

肝内胆管细胞癌根治术的预后因素分析

毕爱红¹, 贾勇士¹, 吴树强¹, 徐晨², 曾海英², 曾昭冲²

(1. 浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014; 2. 复旦大学附属中山医院, 上海 200032)

摘要: [目的] 分析影响肝内胆管细胞癌(IHC)根治术预后的因素。[方法] 回顾性分析 82 例 IHC 患者的临床及病理资料, 阅读病理切片, 寻找显微镜下是否存在微转移灶。对所有患者进行定期随访, 并行生存分析。[结果] 82 例 IHC 手术切除标本中, 53 例(64.6%)显微镜下可见微转移灶。存在微转移灶、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)高、癌胚抗原(CEA)增高及有肝内结石或血吸虫等慢性肝病是 IHC 的独立预后因素。[结论] 镜下存在微转移灶、CEA 增高、慢性肝病史、 γ -GT 升高是根治性切除后的 IHC 独立不良预后因素, 根治术后应积极治疗。

关键词: 肝内胆管细胞癌; 手术治疗; 微转移灶; 预后

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)10-0775-05

Analysis of Prognostic Factors of Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Radical Surgery

BI Ai-hong, JIA Yong-shi, WU Shu-qiang, et al.

(Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinomas (IHC) after radical surgery. [Methods] Eighty-two cases with IHC proven pathologically after radical surgery were enrolled. The micro-metastasis was found with microscope. All the patients were followed up. SPSS 17.0 was used for statistic analysis. [Results] Fifty-three (64.6%) IHC patients had micro-metastasis. Both univariate analysis and multivariate analysis showed that micro-metastasis, intrahepatic calculi or liver fluke and serum higher γ -GT and CEA were independent prognostic factors ($P < 0.05$). [Conclusion] Micro-metastasis, intrahepatic calculi or liver fluke and serum higher γ -GT and CEA are independent prognostic factors of IHC after radical surgery, and new treatment strategy should be made accordingly.

Subject words: intrahepatic cholangiocarcinomas; surgery; micro-metastasis; prognosis

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinomas, IHC) 是起源于两级以上胆管上皮细胞的肿瘤, 发病率低, 国内报道 5% 左右, 在原发性肝癌发病中占第 2 位, 但近 20 年来 IHC 发病率在国内外都有明显的上升趋势^[1,2]。手术是 IHC 最有效的治疗方法, 但根治术后的 IHC 患者远期效果仍不理想, 3 年生存率低于 30%~50%。本文研究影响根治术后 IHC 患者预后的因素, 探讨对高危患者的进一步治疗方法。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2004 年 1 月至 2008 年 1 月在复旦大学附属中山医院行手术治疗的 IHC 患者共 200 余例。入组病

通讯作者: 毕爱红, 住院医师, 硕士; 浙江省人民医院放疗科, 浙江省杭州市上塘路 158 号(310014); E-mail: 150523@163.com。

收稿日期: 2012-08-22; 修回日期: 2012-09-10

例要求: 肝内单个病灶, 根治术(R_0 切除), 术后病理证实为 IHC (排除混合性肝细胞胆管细胞癌), 术前未接受针对肝内原发灶治疗的初治患者, 术前影像学检查及术中探查均未发现原发肿瘤周边有子灶, 肿瘤周边的正常肝组织大于 1cm, 术后生存时间超过 1 个月。

1.2 一般资料

共有 82 例 IHC 患者纳入本研究, 其中男性 47 例, 女性 35 例; 平均年龄 57 岁(34~79 岁)。27 例患者无症状, 因体检发现肝占位, 有症状者以上腹部不适(腹痛、腹胀)最为常见(43%), 其他表现有: 纳差、乏力、消瘦、黄染、腰背疼痛等。收集所有患者的病史、实验室检查及手术、病理资料, 包括甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、总胆红素、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)等指标, 各

项血液指标检测均在手术前 1 周内完成。82 例患者中, 5 例(6.1%)有血吸虫肝病史, 17 例(20.7%)有胆道系统结石史, 22 例(26.8%)有乙肝史, 1 例(1.2%)有丙肝史。82 例患者中 AFP 阳性率仅为 8.9% (7/79), CEA 阳性率 24.7% (19/77), CA19-9 阳性率 68.4% (54/79)。

1.3 微转移灶的定义

由有经验的病理科医生对 82 例 IHC 患者的 264 张常规 HE 染色切片进行镜检, 寻找有无微转移灶。微转移灶的定义^[3]: 与主灶分离, 中间有正常肝脏分隔开来, 或者主灶周边存在不规则突起, 且最大径 < 2mm (图 1)。由 1 位有经验的病理科医生不同时间独立阅片 2 次, 若 2 次阅片有差异, 则重新阅片或请另 1 位医生阅读。

1.4 随访和统计学分析

所有患者均定期进行随访, 包括影像学及电话随访等, 末次随访时间 2012 年 1 月 1 日, 82 例患者均有定期电话随访, 其中 1 例中途失访, 随访率 98.8% (81/82), 随访时间为 30~1 642d。失访者, 以成功随访到的最后时间为截尾时间。结果应用 SPSS 17.0 进行统计分析, 单因素生存分析应用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 法, 多因素生存分析采用 COX 回归模型, 用基于偏最大似然估计的后退法 (Backward LR) 计算, 以 $P < 0.05$ 为统计学有显著性差异。

2 结果

2.1 单因素生存分析

82 例患者中有 53 例 (64.6%) 显微镜下发现微转移

灶, 其中 40 例标本中见单个微转移灶 (图 1a), 另 13 例发现两个及以上的微转移灶 (图 1b)。

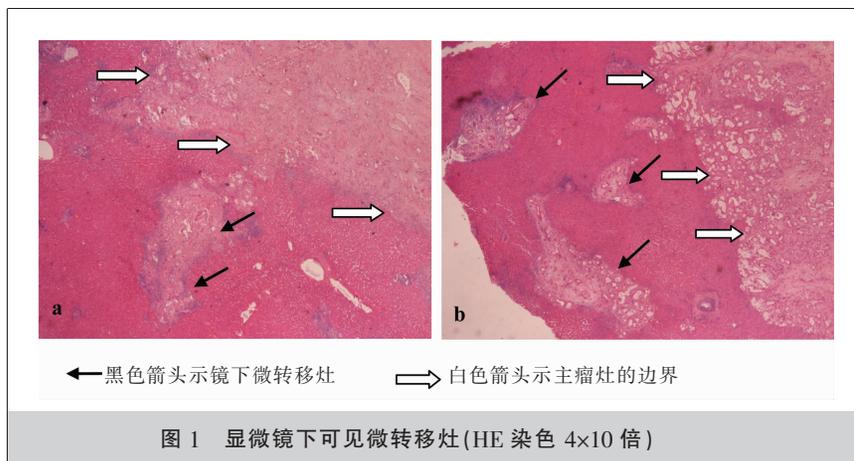


表 1 单因素生存分析

指标	例数	生存率 (%)		中位生存期 (d)	χ^2	P
		1 年	3 年			
性别	男性	47	55.3	22.6	0.287	0.592
	女性	35	45.7	25.1		
慢性肝病史	无	61	59.0	32.7	14.856	<0.001
	有	21	23.8	0.0		
血清胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	≤ 17	52	55.8	29.9	3.389	0.066
	> 17	30	40.0	19.0		
血 ALT (U/L)	≤ 75	64	54.7	29.8	7.549	0.006
	> 75	18	33.3	11.1		
血 AST (U/L)	≤ 75	69	53.6	28.7	7.230	0.007
	> 75	13	30.8	7.7		
血 ALP (U/L)	≤ 150	52	62.4	35.9	16.636	<0.001
	> 150	30	32.4	0.07		
血 γ -GT (U/L)	≤ 200	58	55.2	33.2	12.265	<0.001
	> 200	24	37.5	5.2		
血 AFP (mg/ml)	≤ 20	72	47.2	21.2	0.701	0.402
	> 20	7	57.1	42.9		
血 CA19-9 (U/ml)	≤ 37	25	68.0	54.2	8.461	0.004
	> 37	54	38.9	11.8		
血 CEA (U/ml)	≤ 5	58	58.6	30.1	8.999	0.003
	> 5	19	21.2	10.5		
肿瘤大小 (cm)	≤ 3	16	62.5	42.2	3.817	0.051
	> 3	66	47.0	21.0		
有无肝硬化	无	52	48.1	22.6	0.313	0.576
	有	30	53.3	33.3		
肿瘤病理分级	高分化	36	63.9	28.9	4.258	0.039
	低分化	46	39.1	19.6		
镜下有无微转移灶	无	29	69.0	48.7	14.299	<0.001
	有	53	39.6	11.0		
术后有无治疗	无	50	40.0	21.7	3.336	0.068
	有	32	65.6	29.9		

82 例患者中总的 1、2、3 年生存率分别为 50.0%、31.6%、24.9%，中位生存期为 348d。其中镜下可见微转移灶者 1、2、3 年生存率分别为 39.7%、19.8%和 11.0%，中位生存期 278d，而无微转移灶的 1、2、3 年生存率为 69.0%、53.2%和 48.7%，中位生存期为 819d。镜下无微转移灶患者的生存情况明显好于有微转移灶者，其差异有统计学意义($P<0.001$)，见图 2a。

有血吸虫、胆道结石等慢性肝病史，血清中 ALT、AST、 γ -GT 及 ALP 水平高，血清中 CA19-9、CEA 等高于正常，肿瘤细胞病理分化差，肝内有微转移灶等为预后不良的因素(表 1)。术后接受放疗、介入治疗、生物治疗等的患者预后好于无术后治疗者，但两者无统计学差异($P=0.068$)(图 2b)。进一步分层发现，有微转移灶的患者，术后接受治疗明显好于无治疗的患者 ($P=0.035$)，而无微转移灶的患者，术后是否治疗两者无明显差异($P>0.05$)，见图

2c、2d。

2.2 多因素生存分析

将患者是否有血吸虫或者肝内结石等慢性肝病史、ALT、AST、ALP、 γ -GT、术前是否有黄疸、血清 CA19-9、CEA 水平、病理分级、有否微转移灶等进行 COX 回归模型多因素分析，采用 Backwald-LR 法计算，提示镜下存在微转移灶、 γ -GT 高、CEA 高于正常值及有血吸虫、肝内结石等慢性肝病史为手术切除的 IHC 患者的独立不良预后因素(表 2)。

表 2 COX 多因素回归模型生存分析结果

因素	相对危险度	95%可信区间		P
		下界	上界	
镜下有微转移灶	2.148	1.108	4.162	0.024
γ -GT 高于 200U/L	1.979	1.051	3.726	0.034
有慢性肝病史	2.343	1.259	4.362	0.007
ALT 高于正常值	1.918	0.962	3.823	0.064
CEA 高于正常值	2.443	1.285	4.643	0.006

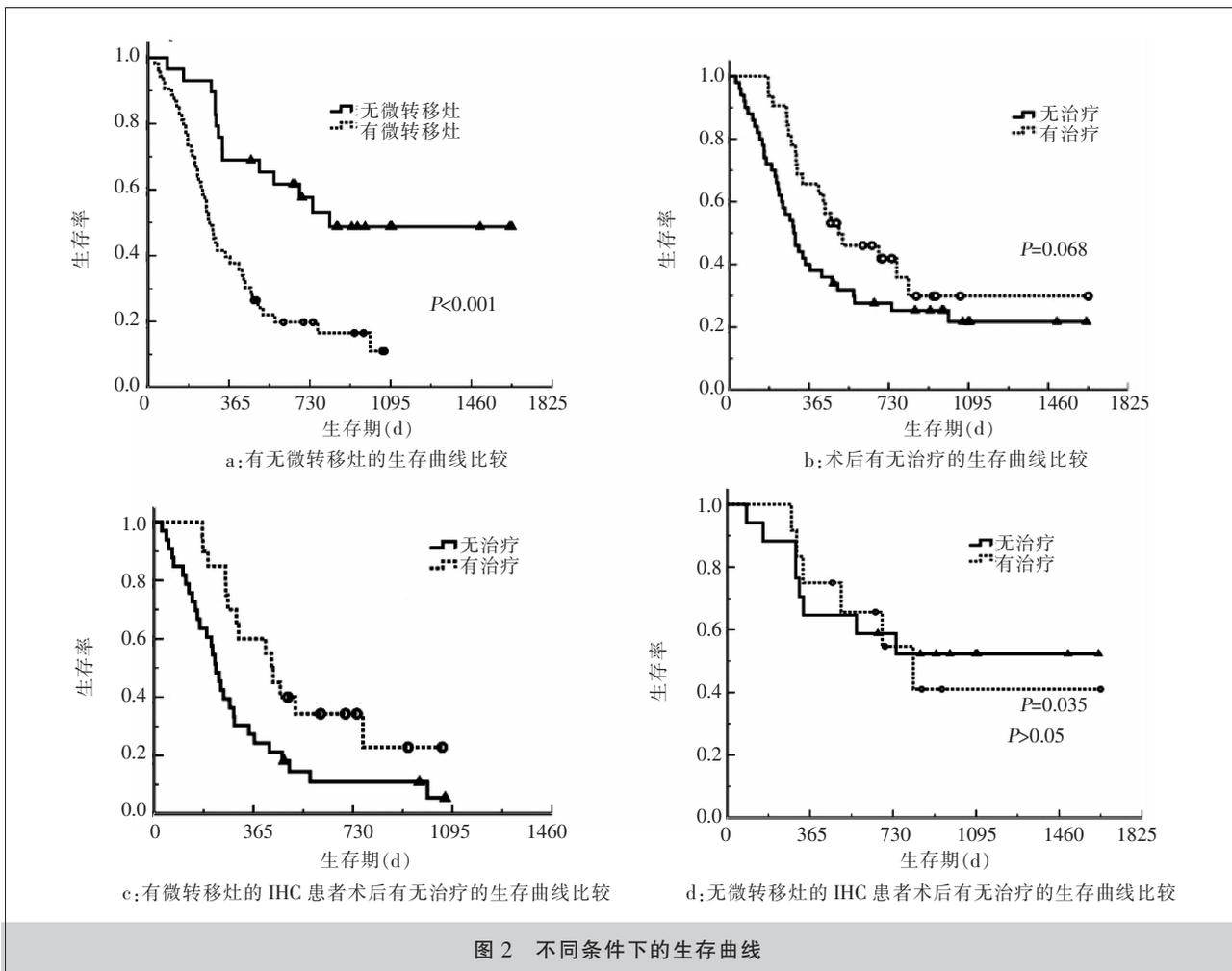


图 2 不同条件下的生存曲线

3 讨论

手术治疗为 IHC 患者最有效的治疗手段,但完整切除 IHC 的 5 年生存率仅 10%~40%^[1],术后肝内复发很常见^[4]。复发和转移为 IHC 患者的首要死因,成为研究的重点。肿瘤的微转移灶尚未形成肉眼或影像学可见的病灶,术前及术中均难以发现,仅能由病理学检查发现,是肿瘤复发的重要来源,在非小细胞肺癌中已有研究^[5]。术后肝癌的转移多来自切除的原发性肝癌的播散,Suzuki 等^[6]报道,病理检查提示肝内转移多见,且多位于主瘤附近,而术后复发也多位于手术区域,所以早发现并治疗肝内微转移灶可降低肝内复发和转移的概率,提高患者的生存率。事实上大部分的肝癌患者在首次确诊时微转移灶已经存在,但现在的影像诊断技术难以发现。本研究发现行 R₀ 切除的 IHC 患者,单因素分析肝内存在微转移灶为预后不良的因素。肝内转移是胆管细胞癌预后的不良因素^[7]。有微转移灶提示肿瘤已突破肿块范围向周围正常的肝脏侵袭和微转移,但暂未出现肉眼或者影像可见的转移病灶,提示肝内肿瘤的进展和侵袭,发展为肉眼可见的复发或转移灶的概率大大增加,同时可能伴随着胆管梗阻、肝功能受损,为预后不良的因素。故在常规病理检测中,微转移灶的检测对于临床治疗的作用非常大。

虽然本研究有一半的患者因为复发或转移行术后辅助治疗。但术后接受放疗、介入治疗、生物治疗等,患者预后好于无术后治疗者,总体两者无统计学差异。有报道^[8]IHC 对于高危人群术后行辅助放疗或介入治疗是有益的。进一步分层,有微转移灶的患者,术后接受治疗明显好于无治疗的患者,而对于无微转移灶的患者,术后是否治疗两者无明显差异。微转移灶为重要的预后因子,发现微转移灶的患者发生显性的转移大大提高,需要重视和采取积极的术后治疗,而对于无微转移灶的患者可考虑观察和随访。但肝内胆管细胞癌发病率低,大多血供不丰富,如何进行术后治疗尚待于进一步的研究和探讨。

本研究发现有肝内结石或者血吸虫病史的 IHC 患者明显高于正常人群,预后明显差于无慢性肝病者。王浩等^[9]报道 IHC 患者中合并肝内胆管结石或手术史发生率高达 47.9%,许多研究提示肝胆管结

石患者发生癌变的危险性增高^[10],可能因为胆管结石反复刺激肝细胞引起肝内炎症,从而导致肝内癌变及复发和转移的风险提高。在治疗胆石症患者时应进行肿瘤的筛查,同时应将肝胆管结石患者的肝切除指征放宽,去除结石的诱因,可减少胆管癌的发病率,同时使少数已发生癌变的患者获得及时的治疗。其他慢性肝病如血吸虫病也被认为是发病的高危因素。

血清中 CEA 和 CA19-9 高于正常值为 IHC 患者预后不良的因素。Aljiffry 等^[11]报道 CA19-9 与肿瘤的进展有关,CA19-9 越高提示 IHC 病期越晚。也有报道 CA19-9 水平与肝内情况及预后有明显相关性,CA19-9 高于正常值,其生存时间明显缩短^[12]。血清 CEA 与 IHC 预后的关系较少有报道,Park 等^[13]报道血 CEA 升高(>30ng/ml)为不能切除的晚期肝门部肿瘤的独立不良预后因素,CEA 为腺癌指标,为多种胃肠道肿瘤预后和监测的重要指标,在胆管细胞癌中也有意义。

血清中 γ -GT 及 ALP 水平提示肝内胆管的梗阻,ALT、AST 则反映肿瘤的进展和肝细胞的损伤,可判断患者一般情况和可能的病期,肝功能衰竭是 IHC 患者死亡的主要原因。肿瘤病理分化越差,提示肿瘤的生物行为差、恶性程度高、发展快、发生复发和远处转移的可能性大,预后不佳。

本研究发现镜下存在微转移灶、CEA 增高、慢性肝病史、 γ -GT 升高是 R₀ 切除的 IHC 独立不良预后因素,我们在进行显微镜病理检测时需要重视和关注微转移灶的检测,未来可能作为一项常规检查项目。而临床医生需要警惕微转移灶带来的复发和转移的高风险,采取个体化的治疗方案,提高患者的术后生存率,提高生活质量。

参考文献:

- [1] Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1303-1314.
- [2] Yang J, Yan LN. Current status of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(41): 6289-6297.
- [3] 周学平, 杨广顺, 丛文铭, 等. 原发性肝癌瘤周肝组织内微转移的回顾性与前瞻性研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11(8): 510-514.
- [4] Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and deter-

- minants of outcome after resection[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(1):84-96.
- [5] Osaki T, Oyama T, Gu CD, et al. Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(13): 2930-2936.
- [6] Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2002, 26(6):687-693.
- [7] Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, et al. Surgical outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2008, 32(12):2675-2680.
- [8] Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome[J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(4):422-428.
- [9] 王浩, 张同义, 王剑, 等. 肝内胆管癌 23 例临床特点和诊治分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(12): 983-984.
- [10] 周华邦, 徐勤蓉, 汪慧, 等. 肝内胆管细胞癌的危险因素分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(12):935-939.
- [11] Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(1): 134-147.
- [12] Cho SY, Park SJ, Kim SH, et al. Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(7):1823-1830.
- [13] Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study[J]. *J Gut Liver*, 2009, 3(4): 298-305.

第四届上海国际肿瘤局部与靶向治疗暨第三届最新生物技术与仪器研讨会预告

第四届上海国际肿瘤局部与靶向治疗暨第三届最新生物技术与仪器研讨会将于 2012 年 11 月 10~12 日在上海召开。大会组委会邀请了 80 余位来自欧美、亚太、中国的专家,通过主题演讲、交互式圆桌讨论、面对面商业会议等形式与大家分享最新的生物技术与仪器在肿瘤介入、靶向治疗、新药研发和转化医学等领域基础和临床的最新进展,全球抗肿瘤药物市场状况、新技术及仪器对提升临床与实验研究的新机会,探讨科研成果的市场转化等。参加本届研讨会的正式代表可获国家级继续教育项目 I 类学分 10 分。详情见 <http://www.biotech-instrument.org>。