

· 论著 ·

COMTH 评分对恶性胆管狭窄患者生存预后评估的回顾性研究

郑亮 黄蕊 周毅 罗辉 陶芹 姚少维 张荣春 王向平 刘志国 潘阳林
郭学刚

【摘要】 目的 探讨仅接受 ERCP 和后续保守治疗的恶性胆管狭窄患者的自然病程、影响预后的危险因素,以及建立生存期预测模型,指导后续治疗。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2013 年 12 月期间在西京医院和解放军第四五一医院仅接受 ERCP 和保守治疗的恶性胆管狭窄患者的预后情况。测试队列确定与生存期相关的预测因子,并建立预测模型,在验证队列中进行验证。**结果** 从 2009 年 1 月至 2013 年 12 月,共纳入 301 例患者,其中测试队列 152 例,验证队列 149 例。测试队列中,肿瘤主要起源于胆管(33.6%),胰腺(23.5%)或壶腹部(20.4%),76.3%(116/152)的患者在观察期内死亡,中位生存期为 5(3.9~6.2)个月。 $CA19-9 \geq 1\,000\text{ U/mL}$,非壶腹部起源肿瘤,肿瘤转移,术前总胆红素水平 $\geq 7\text{ mg/dL}$ 以及肝门狭窄是预后不佳的独立预测因素。根据危险因素建立 COMTH 预测模型,在测试队列和验证队列中,COMTH 评分 >8 的患者中位生存期均为 3.0 个月,明显小于 COMTH 评分 ≤ 8 的患者(分别为 10.0 和 6.9 个月, P 值均 <0.001)。**结论** 仅接受 ERCP 和后续保守治疗的恶性胆管狭窄患者的预后不佳,COMTH 评分 >8 提示生存期较短。

【关键词】 胆管疾病; 胰胆管造影术,内窥镜逆行; 模型; 预后

COMTH score for the survival of patients with malignant biliary stricture: a retrospective study

Zheng Liang*, Huang Rui, Zhou Yi, Luo Hui, Tao Qin, Yao Shaowei, Zhang Rongchun, Wang Xiangping, Liu Zhiguo, Pan Yanglin, Guo Xuegang. *Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Pan Yanglin, Email: yanglinpan@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the history, risk factors for prognosis of malignant biliary stricture (MBS) patients receiving conservative therapy after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and to set up a predictive model for overall survival (OS). **Methods** MBS patients who underwent ERCP and conservative therapy in Xijing Hospital and PLA No.451 Hospital from January 2009 to December 2013 were enrolled to the present study. Predictive factors associated with OS were identified in the training cohort by stepwise multivariate Cox regression analysis. A predictive model was then developed and externally validated in the validation cohort. **Results** Between January 2009 and December 2013, 152 and 149 patients were eligible to the training and validation cohort respectively. In the training cohort, tumors were mainly originated from bile duct (33.6%), pancreas (23.5%) or ampulla (20.4%). 76.3% (116/152) patients died during the observation period. The median OS for the training population was 5.0 months (3.9-6.2 months). $CA19-9 \geq 1\,000\text{ U/mL}$, non-ampulla tumor, metastasis, pre-ERCP total bilirubin $\geq 7\text{ mg/dL}$ and hilar stricture were identified as independent predictive factors of poor OS (all $P < 0.05$). Based on these factors, the COMTH predictive model was developed. The median OS of patients with COMTH >8 in the training and validation cohorts were both 3.0 months, which were significantly shorter than those with COMTH ≤ 8 (10.0 and 6.9 months in the training and validation cohorts respectively, both $P < 0.001$).

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.009

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京消化病医院(郑亮、黄蕊、罗辉、陶芹、姚少维、张荣春、王向平、刘志国、潘阳林、郭学刚);解放军第四五一医院消化科(周毅)

通信作者:潘阳林;Email:yanglinpan@hotmail.com

Conclusion The prognosis of MBS patients undergoing ERCP is poor. The survival chance of patients with COMTH>8 is even more dismal.

【Key words】 Bile duct diseases; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Models; Prognosis

恶性胆管狭窄(malignant biliary stricture, MBS)常见的病因包括胆管癌、壶腹癌、胰腺癌、胆囊癌、转移癌以及淋巴瘤^[1]。尽管治疗 MBS 的方法日益进步,但该病的总体预后依然很差。对于大部分 MBS 患者,通过 ERCP 放置胆道支架可以有效减轻黄疸以提高生活质量^[2]。部分患者可从 ERCP 联合肿瘤切除、化疗以及放疗等治疗方式中获益,但还有部分患者由于自身状况或其他原因,仅接受 ERCP 和后续保守治疗,这部分患者的自然病程及其相关因素依然不明确^[3]。本研究的目的即探讨对于仅接受 ERCP 及后续保守治疗的 MBS 患者的自然病程、影响预后的危险因素,以期建立生存期预测模型,指导后续治疗。

资料与方法

一、研究对象

患者纳入标准:(1)经病理学检查首次诊断为 MBS;(2)经 ERCP 放置支架成功,或 ERCP 放置失败,经皮肝穿刺胆道引流(PTCD)放置支架成功;(3)放置支架成功之后仅行保守治疗。排除标准:(1)接受外科手术;(2)并非首次放置支架;(3)在 ERCP 术前或术后接受任何其他缓解治疗(化疗、放疗、胆道射频消融或光动力治疗)。通过病历资料系统回顾性收集分析西京医院和解放军第四五一医院符合条件的患者,测试队列为西京医院 2010 年 8 月至 2013 年 12 月期间符合条件的患者,验证队列为解放军第四五一医院 2009 年 1 月至 2013 年 12 月期间符合条件的患者。本研究通过了上述两家医院的伦理委员会的审批。

二、ERCP 操作过程

ERCP 在患者中度镇静后进行,导丝引导插管为首选的插管方式,如插管失败,由操作者自行决定使用双导丝或预切开方式进行插管;如首次 ERCP 失败,将在 72 h 内再次 ERCP 或行 PTCD。如患者合并十二指肠狭窄,常规放置十二指肠支架。

三、数据收集和评价方法

通过电子病历系统收集的数据包括患者年龄、性别、ERCP 术前实验室检查结果[包括血常规、肝

功能、肾功能、CA19-9、癌胚抗原(CEA), CA125 和血凝]、影像资料、组织病理结果、ERCP 报告。肿瘤起源(胆管、胰腺、胆囊、壶腹部等)由组织病理学和影像学结果共同判定。通过增强 CT、MRI 或 PET-CT 判定肿瘤转移。随访数据通过电话与患者及其亲属沟通获得。

四、定义

操作成功定义为支架放置成功。ERCP 术后主要并发症包括急性胰腺炎、穿孔、出血、感染,定义使用国际公认的 Cotton 标准^[4]。肝门部胆管狭窄分型采用 Bismuth 分型系统分为 4 型^[5]。引流成功定义为术后 1 周总胆红素下降至术前 50%。总体生存期(overall survival, OS)定义为从 ERCP 手术日至死亡或随访结束。随访过程中失访、死亡于 MBS 无关的疾病以及在随访结束时(2013 年 12 月 20 日)仍存活的患者定义为删失。

五、统计分析

计数资料使用频数(频率)表示,两组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确检验,计量资料行正态性检验,服从正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布使用中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用 t 检验或 one-way ANOVA。生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法计算,单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量视为潜在危险因素进入多因素分析,评分模型根据多因素分析中有意义的变量建立。评分模型的临界值由受试者工作特征(receiver operator characteristics, ROC)曲线分析结果产生。

为验证结果的普适性,评分模型在另外一个独立的验证队列中进行验证。使用 SPSS 19.0 以及 Prism 5.0 软件进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

在 2010 年 8 月至 2013 年 12 月期间,西京医院共收集 434 例因胆管狭窄行 ERCP 的患者,经过筛选,最终有 152 例患者符合本研究标准,进入测试队列,解放军第四五一医院共纳入 149 例符合研究标准的患者,进入验证队列。

表 1 为患者的基线资料,测试队列和验证队列

中胆管恶性狭窄病因主要包括胆管癌(33.6%, 38.2%),胰腺癌(23.5%,24.3%),壶腹部恶性肿瘤(20.4%,16.8%)。两组队列中考虑合并淋巴结或远处转移的患者分别占40.8%和41.6%。两组队列中96.7%和98.0%的患者首次ERCP操作成功,肝门部狭窄分别占42.1%和31.5%,73.5%和61.5%的患者最终放置了金属支架。两组的中位生存期分别为5.0(95%CI:3.9~6.2)和5.7(95%CI:4.9~6.5)个月。

二、使用Cox回归分析测试队列中的预测因素

在测试队列中,76.3%的患者($n=116$)患者在随访过程中死亡,23.7%的患者在随访中失访($n=15$)或随访结束时存活($n=21$)。中位随访时间为11.3个月,单因素分析提示肿瘤标志物血清水平高(CA19-9 $\geq 1\,000$ U/mL, CEA ≥ 5 U/L 和 CA125 ≥ 25 U/L),ERCP术前总胆红素水平 ≥ 7 mg/dL,红细胞分布宽度 ≥ 0.15 ,D2聚体 $\geq 1\,000$ ug/L,非壶腹部起源肿瘤,肿瘤转移,肝门狭窄,狭窄长度 ≥ 2.5 cm,放置十二指肠支架以及ERCP术后住院时间 ≥ 5 d与生存期时间较短明显相关($P<0.05$)(表2)。

将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素分析,结果显示以下5个变量有统计学意义:CA19-9 $\geq 1\,000$ U/mL($HR\ 1.92, 95\%CI:1.26\sim 2.93$),非壶腹部起源肿瘤($HR\ 2.24, 95\%CI:1.05\sim 4.76$),肿瘤转移($HR\ 1.91, 95\%CI:1.24\sim 2.95$),ERCP术前总胆红素 ≥ 7 mg/dL($HR\ 2.20, 95\%CI:1.22\sim 3.97$)以及肝门狭窄($HR\ 1.54, 95\%CI:1.02\sim 2.36$)(表3)。

三、建立预测模型并验证

将5个独立危险因素的回归系数乘以4.66并保留一位小数,建立COMTH预测模型,COMTH评分 = $3.0 \times C$ (CA19-9 $\geq 1\,000$ U/mL, $C=1$; $<1\,000$ U/L, $C=0$) + $3.7 \times O$ (肿瘤起源于非壶腹部, $O=1$; 起源于壶腹部, $O=0$) + $3.0 \times M$ (肿瘤转移, $M=1$; 肿瘤未发生转移, $M=0$) + $3.7 \times T$ (ERCP术前总胆红素水平 ≥ 7 mg/dL, $T=1$; <7 mg/dL, $T=0$) + $2.0 \times H$ (肝门狭窄, $H=1$; 无肝门狭窄, $H=0$)。

COMTH预测模型的临界值经ROC曲线分析为8.0,测试队列和验证队列ROC曲线下面积分别为0.77(95%CI:0.69~0.84)和0.71(95%CI:0.69~0.84)。两组中COMTH >8 的患者中位生存期均为3.0个月,明显短于COMTH ≤ 8 的患者[测试队列为10.0(9.1~10.9)个月,验证队列为6.9(5.0~8.8)个月, $P<0.001$](图1A、1B)。在使用8.0作为

表1 患者基线资料

项目	测试队列 ($n=152$)	验证队列 ($n=149$)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.1 $\pm$ 11.1	68.2 $\pm$ 14.0
男性[例(%)]	89(58.5)	76(51.0)
临床症状[例(%)]		
腹痛	70(46.1)	71(47.7)
黄疸	135(88.8)	119(79.9)
发热	21(13.8)	19(12.8)
ERCP术前实验室检查[例(%)]		
CA19-9 >1000 U/mL	48(31.6)	37(24.3)
癌胚抗原 >5 U/L	51(33.6)	41(27.5)
总胆红素(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	13.1 $\pm$ 8.3	11.0 $\pm$ 7.6
肿瘤起源[例(%)]		
胆管	51(33.6)	57(38.2)
胰腺	37(24.3)	35(23.5)
壶腹部	31(20.4)	25(16.8)
其他	33(21.7)	33(22.1)
狭窄位置[例(%)]		
肝门部:Bismuth I/II	20(13.2)	22(14.8)
肝门部:Bismuth III/IV	44(28.9)	25(16.8)
非肝门部	88(57.9)	102(68.5)
肿瘤转移[例(%)]		
无	90(59.2)	87(58.4)
淋巴结	21(13.8)	25(16.8)
远处转移	41(27.0)	37(24.8)
引流操作成功[例(%)]		
首次ERCP	147(96.7)	146(98.0)
重复ERCP或PTCD	5(3.3)	3(2.0)
支架类型[例(%)]		
塑料	41(27.0)	52(34.9)
金属	111(73.0)	97(65.1)
ERCP并发症[例(%)]		
胰腺炎	11(7.2)	6(4.0)
胆管炎	20(13.1)	34(22.8)
其他	3(2.0)	5(3.3)
放置十二指肠支架[例(%)]		
无	148(97.4)	142(95.3)
有	4(2.6)	7(4.7)
中位生存期(个月, 95%CI)	5.0(3.9~6.2)	5.7(4.9~6.5)

COMTH预测模型临界值时,总体生存期在胆管癌(图1C、1D)、胰腺癌(图1E、1F)以及壶腹癌(图1G、1H)的患者中差异均有统计学意义($P<0.05$)。

讨 论

大部分MBS患者在诊断时已经失去了手术机

表 2 测试队列的 Cox 单因素分析

变量	总体生存期[个月, 中位数(95%CI)]	单因素分析 HR 值(95%CI)	P 值
年龄			
<60 岁	4.0(2.6~5.4)	1	
≥60 岁	5.7(4.0~7.4)	0.66(0.43~1.03)	0.065
CA19-9			
<1 000 U/mL	7.3(5.7~9.0)	1	
≥1 000 U/mL	2.7(1.2~4.2)	2.77(1.83~4.20)	0.000
癌胚抗原			
<5 U/L	7.0(5.6~8.4)	1	
≥5 U/L	2.7(1.4~4.0)	2.03(1.35~3.05)	0.001
CA125			
<25 U/L	9.8(7.5~12.1)	1	
≥25 U/L	3.8(0.9~6.7)	2.91(1.63~5.20)	0.000
术前总胆红素			
<7 mg/dL	16.7(5.1~28.3)	1	
≥7 mg/dL	4.0(2.8~5.2)	3.86(2.31~6.46)	0.000
红细胞分布宽度			
<0.150	8.5(4.5~12.6)	1	
≥0.150	4.3(2.7~5.9)	1.88(1.22~2.90)	0.004
D2 聚体			
<1 000 ug/L	7.2(5.0~9.4)	1	
≥1 000 ug/L	3.7(1.8~5.6)	1.81(1.22~2.69)	0.003
肿瘤起源			
壶腹部	17.2(10.3~24.1)	1	
非壶腹部	4.1(3.0~5.2)	4.65(2.52~8.59)	0.000
肿瘤转移			
否	7.6(5.3~9.9)	1	
是	2.5(1.5~3.5)	3.05(2.08~4.49)	0.000
狭窄位置			
非肝门部	7.6(5.6~9.6)	1	
肝门部	2.7(1.6~3.8)	2.71(1.86~3.95)	0.000
狭窄长度			
<2.5 cm	8.9(5.9~11.9)	1	
≥2.5 cm	3.0(3.9~6.1)	2.63(1.76~3.92)	0.000
引流成功			
是	5.7(4.3~7.1)	1	
否	2.4(1.3~3.6)	1.55(0.93~2.57)	0.092
放置十二指肠支架			
否	5.2(4.1~6.3)	1	
是	1.2(0.4~2.0)	4.40(1.58~12.21)	0.004
术后住院时间			
<5 d	5.7(3.7~7.7)	1	
≥5 d	3.8(2.0~5.6)	1.54(1.06~2.22)	0.022

注:引流成功定义为术后 1 周总胆红素水平较术前下降 50%

表 3 测试队列的 Cox 多因素回归分析

变量	总体生存期			COMTH 评分	P 值
	HR	95%CI	B score		
CA19-9					
<1 000 U/mL	1				0.003
≥1 000 U/mL	1.92	1.26~2.93	0.65	3.0	
肿瘤起源					
壶腹部	1				0.037
非壶腹部	2.24	1.05~4.76	0.80	3.7	
肿瘤转移					
否	1				0.003
是	1.91	1.24~2.95	0.65	3.0	
术前总胆红素					
<7 mg/dL	1				0.009
≥7 mg/dL	2.20	1.22~3.97	0.79	3.7	
狭窄位置					
非肝门部	1				0.049
肝门部	1.54	1.02~2.36	0.43	2.0	

会,预后很差。这部分患者只能接受保守治疗,据文献报道,这部分患者的生存期从 3.1 到 12 个月不等^[6-7]。本研究发现对于仅接受 ERCP 术后及保守治疗的 MBS 患者,5 个独立危险因素与其预后相关,分别为 CA19-9、肿瘤起源、肿瘤转移、ERCP 术前总胆红素水平以及狭窄位置。根据这些危险因素建立了 COMTH 预测模型来预测此类患者的生存期,最终在另外一个独立的验证队列中验证此评分的效力。结果表明该模型在验证队列以及不同来源肿瘤(图 1)均是有效的。

既往文献报道,与 MBS 患者 OS 相关的因素包括肿瘤大小,狭窄位置,肿瘤转移,ERCP 术后胆管炎,胆管引流成功以及支架类型等^[8-12]。本研究发现狭窄位置和肿瘤转移与 OS 相关,其他因素并不相关。这种差异可能是由于研究的设计、患者入排标准、ERCP 术后选择的治疗方式不同造成。

CA19-9 是由肿瘤细胞分泌,既往研究显示 CA19-9 可以有效预测胰腺癌^[13-14],壶腹癌以及胆管癌的预后^[15-16],本研究也得到相似的结果。CA19-9 在胆道梗阻时会升高^[17],本研究的多因素分析结果显示 CA19-9 及术前高胆红素血症均是独立的危险因素。Hawkins 等^[18]的研究回顾性分析了胆道梗阻与恶性胆管狭窄患者预后之间的关系。与胆红素水平正常的患者相比,胆红素水平升高提示患者处于疾病的晚期(96%比 60%, $P<0.001$),生存期更短(6 比 16

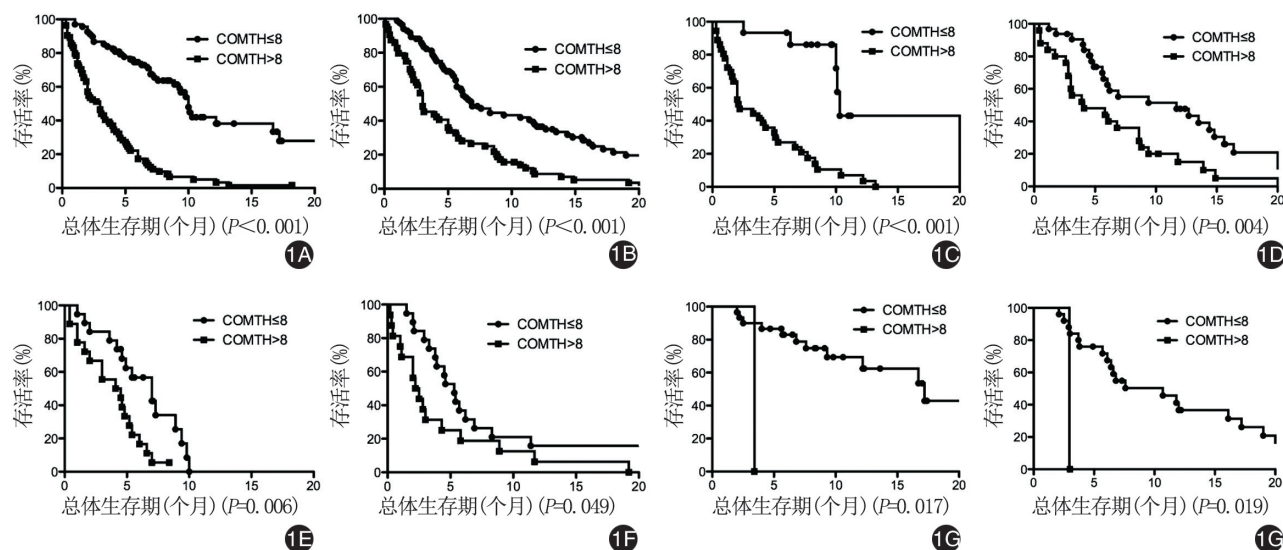


图1 使用8.0作为COMTH评分临界值预测恶性胆管狭窄患者的生存期 1A:所有恶性胆管狭窄者测试队列;1B:所有恶性胆管狭窄者验证队列;1C:胆管癌患者测试队列;1D:胆管癌患者验证队列;1E:胰腺癌患者测试队列;1F:胰腺癌患者验证队列;1G:壶腹癌患者测试队列;1H:壶腹癌患者验证队列

个月, $P < 0.001$)。CA199 和高胆红素水平间接反应了合并胆道梗阻的 MBS 患者预后差。本研究中肿瘤起源于壶腹部的 MBS 患者生存期明显长于非壶腹部患者(17.2 比 4.1 个月, $P = 0.037$), 可能与以下原因有关^[19-20]: (1) 起源于壶腹部的肿瘤位于胆总管远端, 且生长速度较快, 导致胆管梗阻相关症状出现较早, 患者会更早就诊; (2) 不同部位起源肿瘤的本身组织学特征不同, 因此导致生存期不同。AJCC 癌症分期系统指出, 出现肿瘤转移提示预后差。Kaassis 等^[10]的研究结果显示出现肿瘤转移的 MBS 患者生存期较短(2.7 比 5.3 个月, $P < 0.0005$)。肝门部胆管恶性狭窄的患者行 ERCP 治疗是有难度的, ESGE 指南中指出, 这部分患者应在有经验的内镜中心进行内镜引流以提高引流的成功率^[2]。Paik 等^[11]研究结果提示引流成功与 MBS 患者术后中位生存时间是明显相关的(8.7 比 1.8 个月, $P < 0.001$)。无法充分引流可能是这部分患者预后差的原因。在本研究中, 虽然引流成功的患者的中位生存期是长于引流失败患者的(5.7 比 2.4 个月), 但是缺乏统计学意义($P = 0.092$), 考虑与样本量较小有关。

很多研究致力于探讨 MBS 患者应该使用哪种支架更符合成本效益。塑料支架和金属支架都有各自的优点。与塑料支架相比, 金属支架的通畅时间长(6~12 个月), 需要重复干预的次数少, 但是塑料支架的花费更低^[21-22]。从成本效益角度来讲, 根

据患者预期生存期选择支架更为合理。如果预计生存期较短, 那么塑料支架就是经济有效的, 反之金属支架更有优势。尽管指南推荐对于预计生存期 < 3 个月的 MBS 患者使用塑料支架^[2]。但是对于 ERCP 术后仅接受保守治疗的患者, 预测其生存期仍然很困难。本研究结果表明 COMTH > 8 的 MBS 患者中位生存期为 3 个月, COMTH ≤ 8 的患者中位生存期大于 6 个月。因此, 我们建议对于 COMTH > 8 的 MBS 患者, 如果决定 ERCP 后仅接受保守治疗, 那么塑料支架的成本效益更高。

本研究的局限性有以下 3 点: (1) 本研究表明在 MBS 最常见的 3 种病因中, COMTH 评分模型可以有效预测生存期(图 1), 但在其他的 MBS 病因中并没有统计学差异, 可能是由于样本量较小导致的 II 型错误。(2) COMTH 评分模型是由符合本研究标准的患者数据产生, 因此, 该评分可能并不适于预测 ERCP 术后接受其他辅助治疗(放疗、化疗等)患者的生存期。(3) 由于回顾性收集数据, 一些重要的预测因素会丢失, 如患者的 TNM 分期, 虽然与患者的预后明显相关^[23-24], 但是本研究纳入的患者并没有行手术治疗, 仅根据影像学资料很难判定 TNM 分期, 尤其是 T 和 N 分期。因此 COMTH 评分模型的价值需要在前瞻性研究中进行验证。

综上, 对于仅接受 ERCP 手术及后续保守治疗的 MBS 患者, CA19-9 ≥ 1 000 U/mL, 非壶腹部起源

肿瘤,肿瘤转移,ERCP 术前总胆红素 ≥ 7 mg/dL 以及肝门狭窄与总体生存期较短明显相关。COMTH 评分可以有效预测这部分患者的生存期,COMTH >8 的患者生存期较短。

参 考 文 献

- [1] Anderson MA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(2): 167-174. DOI: 10.1016/j.gie.2012.09.029.
- [2] Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(3): 277-298. DOI: 10.1055/s-0031-1291633.
- [3] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.
- [4] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus[J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383-393.
- [5] Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 1992, 215(1): 31-38.
- [6] Lee BS, Hwang JH, Lee SH, et al. Older adults with biliary tract cancer: treatment and prognosis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(10): 1862-1871. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04163.x.
- [7] Ji JH, Song HN, Kim RB, et al. Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(3): 256-260. DOI: 10.1093/jjco/hyu210.
- [8] Prat F, Chaput O, Ducot B, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline[J]. *Gut*, 1998, 42(1): 76-80.
- [9] Chen JH, Sun CK, Liao CS, et al. Self-expandable metallic stents for malignant biliary obstruction: efficacy on proximal and distal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(1): 119-122.
- [10] Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(2): 178-182. DOI: 10.1067/mge.2003.66.
- [11] Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(1): 55-62. DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.005.
- [12] Liberato MJ, Canena JM. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 103. DOI: 10.1186/1471-230X-12-103.
- [13] Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1713-1722. DOI: 10.1093/annonc/mdr561.
- [14] Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 132-138. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70001-9.
- [15] Zhou J, Zhang Q, Li P, et al. Prognostic factors of carcinoma of the ampulla of Vater after surgery[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1143-1148. DOI: 10.1007/s13277-013-1153-9.
- [16] Liu SL, Song ZF, Hu QG, et al. Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: a meta-analysis[J]. *Front Med China*, 2010, 4(4): 457-462. DOI: 10.1007/s11684-010-0240-1.
- [17] Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(5): 474-479. DOI: 10.1053/ejso.1999.0925.
- [18] Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(3): 310-315.
- [19] Morris-Stiff G, Alabraba E, Tan YM, et al. Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(7): 746-750. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.10.010.
- [20] Sommerville CA, Limongelli P, Pai M, et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(8): 651-656. DOI: 10.1002/jso.21390.
- [21] Webb K, Saunders M. Endoscopic management of malignant bile duct strictures [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2013, 23(2): 313-331. DOI: 10.1016/j.giec.2012.12.009.
- [22] Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(12): 1119-1124. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f16206.
- [23] Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7): 1727-1733. DOI: 10.1245/s10434-009-0408-6.
- [24] Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(4): 507-519.

(收稿日期:2018-01-21)

(本文编辑:周昊)