

· 临床研究 ·

术后并发症对于联合大范围肝切除治疗进展期肝门部胆管癌长期预后的影响

陆峰¹, 王科², 李相成^{2*}¹滨海县人民医院普外科, 江苏 盐城 224000; ²南京医科大学第一附属医院肝胆中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨术后并发症与联合大范围肝切除治疗进展期肝门部胆管癌患者预后的相关性。方法:回顾性分析2008—2017年接受联合大范围肝切除与尾状叶切除术治疗肝门部胆管癌患者的临床资料。术后严重并发症定义为任何Clavien-Dindo III或IV级并发症。结果:共123例纳入研究,其中35例(28.5%)出现严重术后并发症。出现严重术后并发症和无严重术后并发症的5年疾病特异性生存率和无复发生存率分别为12.9% vs. 40.2% ($P=0.012$)、0% vs. 28.1% ($P < 0.001$)。多因素分析显示,严重术后并发症是无复发生存率的独立预测因素(风险比=1.87, $P=0.043$),但严重术后并发症不是疾病特异性生存率的独立预后因素。根据并发症严重程度分层的亚组分析显示了相似结果,出现轻度术后并发症与无并发症的患者长期生存相近。结论:联合大范围肝切除治疗肝门部胆管术后的严重并发症与患者的不良预后相关。因此,良好的术前准备和精细的手术操作对减少严重术后并发症、提高长期生存非常重要。

[关键词] 肝门部胆管癌;并发症;肝切除;生存**[中图分类号]** R735.8**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)02-220-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190212

Impact of postoperative morbidity on long-term oncologic outcomes after major liver resection for advanced perihilar cholangiocarcinoma

Lu Feng¹, Wang Ke², Li Xiangcheng^{2*}¹Department of General Surgery, Binhai County People's Hospital, Yancheng 224000; ²Hepatobiliary Center, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To determine the prognostic relevance of postoperative morbidity in advanced perihilar cholangiocarcinoma (PHC). **Methods:** From 2008 to 2017, clinical data of patients undergoing major hepatectomy with caudate lobectomy for PHC were reviewed retrospectively. Severe morbidity was defined as any complication of Clavien-Dindo grade III or IV. **Results:** A total of 123 patients were enrolled and severe morbidity occurred in 35 patients (28.4%). The 5-year disease-specific survival and recurrence-free survival for those with and without severe morbidity were: 12.9% versus 40.2% ($P=0.012$) and 0% versus 28.1% ($P < 0.001$), respectively. Multivariate analysis revealed that severe morbidity independently predicted decreased recurrence-free survival (hazard ratio=1.87, $P=0.043$); however, severe morbidity did not emerge as an independent predictor of disease-specific survival. Subgroup analysis of patients stratified by morbidity grade showed similar results, while patients with minor morbidity showed similar survival to those without morbidity. **Conclusion:** Severe morbidity adversely affects survival outcomes following major liver resection for PHC; thus, optimal preoperative preparation and careful dissection are important to reduce postoperative complications and improve long-term survival.

[Key words] perihilar cholangiocarcinoma; complication; liver resection; survival

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(02):220-223, 283]

[基金项目] 国家自然科学基金(81670570, 81700572);江苏省重点病种规范化诊疗研究(BE2016789);国家科技重大专项(2017ZX10203207-004-004)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lancetwk@163.com

肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, PHC)是一种起源于肝门部胆管黏膜上皮的恶性肿瘤,其发病率约占胆管恶性肿瘤的50%^[1]。目前,根治性手术切除仍然是治疗PHC最有效的方法,文献报道PHC患者术后5年生存率为20%~50%^[2-3]。然而,由于肿瘤多极化浸润、肝门部及肝脏的复解剖结构以及胆汁淤积引起的肝功能损害,PHC根治性手术切除依然是肝胆外科最具挑战的手术之一。

进展期PHC(Bismuth III型与IV型)通常需合并大范围肝切除(≥3个肝段)与全尾状叶切除才能保证切缘阴性和良好的预后。尽管影像评估方法和手术技术的进步使PHC术后死亡率降低至2%,严重的术后并发症时常发生^[4]。目前,术后并发症对于肝脏恶性肿瘤(包括肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌和结肠癌肝转移)患者术后长期生存的不良影响已有报道^[5-7]。然而,术后并发症对联合大范围肝切除术治疗PHC患者预后的影响尚无相关研究。因此,本研究目的是探讨术后并发症对进展期PHC肝切除术后长期生存的影响,包括对无复发生存率和疾病特异生存率的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2008年5月—2017年3月于南京医科大学第一附属医院接受联合大范围肝切除治疗的PHC患者的临床病理资料,围手术期死亡(术后90 d内死亡)的患者予以剔除。收集相关人口统计学特征、实验室检查、影像学资料、手术记录、组织病理学报告和随访数据。本研究通过医院伦理委员会审批,患者及家属均于术前签署手术知情同意书。

1.2 方法

所有患者在任何治疗干预前均完成上腹部增强CT扫描,进行相关影像学评估,同时将二维影像数据上传至模拟软件(IQQA-LIVER系统,EDDA科技公司,美国)进行三维肝脏模型重建并测量肝脏体积。对于多数合并梗阻性黄疸的PHC患者,术前接受预留肝脏(future liver remnant, FLR)的经皮经肝或内镜引导的胆道减压引流,对切除侧肝脏的胆道引流仅限于保留侧胆道引流效果不佳的情况。

本研究中PHC手术方法我们已有相关报道^[8]。简而言之,本研究中的标准化手术方法为联合半肝切除+全尾状叶切除+肝外胆管切除+区域淋巴结清扫+胆管空肠Roux-en-Y吻合,对预计联合半肝切除无法获得满意阴性切缘的患者实施联合三叶肝切

除或肝中叶切除。肝实质离断器械选用钳夹法、CUSA、超声刀以及双极电凝。当血管(门静脉或肝动脉)与肿瘤组织关系较为紧密、不易分开时,实施联合血管的切除并进行重建。常规进行术中快速冰冻病理检查,明确切缘状态。若冰冻病理结果提示切缘阳性,则扩大切除范围。

根据Bismuth分型对胆道受累程度进行分级^[9]。肿瘤分期则根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer manual, AJCC)手册8版分期系统进行评估^[10]。术后并发症则根据Clavien-Dindo分级系统^[11]:轻度术后并发症定义为Clavien-Dindo I级或II级并发症,指任何术后并发症需要或不需要药物治疗;严重术后并发症定义为Clavien-Dindo III级或IV级,指任何需要手术或介入治疗的并发症,或生命威胁需要重症监护的并发症。对于合并多种并发症的患者,保留最高等级的并发症用于相关分析。将出现严重并发症的患者与没有严重并发症(0~II级)的患者进行相关比较。

切缘阴性(R0)定义为显微镜下切缘无肿瘤细胞残留,而浸润癌或原位癌则被认定为切缘阳性。肿瘤复发定义为经影像学检查发现的肿瘤局部复发或转移病灶。无复发生存时间是指手术日期与肿瘤复发或最后一次随访日期之间的时间间隔。疾病特异生存时间是指手术日期与患者因原发肿瘤死亡或最后一次随访日期之间的时间间隔。

1.3 统计学方法

连续变量以中位数(范围)表示,并用Student *t* 检验或Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较。运用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较分类变量。以Kaplan-Meier法生成生存曲线并计算疾病特异生存率和无复发生存率,使用Log-rank检验进行生存分析。将单因素分析中 $P < 0.100$ 的变量纳入多因素Cox回归模型中以确定独立预后因素。使用SPSS软件版本23(Chicago IL, USA)进行所有统计学分析,生存曲线采用Graphpad prism 5.0(GraphPad Software, CA)软件绘制。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共249例在本院接受PHC手术探查,125例接受联合大范围肝切除术,其中2例死于术后并发症(消化道出血1例、肝功能衰竭1例)被除外本项研究。共123例纳入本项研究,男70例,女53例,中位年龄61岁(范围26~82岁)。其中,联合半肝切除

120例(97.6%),联合右三叶肝切除1例(0.8%),肝中叶切除2例(1.6%)。45例(36.6%)行术前胆道引流术,40例行经皮经肝胆道引流术,5例行内镜引导下胆管引流术。仅1例预计残余肝实质<40%,所有术前均未接受门静脉栓塞术。在20例(16.3%)联合血管切除重建的患者中,18例行门静脉重建,2例联合肝动脉重建。106例(86.2%)达到R0切除。Bismuth III型肿瘤64例(52.0%),IV型肿瘤59例(48.0%)。经病理学检查,55例(44.7%)有淋巴结转移,5例(4.1%)存在同侧肝转移病灶。10例(8.1%)术后接受了辅助化疗或放化疗。

72例(58.5%)出现术后并发症,其中37例(30.1%)发生轻度并发症(Clavien-Dindo I级或II级),35例(28.4%)出现严重并发症(Clavien-Dindo III级或IV级)。5例胆漏、14例腹腔内脓肿、3例脓胸,7例大量胸腔积液接受了穿刺引流治疗,其中3例(2.4%)因腹腔内脓肿合并出血再次手术。出现严重并发症患者术后中位住院时间显著长于无严重并发症(23 d vs. 15 d, $P < 0.001$)。

2.2 术后并发症对预后的影响

所有患者均获术后随访,中位随访时间为24个月(5~105个月),1、3、5年疾病特异生存率分别为90.0%、50.9%和33.4%,中位生存时间37个月。共78例(63.4%)出现肿瘤复发,术后中位复发时间为19.5个月(3~87个月),89.7%的复发出现于术后36个月内。最常见的复发部位为肝内复发(53.2%),其次是局部复发,腹膜转移和肺转移。整个研究队列1、3、5年无复发生存率分别为80.2%、31.1%和21.6%。

Kaplan-Meier分析显示:出现术后严重并发症(III~IV级)患者的5年疾病特异生存率和无复发生存率显著低于无严重并发症(0~II级)的患者(分别

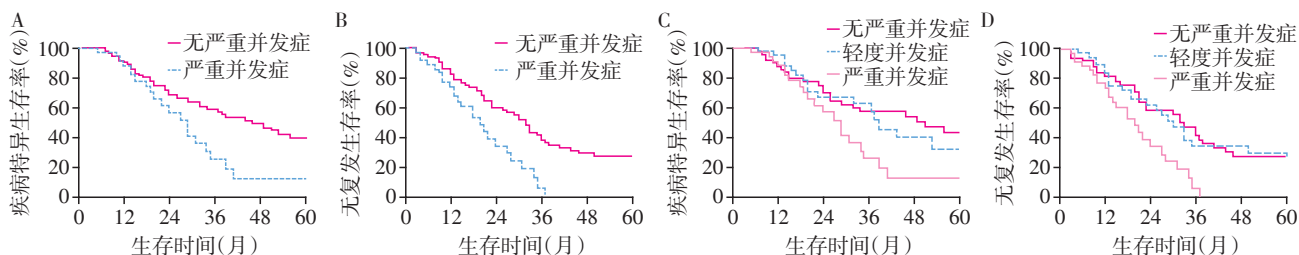
为12.9% vs. 40.2%, $P=0.012$; 0 vs. 28.1%, $P < 0.001$,图1A、B)。进一步对并发症严重程度的亚组分析得到了相似结果(图1C、D)。尽管如此,轻度并发症(I~II级)患者与无并发症患者的疾病特异生存率和无复发生存率相近(P 值分别为0.689和0.800)。

多因素Cox回归分析显示:年龄较大(风险比=1.87,95%CI:1.04~3.38, $P=0.038$)、切缘阴性(风险比=0.42,95%CI:0.18~0.94, $P=0.035$)和淋巴结转移(风险比=1.95,95%CI:1.10~3.46, $P=0.022$)与疾病特异生存率显著相关。无复发生存率的独立预后因素包括:严重并发症(风险比=1.87,95%CI:1.02~3.41, $P=0.043$),癌胚抗原水平升高(风险比=2.29,95%CI:1.37~3.82, $P=0.002$)、切缘阴性(风险比=0.30,95%CI:0.15~0.61, $P=0.001$)和淋巴结转移(风险比=1.84,95%CI:1.12~3.03, $P=0.017$)(表1)。

3 讨论

本研究结果表明,联合大范围肝切除治疗进展期PHC术后出现严重并发症(Clavien-Dindo III级或IV级)是无复发生存率的独立预后因素,并较低的疾病特异生存率显著相关。进一步分层分析证实了严重并发症对进展期PHC术后长期预后的不利影响。

在本研究中,严重术后并发症发生率为28.4%,低于来自日本回顾性研究报道的41.7%^[12]。这可能与日本学者常采用激进的手术方式治疗进展期PHC有关,联合三叶肝切除术与高术后并发症风险有显著相关性^[12-13]。值得注意的是,虽然术后严重并发症并不是疾病特异生存率的独立预后因素,但在本研究中,出现术后严重并发症意味着较低的疾病特异生存率。无术后并发症患者的5年疾病特异生存率预计为43.3%,但出现严重并发症患者的5年疾



A: 发生术后严重并发症患者的疾病特异生存率低于无严重并发症($P=0.012$); B: 发生术后严重并发症患者的无复发生存率低于无严重并发症($P < 0.001$); C: 不同严重程度并发症的疾病特异存活率比较: 无并发症 vs. 轻度并发症, $P=0.689$; 无并发症 vs. 严重并发症, $P=0.020$; 轻度并发症 vs. 严重并发症, $P=0.048$; D: 不同严重程度并发症的无复发生存率比较: 无并发症 vs. 轻度并发症, $P=0.800$; 无并发症 vs. 严重并发症, $P < 0.001$; 轻度并发症 vs. 严重并发症, $P=0.008$ 。

图1 123例PHC患者Kaplan-Meier分析

Figure 1 Kaplan Meier analysis of 123 patients with PHC

表1 影响生存预后的多因素Cox回归分析
Table 1 Multi-factor cox regression analysis of prognostic relevance factors

变量	疾病特异生存率			无复发生存率		
	风险比	95%CI	P值	风险比	95%CI	P值
年龄≥65岁	1.87	1.04~3.38	0.038	1.49	0.88~2.51	0.134
总胆红素≥3 mg/dL	1.37	0.76~2.45	0.291	NA	NA	NA
癌胚抗原水平升高	1.47	0.78~2.78	0.235	2.29	1.37~3.82	0.002
切缘阴性	0.42	0.18~0.94	0.035	0.30	0.15~0.61	0.001
输血	NA	NA	NA	1.08	0.62~1.90	0.786
肿瘤直径≥3 cm	1.77	0.98~3.20	0.059	NA	NA	NA
肿瘤低分化	1.47	0.83~2.59	0.187	1.34	0.82~2.18	0.242
淋巴结转移	1.95	1.10~3.46	0.022	1.84	1.12~3.03	0.017
严重并发症	1.18	0.60~2.31	0.640	1.87	1.02~3.41	0.043

NA: 不适用。

病特异生存率降至12.9% ($P=0.020$)。尽管如此,术后并发症与肿瘤复发转移的关联机制还不是特别明确。目前已提出的观点是,长期炎症与免疫抑制可能促进隐匿性微转移进展和肿瘤早期复发^[14]。另一方面,在本研究中,阳性切缘和淋巴结转移是术后生存的重要独立预后因素,因此根治性手术切除和肿瘤本身特性仍然是预后的主要决定因素。PHC专家共识推荐对存在高复发危险因素(阳性切缘或淋巴结转移)的患者施行辅助放化疗^[15],但对出现术后严重并发症的患者,施行辅助放化疗对长期生存的益处尚待确定。既往研究表明,炎症和免疫与以吉西他滨为基础的化疗方案的耐药有关^[16]。因此,出现术后严重并发症的患者应该接受更有效的辅助治疗,运用抗炎药或免疫调节剂对该类患者可能会有潜在获益^[17]。

由于PHC联合大范围肝切除后严重并发症的发生率较高,并且本研究提示其与患者的不良预后相关,因此充分的术前优化处理和精细的手术操作对减少术后严重并发症的发生非常必要。对于合并梗阻性黄疸患者,术前胆道引流对降低PHC术后并发症的作用已有广泛报道。然而,对于术前最佳血清胆红素水平尚未达成共识。一项欧洲多中心研究显示,术前总胆红素水平 ≥ 3 mg/dL与联合肝实质切除术后并发症增加显著相关^[18]。在本研究中,仅13.5% (7/52)总胆红素 < 3 mg/dL的患者术后发生严重并发症。由于残余肝脏维持代谢、合成和解毒功能,应推迟手术至几乎正常的胆红素水平,并采用最佳引流技术来降低术后并发症发生率。此外,术中精细解剖、尽量减少失血和输血对于减少术后并发症亦十分重要。

本研究存在以下局限性:首先,单个中心的回顾性分析存在样本量较小和选择偏倚问题,需要前瞻性多中心研究和外部验证来进一步证实;其次,不同肝实质的离断器械与设备可能对术后并发症有影响;第三,本中心较少实施联合左三叶或右三叶切除术治疗PHC,目前没有证据表明联合肝三叶切除术与联合半肝切除术相比,在同样实现根治性切除的前提下能延长患者的生存时间。

综上所述,本研究表明联合大范围肝切除治疗进展期PHC术后严重的并发症(Clavien-Dindo III级或IV级)与患者的不良预后显著相关。因此,良好的术前准备和精细的手术操作对减少严重术后并发症、提高长期生存至关重要。

[参考文献]

- [1] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2014, 383(9935): 2168-2179
- [2] Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(10): 1889-1899
- [3] Kang MJ, Jang JY, Chang J, et al. Actual long-term survival outcome of 403 consecutive patients with hilar cholangiocarcinoma[J]. World J Surg, 2016, 40(10): 2451-2459
- [4] Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver[J]. Ann Surg, 2011, 253(4): 656-665
- [5] Doussot A, Lim C, Gómez-Gavara C, et al. Multicentre study of the impact of morbidity on long-term survival following hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Br J Surg, 2016, 103(13): 1887-1894
- [6] 李建伟,王树生,郭科. 围术期并发症对大肠癌肝脏转移患者预后的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)

(下转第283页)

- Craniofac Res, 2005, 8(4): 277-284
- [15] Borg TD, Mealey BL. Histologic healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus combined mineralized-demineralized freeze-dried bone allograft: a randomized controlled clinical trial [J]. J Periodontol, 2015, 86(3): 348-355
- [16] Giuliani A, Iezzi G, Mazzoni S, et al. Regenerative properties of collagenated porcine bone grafts in human maxilla: demonstrative study of the kinetics by synchrotron radiation microtomography and light microscopy [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1): 505-513
- [17] Barone A, Toti P, Quaranta A, et al. Volumetric analysis of remodelling pattern after ridge preservation comparing use of two types of xenografts. A multicentre randomized clinical trial [J]. Clin Oral Implants Res, 2016, 27(11): e105-e115
- [18] 赵丽萍,詹雅琳,胡文杰,等.不同测量方法评价磨牙拔牙位点保存术后牙槽骨的变化[J].北京大学学报(医学版),2016,48(1):126-132
- [19] Jensen T, Schou S, Gundersen HJ, et al. Bone-to-implant contact after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios in mini pigs [J]. Clin Oral Implants Res, 2013, 24(6): 635-644
- [20] Eskan MA, Greenwell H, Hill M, et al. Platelet-rich plasma-assisted guided bone regeneration for ridge augmentation: a randomized, controlled clinical trial [J]. J Periodontol, 2014, 85(5): 661-668
- [收稿日期] 2018-01-31

(上接第223页)

- 学版), 2017, 37(1): 98-100
- [7] Doussot A, Lim C, Lahat E, et al. Complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma independently shorten survival: A western, single-center audit [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(6): 1569-1578
- [8] Ji GW, Zhu FP, Wang K, et al. Clinical implications of biliary confluence pattern for bismuth-corlette type IV hilar cholangiocarcinoma applied to hemihepatectomy [J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(4): 666-675
- [9] Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. Ann Surg, 1992, 215(1): 31-38
- [10] 毛谅,陈骏,孙士全,等.美国癌症联合委员会肝门部胆管癌分期系统(第8版)更新解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(5):510-513
- [11] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey [J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205-213
- [12] Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, et al. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma [J]. Br J Surg, 2018, 105(7): 829-838
- [13] Kimura N, Young AL, Toyoki Y, et al. Radical operation for hilar cholangiocarcinoma in comparable Eastern and Western centers: Outcome analysis and prognostic factors [J]. Surgery, 2017, 162(3): 500-514
- [14] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570
- [15] Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement [J]. HPB (Oxford), 2015, 17(8): 691-699
- [16] Kitano Y, Okabe H, Yamashita YI, et al. Tumour-infiltrating inflammatory and immune cells in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Br J Cancer, 2018, 118(2): 171-180
- [17] Choi J, Ghoo HM, Peerapattit T, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma [J]. Hepatology, 2016, 64(3): 785-796
- [18] Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma [J]. Br J Surg, 2013, 100(2): 274-283
- [收稿日期] 2018-07-03