



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240687
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240687
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):284-297.

· 专题研究 ·

新辅助联合辅助治疗在肝内胆管癌疗效的多中心回顾性分析

宋祥林¹, 施晓冬¹, 刘红枝¹, 曾建兴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, 黄尧¹, 曾永毅¹

(1. 福建医科大学孟超肝胆医院 肝胆外科, 福建 福州 350025; 2. 中国人民解放军海军军医大学第三医院 肝外三科, 上海 200438; 3. 东南大学附属中大医院 肝胆胰外科, 江苏 南京 210009; 4. 浙江大学医学院附属第二医院 肝胆胰外科, 浙江 杭州 310009; 5. 中国人民解放军陆军军医大学西南医院 胆道外科, 重庆 400038; 6. 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肝胆外科, 北京 100021; 7. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 胆胰外科, 湖北 武汉 430030; 8. 首都医科大学附属北京友谊医院 普通外科, 北京 100050; 9. 四川大学华西医院 胆道外科, 四川 成都 610041; 10. 上海交通大学医学院附属仁济医院 胆胰外科, 上海 200127; 11. 首都医科大学宣武医院 普通外科, 北京 100053; 12. 川北医学院附属医院 肝胆外科, 四川 南充 637000; 13. 首都医科大学附属北京天坛医院 普通外科, 北京 100070)

摘要

背景与目的: 肝内胆管癌 (ICC) 是一种高度恶性的肝脏肿瘤, 发病率在全球范围内呈上升趋势, 尤其在亚洲地区增长显著。尽管根治性手术切除是目前唯一可能实现治愈的治疗手段, 但 ICC 的高复发率和术后总生存 (OS) 率低仍是临床治疗中的主要挑战。术后辅助治疗 (AT) 和新辅助治疗 (NAT) 作为降低术后复发风险、延长患者 OS 的重要手段, 已在多项研究中显示出一定的疗效。然而, NAT 和 AT 联合应用在 ICC 治疗中的具体疗效和安全性仍需进一步验证。本研究通过多中心回顾性分析, 评估 NAT 联合 AT 在改善 ICC 患者疗效方面的价值, 为优化治疗策略提供科学依据。

方法: 回顾性收集 2011 年 12 月—2017 年 12 月全国 13 家医疗单位 576 例接受根治性切除且术后病理证实为 ICC 患者的临床病理学资料。根据治疗方式不同, 将患者分为 NAT+AT 组、AT 组和非 NAT/AT 组。对三组患者进行两两 1:1 倾向评分匹配 (PSM), 平衡患者基线资料, 使用 Kaplan-Meier 方法分析 OS 和无病生存期 (DFS), 并根据第 8 版美国癌症联合委员会 (AJCC) TNM 分期系统进行亚组分析。

结果: 研究最终共纳入 395 例 ICC 患者, 其中 NAT+AT 组 42 例 (10.6%), AT 组 62 例 (15.7%), 非 NAT/AT 组 291 例 (73.7%)。PSM 前, 组间 CA19-9、肝功能 Child-Pugh 分级、术中出血量、手术切缘、分化程度、血管侵犯、ECOG 评分、淋巴结清扫比例差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), PSM 后, 组间所有基线资料差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。PSM 后的分析结果显示, NAT+AT 组的中位 OS 和 DFS 明显优于 AT 组与非 NAT/AT 组 (均 $P < 0.05$), 而 AT 组和非 NAT/AT 组的 OS 和 DFS 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。亚组分析结果显示, TNM I 期患者中, NAT+AT 组的 DFS 明显优于非 NAT/AT 组 ($P < 0.05$), 但两组 OS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); TNM II 期和 III 期患者中, NAT+AT 组和 AT 组的 OS 和 DFS 均明显优于非 NAT/AT 组 (均 $P < 0.05$), 且 NAT+AT 组的 DFS 在 TNM III 期患者中明显优于 AT 组 ($P < 0.05$)。

结论: NAT 联合 AT 能为局部晚期 ICC 患者提供更佳的生存和获益, 但早期 ICC 患者治疗获益有限。然而, 本研究的回顾性设计和样本量限制可能影响结果的稳定性, 未来仍需通过大样本、多中心、前瞻性研究进一步验证。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 放化疗, 辅助; 多中心研究; 预后

中图分类号: R735.8

基金项目: 福建省福州市临床重点专科建设基金资助项目 (20230101)。

收稿日期: 2024-12-28; **修订日期:** 2025-02-17。

作者简介: 宋祥林, 福建医科大学孟超肝胆医院主治医师, 主要从事肝胆良恶性肿瘤方面的研究。

通信作者: 曾永毅, Email: lamp197311@126.com

Multicenter retrospective analysis of the efficacy of neoadjuvant combined with adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma

SONG Xianglin¹, SHI Xiaodong¹, LIU Hongzhi¹, ZENG Jianxing¹, ZHOU Weiping², CHENG Zhangjun³, LOU Jianying⁴, ZHENG Shuguo⁵, BI Xinyu⁶, WANG Jianming⁷, GUO Wei⁸, LI Fuyu⁹, WANG Jian¹⁰, ZHENG Yamin¹¹, LI Jingdong¹², CHENG Shi¹³, HUANG Yao¹, ZENG Yongyi¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 2. Department of Liver Surgery III, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China; 3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 4. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 5. Department of Biliary Surgery, the Southwest Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 6. Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital, Peking Union Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 7. Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 8. Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 9. Department of Biliary Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 10. Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 11. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 12. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 13. Department of General Surgery, Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract

Background and Aims: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a highly malignant liver tumor, with an increasing incidence worldwide, particularly in Asia. Although radical surgical resection is currently the only potentially curative treatment, the high recurrence rate and low postoperative overall survival (OS) rate of ICC remain major clinical challenges. Adjuvant therapy (AT) and neoadjuvant therapy (NAT) are important strategies to reduce postoperative recurrence and prolong OS. Several studies have shown certain efficacy of these treatments. However, the specific efficacy and safety of combined NAT and AT in ICC treatment require further validation. This study was conducted to evaluate the value of combining NAT and AT in improving the therapeutic outcomes of ICC patients through a multicenter retrospective analysis, so as to provide scientific evidence for optimizing treatment strategies.

Methods: The clinicopathologic data of 576 patients with ICC who underwent radical resection and were pathologically confirmed from 13 hospitals in China between December 2011 and December 2017 were retrospectively collected. Patients were grouped based on their treatment modality: NAT+AT group, AT group, and non-NAT/AT group. The three patient groups were matched pairwise in a 1:1 ratio using propensity score matching (PSM) to balance baseline data. The Kaplan-Meier method was used to analyze OS and disease-free survival (DFS), and subgroup analyses were conducted according to the 8th edition of the AJCC TNM staging system.

Results: A total of 395 ICC patients were included in the final analysis, with 42 patients (10.6%) in the NAT+AT group, 62 patients (15.7%) in the AT group, and 291 patients (73.7%) in the non-NAT/AT group. Before PSM, significant differences were observed between groups in terms of CA19-9, liver function Child-Pugh classification, intraoperative blood loss, surgical margin, differentiation grade, vascular invasion, ECOG score, and lymph node dissection ratio (all $P < 0.05$). After PSM, there were no significant differences in baseline characteristics between the groups (all $P > 0.05$). After matching, the

median OS and DFS in the NAT+AT group were significantly better than in the AT and non-NAT/AT groups (both $P<0.05$), while there were no significant differences in OS and DFS between the AT and non-NAT/AT groups (both $P>0.05$). Subgroup analysis showed that in TNM stage I patients, DFS in the NAT+AT group was significantly better than in the non-NAT/AT group ($P<0.05$), but OS was not significantly different ($P>0.05$). In TNM stage II and III patients, both OS and DFS in the NAT+AT and AT groups were significantly better than in the non-NAT/AT group (both $P<0.05$), and DFS in the NAT+AT group was significantly better than in the AT group in TNM stage III patients ($P<0.05$).

Conclusion: NAT combined with AT provides better survival benefits for patients with locally advanced ICC, but its benefit for early-stage ICC patients is limited. However, the retrospective design and sample size limitations of this study may affect the stability of the results, and future large-sample, multicenter, prospective studies are needed for further validation.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Multicenter Study; Prognosis

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是仅次于肝细胞癌的第二大常见原发性肝脏恶性肿瘤, 约占原发性肝癌的 10%~15%, 占胆管癌的 20%^[1-3]。近年来, ICC 的全球发病率呈显著上升趋势, 尤其是在亚洲地区, 其发病率增长速度明显高于其他地区^[4-6]。尽管手术切除仍是目前唯一可能实现治愈的治疗手段, 但由于 ICC 的隐匿性和高度侵袭性, 约 70%~80% 的患者在确诊时已处于局部晚期或伴有远处转移, 失去了手术根治的机会^[7-8]。即使部分患者能够接受根治性手术切除, 术后复发率仍高达 60% 以上, 40% 以上的患者最终死于肿瘤复发^[9-10]。术后高复发率是限制 ICC 患者长期生存的主要因素之一, 导致其 5 年总生存 (overall survival, OS) 率仅约 30%^[11-12]。

术后辅助治疗 (adjuvant therapy, AT) 作为降低术后复发风险、延长患者 OS 的重要手段, 已在多项临床研究^[13-15]中显示出一定的疗效。然而, 尽管 AT 的应用在一定程度上改善了部分患者的预后, 但大多数患者的 OS 仍不理想^[16-17]。因此, 新辅助治疗 (neoadjuvant therapy, NAT) 作为一种新兴的治疗策略逐渐受到关注。NAT 是指在手术前对具有高复发风险的患者进行局部或系统性抗肿瘤治疗, 旨在通过清除潜在的微小转移病灶, 降低术后复发和转移的风险, 从而改善患者的 OS^[18-19]。近年来, NAT 在 ICC 治疗中的应用逐渐增多, 但其具体疗效和安全性仍需进一步验证^[20]。

尽管 NAT 和 AT 在单独应用时均显示出一定的生存获益, 但两者联合应用是否能够协同改善 ICC

患者的预后, 目前相关研究证据仍较为有限^[21-23]。此外, NAT 和 AT 的联合应用在临床实践中的最佳时机、治疗方案的选择以及患者的筛选标准等方面仍存在诸多争议^[24]。因此, 本研究旨在通过多中心回顾性分析, 评估 NAT 联合 AT 在改善 ICC 患者疗效方面的价值, 为优化治疗策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2011 年 12 月—2017 年 12 月来自全国 13 家医疗单位 576 例术后病理证实为 ICC 患者的基线特征、手术参数和肿瘤学特征等资料。其中福建医科大学孟超肝胆医院 40 例、首都医科大学附属天坛医院 5 例、首都医科大学宣武医院 11 例、陆军军医大学西南医院 25 例、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 32 例、浙江大学医学院附属第二医院 47 例、川北医学院附属医院 5 例、四川大学华西医院 21 例、上海交通大学医学院附属仁济医院 21 例、华中科技大学同济医学院附属同济医院 22 例、海军军医大学东方肝胆外科医院 112 例、首都医科大学附属北京友谊医院 26 例、东南大学附属中大医院 209 例。根据治疗方式不同, 将患者分为 NAT+AT 组、AT 组和非 NAT/AT 组。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 具有确诊 ICC 的组织病理学依据; (2) 接受 R₀ 切除术, 且 2 个月内未复发; (3) 年龄

18~<79岁; (4) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 ≤ 2 分; (5) 肝功能 Child-Pugh 分级 A~B 级。排除标准: (1) 数据不完整; (2) 术前梗阻性黄疸; (3) 肝外转移; (4) 术后1个月内死亡; (5) 复发的 ICC; (6) 其他恶性肿瘤病史。

1.3 观察指标及变量分层

观察指标包括: 性别、年龄、肝炎病毒感染情况、ECOG 评分、肝功能 Child-Pugh 分级、CA19-9、CEA、总胆红素、术中出血量、围手术期是否输血、是否为解剖性切除、是否为腹腔镜手术、肿瘤切缘、病理学分类、分化程度、肿瘤数目、肿瘤大小、是否有卫星灶、血管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移等。

1.4 治疗方式

鉴于不同医生手术习惯存在差异, 本研究将 R_0 切除定义为肝脏切缘阴性, 伴或不伴淋巴结清扫, 并且术后2个月内未出现复发。

NAT 在手术前进行, 旨在通过减少术前肿瘤负荷和清除潜在微小病灶以提高 R_0 切除率并降低术后复发风险。术前通常进行1~3次经导管动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗, 常用化疗药物与术后 TACE 相同, 包括5-氟尿嘧啶、表柔比星、羟喜树碱及碘油乳剂; 辅助化疗方案以吉西他滨为基础, 疗程为4个周期。术前放疗针对肿瘤及受侵犯的脉管, 首选调强适形放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), 总剂量为45~50 Gy, 每次剂量1.8~2.0 Gy。部分患者术前联合应用化疗与分子靶向药物或免疫检查点抑制剂 (如 PD-1/PD-L1), 疗程通常为4个周期。治疗期间每1~2个月通过实体瘤反应评价系统 (RECIST 1.1) 评估疗效, 并由多学科诊疗 (multi-disciplinary team, MDT) 讨论手术时机。化疗、TACE 及放疗通常安排在末次治疗后4周进行手术, 而 PD-1/PD-L1 治疗需停药2~4周后实施手术。

术后 AT 通常在根治性切除术后4~8周内开展, 治疗方式包括介入治疗、化疗、放疗或同步放化疗。介入治疗以 TACE 为主, 常用化疗药物包括5-氟尿嘧啶、表柔比星、羟喜树碱及碘油乳剂, 通常在术后 AT 中实施1次。辅助化疗以吉西他滨为基础的方案为主, 疗程为4~6个周期; 对于术后 ECOG 评分 ≥ 2 分的患者, 推荐采用4~6个周期卡培

他滨单药化疗。术后辅助放疗首选 IMRT, 放疗区域覆盖潜在的瘤床及淋巴引流区域, 总剂量为45~50 Gy, 每次剂量1.8~2.0 Gy。同步放化疗则通常在术后辅助化疗完成2~4个周期后开展, 开始时间多在术后8周以后。

1.5 随访

所有患者在切除手术后2个月内首次随访, 之后的前2年内每3个月定期随访1次, 2年之后每6个月随访1次。常规随访检查包括血常规、肝功能、CA19-9 和 CEA 以及上腹部增强 CT 或 MRI。一旦确诊复发立即开始进一步治疗。

本研究的主要终点是 OS, 次要终点是无病生存期 (disease free survival, DFS)。OS 定义为从切除之日到死亡日期或最近1次随访。DFS 定义为从切除时间到复发时间 (肝内或肝外) 或最近1次随访的日期。

1.6 统计学处理

数据分析使用 Rstudio 4.4.2 软件进行, 其中包括 “tableone” “MatchIt” “survminer” “survival” “readxl” 和 “flextable” 软件包。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。连续变量均被重新定义为分类变量, 均使用两组之间的 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行评估。采用倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM) 来尽量减少选择偏倚, 按最小毗邻法进行匹配。通过 Kaplan-Meier 方法确定 PSM 匹配之前和匹配之后的生存曲线, 并评估 NAT+AT、AT 和非 NAT/AT 组的中位 OS 和 DFS, 风险比 (hazard ratio, HR) 和置信区间 (confidence interval, CI) 为 95%。中位随访时间通过逆 Kaplan-Meier 方法计算。然后根据第 8 版美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 分期系统^[25] 将三组的患者再细分为 I 期组、II 期组、III 期组, 每个亚组生存曲线使用 Kaplan-Meier 方法计算。

2 结果

2.1 入组筛选及基线特征

总共收集 576 例接受切除术的 ICC 患者, 有 175 例患者被排除, 包括术前梗阻性黄疸 80 例, ICC 复发 13 例, 切除术后1个月内死亡 20 例 (含围手术期死亡), 肝外转移 75 例, 其中肝外转移患者有 8 例合并黄疸, 5 例为 ICC 复发。最终, 401 例患者纳入本项研究。在 22 个月的中位随访期间, 有

6例(1.5%)患者失访,将剩下395例患者的详细信息进行分析。其中NAT+AT组42例(10.6%),AT组62例(15.7%),非NAT/AT组291例(73.7%)(图1)。AT方式:NAT+AT组NAT方式包括TACE 11例,化疗18例,放疗2例,系统治疗11例;NAT+AT组术后AT方式包括TACE 5例,经门静脉

栓塞(portal vein embolization, PVE)5例,化疗10例,辅助放化疗2例,TACE+化疗1例,系统治疗19例;AT组术后AT方式包括TACE 22例,放疗5例,化疗19例,PVE 11例,TACE+化疗1例,PVE+放疗1例,系统治疗3例。

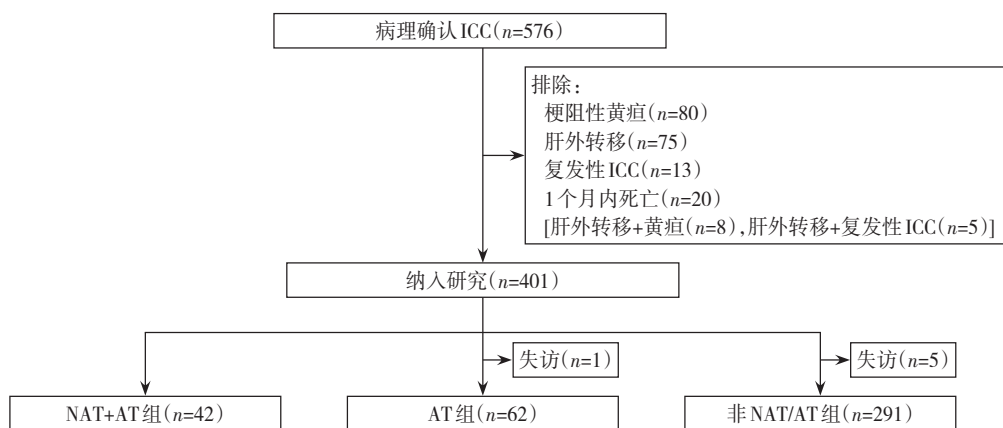


图1 研究对象入组流程图

Figure 1 Flowchart of participant enrollment in the study

研究中分析的395例患者的基线特征如表1所示。患者中位年龄为58岁,其中241例(61.0%)为男性,切除肿瘤的中位大小为6.0 cm,296例(74.9%)为多发肿瘤,186例(47.0%)为腹腔镜肝切除,125例(31.6%)行淋巴结清扫。PSM匹

配前,组间CA19-9、肝功能Child-Pugh分级、术中出血量、手术切缘、分化程度、血管侵犯、ECOG评分、淋巴结清扫比例差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);PSM匹配后组间所有因素差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1-2)。

表1 PSM前患者基本的临床和病理特征[n(%)]

Table 1 Basic clinical and pathological features of patients before PSM [n(%)]

变量	NAT+AT组(n=42)	AT组(n=62)	非NAT/AT组(n=291)	$P^{1)}$	$P^{2)}$	$P^{3)}$
性别						
男	27(64.3)	39(62.9)	175(60.1)	1.000	0.730	0.794
女	15(35.7)	23(37.1)	116(39.9)			
年龄(岁)						
≤50	28(66.7)	38(61.3)	210(72.2)	0.725	0.579	0.122
>50	14(33.3)	24(38.7)	81(27.8)			
肝炎病毒						
HBV	24(57.1)	33(53.2)	175(60.2)	0.649	0.495	0.591
HCV	2(4.8)	6(9.7)	26(8.9)			
无	16(38.1)	23(37.1)	90(30.9)			
ECOG评分						
0	21(50.0)	28(45.2)	111(38.1)	0.027	0.244	0.040
1	14(33.3)	32(51.6)	136(46.7)			
2	7(16.7)	2(3.2)	44(15.2)			

注:1)NAT+AT组 vs. AT组;2)NAT+AT组 vs. 非NAT+AT组;3)AT组 vs. 非NAT+AT组

Note: 1) NAT+AT group vs. AT group; 2) NAT+AT group vs. non-NAT+AT group; 3) AT group vs. non-NAT+AT group

表1 PSM前患者基本的临床和病理特征[n (%)] (续)

Table 1 Basic clinical and pathological features of patients before PSM [n (%)] (continued)

变量	NAT+AT组(n=42)	AT组(n=62)	非NAT/AT组(n=291)	P ¹⁾	P ²⁾	P ³⁾
CA19-9(U/mL)						
≤37	13(31.0)	32(51.6)	107(36.8)	0.059	0.574	0.042
>37	29(69.0)	30(48.4)	184(63.2)			
肝功能Child-Pugh分级						
A级	32(76.2)	47(75.8)	176(60.5)	1.000	0.073	0.033
B级	10(23.8)	15(24.2)	115(39.5)			
术中出血量(mL)						
≤400	14(33.3)	12(19.4)	54(18.6)	0.166	0.044	1.000
>400	28(66.7)	50(80.6)	237(81.4)			
切缘(cm)						
<1	18(42.9)	41(66.1)	111(38.1)	0.032	0.677	<0.001
≥1	24(57.1)	21(33.9)	180(61.9)			
手术方式						
腹腔镜	21(50.0)	33(53.2)	132(45.4)	0.902	0.690	0.324
开腹	21(50.0)	29(46.8)	159(54.6)			
分化程度						
高	4(9.5)	3(4.8)	12(4.1)	0.578	0.015	0.078
中	24(57.1)	40(64.5)	226(77.7)			
低	14(33.3)	19(30.6)	53(18.2)			
肿瘤数目						
单发	9(21.4)	11(17.7)	79(27.1)	0.830	0.549	0.167
多发	33(78.6)	51(82.3)	212(72.9)			
肿瘤大小(cm)						
≤3	7(16.7)	7(11.3)	32(11.0)	0.079	0.158	0.539
>3~5	6(14.3)	21(33.9)	79(27.1)			
>5	29(69.0)	34(54.8)	180(61.9)			
卫星灶						
是	8(19.0)	14(22.6)	73(25.1)	0.851	0.509	0.800
否	34(81.0)	48(77.4)	218(74.9)			
血管侵犯						
是	7(16.7)	21(33.9)	49(16.8)	0.086	1.000	0.004
否	35(83.3)	41(66.1)	242(83.2)			
神经侵犯						
是	2(4.8)	8(12.9)	31(10.7)	0.297	0.358	0.772
否	40(95.2)	54(87.1)	260(89.3)			
围手术期输血						
是	7(16.7)	7(11.3)	49(16.8)	0.620	0.371	1.000
否	35(83.3)	55(88.7)	242(83.2)			
淋巴结清扫						
是	21(50.0)	29(46.8)	75(25.8)	0.902	0.002	0.002
否	21(50.0)	33(53.2)	216(74.2)			

注:1)NAT+AT组 vs. AT组;2)NAT+AT组 vs. 非NAT+AT组;3)AT组 vs. 非NAT+AT组

Note: 1) NAT+AT group vs. AT group; 2) NAT+AT group vs. non-NAT+AT group; 3) AT group vs. non-NAT+AT group

表2 PSM后患者基本的临床和病理特征[n (%)]
Table 2 Basic clinical and pathological features of patients after PSM [n (%)]

变量	NAT+AT组 (n=29)	AT组 (n=29)	P	NAT+AT组 (n=35)	非 NAT/AT组 (n=34)	P	AT组 (n=40)	非 NAT/AT组 (n=38)	P
性别									
男	20(69.0)	18(62.1)	0.782	22(62.9)	22(64.7)	0.100	22(64.5)	21(66.7)	1.000
女	9(31.0)	11(37.9)		13(37.1)	12(35.3)		18(45.5)	17(43.3)	
年龄(岁)									
≤50	19(65.5)	13(44.8)	0.187	23(65.7)	24(70.6)	0.860	25(62.5)	23(60.5)	1.000
>50	10(34.5)	16(55.2)		12(34.3)	10(29.4)		15(37.5)	15(39.5)	
肝炎病毒									
HBV	14(48.3)	19(65.5)	0.378	20(57.2)	21(61.8)	0.915	24(60.0)	19(50.0)	0.586
HCV	2(6.9)	2(6.9)		2(5.7)	2(5.9)		3(7.5)	5(13.2)	
无	13(44.8)	8(27.6)		13(37.1)	11(32.3)		13(32.5)	14(36.8)	
ECOG评分									
0	14(48.3)	15(51.7)	0.965	17(48.6)	15(44.1)	0.904	16(40.0)	21(55.3)	0.386
1	14(48.3)	13(44.8)		13(37.1)	13(38.3)		22(55.0)	16(42.1)	
2	1(3.4)	1(3.5)		5(14.3)	6(17.6)		2(5.0)	1(2.6)	
CA19-9(U/mL)									
≤37	10(34.5)	11(37.9)	1.000	9(25.7)	11(32.4)	0.732	17(42.5)	22(57.9)	0.257
>37	19(65.5)	18(62.1)		26(74.3)	23(67.6)		23(57.5)	16(42.1)	
肝功能Child-Pugh分级									
A级	22(75.9)	20(69.0)	0.769	25(71.4)	24(70.6)	1.000	27(67.5)	25(65.8)	1.000
B级	7(24.1)	9(31.0)		10(28.6)	10(29.4)		13(32.5)	13(34.2)	
术中出血量(mL)									
≤400	12(41.4)	6(20.7)	0.156	10(28.6)	4(11.8)	0.151	4(10.0)	9(23.7)	0.188
>400	17(58.6)	23(79.3)		25(71.4)	20(88.2)		36(90.0)	29(76.3)	
切缘(cm)									
<1	14(48.3)	16(55.2)	0.793	22(62.9)	24(70.6)	0.670	19(47.5)	20(52.6)	0.821
≥1	15(51.7)	13(44.8)		13(37.1)	10(29.4)		21(52.5)	18(47.4)	
手术方式									
腹腔镜	14(48.3)	15(51.7)	1.000	20(57.1)	18(52.9)	0.913	21(52.5)	18(47.4)	0.821
开腹	15(51.7)	14(48.3)		15(42.9)	16(47.1)		19(47.5)	20(52.6)	
分化程度									
高	3(10.3)	1(3.5)	0.332	1(2.9)	0(0.0)	0.534	1(2.5)	2(5.3)	0.815
中	16(55.2)	21(72.4)		24(68.6)	22(64.7)		30(75.0)	28(73.7)	
低	10(34.5)	7(24.1)		10(28.5)	12(35.3)		9(22.5)	8(21.1)	
肿瘤数目									
单发	6(20.7)	4(13.8)	0.728	9(25.7)	8(23.5)	1.000	10(25.0)	7(18.4)	0.668
多发	23(79.3)	25(86.2)		26(74.3)	26(76.5)		30(75.0)	31(81.6)	
肿瘤大小(cm)									
≤3	3(10.4)	2(6.9)	0.757	7(20.0)	4(11.8)	0.577	7(17.5)	7(18.4)	0.729
>3~5	5(17.2)	7(24.1)		5(14.3)	4(11.8)		16(40.0)	12(31.6)	
>5	21(72.4)	20(69.0)		23(65.7)	26(76.4)		17(42.5)	19(50.0)	
卫星灶									
是	5(17.2)	7(24.1)	0.746	8(22.9)	7(20.6)	1.000	10(25.0)	7(18.4)	0.668
否	24(82.8)	22(75.9)		27(77.1)	27(79.4)		30(75.0)	31(81.6)	
血管侵犯									
是	7(24.1)	6(20.7)	1.000	4(11.4)	8(23.5)	0.313	7(17.5)	9(23.7)	0.692
否	22(75.9)	23(79.3)		31(88.6)	28(76.5)		33(82.5)	29(76.3)	

表2 PSM后患者基本的临床和病理特征[n (%)] (续)

Table 2 Basic clinical and pathological features of patients after PSM [n (%)] (continued)

变量	NAT+AT组 (n=29)	AT组 (n=29)	P	NAT+AT组 (n=35)	非NAT/AT组 (n=34)	P	AT组 (n=40)	非NAT/AT组 (n=38)	P
神经侵犯									
是	2(6.9)	2(6.9)	1.000	2(5.7)	5(14.7)	0.402	5(12.5)	7(18.4)	0.681
否	27(93.1)	27(93.1)		33(94.3)	29(85.3)		35(87.5)	31(81.6)	
围手术期输血									
是	6(20.7)	3(10.3)	0.468	4(11.4)	4(11.8)	1.000	3(7.5)	6(15.8)	0.429
否	23(79.3)	26(89.7)		31(88.6)	30(88.2)		37(92.5)	32(84.2)	
淋巴结清扫									
是	14(48.3)	12(41.4)	0.792	14(40.0)	18(52.9)	0.403	12(30.0)	14(36.8)	0.689
否	15(51.7)	17(58.6)		21(60.0)	16(67.1)		28(70.0)	24(73.2)	

2.2 PSM后各组OS比较

NAT+AT组 (n=29) 与 AT组 (n=29) 中位 OS 分别是 37 个月、21 个月，两组 1、3、5 年 OS 率分别是 89.5% vs. 72.3%、50.0% vs. 25.0%、33.3% vs. 0.0% (P<0.05) (图 2A)；NAT+AT组 (n=35) 与非 NAT/AT组 (n=34) 中位 OS 分别是 37 个月与 16 个月，

两组 1、3、5 年 OS 率分别是 91.3% vs. 50.7%、53.0% vs. 0.0%、36.3% vs. 0.0% (P<0.05) (图 2B)；AT组 (n=40) 与非 NAT/AT组 (n=38) 中位 OS 分别是 32 个月、19 个月，两组 1、3、5 年 OS 率分别是 86.4% vs. 67.6%、47.9% vs. 25.7%、21.0% vs. 25.7% (P>0.05) (图 2C)。

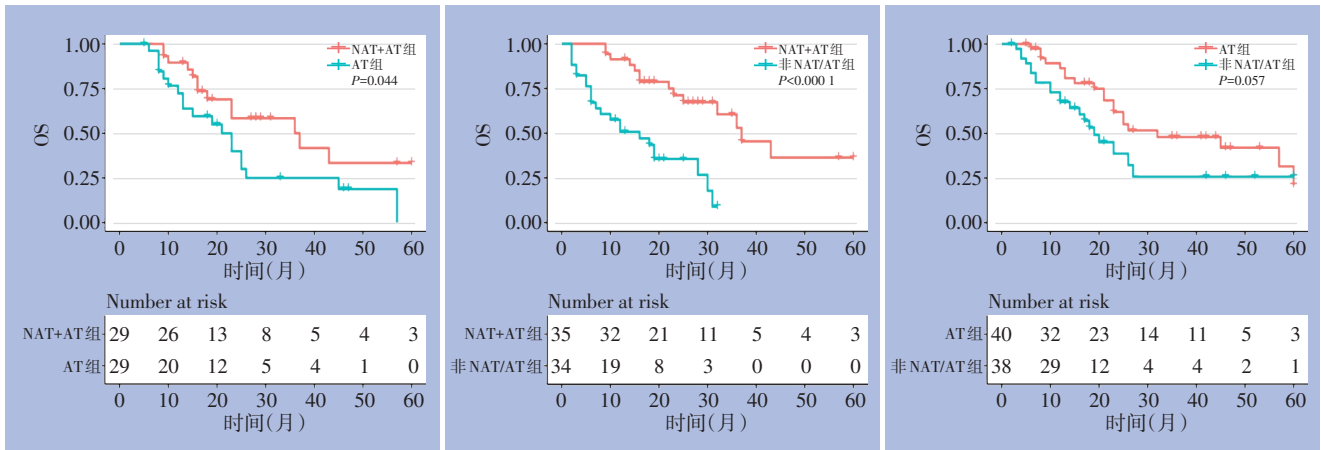


图2 PSM后OS比较

Figure 2 Comparisons of OS after PSM

2.3 PSM后各组DFS比较

NAT+AT组 ($n=29$) 与 AT组 ($n=29$) 中位DFS分别是25个月、15个月, 两组1、3、5年DFS率分别是85.3% vs. 51.9%、35.0% vs. 25.9%、26.3% vs. 0.0% ($P<0.05$) (图3A); NAT+AT组 ($n=35$) 与非NAT/AT组 ($n=34$) 中位DFS分别是25个月、12个月,

两组1、3、5年DFS率分别是75.8% vs. 40.9%、38.3% vs. 0.0%、23.0% vs. 0.0% ($P<0.05$) (图3B); AT组 ($n=40$) 与非NAT/AT组 ($n=38$) 中位DFS分别是25个月、12个月, 两组1、3、5年DFS率分别是70.6% vs. 48.5%、38.4% vs. 38.8%、26.9% vs. 19.4% ($P>0.05$) (图3C)。

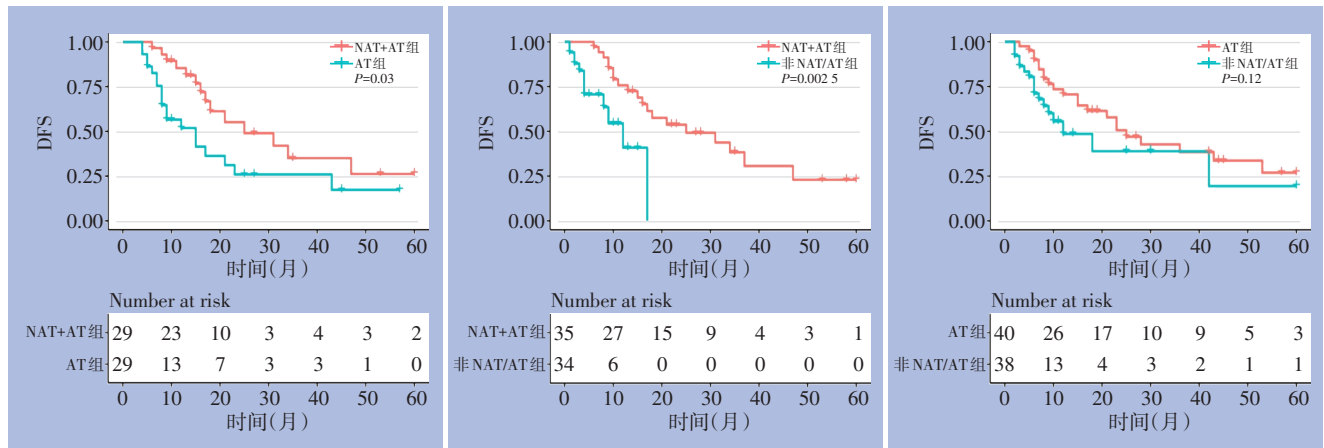


图3 匹配后DFS比较

Figure 3 Comparisons of DFS after PSM

2.4 亚组分析

根据第8版AJCC分期系统将纳入研究的患者按I期、II期、III期3个亚组进一步分析, I期患者251例(63.5%), 其中NAT+AT组26例, AT组35例, 非NAT/AT组190例; II期患者87例(22.0%), 其中NAT+AT组7例, AT组10例, 非NAT/AT组70例; III期患者57例(14.4%), 其中NAT+AT组9例, AT组17例, 非NAT/AT组31例。

I期患者中, 不同治疗方式组间的OS差异无统计学意义 ($P>0.05$), NAT+AT组的DFS明显优于非NAT/AT组 ($P<0.05$) (图4A); II期患者中, NAT+AT组、AT组OS均优于非NAT/AT组 (均 $P<0.05$), 但NAT+AT组与AT组OS以及各组间DFS差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图4B); III期患者中, NAT+AT组、AT组的OS和DFS均优于非NAT/AT组 (均 $P<0.05$) (图4C)。

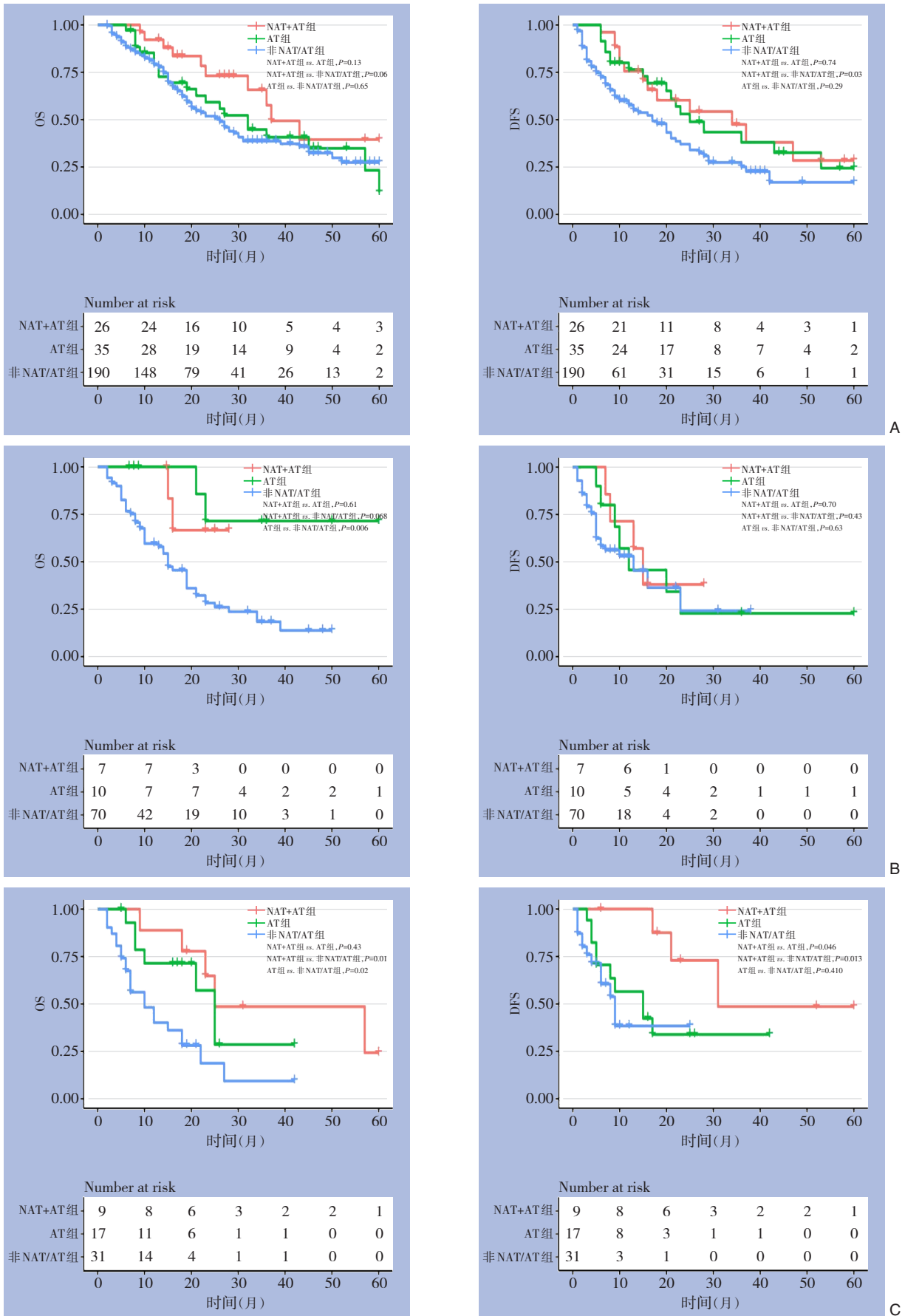


图4 亚组生存分析 A: TNM I期; B: TNM II期; C: TNM III期
Figure 4 Subgroup survival analysis A: TNM stage I; B: TNM stage II; C: TNM stage III

3 讨论

本研究收集国内多中心395例接受根治性切除术的ICC患者资料,包括NAT+AT组42例、AT组62例以及未接受任何AT组291例。基线特征分析显示,不同组间CA19-9水平、肝功能Child-Pugh分级、手术切缘状态、分化程度、血管侵犯、ECOG评分、淋巴结清扫的变量存在显著差异。结果显示,在PSM匹配前,NAT+AT组和AT组的OS和DFS均显著优于非NAT+AT组。虽然NAT+AT组的生存曲线优于AT组,但两组间OS和DFS的差异无统计学意义。这表明医生在选择NAT或AT时可能更倾向于肿瘤负荷较大、肿瘤分期较晚或手术切除难度较高的患者。这种选择偏倚可能对研究结论产生一定影响。NAT+AT组的生存优势可能部分归因于医生对高风险患者的积极治疗策略,而非治疗方式本身的绝对优势。因此,本研究采取PSM减少混杂因素,PSM后,NAT+AT组患者的OS和DFS均显著优于AT组,结果表明,NAT联合AT能够显著延长ICC患者的OS和DFS。

近年来,国内外学者对ICC的AT选择倾向性进行了广泛探讨。Van Treeck等^[26]指出,NAT的应用多集中于肿瘤体积较大或伴有血管侵犯的患者,这与本研究中NAT+AT组患者基线特征相符。此外,林起柱等^[27]表明,AT在术后切缘阳性或血管侵犯患者中的应用更为普遍,这与本研究中AT组患者的手术切缘状态和血管侵犯比例较高相一致。因此,在解读本研究结果时,需充分考虑医生选择治疗方式的倾向性及其对生存结局的潜在影响。

值得注意的是,NAT的应用仍存在争议。部分学者认为,NAT可能仅适用于那些可能实现R₁切除的患者,并能为其带来获益^[28]。因此,在制定治疗策略时,必须仔细权衡不同治疗策略带来的利与弊,综合考虑患者实际整体情况,包括肿瘤的分期、健康状况以及治疗带来的潜在风险,以期达到最优、个体化的精准治疗方案^[13,29]。未来的研究应进一步明确NAT的适用人群,并结合分子标志物(如FGFR2突变、IDH1/2突变等)进行精准筛选。

随着对ICC生物学行为认识的深入以及治疗技术的进步,ICC的AT策略逐渐从传统的化疗向多模式联合治疗转变。以下从化疗、靶向治疗、免疫治疗及局部治疗等方面详细阐述。

术后AT是目前ICC标准治疗的一部分,尤其是对于具有高危因素(如淋巴结转移、切缘阳性或血管侵犯)的患者。GP方案(吉西他滨联合顺铂)为ICC术后化疗的主流方案。Jiang等^[30]研究显示,GP方案可显著延长ICC患者的OS,尤其是在TNM II~III期患者中,5年OS率提高了15%~20%。然而,化疗的疗效仍受限于ICC的高度异质性和化疗耐受性,部分患者未能从中获益。

ICC的分子特征研究为靶向治疗提供了重要依据。FGFR2基因融合是ICC中最常见的驱动突变之一,发生率约为10%~15%。佩米替尼(pemigatinib)作为一种选择性FGFR2抑制剂,在FGFR2融合型ICC患者中显示出显著的生存获益。研究^[31]报道,佩米替尼治疗FGFR2融合型ICC患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)达到35.5%,中位无进展生存期为9.1个月。此外,IDH1/2突变、BRAF突变等也为ICC的靶向治疗提供了潜在靶点。

免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂)在ICC中的应用逐渐成为研究热点。dMMR/MSI-H是ICC免疫治疗的重要生物标志物,发生率约为5%~10%。PD-1抑制剂在具有错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)/微卫星不稳定性高(microsatellite instability high, MSI-H) ICC患者中显示出显著的临床疗效,ORR达到40%,中位OS延长至18个月^[32]。此外,免疫联合化疗或靶向治疗的策略也正在探索中。例如,Zhu等^[33]研究显示PD-1抑制剂联合GP方案在晚期ICC患者中的ORR达到50%,显著优于单纯化疗。

局部治疗[如TACE、钇-90微球经动脉放疗栓塞(transarterial radioembolization, TARE)]在ICC中的应用逐渐扩展。TARE作为一种新兴的局部治疗手段,在不可切除ICC患者中显示出潜在优势。Shroff等^[34]在研究中发现,TARE联合系统性化疗可显著延长晚期ICC患者的OS(中位OS为22个月)。此外,TARE还被用于肝移植前的桥接治疗。Rayar等^[35]报道,TARE作为NAT手段可显著提高肝移植患者的无复发生存率。

随着治疗手段的多样化,多模式联合治疗逐渐成为ICC AT的重要方向。例如,NAT联合AT、靶向治疗联合免疫治疗等策略正在探索中^[36]。例如,Wu等^[37]研究支持FGFR和EGFR抑制剂联合治疗作为FGFR2驱动的胆管癌患者的一种改进治疗

的潜力。

此外,本研究发现NAT+AT联合治疗可显著延长ICC患者的OS和DFS,尤其是在TNM II~III期患者中。这一结果与Utama等^[38]的研究结论一致,但其进一步表明,NAT+AT的生存优势在PSM匹配后更为显著,提示联合治疗可能对特定患者群体具有重要价值。然而,与部分国内外研究相比,本研究的NAT+AT组样本量较小,可能影响结果的稳定性。

本研究为ICC的AT策略选择提供了重要参考。首先,NAT+AT联合治疗在TNM II~III期患者中显示出显著生存优势,提示对于局部晚期ICC患者,术前NAT联合术后AT可能是一种有效的治疗策略。其次,TNM I期患者未能从AT中获益,提示对于早期ICC患者,应避免过度治疗,以减少治疗相关并发症和生活质量下降的风险。最后,本研究强调了基线特征对治疗选择的影响,提示在临床实践中应结合患者的具体情况制定个体化治疗方案。

本研究存在以下局限性:首先,回顾性设计可能导致选择偏倚,尽管通过PSM匹配减少了部分混杂因素的影响,但仍需前瞻性研究进一步验证。其次,NAT+AT组的样本量较小,可能影响结果的可靠性。未来研究应扩大样本量,并结合分子标志物(如FGFR2突变、dMMR/MSI-H状态等)进行分层分析,以进一步明确NAT和AT的适用人群。此外,随着新型治疗方式(如TARE、免疫检查点抑制剂等)的不断发展,可研究探索其联合应用,以进一步提高ICC患者的生存获益。

综上所述,本研究通过多中心数据的PSM分析,发现NAT联合AT在延长ICC患者的OS和DFS方面显著优于单独的AT,尤其是在TNM II~III期患者中显示出显著的生存优势。TNM I期患者未能从AT中获益,提示对于早期ICC患者应避免过度治疗。本研究为ICC AT策略的选择提供了重要参考,强调了NAT+AT联合治疗在局部晚期ICC患者中的潜在价值。然而,本研究的回顾性设计和样本量限制可能影响结果的稳定性,未来需通过大样本、多中心、前瞻性研究进一步验证。

作者贡献声明:宋祥林、施晓冬负责实验设计、统计分析、文章撰写和修改;刘红枝、曾建兴负责实验设计、文章修改;周伟平、程张军、楼健颖、郑树国、毕新宇、

王剑明、郭伟、李富宇、王坚、郑亚民、李敬东、程石负责数据采集、分析;曾永毅、黄尧负责研究指导、文章审阅、经费支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 181-208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
- [3] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1):1-15. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777. Expert Group for the Major Special Project on Infectious Disease Prevention and Control of the Ministry of Science and Technology, entitled "Individualized and New Strategies for Surgical Comprehensive Treatment of Viral Hepatitis Related Liver Cancer". Chinese expert consensus on the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(1): 1-15. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.
- [4] Florio AA, Ferlay J, Znaor A, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012[J]. *Cancer*, 2020, 126(11): 2666-2678. doi: 10.1002/cncr.32803.
- [5] Koshiol J, Yu B, Kabadi SM, et al. Epidemiologic patterns of biliary tract cancer in the United States: 2001-2015[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1178. doi:10.1186/s12885-022-10286-z.
- [6] Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, et al. Global trends in incidence rates of primary adult liver cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 171. doi: 10.3389/fonc.2020.00171.
- [7] Merath K, Mehta R, Hyer JM, et al. Impact of body mass index on tumor recurrence among patients undergoing curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma- a multi-institutional international analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(6): 1084-1091. doi:10.1016/j.ejso.2019.03.004.
- [8] 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. doi:10.1245/s10434-019-07353-4.

- [9] Becht R, Wasilewicz MP. New options for systemic therapies in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(6):1174. doi:10.3390/medicina59061174.
- [10] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):658-667. doi:10.1200/JCO.18.00050.
- [11] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 663-673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
- [12] Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10372): 195-203. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02038-4.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475-530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 475-530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [14] 刘红枝, 曾永毅. 肝内胆管癌术后辅助治疗研究进展[J]. *腹部外科*, 2023, 36(3): 165-170. doi: 10.3969/j. issn. 1003-5591.2023.03.003.
- Liu HZ, Zeng YY. Research advances of postoperative adjuvant therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Abdominal Surgery*, 2023, 36(3):165-170. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2023.03.003.
- [15] 林志文, 刘红枝, 曾永毅, 等. 肝内胆管癌新辅助治疗的热点与进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9):2031-2038. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.002.
- Lin ZW, Liu HZ, Zeng YY, et al. Hotspots and advances in neoadjuvant therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2023, 39(9): 2031-2038. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.002.
- [16] Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2):95-111. doi:10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [17] Wang L, Wen X, Zhuang L, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2022, 31(2):215-222. doi:10.15403/jgld-4207.
- [18] Keltner SJ, Hallemeier C, Wang K, et al. Neoadjuvant therapy regimens for hilar cholangiocarcinoma before liver transplant[J]. *Am J Clin Oncol*, 2023, 46(6): 276-278. doi: 10.1097/COC.0000000000001002.
- [19] Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7):848-856. doi:10.1002/bjs.10676.
- [20] Yang Z, Jiang X. Efficacy and safety comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and upfront surgery for treating intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 122. doi: 10.1186/s12876-023-02754-y.
- [21] Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, et al. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma-a multidisciplinary approach[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2):362. doi:10.3390/cancers14020362.
- [22] Lamarca A, Edeline J, Goyal L. How I treat biliary tract cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100378. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100378.
- [23] Renteria Ramirez DE, Knøfler LA, Kirkegård J, et al. Prognosis related to treatment plan in patients with biliary tract cancer: a nationwide database study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2024, 93:102688. doi:10.1016/j.canep.2024.102688.
- [24] Nara S, Esaki M, Ban D, et al. Role of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable biliary tract cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(5): 537-545. doi: 10.1080/17474124.2021.1911645.
- [25] Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN guidelines insights: Hodgkin lymphoma, version 1.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3):245-254. doi:10.6004/jncn.2018.0013.
- [26] Van Treeck BJ, Olave MC, Watkins RD, et al. Neoadjuvant therapy leads to objective response in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2024, 26(7): 938-948. doi: 10.1016/j.hpb.2024.04.003.
- [27] 林起柱, 刘红枝, 周伟平, 等. 术后辅助化疗对肝内胆管癌预后影响的多中心回顾性研究[J]. *中华外科杂志*, 2023, 61(4):305-312. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20230106-00010.
- Lin QZ, Liu HZ, Zhou WP, et al. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy on prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2023, 61(4): 305-312. doi: 10.3760/cma. j. cn112139-20230106-00010.
- [28] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):364-377. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.020.

- [29] 刘苏来, 刘培, 宋颖辉, 等. 肝内胆管细胞癌多学科诊疗策略及发展现状[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(2):269-278. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.013.
- Liu SL, Liu P, Song YH, et al. Current status and strategies of multidisciplinary diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(2):269-278. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.013.
- [30] Jiang N, Zhang Z, Yin X, et al. Systemic chemotherapy plus transarterial chemoembolization versus systemic chemotherapy alone for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study[J]. Radiol Med, 2024, 129(4):631-642. doi:10.1007/s11547-024-01781-3.
- [31] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5):671-684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
- [32] Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. Ann Oncol, 2022, 33(9):929-938. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519.
- [33] Zhu C, Li H, Yang X, et al. Efficacy, safety, and prognostic factors of PD-1 inhibitors combined with lenvatinib and Gemox chemotherapy as first-line treatment in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter real-world study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(9): 2949-2960. doi: 10.1007/s00262-023-03466-8.
- [34] Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(12):1015-1027. doi:10.1200/JCO.18.02178.
- [35] Rayar M, Levi Sandri GB, Housset-Debry P, et al. Multimodal therapy including yttrium-90 radioembolization as a bridging therapy to liver transplantation for a huge and locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(3):401-404. doi:10.15403/jgld.2014.1121.253.y90.
- [36] 唐陈伟, 童焕军, 汤朝晖. 肝内胆管癌的综合治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 28(8): 903-909. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
- Tang CW, Tong HJ, Tang CH. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 28(8): 903-909. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
- [37] Wu Q, Zhen Y, Shi L, et al. EGFR inhibition potentiates FGFR inhibitor therapy and overcomes resistance in FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma[J]. Cancer Discov, 2022, 12(5):1378-1395. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1168.
- [38] Utuama O, Permeth JB, Dagne G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score survival analysis supporting use in patients with high-risk disease[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(4): 1939-1949. doi: 10.1245/s10434-020-09478-3.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:宋祥林,施晓冬,刘红枝,等.新辅助联合辅助治疗在肝内胆管癌疗效的多中心回顾性分析[J].中国普通外科杂志,2025,34(2):284-297. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240687

Cite this article as: Song XL, Shi XD, Liu HZ, et al. Multicenter retrospective analysis of the efficacy of neoadjuvant combined with adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(2):284-297. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240687