

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01333

• 论 著 •

术前血清 CA19-9 是肝门部胆管癌根治术患者预后的独立影响因素

蔡文科^{1,2}, 张永杰¹, 卢军华¹, 杨广顺^{1*}

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438

2. 成都军区昆明总医院, 昆明 650032

[摘要] **目的** 确定术前 CA19-9 对肝门部胆管癌根治术患者预后判断最有价值的截点, 并探讨肝门部胆管癌根治术患者预后的影响因素。**方法** 来自第二军医大学东方肝胆外科医院行根治性手术治疗的肝门部胆管癌患者 168 例被纳入研究。首先分析术前血清 CA19-9 水平与肝门部胆管癌患者临床病理特征的关系, 并应用 ROC 曲线法分析确认术前血清 CA19-9 水平对判断预后最有价值的截点; 随后采用单因素模型分析预后的可能影响因素, 进一步采用多因素模型分析得出预后的独立影响因素。**结果** 术前血清 CA19-9 水平与肿瘤病理分期、有无淋巴结转移及肿瘤大小有关, 术前血清 CA19-9 水平对预后判断最有价值的截点为 150 U/mL ($P=0.000$)。单因素模型分析显示年龄、肿瘤大小、分化程度、Bismuth-Corlette 分型、门静脉侵犯、肝动脉侵犯、肝实质侵犯、术前减黄、淋巴结转移及切缘对预后有影响。多因素模型分析显示肿瘤分化程度、淋巴结转移、肝动脉侵犯、切缘及术前血清 CA19-9 水平仍然具有统计学意义, 其 OR 值与 95% 置信区间分别为: 3.359 (1.440-7.837)、2.973 (1.927-4.587)、2.096 (1.271-3.455)、2.238 (1.356-3.694) 和 2.954 (1.890-4.618)。**结论** 术前血清 CA19-9 是影响肝门部胆管癌根治术患者预后的独立影响因素, 其对预后判断最有价值的截点是 150 U/mL; 肿瘤分化程度、淋巴结转移、肝动脉侵犯及切缘也是肝门部胆管癌根治术患者预后的独立影响因素。

[关键词] 胆管肿瘤; 肝门部胆管癌; CA19-9 抗原; 预后; 危险因素

[中图分类号] R 657.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)12-1333-07

Preoperative serum CA19-9 level is an independent prognostic factor of patients receiving radical surgery for hilar cholangiocarcinoma

CAI Wen-ke^{1,2}, ZHANG Yong-jie¹, LU Jun-hua¹, YANG Guang-shun^{1*}

1. Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

2. Kunming General Hospital, PLA Chengdu Military Area Command, Kunming 650032, Yunnan, China

[Abstract] **Objective** To investigate the appropriate cut-off point of CA19-9 level for predicting the prognosis of patients with hilar cholangiocarcinoma (HC) after radical surgery, and to discuss other potential prognostic factors that may affect their prognosis. **Methods** Totally 168 patients who had undergone radical surgery for HC in Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital were selected for this study. The relationship of preoperation serum CA19-9 level with the clinicopathological characteristics of HC patients was analyzed, and ROC curve was used to determine the appropriate cut-off point of CA19-9 level. The potential factors influencing the prognosis were analyzed by univariate model and the independent factors were analyzed by multivariate methods. **Results** Preoperative serum CA19-9 level was related to pathologic stage, lymph node metastasis, and tumor size in HC patients. The strongest univariate predictor among the categorized preoperative CA19-9 measures was CA19-9 level less than 150 U/mL ($P=0.000$). In univariate analysis, the age, tumor size, differentiation degree, Bismuth-Corlette classification, portal vein invasion, hepatic artery invasion, liver invasion, preoperative biliary drainage, lymph node metastasis, and resection margin were identified as significant prognostic factors of HC. Multivariable analysis showed that the differentiation degree, lymph node metastasis, hepatic artery invasion, resection margin and preoperative serum CA19-9 level were the independent prognostic factors of HC, with the OR values and 95% confidence interval (CI) being 3.359 (1.440-7.837), 2.973 (1.927-4.587), 2.096 (1.271-3.455), 2.238 (1.356-3.694), and 2.954 (1.890-4.618), respectively. **Conclusion** Our results demonstrate that preoperative serum CA19-9

[收稿日期] 2013-04-14 **[接受日期]** 2013-09-09

[作者简介] 蔡文科, 博士, 主治医师, E-mail: caiwenke002@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875029, E-mail: gs_yang00@yahoo.com

level is an independent prognostic factor for HC patients, and the most discriminative cut-off point of CA19-9 level for prognosis is 150 U/mL. The differentiation degree, lymph node metastasis, hepatic artery invasion, and resection margin are also the independent prognostic factors of HC.

[Key words] bile duct neoplasms; hilar cholangiocarcinoma; CA19-9 antigen; prognosis; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(12):1333-1339]

胆管癌可发生于自壶腹部至外周肝内胆管的任何部位,但以肝门部的左、右胆管汇合部为肿瘤高发部位^[1],此部位的胆管癌被称为肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)。联合左或右半肝切除并附加切除尾状叶是治疗肝门部胆管癌的标准术式^[2-3],完整切除肿瘤并保证切缘阴性是肝门部胆管癌患者术后长期存活的唯一有效治疗手段,但由于肿瘤位置特殊,周围解剖结构复杂、多变,故而最终获得切缘阴性的根治性手术难度很大^[4]。

CA19-9 是一种肿瘤标记物,已经被广泛应用于胰腺癌等消化系统肿瘤的诊断、预后分析并监测肿瘤的进展^[5]。在胆道系统肿瘤中,有研究证实血清 CA19-9 水平升高对于诊断原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者患胆管癌具有很高的敏感性及特异性^[6];随后,有研究调查了 CA19-9 水平对于诊断无 PSC 患者患胆管癌的价值,结果显示,当血清 CA19-9 > 100 U/mL 时诊断胆管癌的敏感性为 53%^[7-8]。但目前尚无关于术前血清 CA19-9 水平预测肝门部胆管癌术后预后的相关性报道。本研究以肝门部胆管癌根治术患者为研究对象,分析术前血清 CA19-9 对肝门部胆管癌根治术预后判断最有价值的截点,并探讨肝门部胆管癌根治术预后的影响因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2000 年 1 月至 2006 年 12 月在第二军医大学东方肝胆外科医院行肝门部胆管癌根治术、病理证实的 168 例肝门部胆管癌患者被纳入本研究,其中男性 96 例,女性 72 例,平均年龄为 (57.4 ± 3.3) 岁 (33 ~ 77 岁)。按照 Bismuth-Corlette 分型标准将所有患者分型如下: I 型 18 例 (10.7%), II 型 18 例 (10.7%), III a 型 12 例 (7.1%), III b 型 30 例 (17.9%), IV 型 90 例 (53.6%);按照美国癌症联合委员会(AJCC)关于肝外胆管癌的分期(第 6 版)标准^[9]将所有患者分期如下: I A 期 9 例 (5.4%), I B 期 39 例 (23.2%), II A 期 69 例 (41.1%), II B 期 45 例 (26.8%), III 期 6 例

(3.6%)。

所有患者均接受了根治性手术,其中 10 例需同时行门静脉切除术并重建,4 例切除了肝固有动脉未行重建(表 1)。所有患者按标准术式行区域性淋巴结清扫术(肝十二指肠韧带、胰头后及腹腔干周围淋巴结),几乎所有的联合切除肝叶的手术均切除了肝尾状叶。

表 1 168 例肝门部胆管癌患者的手术方式

Tab 1 Surgical procedures of 168 patients with hilar cholangiocarcinoma

Surgical procedure	Cases	n	
		PV resection	HA resection
Extrahepatic bile duct resection	45	1	
Partial liver resection	123		
Lobus quadratus hepatic resection	6		
Left hemihepatectomy	18	1	
Left liver+caudate lobe resection	75	4	3
Right liver resection	3	1	1
Right liver+caudate lobe resection	21	3	

PV: Portal vein; HA: Hepatic artery

1.2 研究方法 首先分析肝门部胆管癌患者术前血清 CA19-9 水平与患者临床病理特征的关系,随后在单变量模型中估算对判断预后最有价值的 CA19-9 水平截断点,然后对以下所有自变量按其自身特征分类进行单因素分析,包括:年龄(< 60 岁或 ≥ 60 岁)、性别、肿瘤大小(< 2.5 cm 或 ≥ 2.5 cm)、分化程度、Bismuth-Corlette 分型、病理分期、淋巴结转移、神经侵犯、门静脉侵犯、肝动脉侵犯、肝实质侵犯、切缘、血清总胆红素(TBIL)(< 100 mg/L 或 ≥ 100 mg/L)、术前减黄,以及术后放疗。基于以上单因素检验结果,对有统计学意义的变量再进行多因素分析。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 16.0 软件(SPSS Inc, Chicago, IL)进行分析。术前 CA19-9 水平与临床病理特征的关系采用非参数检验。在单因素模型中应用 ROC 曲线法确定 CA19-9 最有预后

判断价值的截点。生存时间评估采用 Kaplan-Meier 法, 存活时间计算的起点为患者入住东方肝胆外科医院的日期, 截点为患者死亡日期或最后一次随访的日期。生存曲线的差异用 log-rank 法检测, 将 $P < 0.05$ 的变量进行 Cox 回归分析, 最后进入模型的变量即是影响肝门部胆管癌预后的因素。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 术后总体生存率 所有 168 例患者无院内死亡, 总体 1 年、3 年及 5 年生存率分别为 89.3% (150/168)、53.6% (90/168) 和 28.6% (48/168)。

2.2 术前 CA19-9 水平与临床病理特征的关系 术前血清 CA19-9 水平与术后病理分期有关, 随着病理分期的升高, CA19-9 的中位水平也相应升高 (表 2)。与此相类似, 无淋巴结转移的患者其 CA19-9 中位水平 (U/mL) 低于有淋巴结转移的患者 (78 vs 228, 非参数检验, $P = 0.048$), 肿瘤直径 < 2.5 cm 的患者其 CA19-9 中位水平 (U/mL) 也低于肿瘤直径 ≥ 2.5 cm 的患者 (76 vs 253, 非参数检验, $P = 0.041$)。

表 2 术前 CA19-9 水平与术后病理分期的对应关系

Tab 2 Preoperative CA19-9 level as a predictor of postoperative pathologic stage

Stage	n	Median of CA19-9 $z_B / (U \cdot mL^{-1})$
I A	9	15
I B	39	57
II A	69	125
II B	45	222
III	6	281.5

2.3 判断预后最有价值的 CA19-9 水平截点 为了确定判断预后最有价值的 CA19-9 水平截点, 我们在单因素模型中应用 ROC 曲线法 (图 1) 进行分析, 比较后发现以截点 150 U/mL 划分时其 ROC 曲线下面积最大 ($AUC = 0.949$), 因而更具有判定价值, 得出最有判断预后价值的截点是 150 U/mL。生存分析发现, 术前血清 CA19-9 ≤ 150 U/mL 的肝门部胆管癌患者 (中位生存时间为 44 个月) 要比 CA19-9 > 150 U/mL 的患者 (中位生存时间为 22 个月) 预后更好 ($P = 0.000$, 图 2)。

2.4 肝门部胆管癌患者根治术后影响因素分析 对其他临床病理因素进行单因素分析发现, 年龄、肿瘤大小、分化程度、Bismuth-Corlette 分型、淋

巴结转移、门静脉侵犯、肝动脉侵犯、肝实质侵犯、切缘及术前减黄具有统计学意义 (表 3)。多因素分析显示肿瘤分化程度、淋巴结转移、肝动脉侵犯、切缘及术前血清 CA19-9 水平是行根治性切除后肝门部胆管癌患者预后的独立影响因素 (表 4), 肿瘤分化较好、无淋巴结转移 (图 3)、无肝动脉侵犯、切缘阴性 (图 4) 的患者预后较好 ($P < 0.05$)。

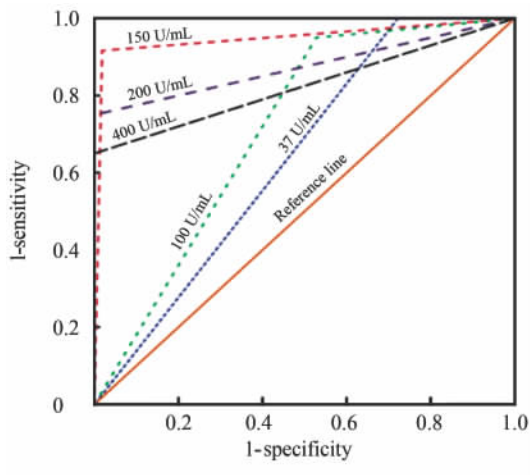


图 1 ROC 曲线法分析 CA19-9 对肝门部胆管癌患者预后判断最有价值的截点

Fig 1 Cut-off point for predicting prognosis of hilar cholangiocarcinoma (HC) patients by ROC curve

Diagonal segments are produced by ties. When the cut-off point of CA19-9 level is 150 U/mL, the receiver operating characteristic (ROC) curve had the largest AUC (0.949), indicating this cut-off point has the greatest efficacy for predicting prognosis of HC patients

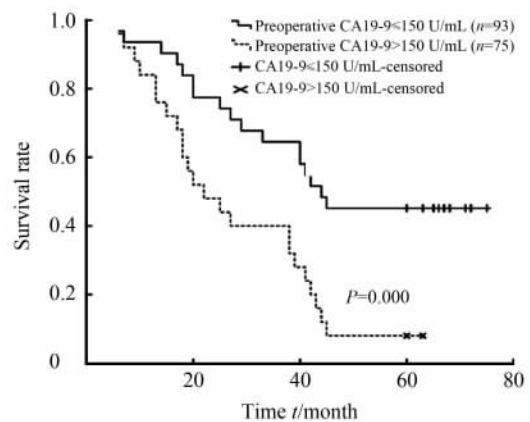


图 2 术前血清 CA19-9 水平与肝门部胆管癌患者术后生存的关系

Fig 2 Relationship between preoperative CA19-9 levels and survival of hilar cholangiocarcinoma patients

Patients with a preoperative CA19-9 level less than 150 U/mL have an improved survival compared with patients with a preoperative CA19-9 level higher than 150 U/mL

表3 肝门部胆管癌患者预后因素的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of potential predictors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma patients

Item	n	Median of survival time t/month	5-year survival	
			Rate (%)	P
Age (year)				0.002
<60	90	38	40.0	
≥60	78	27	15.4	
Sex				0.164
Male	96	29	25.0	
Female	72	41	33.3	
Tumor size d/cm				0.000
<2.5	105	41	40.0	
≥2.5	63	22	9.5	
Differentiation				0.027
High and moderate	162	38	29.6	
Poor	6	7	0.0	
Bismuth-Corlette classification				0.000
I, II	39	38	53.8	
III a, III b, IV	129	29	20.9	
Lymph node metastasis				0.000
Positive	60	20	5.9	
Negative	108	42	38.5	
Nerve invasion				0.056
Positive	66	27	22.7	
Negative	102	41	32.4	
Portal vein invasion				0.000
Positive	51	27	5.9	
Negative	117	41	38.5	
Hepatic artery invasion				0.012
Positive	36	25	16.7	
Negative	132	40	31.8	
Liver invasion				0.009
Positive	45	33	6.7	
Negative	123	39	36.6	
Incised margin				0.000
Negative (R0)	141	40	34.0	
Positive (R1)	27	17	0.0	
Total bilirubin $\rho_B / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$				0.172
<100	72	39	33.3	
≥100	96	33	25.0	
Preoperative biliary drainage				0.028
Done	51	40	23.1	
Undone	117	29	41.2	
Postoperative radiotherapy				0.061
Done	66	40	38.2	
Undone	102	38	13.6	

表4 肝门部胆管癌患者预后因素的多因素分析

Tab 4 Multivariate analysis of potential predictors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma patients

Variable	Odds ratio	95% CI	P value
Age	1.153	0.754-1.763	0.511
Tumor size	1.099	0.693-1.743	0.687
Differentiation degree	3.359	1.440-7.837	0.005
Bismuth-Corlette classification	1.697	0.687-4.195	0.252
Lymph node metastasis	2.973	1.927-4.587	0.000
Portal vein invasion	0.695	0.441-1.097	0.118
Hepatic artery invasion	2.096	1.271-3.455	0.004
Liver invasion	0.909	0.548-1.506	0.710
Incised margin	2.238	1.356-3.694	0.048
Preoperative biliary drainage	0.863	0.505-1.475	0.591
Preoperative CA19-9 level	2.954	1.890-4.618	0.000

CI: Confidence interval

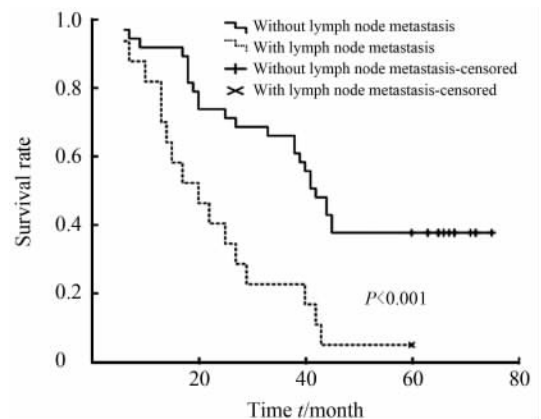


图3 淋巴结转移与肝门部胆管癌患者术后生存的关系

Fig 3 Relationship between lymph node metastasis and survival of hilar cholangiocarcinoma patients
Patients without lymph node metastasis have an improved survival compared with patients with lymph node metastasis

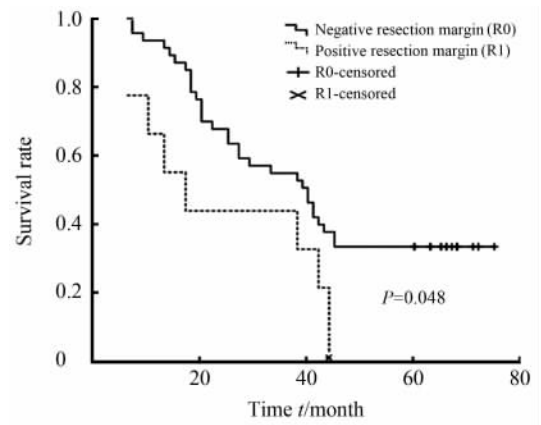


图4 切缘与肝门部胆管癌患者术后生存的关系

Fig 4 Relationship between resection margin and survival of hilar cholangiocarcinoma patients
Patients with negative resection margin have an improved survival compared with patients with positive resection margin

3 讨论

CA19-9 是一种糖类肿瘤相关抗原, 最早由 Koprowski 等于 1979 年从人类结肠癌细胞株中分离出来。自 1983 年 Del Villano 等建立 CA19-9 放射免疫测定法以来, CA19-9 已经被广泛应用于胰腺癌等消化系统肿瘤的诊断、预后分析并监测肿瘤的进展^[5], 在胆道系统肿瘤的诊断方面也取得了一些研究成果^[6-8]。但目前尚未见关于术前血清 CA19-9 水平与肝门部胆管癌术后病理分期的相关性报道。有研究报道 CA19-9 水平与疾病负荷相关^[10-11], 而我们的研究证实术前血清 CA19-9 水平高低与肝门部胆管癌术后病理分期的高低相一致, 所以术前高水平的 CA19-9 可能提示更多的肿瘤负荷。Karachristos 等^[12]研究了术前 CA19-9 水平与胰腺癌病理分期的相关性, 结果提示, 对于那些 CA19-9 水平低且影像学表现提示可以切除的胰腺癌患者, 行腹腔镜检查是否存在转移病灶的意义较小; 然而, 若患者的 CA19-9 水平很高, 即使影像学表现提示可以切除, 进行腹腔镜的探查仍是有意义的。本研究证实这一结论同样适用于肝门部胆管癌。

到目前为止, 对于 CA19-9 是否能够预测胆管癌患者的预后及其判断胆管癌患者预后的最有价值的截点仍难以确定。有研究指出对于胰腺癌患者而言, 术前 CA19-9 水平的中位值可以作为判断整体预后的有意义的截点^[13-15]。一项针对无法切除的胆道系统肿瘤患者的研究指出, 当 CA19-9 水平大于中位值 300 U/mL 时其早期死亡的风险是 CA19-9 水平低于 300 U/mL 患者的 3 倍^[16]。我们在单因素模型中应用 ROC 曲线法来分析肝门部胆管癌根治术后最有判断预后价值的 CA19-9 截点, 结果发现以截点 150 U/mL 划分时其 ROC 曲线下面积最大 (AUC = 0.949), 因而更具有判定价值; 在本组病例中, CA19-9 水平低于 150 U/mL 的肝门部胆管癌患者其术后中位生存时间为 44 个月, 而 CA19-9 水平高于 150 U/mL 的肝门部胆管癌患者其术后中位生存时间仅为 22 个月。

我们将年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、Bismuth-Corlette 分型、病理分期、淋巴结转移、神经侵犯、门静脉侵犯、肝动脉侵犯、肝实质侵犯、切缘、血清总胆红素、术前减黄以及术后放疗等临床病理因

素进行单因素分析, 并将所有单因素分析中有统计学意义的因素与血清 CA19-9 水平一起放入多因素生存分析模型中进行统计学分析, 最终得出对肝门部胆管癌患者预后影响的 5 个因素为: 肿瘤分化程度、淋巴结转移、肝动脉侵犯、切缘及 CA19-9 水平。

较好的肿瘤分化程度提示肿瘤的恶性程度较低, 向周围组织侵袭性生长及发生淋巴结转移的时间会相对较晚, 这也给施行外科根治性切除带来了机会, 患者更容易获得阴性手术切缘, 从而有望获得长期存活的机会。本研究证实肿瘤低度分化的肝门部胆管癌患者预后较差, 中位生存期仅为 7 个月, 而高、中度分化的肝门部胆管癌患者中位生存期为 38 个月。

淋巴结转移是公认的肝门部胆管癌患者的重要预后因素, 甚至当存在传统的 H-E 染色无法发现的微小淋巴结转移灶时, 仍然会影响肝门部胆管癌患者的预后^[17]。我们的研究显示无淋巴结转移的患者其 CA19-9 水平也较低, 这一结果提示高水平的 CA19-9 与肿瘤转移有关。

完整切除肉眼所见肿瘤是治疗肝门部胆管癌的金标准, 治愈性切除 (R0) 被定义为有组织学证据表明手术切缘无癌细胞残留。胆管切缘是否阴性是施行了手术切除的肝门部胆管癌患者能否长期存活的重要预后因素, 胆管切缘阳性的患者预后较差^[18-21]。由于受肝门部的解剖结构特征的影响, 肝门部胆管癌很容易侵犯肝门部的主要管道, 例如肝动脉和门静脉, 因此肝门部胆管癌切除手术有时会需要联合切除受累的血管并重建以获得切缘阴性。我们的研究中有 5 例患者行门静脉楔形切除, 5 例行门静脉分叉部切除重建, 4 例切除肝固有动脉未重建, 这些患者均获得阴性切缘。我们的研究提示阴性切缘患者中位生存期为 40 个月, 而阳性切缘患者中位生存期仅 17 个月。

本研究提示肝动脉侵犯也是独立的预后因素, 这可能与右肝动脉恰好走行于胆管汇合部正下方, 容易受到肿瘤侵犯有关。门静脉受侵犯时, 多为肿瘤主要侵犯胆管的同侧, 故当联合半肝切除时可同时切除受累门静脉支, 对患者预后影响较小。而当 III b 型或 IV 型胆管癌行左半肝切除时, 有可能受累的右肝动脉通常被保留, 故而会产生肿瘤残留、复发,

严重影响患者预后。

对于术前减黄、术后放疗是否能够改善患者预后一直存在争议,术前减黄对于改善患者肝功能、增加预留肝脏的功能储备是有益的,然而也存在减黄本身所引起并发症的可能,例如胆管炎、肿瘤种植等。我们的研究发现术前减黄在单因素分析中有统计学意义,多因素分析中无统计学意义,实际上手术切除肿瘤才是真正意义上的彻底减黄,故我们认为,术前减黄对预后无实质性影响,应在患者条件允许的情况下尽早手术切除。对于术后放疗,一些研究报道认为其可改善已行根治性切除的肝门部胆管癌患者的预后^[22-23],另有研究认为无论是术后体外放射治疗还是导管内放射治疗都对已施行治愈性手术并获得阴性切缘的肝门部胆管癌患者的预后无影响^[24-25],此外有研究报道术后放疗可使切缘阳性的肝门部胆管癌患者获益(5年存活率34% vs 14%)^[26-28]。我们的研究提示术后放疗与未行放疗患者之间的预后差异无统计学意义。至于是什么原因使得许多研究认为术后放疗可改善肝门部胆管癌患者的预后,Nakeeb等^[29]指出在许多这种回顾性研究中,预期可获得较好预后的患者术后施行了放疗,而那些本身肿瘤局部晚期预期预后较差的患者未行放疗,将这样两组患者对比自然会得出术后放疗能改善预后的结论。John Hopkins医院多年前进行的一项前瞻性研究客观分析了术后放疗对预后的作用,其结论认为术后放疗对于已行根治性手术及已行姑息性手术的患者均无改善预后的作用^[30]。

综上所述,术前CA19-9水平与肝门部胆管癌术后病理分期有关,对判断预后最有价值的CA19-9水平截点是150 U/mL。术前血清CA19-9水平、肿瘤分化程度、淋巴结转移、肝动脉侵犯及切缘是肝门部胆管癌患者预后的独立影响因素。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Nakeeb A, Pitt H A, Sohn T A, Coleman J, Abrams R A, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors [J]. *Ann Surg*, 1996, 224: 463-475.
- [2] Jonas S, Benckert C, Thelen A, Lopez-Hänninen E, Rösch T, Neuhaus P. Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34: 263-271.
- [3] Konstadoulakis M M, Roayaie S, Gomatos I P, Labow D, Fiel M I, Miller C M, et al. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience [J]. *Am J Surg*, 2008, 196: 160-169.
- [4] 彭承宏, 程 坤. 肝门部胆管癌手术方式的正确选择 [J]. *中华消化外科杂志*, 2012, 11, 11-14.
- [5] Ferrone C R, Finkelstein D M, Thayer S P, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw A L. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2897-2902.
- [6] Siqueira E, Schoen R E, Silverman W, Martin J, Rabino-vitz M, Weissfeld J L, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56: 40-47.
- [7] Patel A H, Harnois D M, Klee G G, LaRusso N F, Gores G J. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 204-207.
- [8] John A R, Haghighi K S, Taniere P, Esmat M E, Tan Y M, Bramhall S R. Is a raised CA 19-9 level diagnostic for a cholangiocarcinoma in patients with no history of sclerosing cholangitis? [J]. *Dig Surg*, 2006, 23 (5-6): 319-324.
- [9] Greene F L. *AJCC cancer staging manual* [M]. 6th ed. Philadelphia: Springer, 2002: 145-150.
- [10] Schlieman M G, Ho H S, Bold R J. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer [J]. *Arch Surg*, 2003, 138: 951-956.
- [11] Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger H G. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45: 253-259.
- [12] Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman J P. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9: 1286-1292.
- [13] Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89: 1413-1417.

- [14] Heinemann V, Schermuly M M, Stieber P, Schulz L, Jüngst D, Wilkowski R, et al. CA19-9: a predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19:2433-2435.
- [15] Micke O, Bruns F, Kurowski R, Horst E, deVries A F, Hausler J W, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57:90-97.
- [16] Harder J, Kummer O, Olschewski M, Otto F, Blum H E, Opitz O. Prognostic relevance of carbohydrate antigen 19-9 levels in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16:2097-2100.
- [17] Taniguchi K, Tabata M, Iida T, Hori T, Yagi S, Uemoto S. Significance of lymph node micrometastasis in pN0 hilar bile duct carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32:208-212.
- [18] Hemming A W, Reed A I, Fujita S, Foley D P, Howard R J. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2005, 241:693-702.
- [19] Dinant S, Gerhards M F, Rauws E A, Busch O R, Gouma D J, van Gulik T M. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13:872-880.
- [20] Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality[J]. *Ann Surg*, 2006, 244:240-247.
- [21] Baton O, Azoulay D, Adam D V, Castaing D. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204:250-260.
- [22] Heron D E, Stein D E, Eschelman D J, Topham A K, Waterman F M, Rosato E L, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome[J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26:422-428.
- [23] Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33:202-207.
- [24] Gerhards M F, van Gulik T M, González González D, Rauws E A, Gouma D J. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2003, 27:173-179.
- [25] Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Surg Today*, 2005, 35:548-552.
- [26] Stein D E, Heron D E, Rosato E L, Ann P R, Topham A K. Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28:21-23.
- [27] Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Takegawa S, Kiriya-ma M, Dohba S, et al. Magnitude of combination therapy of radical resection and external beam radiotherapy for patients with carcinomas of the extrahepatic bile duct and gallbladder[J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50:2231-2242.
- [28] Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46:581-587.
- [29] Nakeeb A, Pitt H A. Radiation therapy, chemotherapy and chemoradiation in hilar cholangiocarcinoma [J]. *HPB(Oxford)*, 2005, 7:278-282.
- [30] Pitt H A, Nakeeb A, Abrams R A, Coleman J, Piantadosi S, Yeo C J, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival[J]. *Ann Surg*, 1995, 221:788-797.