doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.012
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.012

不同病因肝内胆管癌行肝切除术预后与年龄的关系

李昊昱，陆丽华，夏勇，沈锋，李俊

(上海东方肝胆外科医院肝外四科，上海 200438)

[摘　要]　**目的：**探讨不同病因的肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC)患者行肝切除术预后与年龄之间的关系。**方法：**对东方肝胆外科医院2004至2010年期间行R0切除术的606名肝内胆管癌患者进行分析。将患者分为乙肝相关组(HBV-ICC，*n*=456)，结石相关组(stone-ICC，*n*=75)及其他病因组(other-ICC，*n*=85)。按年龄分为青年组(<40岁)、中年组(40~60岁)及老年组(>60岁)。分别对不同年龄段不同病因的患者进行生存分析对比。**结果：**青年组及老年组两种病因的总生存期差异无统计学意义(*P*=0.236，*P*=0.151)；而中年组两种病因总生存期差异有统计学意义(*P*=0.002)；青年组及老年组两种病因的复发率差异无统计学意义(*P*=0.169，*P*=0.126)，而中年组复发率差异有统计学意义(*P*=0.003)。**结论：**在不同年龄段的患者中，不同病因肝内胆管癌切除术后的生存及复发均存在差异。

[关键词]　肝内胆管癌；病因；年龄

Relationship between age and outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma of different causative factors

LI Haoyu, LU Lihua, XIA Yong, SHEN Feng, LI Jun

(Department of Hepatic Surgery IV, the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200438, China)

Abstract　**Objective:** To evaluate the impact of different causative factors of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) on disease outcome related to age. **Methods:** Date of 606 consecutive patients undergoing R0 liver resection for ICC at the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital between 2004 and 2010 were analyzed. These patients were divided into a hepatitis B virus-related (HBV-ICC, *n*=456), a hepatolithiasis-related (stone-ICC, *n*=75), and an other etiologies-related (other-ICC, *n*= 85) ICC groups. Patients were classified into 3 groups by age bracket; younger group (<40 years), middle-aged group (40–60 years), and elderly group (above 60 years). **Results:** The differences of overall survival in the younger group and the elderly group were all not statistically significant (*P*=0.236, *P*=0.151), while in the middle-aged group it was significant (*P*=0.002). Recurrence in the younger group and the elderly group showed no significant difference (*P*=0.169, *P*=0.126), but existed significance in the middle-aged

收稿日期 (Date of reception)：2019–04–01

通信作者 (Corresponding author)：沈锋，Email: shenfengenbh@sina.com；李俊，Email: lijundfgd1@163.com

基金项目 (Foundation item)：国家自然科学基金 (81772531)；上海市优秀学术 / 技术带头人计划 (19XD1425000)；上海市科学技术委员会医学引导项目 (18411968900)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81772531), Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader (19XD1425000), and Medical Guidance Program of Science and Technology Commission of Shanghai (18411968900), China.

group (P=0.003). **Conclusion:** In different age-related groups, outcome of different causative factors of ICC exist differences.

Keywords intrahepatic cholangiocarcinoma; causative factors; age

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC)占原发性肝癌的10%~15%，其发病率仅次于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)[1]。可能导致ICC发生的病因有肝胆管吸虫病、原发性硬化性胆管炎、胆道囊肿以及肝内胆石症[2]，还有乙/丙肝病毒(HBV/HCV)感染等。根据中国流行病学[1]的研究，15%~30%的ICC患者有肝内胆石病，而30%~50%的患者为HBV携带者，这表明肝内胆石症和HBV感染是ICC的两个最主要病因。本研究回顾性调查了上海市东方肝胆外科医院自2004至2010年间行R0切除术的606例ICC患者，以探讨不同年龄段患者中不同病因所致的ICC手术后预后的差异。

1 对象与方法

1.1 对象

选取东方肝胆外科医院自2004至2010年间行R0切除术后病理结果证实为ICC的患者共606例，排除85例其他病因ICC者，其余456例乙肝病毒相关(HBV-ICC)和75例肝内胆石病(Stone-ICC)。共纳入531例患者，其中男355例，女176例；年龄18~85岁。按年龄分为3组：<40岁组51例，40~60岁组324例，>60岁组156例。本研究已通过东方肝胆外科医院医学伦理委员会审查，并已告知患者且获得同意。

1.2 随访情况

术后最初2年，患者2个月随访1次，随后3个月1次，随访内容包括CA19-9，CEA，AFP，肝功能指标及腹部B超等，每6个月行1次CT或MRI检查，如发生肿瘤复发则检查更早。ICC复发/转移的标准是两种影像学检查均发现有新的病变。本研究的研究终点为自患者初次接受手术时，至死亡或失访。肿瘤复发的定义为影像学检查发现有新发病灶。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。连续变量通过中位数和四分位数描述，分类变量通过数量和百分比描述。正态分布的检验通过Shapiro-Wilk正态检验来进行，计量数据使用Mann-Whitney U检验进行比较，计数资料用卡方检验进行分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因与临床病理特征的关系

乙肝相关组男女性比例为69.74% vs 30.26%，淋巴结转移率为81.80%；而结石相关组中男女性比例为49.33:50.67，淋巴结转移率为65.33%，两组间差异存在统计学意义(均P=0.001)。两组AFP，CEA，CA-199等血清学肿瘤标志物方面差异亦存在统计学意义(P=0.006，0.027，0.046)；乙肝相关组的AFP水平更高，而结石相关组中的CEA和CA-199水平更高(表1)。

2.2 根据年龄分层分析 ICC 术后生存率

随访23.8(10.4~54.1)个月后，本实验共368人死亡，其余为存活或失访；术后1，2，3，5年总体生存率(overall survival，OS)分别为65.5%，48.2%，36.9%，19.6%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为68.2%，50.9%，39.5%，21.1%和49.3%，32.0%，21.3%，10.7%。根据年龄分层后，青年组的1，2，3，5年OS分别为80.4%，54.9%，41.2%，19.6%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为81.8%，54.5%，45.5%，22.7%和71.4%，57.1%，14.3%，0%；中年组的1，2，3，5年OS分别为63.6%，46.9%，35.5%，18.5%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为66.3%，50.0%，38.0%，20.3%和47.9%，29.2%，20.8%，8.3%；老年组的1，2，3，5年OS分别为64.7%，48.7%，38.5%，21.8%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为67.6%，51.5%，40.4%，22.1%和45.0%，30.0%，25.0%，20.0%。各年龄组在总体生存方面差异并无统计学意义(P>0.05，图1)；青年组和老年组中两种病因的生存差异无统计学意义(P>0.05，图2~4)，而中年组中两种病因的生存差异有统计学意义(P=0.003)。

表1 临床病理特征

Table 1 Clinical pathological features

组别	*n*	复发		并发症			性别		AFP/(μg·L^{-1})	TBIL/(μmol·L^{-1})	ALB/(g·L^{-1})
		无	有	无	I~II级	III~IV级	女	男			
青年组											
HBV-ICC	44	13	31	28	12	4	13	31	4.9 (0.8~1 210)	13.7 (5.4~34.7)	43.3 (34.1~51.4)
Stone-ICC	7	0	7	6	1	0	5	2	2.9 (1.2~34.1)	10.8 (8.8~29.7)	42.6 (36.1~49)
P		0.169		0.478			0.082		1.000	1.000	1.000
中年组											
HBV-ICC	276	74	202	211	45	20	82	194	5.3 (0.6~1210.0)	12.7 (4.9~411.6)	42.1 (21.0~60.2)
Stone-ICC	48	4	44	31	9	8	26	22	2.9 (0.8~295.0)	12.55 (7.2~389.9)	41.2 (30.9~51.8)
P		0.005		0.077			0.001		0.017	0.512	1.000
老年组											
HBV-ICC	134	29	107	95	32	9	41	93	3.8 (0.6~1210.0)	12.9 (4.7~378.9)	41.35 (24.3~52.7)
Stone-ICC	20	1	19	19	1	0	7	13	3.95 (1.2~28.9)	11.3 (6.7~49.1)	42.7 (35.5~61.8)
P		0.126		0.059			0.800		0.200	0.311	0.227

组别	ALT/(U·L^{-1})	切缘/cm	肝硬化		血管侵犯		肿瘤分化		肿瘤类型		住院时长/d	原位侵袭	
			无	有	无	有	好~中等	差	块状型	非块状型		无	有
青年组													
HBV-ICC	31.35 (7.8~218.1)	0.4 (0.1~3.0)	33	11	31	13	38	6	44	0	16.5 (10.0~33.0)	42	2
Stone-ICC	28.6 (5.2~105.5)	0.5 (0.3~1.7)	4	3	6	1	7	0	6	1	17.0 (7.0~41.0)	7	0
P	1.000	1.000	0.376		0.657		0.578		0.137		1.000	1.000	
中年组													
HBV-ICC	29.3 (3.5~666.8)	0.4 (0.1~5.0)	202	74	239	37	253	23	263	13	16.0 (6.0~52.0)	250	26
Stone-ICC	29.55 (8.7~188.3)	0.4 (0.1~2.4)	40	8	41	7	39	9	38	10	18.0 (10.0~40.0)	41	7
P	0.342	0.728	0.153		0.820		0.035		0.001		0.210	0.300	
老年组													
HBV-ICC	27.2 (6.4~516.1)	0.4 (0.1~5.3)	105	31	120	16	127	9	127	9	17.0 (7.0~60.0)	127	9
Stone-ICC	20.85 (10.2~53.2)	0.3 (0.1~3.8)	15	5	19	1	15	5	18	2	16.5 (12.0~63.0)	16	4
P	0.407	0.796	0.782		0.699		0.020		0.634		1.000	0.066	

续表1

组别	肿瘤尺寸/cm	CEA/(μg·L^{-1})	CA-199/(U·L^{-1})	ALP/(U·L^{-1})	肿瘤数目		淋巴结转移	
					单发	多发	无	有
青年组								
HBV-ICC	5.65 (1.6~16.0)	1.8 (0.1~1 000.0)	27.95 (0.4~1 000.0)	112.5 (55.0~363.0)	36	8	36	8
Stone-ICC	4.5 (2.8~6.3)	1.5 (0.3~5.1)	31.1 (0.7~1 000.0)	109.0 (50.0~304.0)	4	3	3	4
P	0.687	1.000	1.000	1.000	0.162		0.044	
中年组								
HBV-ICC	5.8 (0.6~19.4)	2.5 (0.1~1000.0)	39.75 (0.4~1 000.0)	101.0 (38.0~788.0)	191	85	228	48
Stone-ICC	5.4 (2.0~11.2)	2.6 (0.1~101.2)	69.45 (0.4~1 000.0)	140.5 (37.0~578.0)	26	22	30	18
P	0.874	1.000	0.088	0.001	0.047		0.003	
老年组								
HBV-ICC	5.8 (1.0~17.4)	2.6 (0.1~170.7)	35.85 (0.4~1 000.0)	104.0 (18.0~787.0)	97	39	109	27
Stone-ICC	5.2 (2.0~12.0)	10.4 (0.2~293.6)	139.25 (2.1~1 000.0)	108.5 (59.0~419.0)	13	7	16	4
P	0.467	<0.001	0.231	0.447	0.603		1.000	

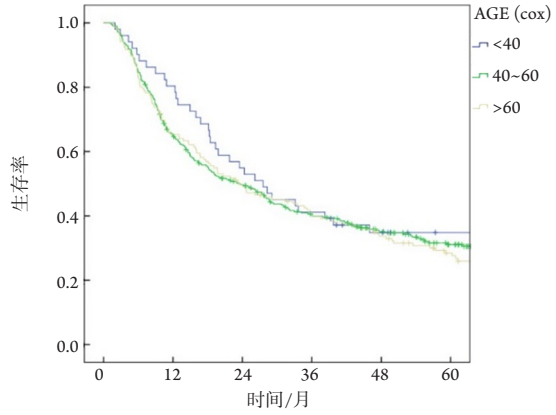

图1 各年龄段生存情况

Figure 1 Survival of all ages

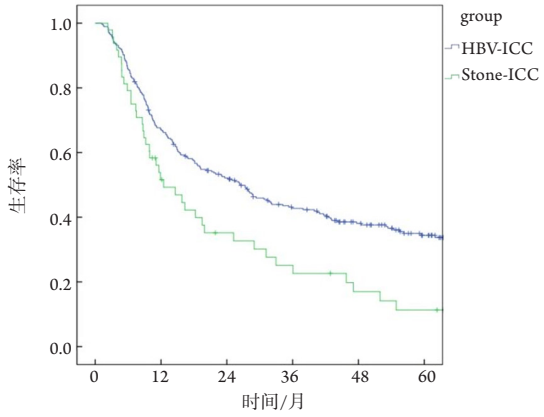

图3 中年组生存情况

Figure 3 Survival of middle-aged group

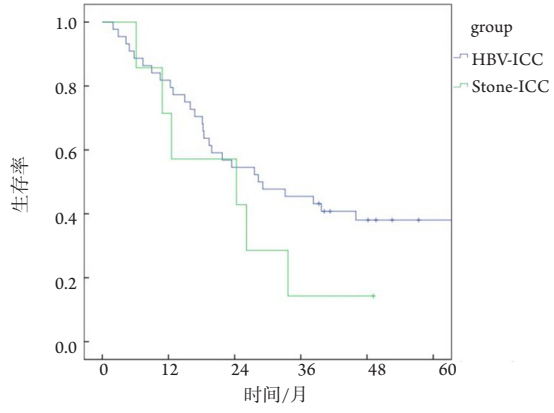

图2 青年组生存情况

Figure 2 Survival of younger-aged group

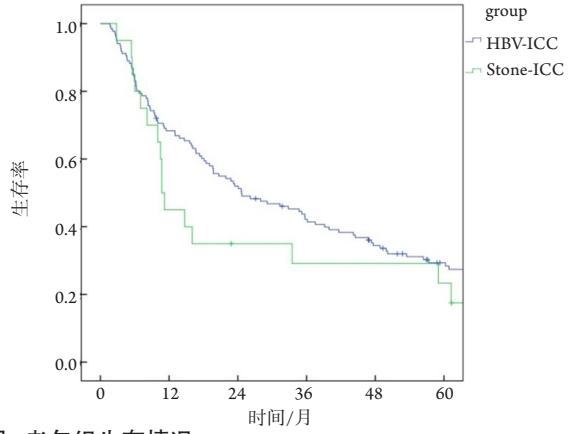

图4 老年组生存情况

Figure 4 Survival of elderly-aged group

2.3 根据年龄分层分析ICC术后复发率

经统计，随访期间共有410名患者发生了复发，术后1，2，3，5年复发率分别为46.7%，60.5%，68.2%，76.1%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为44.1%，58.3%，66.2%，73.7%和62.7%，73.3%，80.0%，90.7%。根据年龄分层后，青年组的1，2，3，5年复发率分别为45.1%，60.8%，68.6%，74.5%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为53.2%，59.1%，65.9%，70.5%和57.1%，71.4%，85.3%，100%；中年组的1，2，3，5年复发率分别为48.5%，61.7%，68.8%，74.7%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为45.7%，59.4%，66.7%，72.1%和64.6%，75.0%，81.3%，89.6；老年组的1，2，3，5年复发率分别为43.6%，51.3%，66.7%，79.5%，其中HBV-ICC和Stone-ICC分别为41.2%，55.9%，65.4%，77.9%和60.0%，70.0%，75.0%，90.0%。各年龄组在总体复发方面差异无统计学意义(图5)，而青年组和老年组中两种病因的复发差异无统计学意义，而中年组中两种病因的复发差异有统计学意义(P=0.002；图6~8)。

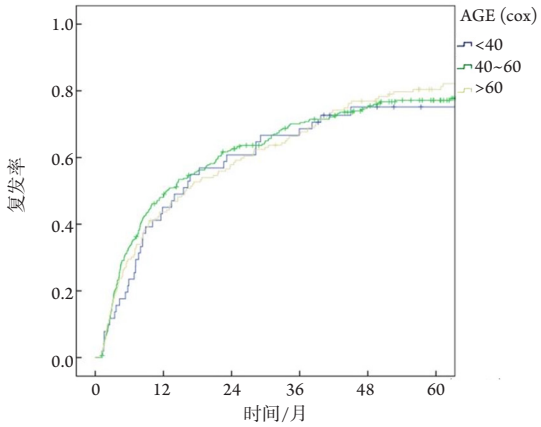

图5 各年龄段复发情况

Figure 5 Recurrencel of all ages

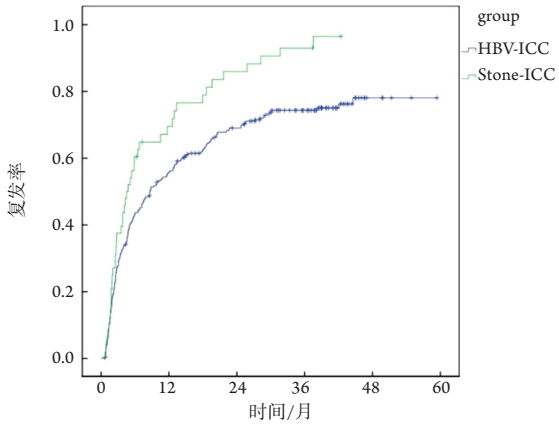

图7 中年组复发情况

Figure 7 Recurrencel of middler-aged group

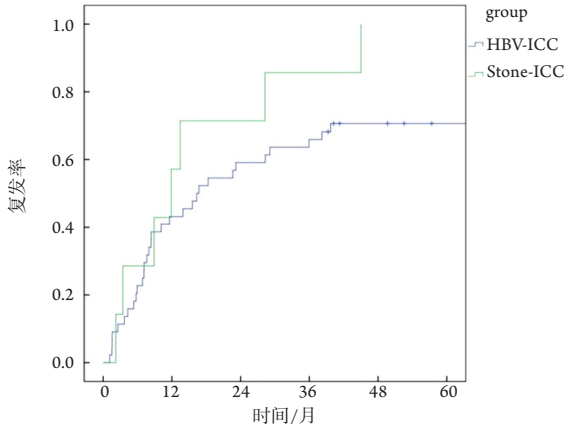

图6 青年组复发情况

Figure 6 Recurrencel of younger-aged group

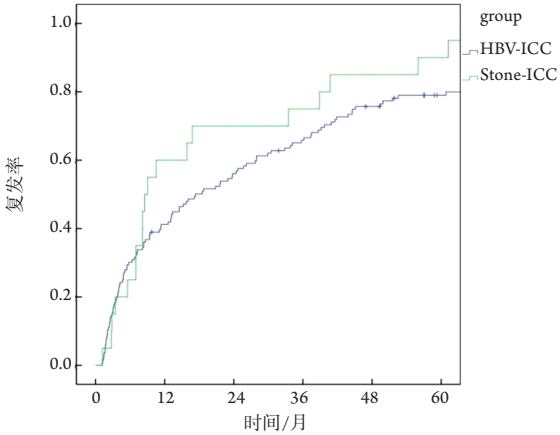

图8 老年组复发情况

Figure 8 Recurrencel of elderly-aged group

3 讨论

关于HCC患者的年龄因素对预后的影响有许多报道。多项研究[3-6]表明：高龄的HCC患者预后不佳。然而，关于ICC患者术后预后与年龄的关系，却尚未有过报道。

本研究中青年组、中年组和老年组间生存率并无显著差异，提示年龄并非影响ICC患者术后预后的独立危险因素。而据报道[7-8]：不同病因的ICC患者，在预后方面存在差异，HBV-ICC组的预后要显著优于Stone-ICC组。本研究发现：不同病因的ICC患者预后存在显著差异，在中年组的预后亦存在显著差异，但青年组及老年组却并无此差异。本研究结果显示：3个年龄段不同病因患者的各项临床数据差异方面，中年组在性别、AFP、ALP、肿瘤数目、肿瘤类型、肿瘤分化以及淋巴结转移等多个方面均存在显著差异，而青年、老年组则无显著差异。这一差异的存在，可能有以下原因：对于不同年龄的患者，其肿瘤分化程度可能存在差异，低龄较高龄肿瘤恶性程度相对较高，而高龄患者由于长期病程导致一般状况较差，因而年龄对其生存的影响不显著[9]；对ICC而言，其影响肿瘤发生发展的通路较多[10-13]，而且通路机制都不甚相同，因而年龄可能对于不同通路所产生的影响也不同，从而导致不同病因的ICC在不同年龄中的预后不同。

除年龄对于各项临床数据产生影响可能导致不同病因ICC预后存在差异外，还可能有非疾病发生发展机制方面的影响。由于生理及心理因素，低龄患者对疾病未给予足够重视，诊断及接受治疗较老年患者更晚，这可能在一定程度上放纵了肿瘤的进展[14]，导致一经发现即已经为较晚期，对治疗效果产生较大影响。

HBV感染为ICC的主要致病因素[15-17]，而术前及术后接受抗病毒治疗均能有效改善乙肝相关的ICC患者手术的预后[18]。本研究也发现：HBV感染为ICC的主要致病因素，HBV-ICC占所有患者的75.2%，这也表明我国仍是乙肝大国，及早发现并及早预防有重要作用。

本研究探究了不同病因的ICC患者在不同年龄段的预后差异，得出中年组不同病因的ICC患者术后生存及复发存在显著差异，而青年组及老年组则无显著差异这一结论。虽然现有研究对于ICC治疗的靶点有了一定进展[19-20]，但HBV感染及结石病对于ICC的发生及发展的影响机制尚未研究清楚，因而今后可针对这一机制进行深入研究，以期在疾病发生的初期即可早期预防或诊断，疾病进展期或手术后也可针对作用靶点进行靶向治疗。

参考文献

1. Zhang H, Yang T, Wu M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management[J]. Cancer Lett, 2016, 379(2): 198-205.
2. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1268-1289.
3. Yamada S, Shimada M, Miyake H, et al. Outcome of hepatectomy in super-elderly patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2012, 42(5): 454-458.
4. Tsujita E, Utsunomiya T, Ohta M, et al. Outcome of repeat hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma aged 75 years and older[J]. Surgery, 2010, 147(5): 696-703.
5. Oishi K, Itamoto T, Kobayashi T, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in elderly patients aged 75 years or more[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(4): 695-701.
6. Hsu KF, Yu JC, Yang CW, et al. Long-term outcomes in elderly patients with resectable large hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy[J]. Surg Oncol, 2018, 27(3): 595-601.
7. Wang Q, Li J, Lei Z, et al. Prognosis of intrahepatic cholangiocarcinomas with hbv infection is better than those with hepatolithiasis after R0 liver resection—A propensity score matching analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24: 1579-1587.
8. Wu ZF, Yang N, Li DY, et al. Characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatitis B virus infection: clinicopathologic study of resected tumours[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 306-310.
9. Katsuta E, Tanaka S, Mogushi K, et al. Age-related clinicopathologic and molecular features of patients receiving curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Am J Surg, 2014, 208(3): 450-456.
10. Sang H, Li T, Li H, et al. Gab1 regulates proliferation and migration through the PI3K/Akt signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8367-8377.
11. Xie K, Nian J, Zhu X, et al. Modulatory role of garlicin in migration and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma via PI3K/AKT pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 14028-14033.
12. Zhang M, Zheng S, Jing C, et al. S100A11 promotes TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition through SMAD2/3 signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Future Oncol, 2018, 14(9): 837-847.
13. Liu ZH, Lian BF, Dong QZ, et al. Whole-exome mutational

and transcriptional landscapes of combined hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma reveal molecular diversity[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(6 Pt B): 2360-2368.

14. Runchen M, Xinsen X, Wei C. The efect of age on long-term prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after resection surgery[J]. Mod Oncol, 2014, 22(5): 1123-1126.
15. Zhang XF, Chakedis J, Bagante F, et al. Implications of intrahepatic cholangiocarcinoma etiology on recurrence and prognosis after curative-intent resection: a multi-institutional study[J]. World J Surg, 2018, 42(3): 849-857.
16. Zhang H, Zhu B, Zhang H, et al. HBV infection status and the risk of cholangiocarcinoma in Asia: A Meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 3417976.
17. Ahn CS, Hwang S, Lee YJ, et al. Prognostic impact of hepatitis B virus infection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. ANZ J Surg, 2018, 88(3): 212-217.
18. Lei Z, Xia Y, Si A, et al. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 655-662.
19. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Biliary cancer: intrahepatic cholangiocarcinoma extrahepatic cholangiocarcinoma gallbladder cancers: classification and therapeutic implications[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8(2): 293-301.
20. Geynisman DM, Catenacci DV. Toward personalized treatment of advanced biliary tract cancers[J]. Discov Med, 2012, 14(74): 41-57.

本文引用： 李昊昱, 陆丽华, 夏勇, 沈锋, 李俊. 不同病因肝内胆管癌行肝切除术预后与年龄的关系[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(11): 2418-2424. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.012

Cite this article as: LI Haoyu, LU Lihua, XIA Yong, SHEN Feng, LI Jun. Relationship between age and outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma of different causative factors[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(11): 2418-2424. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.012