

肝胆管结石相关性肝内胆管癌的外科治疗及预后分析

崔劲驰 唐腾骞 甘浪 郑平 白洁 何宇

陆军军医大学西南医院第一附属医院全军肝胆外科研究所 中国人民解放军西南肝胆外科
医院,重庆 400038

通信作者:何宇,Email:heyu717@163.com

【摘要】 **目的** 分析肝胆管结石相关性肝内胆管癌(HICC)患者的外科治疗及预后分析。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2011 年 1 月至 2015 年 12 月陆军军医大学第一附属医院收治的 109 例 HICC 患者的临床病理资料;男 40 例,女 69 例;平均年龄为 55 岁,年龄范围为 29~81 岁。患者术前行影像学 and 实验室检查,依据检查结果及术中情况决定手术方案:根治性手术、姑息性手术、单纯活组织检查。观察指标:(1)手术情况。(2)随访情况。(3)影响 HICC 患者术后生存的危险因素分析。采用电话或门诊方式进行随访,了解患者生存情况,随访时间截至 2018 年 1 月。采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $Mean \pm SD$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。分类变量采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线和计算累积生存率,单因素分析采用 Log-rank 检验,将 $P < 0.05$ 的指标纳入 COX 回归模型以逐步向前法进行多因素分析。**结果** (1)手术情况:109 例 HICC 患者行手术治疗。109 例患者肝胆管结石及肿瘤分布部位:结石位于左半肝 58 例、右半肝 26 例、双侧 25 例;肿瘤位于左半肝 65 例、右半肝 31 例、双侧 13 例。手术方式:51 例患者行根治性手术(联合胆肠吻合 38 例、区域淋巴结清扫 33 例、血管重建 3 例、胰十二指肠切除 2 例),其中半肝切除 33 例、非半肝切除 18 例。46 例患者行姑息性手术(肿瘤局部切除 13 例、胆肠吻合 19 例、胃肠吻合 9 例、空肠造瘘 13 例、单纯胆道引流 5 例、其他 12 例,部分患者联合多种手术方式)。12 例患者行单纯活组织检查。109 例患者侵犯转移:肝内转移 22 例、血管侵犯 52 例、淋巴结转移 55 例、肝外侵犯转移 58 例,其中 64 例患者合并多种侵犯转移。109 例患者手术时间为 (359 ± 170) min,术中出血量为 (556 ± 382) mL,53 例进行术中输血。术后 35 例患者发生并发症,主要为肺部感染、胸腹腔积液、腹腔出血、腹腔感染、胆汁漏、脏器衰竭等,其中经相关治疗后 29 例患者好转或痊愈,6 例死亡(肺部重症感染 3 例、肝衰竭 1 例、感染性休克 1 例、消化道出血 1 例)。109 例患者肿瘤组织病理学特点:肿块型 50 例、管周浸润型 49 例、管内生长型 10 例;按肿瘤分化程度分类:高分化 22 例、中分化 50 例、低分化 37 例。(2)随访情况:107 例患者获得随访,随访时间为 1~84 个月,中位随访时间为 51 个月。患者术后中位生存时间为 25.0 个月(17.9~32.1 个月),1、3、5 年总体生存率分别为 78.7%、39.4%、9.8%。根治性手术患者 1、3、5 年生存率分别为 86.3%、61.8%、20.6%,姑息性手术患者上述指标分别为 88.4%、19.1%、0,单纯活组织检查患者上述指标分别为 34.6%、0、0,3 者预后情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 43.237, P < 0.05$)。(3)影响 HICC 患者术后生存的危险因素分析。①单因素分析结果显示:结石病程、肝硬化、手术方式、肿瘤直径、肿瘤大体分型、肿瘤分化程度、肝内转移、血管侵犯、淋巴结转移、肝外侵犯转移、中性粒细胞百分比、总胆红素、直接胆红素、白蛋白(Alb)、CA19-9 是影响 HICC 患者手术预后的相关因素($\chi^2 = 5.764, 8.768, 43.273, 4.086, 11.995, 21.910, 15.436, 6.469, 17.181, 35.307, 24.676, 10.691, 11.367, 5.808, 3.907, P < 0.05$)。②多因素分析结果提示:手术方式为单纯活组织检查、结石病程 ≥ 60 个月、肝硬化、肿瘤分化程度为低分化、血管侵犯、肝外侵犯转移、Alb < 35 g/L 是影响 HICC 患者手术预后的独立因素(风险比 = 3.317, 1.809, 1.917, 1.882, 1.761, 2.283, 0.502, 95% 可信区间为 1.263~8.712, 1.132~2.892, 1.061~3.463, 1.291~2.744, 1.087~2.852, 1.220~4.271, 0.304~0.827, $P < 0.05$)。**结论** 部分长期罹患肝胆管结石病患者可进展为 HICC;手术切除是 HICC 患者首选治疗方法。该病肿瘤恶性程度高,常合并有肝内外及淋巴结转移,预后较差。手术方式为单纯活组织检查、结石病程 ≥ 60 个月、肝硬化、肿瘤分化程度为低分化、血管侵犯、肝外侵犯转移、Alb < 35 g/L 是影响 HICC 患者预后的独立危险因素。

【关键词】 胆道肿瘤; 肝胆管结石病; 肝内胆管癌; 手术治疗; 生存分析; 预后因素

基金项目:国家自然科学基金(81270535);国家卫计委重大专项项目(201502014);西南医院院管课题(SWH2016JCYB-10)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.009

Surgical treatment and prognostic analysis of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma

Cui Jingchi, Tang Tengqian, Gan Lang, Zheng Ping, Bai Jie, He Yu

Institute of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: He Yu, Email: heyu717@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the surgical treatment and prognostic factors of patients with hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma (HICC). **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 109 patients with HICC who were admitted to the First Affiliated Hospital of Army Medical University between January 2011 and December 2015 were collected, including 40 males and 69 females, aged from 29 to 81 years, with an average age of 55 years. The patients underwent imaging and laboratory examinations before operation, and then the operation plan was worked out according to the results of examination and intraoperative conditions, including radical operation, palliative surgery and simple biopsy. Observation indicators: (1) surgical situations; (2) follow-up; (3) analysis of risk factors affecting postoperative survival of HICC patients. The follow-up using telephone interview and outpatient examination was performed to detect patients' survival up to January 2018. The normality test was done by Shapiro-Wilk. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$ and comparison between groups was analyzed using the t test. Measurement data with skewed distribution were described as M (range) and comparison between groups was analyzed using the Wilcoxon rank sum test. Categorical variables were analyzed using the chi-square test. The survival curve and cumulative survival rate were respectively drawn and calculated using the Kaplan-Meier method. The univariate analysis was done using the Log-rank test. The indexes with $P < 0.05$ were incorporated into COX regression model for multivariate analysis in the forward wald. **Results** (1) Surgical situations: 109 patients with HICC underwent surgery. Distribution of hepatolithiasis and HICC in the 109 patients: the stones of 58, 26 and 25 patients were located in the left liver, right liver and bilateral sides, respectively. The tumors of 65, 31 and 13 patients were located in the left liver, right liver and bilateral sides, respectively. Operation methods: radical operation was performed in 51 cases (combined choledochojejunostomy in 38 cases, regional lymph node dissection in 33 cases, vascular reconstruction in 3 cases and pancreaticoduodenectomy in 2 cases), including 33 with hemihepatectomy and 18 with non-hemihpatectomy. Palliative surgery was performed in 46 cases (local resection of tumors in 13 cases, choledochojejunostomy in 19 cases, gastrointestinal anastomosis in 9 cases, jejunostomy in 13 cases, simple biliary drainage in 5 cases, other operations in 12 cases, some patients combined with a variety of surgical methods), and simple biopsy was performed in 12 cases. Invasion and metastasis in the 109 patients: intrahepatic metastasis occurred in 22 cases, vascular invasion in 52 cases, lymph node metastasis in 55 cases, extrahepatic invasion and metastasis in 58 cases (64 cases were complicated with multiple invasion and metastasis). The operation time and volume of intraoperative blood loss of 109 patients were respectively (359 ± 170) minutes and (556 ± 382) mL, and 53 patients received intraoperative blood transfusion. Postoperative complications occurred in 35 patients, including pulmonary infection, pleural and peritoneal effusion, abdominal hemorrhage, abdominal infection, bile leakage and organ failure. Twenty-nine of the 35 patients were improved or recovered after treatment, and 6 died (3 died of severe pulmonary infection, 1 died of liver failure, 1 died of septic shock and 1 died of gastrointestinal hemorrhage). Histopathological characteristics of tumors in the 109 patients: mass type, peritubular infiltration type and intratubular growth type were detected respectively in 50, 49 and 10 cases; according to the degree of tumor differentiation, high-differentiated, moderate-differentiated and low-differentiated tumors were detected in 22, 50 and 37 cases, respectively. (2) Follow-up: 107 patients were followed up for 1-84 months, with a median follow-up time of 51 months. The median survival time was 25.0 months (range, 17.9-32.1 months). The 1-, 3- and 5-year overall survival rates were 78.7%, 39.4% and 9.8%, respectively. The 1-, 3- and 5-year survival rates were 86.3%, 61.8%, 20.6% in patients with radical surgery and 88.4%, 19.1%, 0 in patients with palliative surgery and 34.6%, 0, 0 in patients with simple biopsy, respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 43.237, P < 0.05$). (3) Analysis of risk factors affecting postoperative survival of HICC patients: ① the results of univariate analysis showed that course of stone, cirrhosis, operation method, tumor diameter, tumor gross classification, degree of tumor differentiation, intrahepatic metastasis, vascular invasion, lymph node metastasis, extrahepatic invasion and metastasis, percentage of neutrophils, total bilirubin (TBiL), direct bilirubin (DBiL), albumin (Alb) and CA19-9 were the related factors affecting the prognosis of HICC patients after surgical treatment ($\chi^2 = 5.764, 8.768, 43.273, 4.086, 11.995, 21.910, 15.436, 6.469, 17.181, 35.307, 24.676, 10.691, 11.367, 5.808, 3.907, P < 0.05$). ② The results of multivariate analysis showed that simple biopsy as operation method, course of stone ≥ 60 months, cirrhosis, low-differentiated tumor, vascular invasion, extrahepatic invasion and metastasis and Alb < 35 g/L were independent factors affecting the prognosis

of HICC patients after surgical treatment (*hazard ratio* = 3.317, 1.809, 1.917, 1.882, 1.761, 2.283, 0.502, 95% *confidence interval*: 1.263–8.712, 1.132–2.892, 1.061–3.463, 1.291–2.744, 1.087–2.852, 1.220–4.271, 0.304–0.827, $P < 0.05$). **Conclusions** Some patients with chronic hepatolithiasis can progress to HICC, and surgical resection is the first choice. However, due to the high malignancy, there is usually a combination of invasion and metastasis, resulting in poor prognosis. The simple biopsy as operation method, course of stone ≥ 60 months, cirrhosis, low-differentiated tumor, perihepatic vascular invasion, extrahepatic invasion and metastasis, Alb < 35 g/L are independent risk factors affecting the prognosis of HICC patients after surgical treatment.

【Key words】 Biliary tract neoplasms; Hepatolithiasis; Intrahepatic cholangiocarcinoma; Surgical treatment; Survival analysis; Prognostic factors

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81270535); Major Project of National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China (201502014); Project of Southwest Hospital (SWH2016JCYB-10)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.009

肝胆管结石病在西方国家较为少见,患病率为 0.6%~1.3%,而在东亚和东南亚地区为 2%~25%^[1-3]。到目前为止,肝胆管结石病仍然是我国西南地区常见的胆道疾病。有研究结果表明:肝胆管结石与肝内胆管癌之间存在密切关系^[4-5]。肝胆管结石相关性肝内胆管癌(hepatolithiasis-associated intrahepatic cho-langiocarcinoma, HICC)发病率为 2%~10%^[6-7]。因该病临床症状不典型,早期诊断困难,远期预后差,近年来引起了较多关注^[8-9]。本研究回顾性分析 2011 年 1 月至 2015 年 12 月我科收治的 109 例 HICC 患者的临床病理资料,探讨 HICC 患者的外科治疗及预后分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 109 例 HICC 患者的临床病理资料,男 40 例,女 69 例;平均年龄为 55 岁,年龄范围为 29~81 岁。伴有腹痛、畏寒发热、皮肤巩膜黄染、短期体质量明显下降者分别为 99、39、46、43 例,其中 26 例有反复发作胆管炎表现。结石病程(临床首次诊断肝胆管结石至进展为肝内胆管癌的时间)为 5~480 个月,结石病程 60 个月患者以上 42 例,62 例有肝胆管结石手术史。患者术前 CT 及 MRCP 检查均发现肝脏占位性病变(图 1)。18 例 WBC $\geq 9.5 \times 10^9/L$, 43 例中性粒细胞百分比 $\geq 75\%$, 68 例 TBil $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ (31 例 TBil $\geq 85.5 \mu\text{mol/L}$), 59 例 DBil $\geq 5.6 \mu\text{mol/L}$ (33 例 DBil $\geq 33 \mu\text{mol/L}$), 95 例 ALP $\geq 114 \text{ U/L}$ (60 例 ALP $\geq 228 \text{ U/L}$), 96 例 GGT $\geq 50 \text{ U/L}$ (81 例 GGT $\geq 100 \text{ U/L}$), 43 例 ALT $\geq 42 \text{ U/L}$ (15 例 ALT $\geq 84 \text{ U/L}$), 50 例 AST $\geq 42 \text{ U/L}$ (19 例 AST $\geq 84 \text{ U/L}$), 36 例 Alb $< 35 \text{ g/L}$, 2 例 AFP $\geq 20 \mu\text{g/L}$, 49 例 CA125 $\geq 35 \text{ kU/L}$

(18 例 CA125 $\geq 175 \text{ kU/L}$), 81 例 CA19-9 $\geq 37 \text{ U/mL}$ (62 例 CA19-9 $\geq 185 \text{ U/mL}$), 77 例 CA242 $\geq 20 \text{ kU/L}$ (48 例 CA242 $\geq 100 \text{ kU/L}$), 30 例 CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$, 8 例 HBsAg 阳性。本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为 2012-3-1。患者及家属均签署知情同意书。

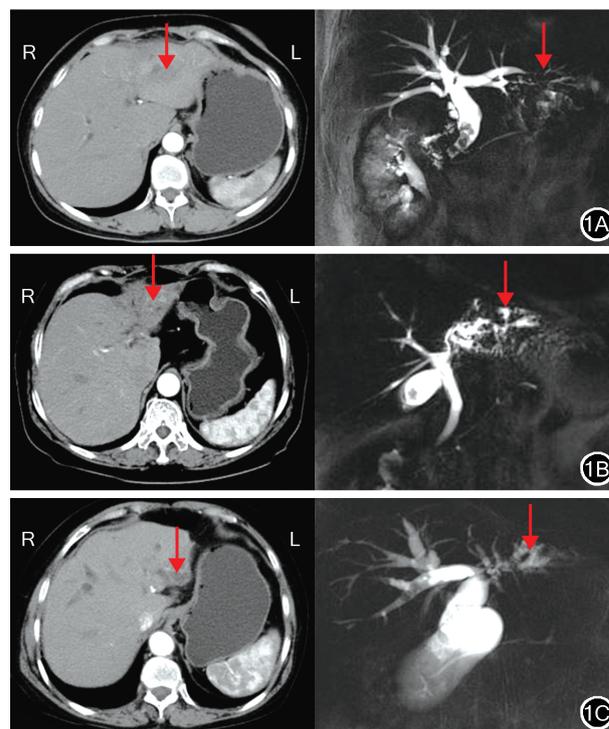


图 1 肝胆管结石相关性肝内胆管癌患者的 CT 及 MRCP 检查结果依据日本肝癌研究会组(LCSGJ)标准,1A:肿块型(↓);1B:管周浸润型(↓);1C:管内生长型(↓)

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)我科入院患者。(2)术后病理学检查诊断为 HICC。

排除标准:(1)肝外胆管癌、胆囊癌、非 HICC 及肝细胞癌。(2)合并其他肿瘤病史。

1.3 治疗方法和分期标准

治疗方法:根据患者病情、实验室及影像学检查结果进行术前肿瘤 TNM 分期及手术评估,结合术中探查情况,治疗方案分为:(1)根治性手术:肿瘤包括转移灶完整切除,病理学检查手术切缘为阴性。(2)姑息性手术:肿瘤及转移灶无法彻底切除,病理学检查手术切缘阳性,行肿瘤局部切除、胆道及消化道重建、引流等治疗。(3)单纯活组织检查:肿瘤已广泛转移,术中仅行活组织检查。

分期标准:参照第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)肝内胆管癌的 TNM 分期标准。

1.4 观察指标及评价标准

观察指标:(1)手术情况:肝胆管结石及肿瘤分布部位、手术方式、侵犯转移、手术时间、术中出血量、术中输血例数、术后并发症及肿瘤组织病理学特点。(2)随访情况:患者术后中位生存时间及 1、3、5 年生存率。(3)影响 HICC 患者术后生存的危险因素分析:性别、年龄、结石病程(临床首次诊断肝胆管结石病至进展为肝内胆管癌的时间)、肝硬化、肝功能 Child-Pugh 分级、手术方式、肿瘤直径、肿瘤大体分型、肿瘤分化程度、肝内转移、血管侵犯、淋巴结转移、肝外侵犯转移、中性粒细胞百分比、TBil、DBil、ALP、GGT、ALT、AST、Alb、CA19-9、CA242、CEA、HBsAg。

评价标准:对于单发肿瘤直接测量其直径,对肝内多发肿瘤则以最大的肿瘤直径作为肿瘤直径计入;肿瘤大体分型参照日本肝癌研究会组(LCSGJ)肝内胆管癌分型标准^[10-11];血管侵犯包括术前及术中发现的肝动脉、门静脉及肝静脉癌栓以及病理标本提示存在微血管侵犯;淋巴结转移以患者术中切除淋巴结标本阳性为准;实验室检查指标以笔者单位检验科测定值为标准。筛选预后因素过程中,本研究以 TBil、DBil、CA125、CA19-9、CA242 正常上限的 5 倍数值及 ALP、GGT、ALT、AST 为正常上限的 2 倍数值为研究因素。

1.5 随访

术后采用电话和门诊方式进行随访,了解患者生存情况。以患者手术日期为起点,随访时间截至 2018 年 1 月。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。采用 Shapiro-Wilk 进行正态性检验。正态分布的计量资料以 $Mean \pm SD$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩

和检验。分类变量采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线和计算累积生存率,单因素分析采用 Log-rank 检验,筛选有统计学意义的指标纳入 COX 风险回归模型以逐步向前法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况

109 例 HICC 患者行手术治疗。109 例患者肝胆管结石及肿瘤分布部位:结石位于左半肝 58 例、右半肝 26 例、双侧 25 例;肿瘤位于左半肝 65 例、右半肝 31 例、双侧 13 例。手术方式:51 例患者行根治性手术(联合胆肠吻合 38 例、区域淋巴结清扫 33 例、血管重建 3 例、胰十二指肠切除 2 例),其中半肝切除 33 例、非半肝切除 18 例。46 例患者行姑息性手术(肿瘤局部切除 13 例、胆肠吻合 19 例、胃肠吻合 9 例、空肠造瘘 13 例、单纯胆道引流 5 例、其他 12 例,部分患者联合多种手术方式)。12 例患者行单纯活组织检查。109 例患者侵犯转移:肝内转移 22 例、肝周血管侵犯 52 例、淋巴结转移 55 例、肝外侵犯转移 58 例,其中 64 例患者合并多种侵犯转移)。109 例患者手术时间为 (359 ± 170) min,术中出血量为 (556 ± 382) mL,53 例进行术中输血。术后 35 例患者发生并发症,主要为肺部感染、胸腹腔积液、腹腔出血、腹腔感染、胆汁漏、脏器衰竭等,其中经相关治疗后 29 例患者好转或痊愈,6 例死亡(肺部重症感染 3 例、肝衰竭 1 例、感染性休克 1 例、消化道出血 1 例)。109 例患者肿瘤组织病理学特点:肿块型 50 例、管周浸润型 49 例、管内生长型 10 例;按肿瘤分化程度分类:高分化 22 例、中分化 50 例、低分化 37 例。

2.2 随访情况

107 例患者获得随访,随访时间为 1~84 个月,中位随访时间为 51 个月。患者术后中位生存时间为 25.0 个月(17.9~32.1 个月),1、3、5 年总体生存率分别为 78.7%、39.4%、9.8%。根治性手术患者 1、3、5 年生存率分别为 86.3%、61.8%、20.6%,其中半肝切除和非半肝切除患者上述指标分别为 90.9%、74.5%、27.3% 和 72.2%、29.2%、0($\chi^2 = 9.104$, $P < 0.05$);姑息性手术患者上述指标分别为 88.4%、19.1%、0,单纯活组织检查患者上述指标分别为 34.6%、0、0;根治性手术、姑息性手术、单纯活组织检查患者预后情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 43.237$, $P < 0.05$)。见图 2,3。

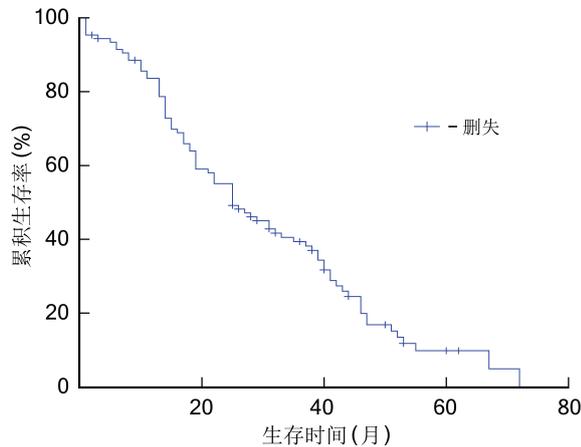


图 2 109 例肝胆管结石相关性肝内胆管癌患者术后总体生存曲线

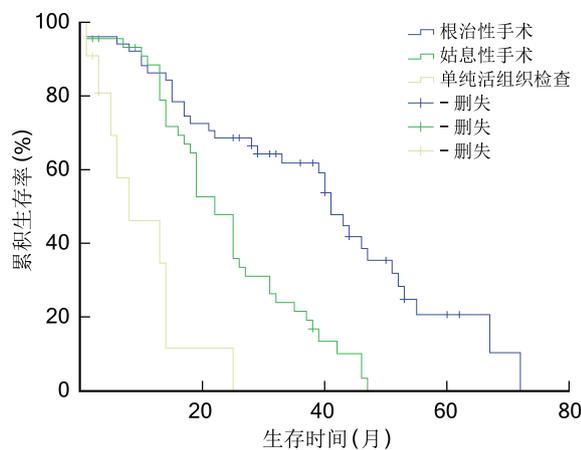


图 3 3 种手术方式肝胆管结石相关性肝内胆管癌患者术后生存曲线

2.3 影响 HICC 患者术后生存的危险因素分析

单因素分析结果显示: 结石病程、肝硬化、手术方式、肿瘤直径、肿瘤大体分型、肿瘤分化程度、肝内转移、血管侵犯、淋巴结转移、肝外侵犯转移、中性粒细胞百分比、TBil、DBil、Alb、CA199 是影响 HICC 患者预后的相关因素 ($P < 0.05$)。见表 1。

多因素分析结果显示: 手术方式为单纯活组织检查、结石病程 ≥ 60 个月、肝硬化、肿瘤分化程度为低分化、血管侵犯、肝外侵犯转移、Alb < 35 g/L 是影响 HICC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

3.1 病因及诊断

目前, 肝胆管结石病仍然是我国西南地区常见的胆道疾病, 相关研究表明肝胆管结石合并癌变的发生率为 2%~10%^[6-7]。笔者单位收治肝胆管结石病例 1 882 例, 其中 HICC 共 109 例, 占 5.79% (109/

1 882), 同期有临床疑似诊断 104 例(因患者仅行胆道介入引流或放弃治疗, 缺乏病理学依据而未入组), 因此, HICC 发病率应更高。肝胆管结石致癌可能与结石的机械刺激、胆道慢性炎症、胆汁淤积、胆管上皮异常增生、抑癌基因失活以及炎症因子过度表达等多种因素有关^[4-5]。由于 HICC 缺乏特异性临床表现, 且易被胆石症临床表现所掩盖, 就诊时多属中晚期, 致使本病早期诊断较为困难。为提高对本病的早期诊断率, 有以下表现者应予以高度重视, 建议联合应用多种影像学及血液检查, 以提高诊断准确率^[12-14]。(1) 50 岁以上肝胆管结石病患者, 且病程较长, 伴有短期内体质量明显下降。(2) 出现典型的影像学检查表现(结石区域出现软组织影、胆管壁不规则增厚、肝外淋巴结肿大等)。(3) CA19-9、CA242、CEA 等肿瘤标志物明显升高。(4) 除外胆源性肝脓肿。

3.2 手术治疗

手术切除是 HICC 的首选治疗方案, 具体方法应包括肝切除、区域淋巴结清扫、胆道重建及消化道重建等^[15]。本研究结果表明: 109 例 HICC 患者中 58 例因肿瘤广泛侵犯、转移失去根治性治疗机会。在根治性手术组中, 行半肝切除的患者预后优于非半肝切除患者, 因此, 对肝功能储备良好者, 应首选规则性半肝切除。在本研究中有 52 例 HICC 患者合并有肝动脉、门静脉、肝静脉等血管受累, 但随着外科技术的提高, 血管侵犯并不再是根治性手术的绝对禁忌证, 经过术前精准评估及术中探查证实保留侧肝血管无侵犯或满足重建条件, 有 19 例患者行根治性切除术治疗。本研究中 55 例患者手术时已发生淋巴结转移。因此, 有针对性地开展区域淋巴结清扫是提高 HICC 患者 R_0 切除率的重要措施。HICC 术后并发症以肺部感染最为常见, 开展围术期呼吸道管理及肺功能锻炼尤为必要^[16]。

3.3 预后分析

本研究多因素分析结果显示: 手术方式、结石病程、肿瘤分化程度、肝硬化、血管侵犯、肝外侵犯转移、Alb 是 HICC 患者预后的独立影响因素。根治性切除术可明显改善患者生存情况^[17-18]。本研究结果表明: 根治性手术患者术后 3、5 年生存率明显高于姑息性手术及单纯活组织检查患者; 行姑息性手术如胆肠吻合、胆道引流、胃肠吻合、空肠造瘘等, 近期内患者可获得较好的生命质量, 且生存情况优于单纯活组织检查患者。这表明姑息性手术治疗具有一定的应用价值。本组 42 例 HICC 患者有 5 年以

表 1 影响 109 例肝胆管结石相关性肝内胆管癌患者术后预后的单因素分析

临床病理因素	赋值	例数	生存时间[M(范围),月]	χ^2 值	P 值
性别					
女	0	49	25.0(19.6~30.4)	0.008	>0.05
男	1	60	29.0(9.8~48.2)		
年龄(岁)					
<60	0	72	25.0(19.1~30.9)	0.004	>0.05
≥ 60	1	37	38.0(11.6~64.4)		
结石病程(月)					
<60	0	67	31.0(20.9~41.1)	5.764	<0.05
≥ 60	1	42	19.0(11.8~26.1)		
肝硬化					
无	0	84	31.0(20.2~41.8)	8.768	<0.05
有	1	25	16.0(11.5~20.5)		
肝功能 Child-Pugh 分级					
A 级	0	47	25.0(16.2~33.8)	0.382	>0.05
B、C 级	1	62	31.0(22.3~39.7)		
手术方式					
根治性手术	1	51	41.0(36.8~45.2)	43.273	<0.05
姑息性手术	2	46	22.0(18.3~25.7)		
单纯活组织检查	3	12	8.0(0~17.9)		
肿瘤直径(cm)					
<5	0	56	31.0(18.6~43.4)	4.086	<0.05
≥ 5	1	53	25.0(18.3~31.7)		
肿瘤大体分型					
肿块型	1	50	22.0(16.2~27.8)	11.995	<0.05
管周浸润型	2	49	25.0(15.2~34.8)		
管内生长型	3	10	55.0(35.9~74.1)		
肿瘤分化程度					
高分化	1	22	37.0(27.4~46.6)	21.910	<0.05
中分化	2	50	33.0(18.6~47.4)		
低分化	3	37	14.0(12.6~15.4)		
肝内转移					
无	0	87	32.0(21.3~42.7)	15.436	<0.05
有	1	22	17.0(11.3~22.7)		
血管侵犯					
无	0	57	39.0(29.8~48.2)	6.469	<0.05
有	1	52	19.0(13.4~24.6)		
淋巴结转移					
无	0	54	46.0(33.2~58.8)	17.181	<0.05
有	1	55	22.0(17.1~26.9)		
肝外侵犯转移					
无	0	51	46.0(37.5~54.5)	35.307	<0.05
有	1	58	19.0(16.4~21.6)		
中性粒细胞百分比(%)					
<75	0	66	39.0(31.9~46.1)	24.676	<0.05
≥ 75	1	43	14.0(11.4~16.6)		
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)					
<85.5	0	78	33.0(22.8~43.2)	10.691	<0.05
≥ 85.5	1	31	19.0(12.5~25.5)		

续表 1

临床病理因素	赋值	例数	生存时间[<i>M</i> (范围),月]	χ^2 值	<i>P</i> 值
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)					
<33	0	76	33.0(23.0~43.0)	11.367	<0.05
≥ 33	1	33	19.0(12.3~25.7)		
碱性磷酸酶(U/L)					
<228	0	49	27.0(3.7~50.3)	1.909	>0.05
≥ 228	1	60	25.0(18.8~31.2)		
谷氨酰转肽酶(U/L)					
<100	0	28	41.0(18.6~63.4)	3.297	>0.05
≥ 100	1	81	25.0(20.3~29.7)		
丙氨酸氨基转氨酶(U/L)					
<84	0	94	25.0(15.1~34.9)	0.056	>0.05
≥ 84	1	15	28.0(18.5~37.5)		
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)					
<84	0	90	27.0(19.4~34.6)	0.102	>0.05
≥ 84	1	19	22.0(13.7~30.3)		
白蛋白(g/L)					
<35	0	36	19.0(14.5~23.5)	5.808	<0.05
≥ 35	1	73	27.0(18.5~35.5)		
CA19-9(U/mL)					
<185	0	47	39.0(21.5~56.5)	3.907	<0.05
≥ 185	1	62	19.0(12.5~25.5)		
CA242(kU/L)					
<100	0	61	26.0(14.5~37.5)	1.269	>0.05
≥ 100	1	48	21.0(7.9~34.1)		
癌胚抗原($\mu\text{g/L}$)					
<5	0	79	29.0(20.8~35.2)	0.367	>0.05
≥ 5	1	30	19.0(16.4~21.6)		
乙型病毒性肝炎表面抗原					
阴性	0	101	25.0(20.3~29.7)	2.426	>0.05
阳性	1	8	46.0(40.9~51.1)		

注:结石病程为临床首次诊断肝胆管结石病至进展为肝内胆管癌的时间

表 2 影响 109 例肝胆管结石相关性肝内胆管癌患者术后预后的多因素分析

临床病理因素	<i>b</i> 值	标准误	<i>Wald</i> 值	风险比	95%可信区间	<i>P</i> 值
单纯活组织检查	1.199	0.493	5.923	3.317	1.263~8.712	<0.05
结石病程	0.593	0.239	6.132	1.809	1.132~2.892	<0.05
肝硬化	0.651	0.302	4.651	1.917	1.061~3.463	<0.05
肿瘤分化程度	0.632	0.192	10.796	1.882	1.291~2.744	<0.05
血管侵犯	0.566	0.246	5.281	1.761	1.087~2.852	<0.05
肝外侵犯转移	0.825	0.320	6.669	2.283	1.220~4.271	<0.05
白蛋白	-0.69	0.255	7.330	0.502	0.304~0.827	<0.05

注:将单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标纳入 COX 回归模型中以逐步向前法进行分析;结石病程为临床首次诊断肝胆管结石病至进展为肝内胆管癌的时间

上肝胆管结石病史,其预后较差,可能与长期肝胆管结石病造成患者免疫功能低下等因素有关^[19]。胆管细胞癌可沿 Glisson 鞘、肝窦、淋巴管及门静脉等途径向肝内外转移,而肿瘤病理类型及分化程度反映了肿瘤生长、增殖等生物学特性^[20-23]。本研究结

果表明:低分化癌患者较高、中分化癌更易发生肝外侵犯转移,对预后产生影响。按照第 8 版 AJCC 肝内胆管癌的 TNM 分期标准,本研究中姑息性手术及单纯活组织检查患者就诊时已多属于 III B 或 IV 期,预后较差。肝硬化患者肝功能储备受损,极大地限

制了肝切除的范围^[24-25]。因此,本组 HICC 合并肝硬化患者 25 例,仅有 4 例经过严格术前评估而行根治性手术,1 例术后因肝衰竭死亡,导致与无肝硬化的 HICC 患者比较,远期预后更差。Alb 水平能够客观反映机体营养状况及肝脏合成代谢功能,本研究中约 1/3 患者存在低蛋白血症(Alb<35 g/L),预后较差的原因可能与手术耐受性及免疫功能下调等有关^[24-26]。

综上所述,目前根治性手术仍然是治疗 HICC 的最佳手段;手术方式为单纯活组织检查、结石病程 ≥ 60 个月、肝硬化、肿瘤分化程度为低分化、血管侵犯、肝外侵犯转移、Alb<35 g/L 是影响 HICC 患者预后的独立危险因素。密切关注高危肝胆管结石病患者是提高 HICC 的早期诊断率及根治性切除率、改善预后的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kim HJ, Kim JS, Joo MK, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(48): 13418-13431. DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13418.
- [2] Nuzzo G, Clemente G, Giovannini I, et al. Liver resection for primary intrahepatic stones: a single-center experience [J]. Arch Surg, 2008, 143(6): 570-574. DOI: 10.1001/archsurg.143.6.570.
- [3] Cha SW. Management of Intrahepatic Duct Stone [J]. Korean J Gastroenterol, 2018, 71(5): 247-252. DOI: 10.4166/kjg.2018.71.5.247.
- [4] Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(6): 626-631.
- [5] O'dell MR, Huang JL, Whitney-Miller CL, et al. Kras(G12D) and p53 mutation cause primary intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Cancer Res, 2012, 72(6): 1557-1567. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3596.
- [6] Hatzaras I, Schmidt C, Muscarella P, et al. Elevated CA19-9 portends poor prognosis in patients undergoing resection of biliary malignancies[J]. HPB (Oxford), 2010, 12(2): 134-138. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00149.x.
- [7] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center Western experience[J]. J Am Coll Surg, 2012, 215(5): 622-626. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.7.005.
- [8] 魏妙艳, 吕立升, 汤朝晖, 等. 肝内胆管结石合并肝内胆管癌的研究进展[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(4): 201-205. DOI: 10.3877/cam.j.issn.2095-3232.2016.4.001.
- [9] Li HY, Zhou SJ, Li M, et al. Diagnosis and Cure Experience of Hepatolithiasis-Associated Intrahepatic Cholangiocarcinoma in 66 Patients[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012, 13(2): 725-729. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.2.725.
- [10] Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003, 10(4): 288-291. DOI: 10.1007/s00534-002-0732-8.
- [11] Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes[J]. Hepatology, 2012, 55(6): 1876-1888. DOI: 10.1002/hep.25595.
- [12] Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005, 12(6): 463-466. DOI: 10.1007/s00534-005-1004-1.
- [13] 张永杰, 刘健. 肝胆管结石合并肝内胆管癌的诊治[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(3): 299-302. DOI: 10.7504/cjps.issn.1005-2208.2016.3.13.
- [14] Meng ZW, Han SH, Zhu JH, et al. Risk Factors for Cholangiocarcinoma After Initial Hepatectomy for Intrahepatic Stones [J]. World J Surg, 2017, 41(3): 835-843. DOI: 10.1007/s00268-016-3752-2.
- [15] 陈平, 苏秉忠, 丛春莉, 等. 胆囊结石合并胆总管结石不同治疗方案的分析[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(1): 40-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.01.009.
- [16] 雷小妮, 侯小娟. 肝癌外科手术术后肺部并发症危险因素分析[J]. 胃肠病学和肝脏病学杂志, 2017, 26(4): 404-406. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.04.011.
- [17] Park M, Song DY, Je Y, et al. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Prev Med, 2014, 65: 13-22. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.03.027.
- [18] Weber SM, Ribero D, O'reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(8): 669-680. DOI: 10.1111/hpb.12441.
- [19] 韩殿冰, 董家鸿. 影响肝胆管结石病预后的多因素分析[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(6): 76-79.
- [20] Dover LL, Jacob R, Wang TN, et al. Improved post-operative survival for intraductal-growth subtype of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Am Surg, 2016, 82(11): 1133-1139.
- [21] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. Gastroenterology, 2013, 145(6): 1215-1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
- [22] 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.
- [23] 粟立红, 朱新宇, 张缙云. 肝内胆管癌的诊断策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 180-183. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.042.
- [24] Techathuvanan K, Srisajjakul S, Pongpaibul A, et al. Comparison between disease free survival of hepatocellular carcinoma after hepatic resection in chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis[J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98(4): 334-342. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.
- [25] Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 69-76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.
- [26] Pan SW, Kao HK, Yu WK, et al. Synergistic impact of low serum albumin on intensive care unit admission and high blood urea nitrogen during intensive care unit stay on post-intensive care unit mortality in critically ill elderly patients requiring mechanical ventilation[J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(1): 107-115. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00869.x.

(收稿日期: 2018-11-23)

本文引用格式

崔劲驰, 唐腾骞, 甘浪, 等. 肝胆管结石相关性肝内胆管癌的外科治疗及预后分析[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(2): 152-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.009.

Cui Jingchi, Tang Tengqian, Gan Lang, et al. Surgical treatment and prognostic analysis of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Dig Surg, 2019, 18(2): 152-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.009.