

肝内胆管细胞癌术后极早期复发的危险因素

余承澍^{1*} 刘红枝^{1*} 林科灿¹ 林起柱¹ 黄霆峰¹ 周伟平² 程张军³ 楼健颖⁴ 郑树国⁵
毕新宇⁶ 王剑明⁷ 郭伟⁸ 李富宇⁹ 王坚¹⁰ 郑亚民¹¹ 李敬东¹² 程石¹³ 曾永毅¹

【摘要】 目的 探讨肝内胆管细胞癌 (ICC) 患者术后极早期复发 (VER) 的危险因素。方法 回顾性分析 2011 年 12 月至 2017 年 12 月于福建医科大学孟超肝胆医院、海军军医大学东方肝胆外科医院、东南大学附属中大医院、浙江大学医学院附属第二医院、陆军军医大学第一附属医院、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、首都医科大学附属北京友谊医院、四川大学华西医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、首都医科大学宣武医院、川北医学院附属医院、首都医科大学附属天坛医院 13 家中心接受手术治疗的 445 例 ICC 患者临床资料。患者均签署知情同意书,符合医学伦理学规定。其中男 270 例,女 175 例;年龄 23~88 岁,中位年龄 57 岁。肿瘤直径 1.1~20.4 cm,中位直径 6.0 cm。以术后 6 个月内发生 ICC 复发为标准分为 VER 组 (328 例) 和非 VER 组 (117 例)。采用 Logistic 单因素和多因素回归分析术后随访资料,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。结果 Logistic 多因素回归分析显示,性别 ($OR=0.51, 95\%CI:0.32\sim 0.84$)、年龄 ($OR=0.97, 95\%CI:0.95\sim 0.99$)、肿瘤数目 ($OR=1.28, 95\%CI:1.06\sim 1.54$)、病理类型 ($OR=0.40, 95\%CI:0.16\sim 0.99$)、肿瘤最大径 ($OR=1.10, 95\%CI:1.02\sim 1.17$) 是 ICC 术后患者 VER 的独立影响因素 ($P<0.05$)。随访 6~73 个月,中位随访时间 21 个月。随访期间 236 例死亡,209 例存活。VER 组和非 VER 组术后 1、3、5 年生存率分别为 60.71%、7.14%、0 和 89.90%、54.40%、25.30%,差异有统计学意义 ($\chi^2=88.844, P<0.001$)。结论 病理类型、肿瘤数目、肿瘤最大径等为 ICC 术后 VER 的独立影响因素,VER 患者生存预后较差。

【关键词】 肝内胆管细胞癌; 肝肿瘤; 复发; 极早期; 危险因素

Risk factors of very early recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery Yu Chengshu^{1*}, Liu Hongzhi^{1*}, Lin Kecan¹, Lin Qizhu¹, Huang Tingfeng¹, Zhou Weiping², Cheng Zhangjun³, Lou Jianying⁴, Zheng Shuguo⁵, Bi Xinyu⁶, Wang Jianming⁷, Guo Wei⁸, Li Fuyun⁹, Wang Jian¹⁰, Zheng Yamin¹¹, Li Jingdong¹², Cheng Shi¹³, Zeng Yongyi¹. ¹Department of Hepatobiliary Surgery, Mengchao Hepatobiliary Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350015, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China; ³Department of Hepatobiliary Surgery,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025012

基金项目:福建省科技重大专项 (2021YZ036017);福建省卫生健康委员会中青年科研重大项目 (2021ZQNZD013);福州市卫生健康科技创新平台项目 (2021-S-wp1)

作者单位:350015 福州,福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科¹;200438 上海,海军军医大学东方肝胆外科医院肝胆外科²;210009 南京,东南大学附属中大医院肝胆外科³;310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院肝胆胰外科⁴;400038 重庆,陆军军医大学第一附属医院全军肝胆外科研究所⁵;100021 北京,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科⁶;430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆胰外科⁷;100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院普通外科⁸;610041 成都,四川大学华西医院胆道外科⁹;200127 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科¹⁰;100053 北京,首都医科大学宣武医院普通外科¹¹;617000 四川省南充市,川北医学院附属医院肝胆外科¹²;100070 北京,首都医科大学附属天坛医院普通外科¹³

通信作者:曾永毅, Email: lamp197311@126.com

* 为共同第一作者,对本文有同等贡献

Zhongda Hospital affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China; ⁴Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ⁵Institute of Hepatobiliary Surgery of the Whole Army, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; ⁶Department of Hepatobiliary Surgery, Peking Union Medical College Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; ⁷Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ⁸Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; ⁹Department of Hepatobiliary Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ¹⁰Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; ¹¹Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ¹²Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 617000, China; ¹³Department of General Surgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zeng Yongyi, Email: lamp197311@126.com

[Abstract] Objective To investigate the risk factors of very early recurrence (VER) in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) after surgery. **Methods** Clinicals data of 445 ICC patients undergoing surgery in Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital of Naval Medical University, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Peking Union Medical College Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, West China Hospital of Sichuan University, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College and Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University from December 2011 to December 2017 were retrospectively analyzed. The informed consents of all patients were obtained and the local ethical committee approval was received. Among them, 270 patients were male and 175 female, aged from 23 to 88 years, with a median age of 57 years. The tumor diameter was ranged from 1.1 to 20.4 cm, with a median diameter of 6.0 cm. According to the recurrence of ICC within postoperative 6 months, they were divided into the VER group ($n=328$) and non-VER group ($n=117$). Postoperative follow-up data were assessed by univariate and multivariate Logistic regression analyses. Survival analysis was conducted by using Kaplan-Meier method and Log-rank test. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that gender ($OR=0.51$, $95\%CI: 0.32-0.84$), age ($OR=0.97$, $95\%CI: 0.95-0.99$), tumor number ($OR=1.28$, $95\%CI: 1.06-1.54$), pathological type ($OR=0.40$, $95\%CI: 0.16-0.99$) and maximum tumor diameter ($OR=1.10$, $95\%CI: 1.02-1.17$) were the independent risk factors of VER in ICC patients after surgery (all $P<0.05$). Postoperative follow-up was ranged from 6 to 73 months, with a median follow-up time of 21 months. During postoperative follow-up, 236 patients died and 209 cases survived. The 1-, 3- and 5-year survival rates in the VER and non-VER groups were 60.71%, 7.14%, 0 and 89.90%, 54.40% and 25.30%, respectively, and the differences were statistically significant ($\chi^2=88.844$, $P<0.001$). **Conclusions** Pathological type, tumor number and maximum tumor diameter are the independent risk factors of VER in ICC patients after surgery. ICC patients with VER obtain poor prognosis.

[Key words] Intrahepatic cholangiocarcinoma; Liver neoplasms; Recurrence; Very early stage; Risk factors

肝内胆管细胞癌 (ICC) 占原发性肝癌的 5%~10%^[1], 发病率仅次于肝细胞癌。目前, 对于早期 ICC 患者, 手术切除仍是最有效的根治手段^[2]。然而, 由于 ICC 起病隐匿, 超过 70% 的患者在发现时即已处于进展期, 切除困难, 有条件接受手术切除 ICC 患者仅有 20%^[3]; 而且即便行手术治疗, 仍有 50%~70% 的患者发生复发, 5 年生存率仅 18%, 预后极差^[4]。根据复发时间不同, 有研究者将 ICC 复发分为早期复发和晚期复发, 也有研究者将小于 6 个月内的复发定义为极早期复发 (very early recurrence, VER), 不同复发时间 ICC 患者影响因素及预后差异巨大。有研究表明, ICC 术后 VER 较晚期复发更为常见, 且相比于早期复发, ICC 术后 VER 患者 5 年生存率明显差于早期复发患者^[5]。分析 ICC 术后 VER 危险因素对明确 ICC 患者复发风险、手术决策及辅助治疗具有重要意义。本文通过国内多中心回顾性研究, 探讨 ICC 患者术后 VER 的危险因素。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析 2011 年 12 月至 2017 年 12 月于福建医科大学孟超肝胆医院、海军军医大学东方肝胆外科医院、东南大学附属中大医院、浙江大学医学院附属第二医院、陆军军医大学第一附属医院、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、首都医科大学附属北京友谊医院、四川大学华西医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、首都医科大学宣武医院、川北医学院附属医院、首都医科大学附属天坛医院 13 家中心接受手术治疗的 445 例 ICC 患者临床资料。其中男 270 例, 女 175 例; 年龄 23~88 岁, 中位年龄 57 岁。肿瘤直径 1.1~20.4 cm, 中位直径 6.0 cm。所有患者均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书, 符合医学伦理学规定 (伦理批准号: 2018-048-01)。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准: (1) 行根治性切除的 ICC 患者; (2) 术后病理证实为 ICC; (3) 患者围手术期临床资料完整, 且按时接受随访。

2. 排除标准: 术后 6 个月内死亡且未发现 ICC 复发。

三、方法

1. 分组: 以术后 6 个月内发生 ICC 复发为标准, 将 ICC 患者分为 VER 组 (328 例) 和非 VER 组 (117 例)。

2. 手术: 患者入院后完善相关检查。所有患者均行腹部影像学检查 (超声、增强 CT 或 MRI 检查), 并根据检查结果确定术前诊断。评估患者一般状态和肝功能, 明确肿瘤位置、直径及数目, 采用解剖或非解剖性肝切除, 必要时行常温下间歇性肝门阻断, 保证缺血时间 <20 min。如术前高度怀疑 ICC 淋巴结受累或术中探查见淋巴结侵犯, 则行淋巴结清扫术。

3. 随访: 患者术后进行常规随访, 术后 1 年内每 3 个月随访 1 次, 1 年后每 6 个月随访 1 次。随访时进行相关实验室检查和影像学检查, 主要通过腹部 CT 或 MRI 诊断复发。如患者出现 ICC 复发, 则根据患者情况采用手术切除、局部放疗、全身化疗、TACE 等治疗控制病情发展。随访截止时间为 2018 年 10 月 31 日或失访、死亡。

4. 观察指标: 以手术后至诊断 ICC 复发的时间间隔为复发期。通过医院数据库查阅患者的性别、年龄, 术前生化指标, 肝功能分级, 肿瘤大小、数目、分期, 淋巴结受累情况等。

四、统计学方法

采用 R 4.3.0 软件进行数据分析。年龄等偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。影响肿瘤性息肉发生的单因素分析采用 χ^2 或 Mann-Whitney U 检验。VER 的危险因素分析采用 Logistic 单因素和多因素回归分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、术前一般资料比较

两组患者年龄、性别、手术时间、病理类型、肿瘤数目、肿瘤最大直径差异有统计学意义 (表 1)。

二、患者 VER 发生影响因素分析

Logistic 单因素分析显示, 性别、年龄、手术时间、病理类型、肿瘤数目、肿瘤最大直径与患者 VER 有关 ($P < 0.05$, 表 2)。Logistic 多因素回归分析显示, 性别、年龄、肿瘤多发、肿瘤最大径、腺癌为患者 VER 的独立影响因素 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 两组 ICC 患者术前一般资料比较

指标	非VER组	VER组	统计值	P值
年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	59 (51, 65)	55 (46, 61)	$Z=-3.402$	0.001
性别 (例, 男/女)	188/140	82/35	$\chi^2=5.369$	0.021
肝胆肿瘤家族史 (例)	27	11	$\chi^2=0.038$	0.845
乙肝史 (例)	120	47	$\chi^2=0.332$	0.564
肝切除史 (例)	12	0	$\chi^2=3.115$	0.078
Child-Pugh A级 (例)	206	69	$\chi^2=0.386$	0.534
术前新辅助治疗	17	10	$\chi^2=2.193$	0.334
淋巴结转移 (例)	56	11	$\chi^2=3.391$	0.066
腹腔镜手术 (例)	300	113	$\chi^2=2.661$	0.103
淋巴结清扫 (例)	109	41	$\chi^2=0.059$	0.809
肿块型 (例)	223	84	$\chi^2=0.420$	0.517
腺癌 (例)	287	111	$\chi^2=4.211$	0.040
高中分化 (例)	256	100	$\chi^2=2.523$	0.112
肝外侵犯 (例)	37	11	$\chi^2=0.151$	0.697
脉管浸润 (例)	69	28	$\chi^2=0.271$	0.603
神经侵犯 (例)	43	15	$\chi^2=0$	>0.999
术后并发症 (例)	62	27	$\chi^2=0.696$	0.404
ASA评分 \leq 2分 (例)	321	115	$\chi^2=0$	>0.999
CA19-9>37 kU/L (例)	116	38	$\chi^2=0.318$	0.573
AFP>25 μ g/L (例)	109	48	$\chi^2=2.294$	0.130
CEA>5 μ g/L (例)	81	21	$\chi^2=2.222$	0.136
切缘距离>2 cm (例)	146	44	$\chi^2=1.410$	0.235
阳性淋巴结 (例)	52	24	$\chi^2=1.013$	0.314
肿瘤最大径 [cm, $M(Q_1, Q_3)$]	6.5 (4.0, 8.1)	7.3 (5.0, 9.0)	$Z=-3.107$	0.002
肿瘤数目 [个, $M(Q_1, Q_3)$]	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	$Z=-3.037$	0.002
手术时间 [min, $M(Q_1, Q_3)$]	208 (51, 324)	166 (44, 275)	$Z=-2.604$	0.009
术中出血量 [ml, $M(Q_1, Q_3)$]	342 (143, 400)	316 (150, 400)	$Z=-0.484$	0.628

注:非 VER 组 328 例, VER 组 117 例;ICC 为肝内胆管细胞癌,乙肝为乙型病毒性肝炎,ASA 为美国麻醉医师协会,VER 为极早期复发

表 2 ICC 患者术后 VER 危险因素的 Logistic 单因素及多因素回归分析

参数	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
性别女	0.57	0.36 ~ 0.9	0.016	0.51	0.32 ~ 0.84	0.007
年龄	0.97	0.95 ~ 0.99	0.002	0.97	0.95 ~ 0.99	0.009
手术时间	1.00	1.00 ~ 1.00	0.010	1.00	1.00 ~ 1.00	0.119
肿瘤多发	1.31	1.10 ~ 1.56	0.003	1.28	1.06 ~ 1.54	0.009
肿瘤最大径	1.08	1.01 ~ 1.15	0.018	1.10	1.02 ~ 1.17	0.007
腺癌	0.38	0.16 ~ 0.92	0.031	0.40	0.16 ~ 0.99	0.047

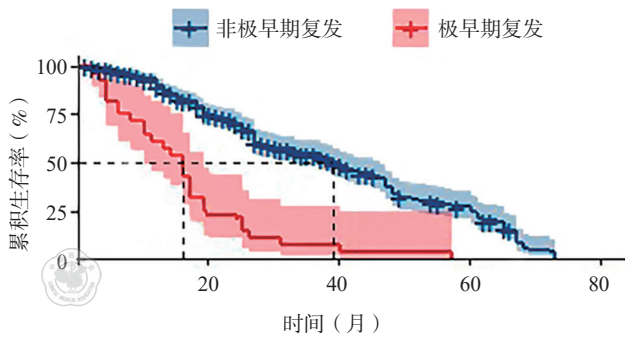
注:VER 为极早期复发,ICC 为肝内胆管细胞癌

三、生存分析

随访 6~73 个月,中位时间 21 个月;随访期间 236 例死亡,209 例存活。生存分析显示,VER 组和非 VER 组患者术后 1 年生存率分别为 60.71% 和 89.90%,术后 3 年生存率分别为 7.14% 和 54.40%,差异有统计学意义 ($\chi^2=88.844, P<0.001$;图 1)。

讨 论

虽然肝切除术为局部可切除的 ICC 患者提供了有效的治疗手段,但由于其较高的复发率,患者的预后多数并不理想。本研究通过回顾性分析,探索 ICC 术后 VER 的危险因素,并讨论其用于预测 VER 的可能性。



注:ICC 为肝内胆管细胞癌

图 1 ICC 患者术后不同复发情况的 Kaplan-Meier 生存曲线

本研究通过多中心回顾性研究方法,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Logistic 回归分析 VER 相关危险因素,并探讨其应用于临床评估患者预后的可行性。结果发现, ICC 术后 VER 组患者中位生存期仅为 15 个月, 3 年生存率仅 7.14%。进一步分析发现, 性别、年龄、肿瘤数目、病理类型、肿瘤最大径为 ICC 患者术后 VER 的危险因素。

ICC 相比于肝细胞癌具有更易发生淋巴结转移、神经侵犯等特征, 预后极差。一项 Meta 分析统计 ICC 术后 5 年生存率为 16%^[6]。肿瘤多发、微血管侵犯、大血管侵犯、淋巴结转移和 R1 切除为术后复发的影响因素^[7]。Choi 等^[7]发现, ICC 术后 VER 发生率为 25%。本研究显示 VER 发生率为 26.3%; 具有统计学意义的影响因素有性别、年龄、肿瘤数目、病理类型、肿瘤最大径。性别和年龄虽在统计学结果上相关性较高, 但在既往研究中, 因性别和年龄并非独立危险因素, 多数学者将其排除 ICC 术后复发的危险因素^[7,8]。近年研究表明, 患者年龄与 VER 发生率成反比。年轻患者肿瘤细胞增殖和血管生成活性的增加可能与术后复发相关^[5]。因此, 本研究认为年龄可作为 ICC 术后 VER 的危险因素。既往针对性别与 ICC 相关性的研究较少, 其中多数结果也表明性别对 ICC 预后的影响尚不明确, 相关研究亦未系统研究性别对 ICC 复发的影响^[9,10]。因此, 本研究认为性别作为 ICC 术后 VER 危险因素的证据不足。肿瘤数目、肿瘤最大直径及肿瘤病理类型被广泛认为与 ICC 术后复发有关, 上述因素也被第八版美国癌症联合委员会 (AJCC) 认为是 ICC 复发的危险因素^[11-16]。根据本研究的多因素分析结果, 肿瘤数目 >1 ($OR=1.31$)、肿瘤最大直径 >7 cm ($OR=1.08$) 为 ICC 术后 VER 的危险因素, 肿瘤病理类型腺癌

为 VER 的保护因素 ($OR=0.38$)。此外, 肿瘤的神 经及脉管侵犯、淋巴结转移、切缘距离也被报道为 ICC 术后复发的危险因素^[11,14,16-20], 但在本研究中, 上述因素与 VER 相关性并不显著。有研究指出, 不同时期的 ICC 术后复发可能具有不同的肿瘤行为学特征^[21], ICC 术后 VER 与其他复发时间的肿瘤行为学差异有待进一步研究证实。腹腔镜手术方式因其较小的手术创伤和更低的术后并发症发生率而被认为对 VER 高风险患者术后预后具有积极影响^[22,23]。Ratti 等^[23]认为, 腹腔镜手术较低的术后并发症发生率能有效减少 ICC 术后免疫抑制及炎症机制对患者预后的不良影响, 从而影响患者的术后复发率及无病生存率。但根据本研究结果, 手术方式对 ICC 的术后复发无明显影响。究其原因可能由于本研究腹腔镜手术占比远大于开腹手术, 导致结果有一定偏倚, 需进一步研究。

ICC 的肿瘤标志物既往被广泛认为是评估患者术后预后的重要手段, 但近年研究表明, 因良性疾病同样对肿瘤标志物指标有较大影响, 其对 ICC 诊断的特异度较差。研究表明, 相比传统的 CA19-9、AFP 等肿瘤标志物, 肿瘤免疫学指标能更特异地预测 ICC 术后患者的预后^[8,24,25]。

在本研究中, VER 组和非 VER 组患者术后 1 年生存率分别为 60.71% 和 89.90%, 3 年生存率则降至 7.14% 和 54.40%, 非 VER 患者术后 5 年生存率为 25.3%, 而 VER 患者无人生存至术后 5 年。根据国内外研究, ICC 术后复发患者 5 年生存率多数在 16%~18%^[5,7,8], 此结果国内外研究差异较大, 究其原因可能为患者就诊时肿瘤进展程度较差, VER 患者发现复发后未能及时再次治疗等, 造成相关差异的原因仍有待进一步研究。

总体而言, 虽然关于 ICC 术后的预后和复发的研究在国际上已较为成熟, 但与 VER 相关的研究较少。本研究显示, 术后发生 VER 的患者预后明显差于非 VER 患者, 且 VER 与 ICC 术后早期及晚期复发的特征具有一定差异, 因此, 研究 VER 相关危险因素, 并以此指导临床评估患者预后, 制定诊疗计划具有重要意义。目前已有团队注意到 VER 的高发生率及较低的术后中位生存期, 并根据 VER 的相关危险因素建立预测模型以指导治疗方案的设计^[5], 但该研究还表明, 种族为 ICC 术后 VER 一个独立危险因素^[5], 因此该模型是否可适用于国内患者仍需

进一步前瞻性研究。在 ICC 术后 VER 的研究中,影像学资料同样为预测 VER 的重要依据。国外研究证明,通过分析术前 MRI 影像可较好地预测 ICC 患者术后 VER^[26]。Chen 等^[27]通过放射组学工具建立了 6 个放射 - 临床机器学习 (radiomics-clinical machine learning, RCML) 模型,并证明其能有效预测 ICC 术后 VER 的风险,从而指导临床个性化诊疗。目前,ICC 的术前及术后应用辅助治疗和新辅助治疗研究有所进展,但此类治疗的疗效仍有待进一步确认。法国的一项研究表明,术前辅助治疗与单纯手术治疗的患者术后中位生存期差异无统计学意义^[28]。Chen 等^[29]认为,辅助治疗和新辅助治疗可使 ICC 患者,尤其是晚期及肿瘤不可切除的 ICC 患者较大获益,但并非所有 ICC 患者均推荐应用;该研究还指出,虽然辅助治疗和新辅助治疗对术后复发具有影响,但其对于肝内转移的控制效果较差。目前,辅助治疗和新辅助治疗并非指南推荐的治疗方案^[30]。在本研究中,术前新辅助治疗并非 ICC 术后 VER 的影响因素。

本研究仍存在以下局限:(1) 本研究为回顾性研究,存在选择偏倚、回忆偏倚等局限。(2) 患者资料局限,缺乏肿瘤 TNM 分期(远处转移相关资料缺失较多)、详细影像学资料、肿瘤免疫炎症指标、患者死因等资料,未能进行更深入的分析。

(3) 各中心的手术方法、治疗方案等存在差异。因此,后续需进行多中心前瞻性研究以改善上述不足,进一步确认肿瘤免疫炎症指标对 ICC 术后 VER 的影响。

综上所述,病理类型、肿瘤数目、肿瘤最大直径等为 ICC 术后极早期复发的独立影响因素,极早期复发患者生存预后较差。

参 考 文 献

- [1] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3):1073274817729245.
- [2] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(2):198-222.
- [3] Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, et al. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma-a multidisciplinary approach[J]. *Cancers*, 2022, 14(2):362.
- [4] Bekki Y, Von Ahrens D, Takahashi H, et al. Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma - review[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:776863.
- [5] Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(9):823-831.
- [6] Yousaf A, Kim JU, Eliahoo J, et al. Ablative therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(6):740-748.
- [7] Choi WJ, Williams PJ, Claasen MPAW, et al. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma after curative-intent resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, DOI:10.1245/s10434-022-11463-x[Epub ahead of print].
- [8] 崔广飞, 高凌. 肝内胆管癌术后复发和生存的危险因素研究[J]. *癌症进展*, 2017, 15(5):589-591, 595.
- [9] Martin SP, Ruff S, Diggs LP, et al. Tumor grade and sex should influence the utilization of portal lymphadenectomy for early stage intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *HPB*, 2019, 21(4):419-424.
- [10] Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Influence of age on surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma[J]. *Am J Surg*, 2004, 187(4):559-563.
- [11] Addeo P, Jedidi I, Locicero A, et al. Prognostic impact of tumor multinodularity in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(9):1801-1809.
- [12] Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surgery*, 2013, 153(6):811-818.
- [13] 陈青, 王征, 周俭. 肿瘤负荷评分在获得根治性切除肝内胆管癌患者预后预测中的价值[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(7):399-405.
- [14] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):364-377.
- [15] Song P, Midorikawa Y, Nakayama H, et al. Patients' prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma after resection[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13):5862-5871.
- [16] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5):52.
- [17] Lurje G, Bednarsch J, Czigan Z, et al. The prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node metastasis in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(8):1468-1478.
- [18] Chen Y, Liu H, Zhang J, et al. Prognostic value and predication model of microvascular invasion in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study from China[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1299.
- [19] Park HM, Yun SP, Lee EC, et al. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(13):4392-4400.
- [19] Park HM, Yun SP, Lee EC, et al. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 13:4392-4400.
- [20] Xu Y, Li Z, Zhou Y, et al. Using immunovascular characteristics to predict very early recurrence and prognosis of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):1009.

- [21] Hu LS, Zhang XF, Weiss M, et al. Recurrence patterns and timing courses following curative-intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(8):2549-2557.
- [22] Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(2):216-221.
- [23] Ratti F, Maina C, Clocchiatti L, et al. Minimally invasive approach provides oncological benefit in patients with high risk of very early recurrence (VER) after surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, DOI:10.1245/s10434-023-14807-3[Epub ahead of print].
- [24] Zhang Y, Shi SM, Yang H, et al. Systemic inflammation score predicts survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing curative resection[J]. *J Cancer*, 2019, 10(2):494-503.
- [25] 马炳奇, 孟慧娟, 张伟, 等. 多种免疫炎症指标对肝内胆管癌患者根治性切除术后预后的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(9):2061-2066.
- [26] Chen S, Wan L, Zhao R, et al. Preoperative MRI features predicting very early recurrence of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma after R0 resection: a comparison with the AJCC 8th edition staging system[J]. *Abdom Radiol*, 2024, 49(1):21-33.
- [27] Chen B, Mao Y, Li J, et al. Predicting very early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma after curative hepatectomy using machine learning radiomics based on CECT: a multi-institutional study[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 167:107612.
- [28] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7):839-847.
- [29] Chen X, Du J, Huang J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(3):553-563.
- [30] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5):541-565.

(收稿日期:2024-11-21)

(本文编辑:谢汝莹)

余承澍, 刘红枝, 林科灿, 等. 肝内胆管细胞癌术后极早期复发的危险因素 [J/OL]. *中华肝脏外科学术学电子杂志*, 2025, 14(1):53-59.



中华医学会