

· 肿瘤学研究 ·

## 老年胆道系统恶性肿瘤根治术后生存及预后分析

邱天竹<sup>1</sup>, 李晓林<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院肿瘤科, <sup>2</sup>老年消化科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:分析老年胆道系统恶性肿瘤根治术患者的远期生存状态并探讨影响其预后的临床病理因素。方法:回顾性分析2011年1月—2015年12月在南京医科大学第一附属医院行胆道系统恶性肿瘤根治术的143例>65岁患者的临床病理资料及随访资料,采用Kaplan-Meier法单因素分析和COX单因素及多因素分析统计其总生存期(overall survival, OS)并分析其影响因素。结果:所有患者的中位OS为20.0个月。通过Kaplan-Meier法及COX回归风险模型单因素分析,结果显示浸润深度、淋巴结转移情况、组织分级、脉管侵犯、切缘阳性与否、术前乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平与总生存期相关;COX多因素分析显示浸润深度、组织分级、术前LDH水平是老年胆道系统恶性肿瘤根治术患者的危险因素。结论:老年胆道系统恶性肿瘤根治术患者总生存期与浸润深度、组织分级、术前LDH水平相关。

**[关键词]** 胆道系统恶性肿瘤;根治术;老年人;生存分析;预后影响因素

**[中图分类号]** R735.8

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)12-1751-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20191209

## Analysis of overall survival and prognostic factors in elderly biliary tract cancer patients treated with radical resection

Qiu Tianzhu<sup>1</sup>, Li Xiaolin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, <sup>2</sup>Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to explore the prognostic factors in elderly operable biliary tract cancer patients treated with radical resection. **Methods:** The clinicopathologic and follow-up data of 143 elderly patients (>65 years old) with biliary tract cancer treated with radical resection from January 2011 to December 2015 were analyzed retrospectively. **Results:** Univariate analysis showed that depth of tumor invasion, lymph node involvement, histological differentiation, lymphovascular invasion, resection margin, lactate dehydrogenase (LDH) level were correlated to recurrence and metastasis of biliary tract cancer after radical resection. Multivariate analysis showed that depth of tumor invasion, histological differentiation and LDH level were independent factors affecting the prognosis of elderly biliary tract cancer patients. **Conclusion:** The overall survival of elderly operable biliary tract cancer patients was correlated with tumor invasion, histological differentiation and LDH level before radical resection.

**[Key words]** biliary tract cancer; radical resection; elderly patients; survival analysis; prognostic factors

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(12):1751-1754]

外科手术目前为胆道系统恶性肿瘤的根治提供了唯一的机会<sup>[1]</sup>。然而,尽管部分患者进行了根治性手术,预后仍不令人满意。有关其预后评估指标

的研究甚少,尤其是高龄患者,术后辅助治疗不良反应较大,如何提前进行干预以提高治愈率是目前最值得临床关注的问题之一。本研究通过分析老年胆道系统恶性肿瘤根治术患者的远期生存状态,结合患者临床指标及生物学指标,判断其与预后的关系,探讨影响胆道系统恶性肿瘤根治术患者预后的因素。

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81672411)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lxl@njmu.edu.cn

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

收集2011年1月—2015年12月在南京医科大学第一附属医院确诊为胆道系统恶性肿瘤并行根治术的>65岁患者。收集符合条件患者143例,其中,男73例,女70例。在随访截止时死亡84例,中位OS为20.0个月。从电子病历系统、病理管理系统、检验系统中收集患者信息,包括性别、年龄、浸润深度、淋巴结分期、转移情况、TNM分期、组织分级、脉管侵犯、神经侵犯、切缘情况、术前白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数、癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原19-9,并通过随访获得患者总生存期(overall survival, OS)数据。OS是从病理诊断时间开始计算至随访终点或患者死亡时间。患者随访均从获得病理诊断开始计算至死亡、失访或随访至2018年9月。

### 1.2 方法

纳入标准为:①经病理诊断确诊为胆道系统恶性肿瘤,包括肝外胆管癌、胆囊癌、肝内胆管癌、肝门部胆管癌;②年龄>65岁;③确诊前有完整的血常规、肿瘤标志物及生化报告;④诊疗资料和随访资料完整。排除标准为:①同时患有其他类型原发性肿瘤的胆道系统恶性肿瘤患者;②无法行根治术的胆道系统恶性肿瘤患者;③因术后并发症在术后1个月内死亡患者。本研究评估的基线人口统计学包括手术时患者年龄、性别、肿瘤浸润深度、淋巴结状态、转移、分期、组织分化、脉管侵犯、神经侵犯、手术边缘状态、血红蛋白、癌胚抗原、糖类抗原19-9和乳酸脱氢酶。其中,癌胚抗原以4.7 ng/mL、糖类抗原19-9以39 U/mL、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)以271 U/L被定义为正常水平的截止值<sup>[2-3]</sup>。本研究根据病理结果进行分期,并根据国际癌症控制联盟(UICC)第7版肿瘤转移分期系统(TNM系统)进行记录。本研究方案在研究开始前得到南京医科大学附属第一医院伦理委员会的批准,符合《赫尔辛基宣言》的规定。所有患者均获得书面知情同意。

### 1.3 统计学方法

所有数据用SPSS 22.0分析。以死亡为终点事件,生存分析采用Kaplan-Meier法,使用Log-rank检验,同时采用COX回归风险模型进行单因素分析,对有统计学意义的单因素,再采用COX回归风险模型的逐步回归分析法进行多因素评价分析。COX回归分析结果用风险比(HR)和95%的可信区间

(95% CI)表示。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组间生存率比较

本研究中,患者生存期为非正态分布,中位OS为20.0个月。分别采用Log-rank检验和COX回归风险模型对性别、年龄、浸润深度、淋巴结转移情况、组织分级、脉管侵犯、神经侵犯、切缘情况、术前白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数、癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原19-9进行组间比较。用Kaplan-Meier构建生存曲线,将具有统计学意义的指标总结如下:浸润深度、淋巴结转移、组织分级、脉管侵犯、切缘和术前LDH水平(表1,图1)。用COX回归风险模型再次对上述所有临床特征再次进行单因素分析,有统计学意义的指标与Kaplan-Meier法构建生存曲线得出结果一致(表2),分别为:浸润深度( $P=0.01$ )、淋巴结分期( $P=0.01$ )、组织分级( $P=0.03$ )、脉管侵犯( $P=0.04$ )、切缘是否干净( $P=0.01$ )、术前LDH水平( $P=0.04$ )。

### 2.2 影响OS的因素分析

在单因素回归分析中,与OS有明显相关性的因子为浸润深度、淋巴结转移情况、组织分级、脉管侵犯、切缘阳性与否、术前LDH水平。根据单因素分析结果及临床经验,行多因素预后分析,结果表明浸润深度、组织分级、术前LDH水平是影响胆道系统恶性肿瘤根治术后预后的独立因素(表3)。因考虑到本研究对象的临床分期完全取决于肿瘤浸润深度、淋巴结转移及远处转移情况,为避免重复未将临床分期代入COX方程分析。

## 3 讨论

尽管手术仍然是治疗胆道系统恶性肿瘤的唯一有效根治手段<sup>[1]</sup>,然而对于预测该类患者预后的因子目前仍无定论。尤其是对于老年患者<sup>[4]</sup>,术后辅助治疗利弊如何权衡,如何确定影响胆道系统恶性肿瘤根治术后患者生存率的预后因素,以及合理选择术后辅助治疗手段,具有重要临床意义。

关于胆道系统恶性肿瘤患者行胆道系统恶性肿瘤根治术术后辅助治疗的选择,目前尚没有明确定论。2019年《美国国立综合癌症网络(NCCN)肝胆肿瘤综合治疗指南(V1版)》中指出,对于R0切除术后患者,可选择观察随访或放化疗。但是指南没有指出哪一类患者选择术后辅助放化疗。在一项研究对共计6 712名患者的20项临床试验进行荟萃

**表1 Kaplan-Meier法分析患者预后**  
**Table 1 The prognosis of patients analyzed by Kaplan-Meier method**

临床特征	n(%)	OS(月)	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	73(51.05)	22.08	0.02	0.90
女	70(48.95)	16.85		
浸润深度				
T1	12(8.39)	36.83	8.44	0.01
T2	46(32.17)	30.17		
T3	73(51.05)	20.33		
T4	9(6.29)	6.00		
淋巴结分期				
N0	98(68.53)	31.76	7.45	0.01
N1	45(31.47)	14.87		
组织分级				
高分化	8(5.59)	38.79	8.99	0.03
中分化	62(43.36)	36.29		
低分化	73(51.05)	20.34		
脉管侵犯				
无	124(86.71)	29.31	4.29	0.04
有	19(13.29)	21.70		
神经侵犯				
无	70(48.95)	29.31	1.01	0.31
有	73(51.05)	26.06		
切缘				
阴性	108(75.53)	33.43	6.64	0.01
阳性	35(24.48)	16.93		
白细胞				
$< 4 \times 10^9/L$	24(16.78)	25.79	0.23	0.88
$\geq 4 \times 10^9/L$	119(83.22)	29.31		
血红蛋白				
$\geq 110 \text{ g/L}$	101(70.63)	29.31	2.68	0.10
$< 110 \text{ g/L}$	42(29.37)	16.37		
血小板				
$\geq 300 \times 10^9/L$	20(13.99)	19.80	0.44	0.51
$< 300 \times 10^9/L$	123(86.01)	28.50		
癌胚抗原				
$< 5.0 \text{ ng/mL}$	93(65.03)	28.50	2.17	0.14
$\geq 5.0 \text{ ng/mL}$	50(34.97)	13.20		
甲胎蛋白				
$< 20 \text{ ng/mL}$	123(86.01)	30.17	1.68	0.19
$\geq 20 \text{ ng/mL}$	20(13.99)	21.97		
糖类抗原19-9				
$< 39 \text{ U/mL}$	50(34.9)	37.24	1.83	0.18
$\geq 39 \text{ U/mL}$	93(65.03)	20.53		
LDH				
$< 271 \text{ U/L}$	105(73.43)	31.76	4.27	0.05
$\geq 271 \text{ U/L}$	38(26.57)	16.50		

分析,分析显示,在总人群中,术后辅助治疗较单纯手术并未获益。但是对高风险患者,例如具有淋巴结或边缘阳性者,进行辅助治疗可获益<sup>[5]</sup>。但是目前没有针对高龄患者的研究数据提供,考虑到目前对高风险定义尚未统一,是否行辅助化疗的决定仍是由临床医生选择。根据日本的一项研究,胆管癌中神经周围侵犯的总发生率为71%,同时该研究指出神经侵犯时影响预后的不利因素<sup>[6]</sup>。本研究结果则证实,除病理证实浸润深度深且分化程度低的高龄患者,对于那些术前LDH $\geq 271 \text{ U/L}$ 的高龄患者,亦应考虑术后辅助治疗以延长生存。

LDH是一种糖酵解酶,存在于机体所有组织细胞的胞质内,在许多疾病中可有升高<sup>[7-8]</sup>。低LDH在多种肿瘤中被报道为一种预后良好的指标<sup>[9]</sup>,在一些研究中,LDH被证实是晚期接受化疗的胆道系统肿瘤患者预后预测因子<sup>[10]</sup>。但是,在行胆道恶性肿瘤根治术术后的患者中,LDH的作用尚不明确,尤其在老年患者中,从未被报道过。本研究结果表明,高LDH水平与这类老年患者的不良预后相关,因此,在这一部分人群中,术后辅助治疗的选择应相对积极。

综上,本研究认为中低分化、肿瘤浸润深、术前高LDH水平为预后不良影响因子,为高龄胆道系统恶性肿瘤患者术后辅助治疗的选择提供了一定的依据。但本研究也存在一定的局限性。首先,本研究为单中心、回顾性研究,样本量相对较少;其次,本研究没有对入组患者的术后辅助治疗作严格的界定。在今后的研究中,大样本的前瞻性研究可能有助于证实本研究的结果。

**[参考文献]**

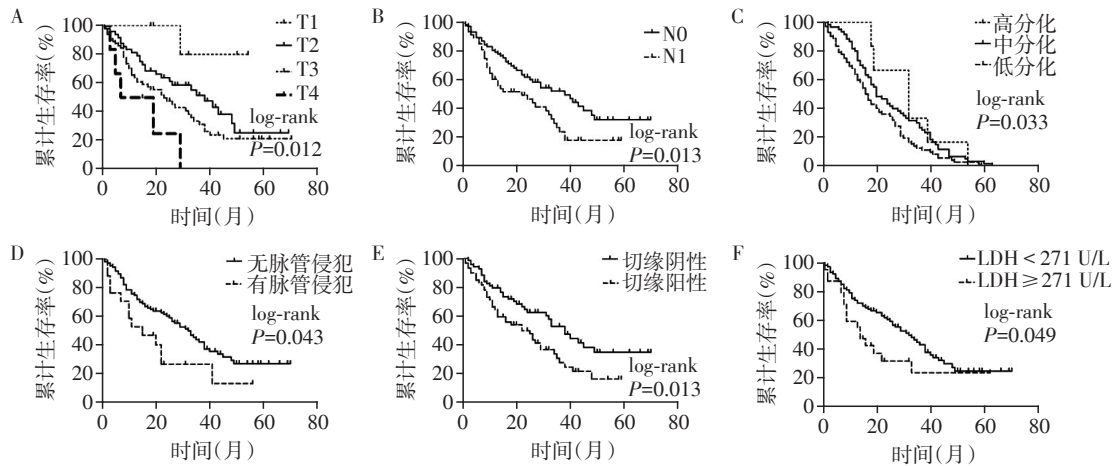
[1] Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(1):2

[2] 杨帆,葛森,卢新卫,等. 中国健康成年男性癌胚抗原参考值的地理分布规律[J]. *西北师范大学学报(自然科学版)*, 2019, 55(1):89-94

[3] 刘军. 四种肿瘤标志物测定对肝癌的诊断价值[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(1):30-32

[4] Vitale A, Spolverato G, Bagante, et al. A multi-institutional analysis of elderly patients undergoing a liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(4):420-426

[5] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6):1934-



A:肿瘤浸润深度与预后的生存曲线分析;B:淋巴结分期与预后的生存曲线分析;C:肿瘤分化程度与预后的生存曲线分析;D:有无脉管侵犯与预后的生存曲线分析;E:切缘情况与预后的生存曲线分析;F:LDH水平与预后的生存曲线分析。

图1 影响老年胆道肿瘤患者预后的不同因素间生存曲线分析图

Figure 1 Survival curve of different factors influencing overall survival of elderly biliary tract cancer patients

表2 患者临床特征与总生存时间的关系

Table 2 The correlation of clinical characteristics and overall survival

因素	HR	95% CI	P值
性别 (男 vs. 女)	1.03	0.67~1.58	0.90
浸润深度 (T3、T4 vs. T1、T2)	1.58	1.14~2.19	0.01
淋巴结分期 (N1 vs. N0)	1.83	1.18~2.86	0.01
组织分级 (低分化 vs. 中高分化)	1.82	1.22~2.71	0.03
脉管侵犯 (有 vs. 无)	1.80	1.02~3.15	0.04
神经侵犯 (有 vs. 无)	1.25	0.81~1.92	0.3
切缘 (阴性 vs. 阳性)	0.53	0.33~0.87	0.01
白细胞 ( $\geq 4 \times 10^9/L$ vs. $< 4 \times 10^9/L$ )	0.95	0.50~1.80	0.88
血红蛋白 ( $< 110g/L$ vs. $\geq 110g/L$ )	1.49	0.92~2.42	0.10
血小板 ( $< 300 \times 10^9/L$ vs. $\geq 300 \times 10^9/L$ )	0.81	0.44~1.50	0.51
癌胚抗原 ( $\geq 5.0$ ng/ml vs. $< 5.0$ ng/ml)	1.53	0.87~2.70	0.14
甲胎蛋白 ( $\geq 20$ ng/mL vs. $< 20$ ng/mL)	2.11	0.66~6.76	0.20
糖类抗原-199 ( $\geq 39$ U/mL vs. $< 39$ U/mL)	1.42	0.85~2.37	0.18
LDH ( $\geq 271$ U/L vs. $< 271$ U/L)	1.64	1.02~2.62	0.04

表3 影响患者预后的多因素 COX 回归分析

Table 3 Multivariate Cox analysis of factors in prognosis of patients

因素	HR	95% CI	P值
浸润深度 (T3、T4 vs. T1、T2)	1.449	1.010~2.079	0.044
组织分级 (低分化 vs. 中高分化)	1.645	1.065~2.540	0.025
乳酸脱氢酶数值 ( $\geq 271$ U/L vs. $< 271$ U/L)	1.505	1.009~2.245	0.045

1940  
[6] Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, et al. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma[J]. Br J Surg, 2002, 89(9): 1130-1136  
[7] 洪 晔, 蔡宏伟, 苏东明. HRD1 对人乳腺癌细胞增殖迁移的影响及其机制初步研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(7): 898-902, 914  
[8] Chen C, Zhu YH, Huang JA. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase level in follow-up of small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(9): 336-340  
[9] Marmorino F, Salvatore L, Barbara C, et al. Serum LDH predicts benefit from bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2017, 116(3): 318-323  
[10] Ma L, Qiu J, Zhang Y, et al. Prognostic factors for operable biliary tract cancer: serum levels of lactate dehydrogenase, a strong association with survival[J]. Onco Targets Ther, 2018, 2018(11): 2533-2543

[收稿日期] 2019-06-11