型 11( 19% )例,结节型 15( 25% )例,浸润型 28( 47% )例.

1.2 方法 分批电话随访或信访. 统计学处理采用 SPSS 11.0 统计软件,根据数据类型不同分别进行  $\chi^2$  检验、Spearman 秩相关分析,生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法,并作 long-rank 检验及 Cox 多因素生存分析.

2 结果

2.1 临床分期及治疗 根据国际抗癌联盟( UICC ) TNM 分期标准,128 例肝外胆管癌中 I 期 3( 2.3% )例,切除率 100% ;II 期 16( 12.5% )例,切除率 93.8% ;III 期 38( 29.7% )例,切除率 93.8% ;IVa 期 46( 35.9% )例,切除率 34.8% ;IVb 期 25( 19.5% )例,切除率 16.0%. 107( 83.6% )例施行了外科手术,在 85 例上段胆管癌中,施行手术 71( 83% )例,13 例中段胆管癌全部手术,30 例下段胆管癌中,施行手术 23( 77% )例. 107 例肝外胆管癌手术切除率为 55% ( 59/107 ),根治切除率为 80% ( 47/59 ). 上、中、下段胆管癌手术切除率分别为 44% ( 31/71 ),85% ( 11/13 )和 74% ( 17/23 ),其根治切除率分别为 71% ( 22/31 )、91% ( 10/11 )和 88% ( 15/17 ) ( Tab 1 ).

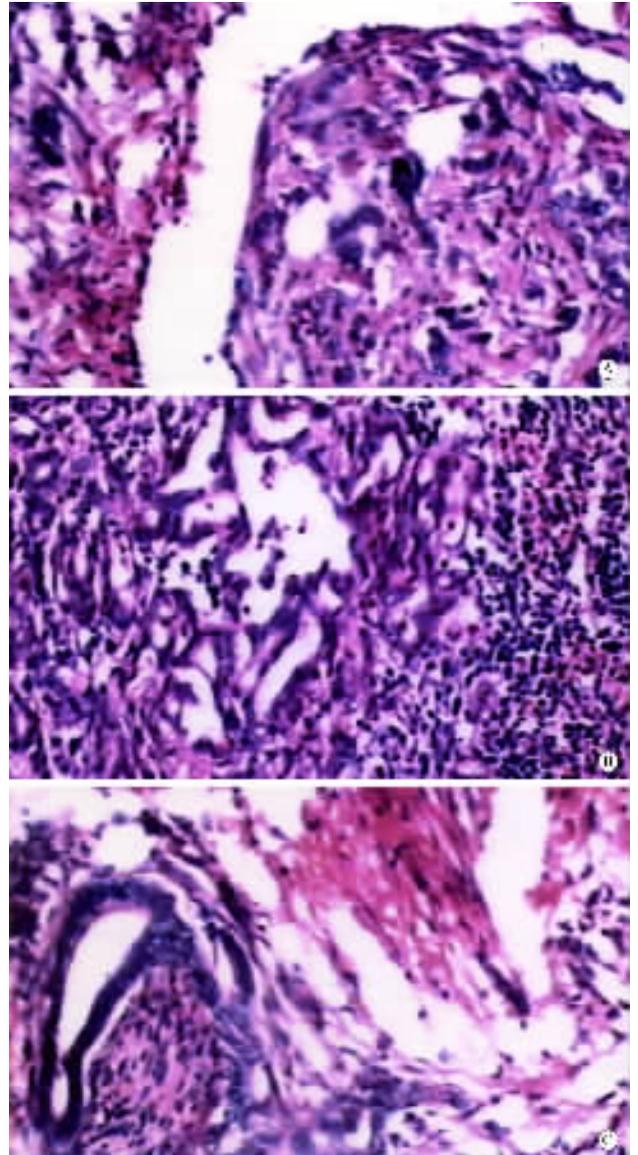
表 1 肝外胆管癌 107 例手术治疗方式

Tab 1 Operative procedures in 107 patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [ n ( % ) ]

Group	n	Proximal	Middle	Distal
Radical resection	47	22( 31% )	10( 77% )	15( 65% )
Palliative resection	12	9( 13% )	1( 8% )	2( 9% )
Internal or external drainage	45	37( 52% )	2( 15% )	6( 26% )
Only laparotomy	3	3( 4% )	0	0
Total	107	71( 100% )	13( 100% )	23( 100% )

2.2 肝外胆管癌病理类型与浸润及转移的关系 98 例经病理检查证实的肝外胆管癌中,高分化腺癌( 包括乳头状腺癌 )多见于中下段胆管癌,占 52.6% ( 10/

19 );中、低分化腺癌( 包括未分化腺癌 )多见于上段胆管癌,分别为 68.1% ( 32/47 )和 71.0% ( 22/31 );但均无统计学意义. 乳头状型多见于下段胆管癌,占 45.0% ( 5/11 ). 结节型、浸润型和溃疡型多见于上段胆管癌,分别为 53% ( 8/15 ),61% ( 17/28 )和 3/5,经统计学处理有明显差异(  $P < 0.05$  ). 溃疡型多为低分化腺癌( 包括未分化腺癌 ),占 3/5,乳头状型多为高分化腺癌,占 45% ( 5/11 ),结节型和浸润型多为中分化腺癌,分别为 47% ( 7/15 )和 68% ( 19/28 ),但均无统计学意义,也无相关性. 肝脏浸润和切缘癌残留上段胆管癌分别为 52% ( 16/31 )和 45% ( 14/31 ),中



A : Venous infiltration ; B : Lymphatic vessel infiltration ; C : Perineural invasion.

Fig 1 Venous infiltration , lymphatic vessel infiltration and perineural invasion in extrahepatic cholangiocarcinoma HE × 100

图 1 肝外胆管癌静脉浸润、淋巴浸润和神经浸润

下段胆管癌分别为 11%(3/28)和 14%(4/28),均有显著差异( $\chi^2 = 13.547, P_1 < 0.01, \chi^2 = 6.754, P_2 < 0.05$ );且切缘癌残留与肿瘤的部位呈正相关( $r = 0.333, P < 0.05$ ).胰腺浸润下段胆管癌为 71%(12/17),中上段胆管癌为 18%(8/44),两者也有明显差异( $\chi^2 = 22.728, P < 0.001$ ),且呈负相关( $r =$

$-0.616, P < 0.001$ ).淋巴结转移上段胆管癌为 35%(11/31),中下段胆管癌为 21%(6/28),但两者无统计学意义.静脉浸润、淋巴管浸润、淋巴结转移在低分化腺癌和未分化腺癌中显著,且与分化程度呈负相关.而纤维脂肪浸润和胰腺浸润在中分化腺癌明显,但无相关性(Fig 1, Tab 2).

表 2 肝外胆管癌切除组 59 例组织类型与浸润及转移的关系

Tab 2 Correlation between clinicopathologic parameters and metastasis in 59 patients with EHCC undergoing surgical resection [n(%)]

Clinicopathologic parameter	n	PNI	FFI	VI	LVI	LNM	LI	DDI	PI	RTM
Well differentiated	13*	5(38.5)	3(23.1)	0	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)	3(23.1)	7(53.8)	2(15.4)
Moderately differentiated	31	18(58.1)	19(61.3)	10(32.3)	8(25.8)	7(22.6)	14(45.2)	4(12.9)	11(35.5)	14(45.2)
Poorly differentiated	12	7(58.3)	3(25.0)	8(66.7)	9(75.0)	7(58.3)	3(25.0)	1(8.3)	2(16.7)	3(25.0)
Undifferentiated	3**	3(100)	1(33.3)	3(100)	2(66.7)	2(66.7)	1(33.3)	0	0	0
Total	59	33(55.9)	26(44.1)	21(35.6)	21(35.6)	17(28.8)	19(32.2)	8(13.6)	20(33.9)	19(32.2)
$\chi^2$ test		$\chi^2 = 4.059$ $P = 0.255$	$\chi^2 = 7.965$ $P = 0.047$	$\chi^2 = 17.818$ $P = 0.000$	$\chi^2 = 13.003$ $P = 0.005$	$\chi^2 = 10.608$ $P = 0.014$	$\chi^2 = 4.290$ $P = 0.100$	$\chi^2 = 1.766$ $P = 0.622$	$\chi^2 = 5.472$ $P = 0.140$	$\chi^2 = 5.729$ $P = 0.123$
Spearman's rank analysis		$r = -0.207$ $P = 0.115$	$r = -0.003$ $P = 0.980$	$r = -0.541$ $P = 0.000$	$r = -0.424$ $P = 0.001$	$r = -0.407$ $P = 0.001$	$r = -0.122$ $P = 0.356$	$r = 0.167$ $P = 0.206$	$r = 0.301$ $P = 0.020$	$r = -0.003$ $P = 0.979$

\* Papillary differentiated 1 case; \*\* Mucinous carcinoma 1 case. PNI: perineural invasion; FFI: fibrous and fatty invasion; VI: venous infiltration; LVI: lymphatic vessel infiltration; LNM: lymph node metastasis; LI: involvement of liver; DDI: duodenal invasion; PI: Pancreatic invasion; RTM: residual tumor margins.

2.3 疗效与生存率 在切除组 59 例中,随访 56 例. Kaplan-meier 生存分析显示,切除组 1, 2, 3, 5 a 生存率分别为 69%, 44%, 38% 和 18%, 平均生存期 28.7 mo, 中位生存期 21.0 mo (Fig 2); 其中,根治性切除 1, 2, 3, 5 a 生存率分别为 72%, 47%, 45% 和 23%, 平均生存期 31.5 mo, 中位生存期 21.2 mo. 姑息性切除 1, 2, 3 a 生存率分别为 54%, 27% 和 9%, 无 5 a 存活者, 平均生存期为 17.6 mo, 中位生存期为 13.6 mo; 根治性切除患者的生存率明显优于姑息性切除, 差异有显著意义(log-rank test  $P < 0.05$ , Fig 3).

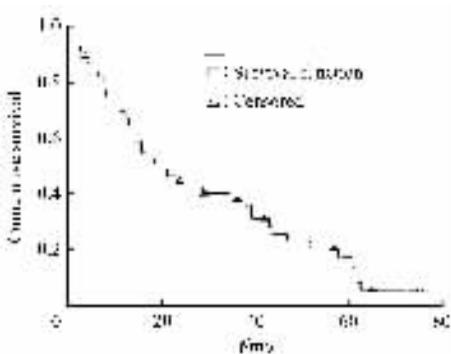


Fig 2 Overall survival curves for patients with EHCC undergoing surgical resection

图 2 肝外胆管癌切除组总体生存曲线

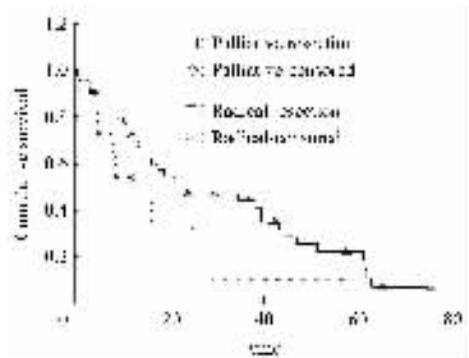


Fig 3 Survival curves for patients with EHCC undergoing radical resection and palliative resection

图 3 肝外胆管癌切除组不同治疗方法生存曲线

2.4 影响预后因素 对性别、年龄、肿瘤的部位、肿瘤长度、肿瘤大体类型、组织学类型、TNM 分期、神经浸润、纤维脂肪浸润、静脉浸润、淋巴管浸润、淋巴结转移、肝脏浸润、十二指肠浸润、胰腺浸润、切缘癌残留、手术切除方式 17 个因素进行单因素分析, 结果显示肿瘤的组织学类型、TNM 分期、淋巴结转移、肝脏浸润、胰腺浸润、切缘癌残留、手术切除方式 7 个因素对预后的影响有统计学上差异( $P < 0.05$ ). 而性别、年龄、肿瘤长度、肿瘤大体类型、纤维脂肪浸润、解

剖部位、神经浸润、静脉浸润、淋巴管浸润、十二指肠浸润 11 个因素对预后的影响无统计学意义。将 7 个对预后有影响的因素通过 Cox 模型进行多因素分析,结果显示淋巴结转移、切缘癌残留是影响预后的独立因素(  $P < 0.001$ , Tab 3 )。

表 3 肝外胆管癌切除组 59 例影响预后的独立因素

Tab 3 Variables in the Equation for 59 patients with EHCC undergoing surgical resection

Item	B	SE	Sig.( P )	Exp( B )	95% CI for Exp( B )	
					Lower	Upper
LNM	1.812	0.461	0.000	6.124	2.479	15.131
RTM	1.790	0.486	0.000	5.991	2.311	15.530

LNM : lymph node metastasis ; RTM : residual tumor margins.

### 3 讨论

肝外胆管癌一般以上段最多见,而以中、下段胆管癌的切除率为高<sup>[3]</sup>。解剖部位与浸润及转移特征的关系以前未见报道。本组资料显示上段胆管癌肝脏浸润、肝转移和切缘癌残留发生率高,中下段胆管癌胰腺浸润明显,经统计学处理有显著差异(  $P < 0.05$  )。肝外胆管癌以往的描述多为高分化腺癌。但本组资料中、低分化腺癌(包括未分化腺癌和黏液腺癌)所占的比较大,而且肿瘤分化程度越差,残癌率越高,这可能与早先肝外胆管癌手术切除率低,而切除者多为早期或病理分化程度较好者有关。以往认为其浸润及转移与分化程度无明显相关。而我们<sup>[4]</sup>发现,胆管癌的分化程度越差,其浸润及转移的特征越明显,且与临床远期疗效的观察结果亦相吻合。本组资料显示静脉浸润、淋巴管浸润、淋巴结转移与分化程度呈负相关(  $P < 0.01$  )。本组手术后存活 5 a 以上者均为高中分化腺癌。

肿瘤的临床分期和淋巴结转移是影响预后的独立因素。我们的资料显示,肿瘤的组织学类型、TNM 分期、淋巴结转移、肝脏浸润、胰腺浸润、切缘癌残留、手术切除方式 7 个因素对预后具有重要影响(  $P < 0.05$  )。淋巴结转移和切缘癌残留是影响预后的独立因素(  $P < 0.001$  )。胆管癌早期即可沿胆管周围淋巴

管、血管、神经周围间隙及疏松纤维结缔组织等发生多途径浸润转移<sup>[3-5]</sup>,因此,在手术过程中注重实现胆管、大血管的骨骼化,尽可能地切除区域淋巴、神经纤维、脂肪及纤维结缔组织,并根据不同的肿瘤类型联合各种肝切除及胰十二指肠切除,将有利于减少复发,提高根治性切除的远期存活率。本组淋巴结转移对应的回归系数为 1.812,  $P < 0.001$ ,说明淋巴结转移对生存期有明显影响;其对应的相对危险度为 6.124,说明淋巴结转移阳性和阴性相比,患者死亡的风险为 6.124 倍。

外科手术切除是肝外胆管癌患者获得长期生存的唯一治疗措施<sup>[1]</sup>。我们的研究显示根治性切除与姑息性切除组生存率相比较,差异显著(  $P < 0.05$  ),胆管切缘残癌率是影响手术疗效的关键。我们主张术中用 B 超或冰冻切片进一步了解肿瘤浸润的深度,以决定切除范围,力求切缘阴性,为患者带来长期存活机会。

### 【参考文献】

- [1] Heron DE, Stein DE, Eschelmann DJ, et al. Cholangiocarcinoma : The impact of tumor location and treatment strategy on outcome[ J ]. *Am J Clin Oncol*, 2003 ;26( 4 ) :422 - 428.
- [2] 张智勇, 袁科峰, 刘正才. 肝外胆管癌中 p73 蛋白的表达及与 p53 蛋白的相关性[ J ]. 第四军医大学学报, 2002 ;23( 15 ) : 1429 - 1431.  
Zhang ZY, Dou KF, Liu ZC. Expression of p73 and its relation to p53 in extra-hepatic cholangiocarcinoma[ J ]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2002 ;23( 15 ) : 1429 - 1431.
- [3] Wahab MA, Sultan A, Elgwalby N, et al. Outcome after resection of central cholangiocarcinoma : Preliminary experience with 46 patients in a single center [ J ]. *Hepatogastroenterology*, 2003 ;50( 50 ) : 337 - 341.
- [4] Qin XL, Wang ZR, Shi JS, et al. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma : In comparison with CEA[ J ]. *World J Gastroenterol*, 2004 ;10( 3 ) :427 - 432.
- [5] Tojima Y, Nagino M, Ebata T, et al. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma[ J ]. *Ann Surg*, 2003 ;237( 2 ) :201 - 207.

编辑 王 睿