



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.004
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):184-192.

· 专题研究 ·

肿瘤大小对单发肝内胆管癌术后预后影响的多中心回顾性分析

范瑞林¹, 刘红枝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

(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) 是一种预后差的高度恶性肿瘤。在临床上, 手术切除是治疗的首选, 但患者术后复发率高, 而且近30年来其发病率持续上升。肿瘤大小作为重要的预后因素之一, 对患者的生存预后有着显著影响。本研究探讨肿瘤大小对单发 ICC 患者行根治性切除术后预后的影响, 以期临床提供更准确的预后评估, 从而指导治疗决策。

方法: 回顾性分析 2011 年 12 月—2017 年 12 月中国 13 家医院 654 例接受根治性切除术且术后病理学诊断为 ICC 患者的临床病理学资料。通过 Cox 回归分析 ICC 患者预后的危险因素, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并使用 Log-rank 检验比较不同肿瘤大小患者之间总体生存 (OS) 的差异。

结果: 最终纳入 307 例患者, 其中肿瘤大小 ≤ 3 cm 40 例 (13.03%), 肿瘤大小 > 5 cm 177 例 (57.65%), 肿瘤大小 $> 3 \sim 5$ cm 90 例 (29.32%)。Cox 回归分析显示, 切缘状态、病理淋巴结状态、卫星灶、肿瘤大小 > 5 cm 是单发 ICC 患者预后的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。肿瘤大小 ≤ 3 cm 的患者 1、3、5 年 OS 率分别为 83.3%、73.8%、54.7%, 肿瘤大小 $> 3 \sim 5$ cm 的患者 1、3、5 年 OS 率分别为 81.1%、40.7%、36.1%, 肿瘤大小 > 5 cm 的患者 1、3、5 年 OS 率分别为 72.1%、37.7%、29.0%, 三组 OS 率差异有统计学意义 ($P = 0.021$)。将不同肿瘤大小的患者中行与未行淋巴结清扫的患者分组比较, 结果显示, 在肿瘤大小 ≤ 3 cm 的患者中, 两组 OS 率无明显差异 ($P = 0.780$); 肿瘤大小 $> 3 \sim 5$ cm 的患者中, 未进行淋巴结清扫者 OS 率明显高于进行清扫者 ($P = 0.017$); 肿瘤大小 > 5 cm 的患者中, 进行淋巴结清扫的 OS 率明显高于未进行清扫者 ($P = 0.025$)。

结论: 在单发 ICC 患者中, 肿瘤大小 ≤ 3 cm 的患者具有更好的预后。对于肿瘤大小 > 5 cm 的单发 ICC 患者建议同时进行淋巴结清扫手术。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 淋巴结切除术; 预后; 多中心研究

中图分类号: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金面上基金资助项目 (62275050); 福建省科技创新联合基金资助项目 (2019Y9108); 福建省卫健委中青年科研重大基金资助项目 (2021ZQNZD013)。

收稿日期: 2023-12-29; **修订日期:** 2024-02-10。

作者简介: 范瑞林, 福建医科大学孟超肝胆医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 曾永毅, Email: lamp197311@126.com

Prognostic impact of tumor size on postoperative prognosis of solitary intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis

FAN Ruilin¹, LIU Hongzhi¹, LIN Qizhu¹, HUANG Tingfeng¹, ZHOU Weiping², CHENG Zhangjun³, LOU Jianying⁴, ZHENG Shuguo⁵, BI Xinyu⁶, WANG Jianming⁷, GUO Wei⁸, LI Fuyu⁹, WANG Jian¹⁰, ZHENG Yamin¹¹, LI Jingdong¹², CHENG Shi¹³, 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 tumor with poor prognosis. Surgical resection is the preferred treatment in clinical practice, but patients often experience high rates of postoperative recurrence. The incidence of ICC has been steadily increasing over the past 30 years. Tumor size, as an important prognostic factor, significantly affects the survival outcomes of patients. This study was conducted to investigate the impact of tumor size on the prognosis of patients with solitary ICC after radical resection, so as to provide more accurate prognostic assessment for clinical decision-making.

Methods: The clinicopathologic data of 654 patients who underwent radical resection and were pathologically diagnosed with ICC between December 2011 and December 2017 in 13 hospitals across China were retrospectively analyzed. Cox regression analysis was used to identify prognostic factors for ICC patients, Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and Log-rank test was used to compare overall survival (OS) differences among patients with different tumor sizes.

Results: A total of 307 patients were included. There were 40 cases (13.03%) with tumor size ≤ 3 cm, 177 cases (57.65%) with tumor size $> 3-5$ cm, and 90 cases (29.32%) with tumor size > 5 cm. Cox regression analysis revealed that margin status, pathological lymph node status, satellite nodules, and tumor size > 5 cm were independent risk factors for the prognosis of solitary ICC patients (all $P < 0.05$). The 1-, 3-, and 5-year OS rates for patients with tumors ≤ 3 cm were 83.3%, 73.8%, and 54.7%, for patients with tumors $> 3-5$ cm were 81.1%, 40.7%, and 36.1%, and for patients with tumors > 5 cm were 72.1%, 37.7%, and 29.0%, respectively ($P = 0.021$). Patients with different tumor sizes were grouped and compared based on whether lymph node dissection was performed. The results showed that in ICC patients with tumor size ≤ 3 cm, there was no significant difference in OS rate between the two groups ($P = 0.780$); in patients with tumor size $> 3-5$ cm, those not undergoing lymph node dissection had

significantly higher OS rate than those undergoing lymph node dissection ($P=0.017$); in patients with tumor size >5 cm, those who underwent lymph node dissection had significantly higher OS rate than those who did not ($P=0.025$).

Conclusion: In patients with solitary ICC, those with tumors ≤ 3 cm have a relatively better prognosis. For patients with solitary ICC and tumors >5 cm, lymph node dissection surgery is recommended.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Lymph Node Excision; Prognosis; Multicenter Study

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是源自二级胆管及其分支以上的胆管上皮细胞恶性肿瘤^[1], 发病率占肝脏恶性肿瘤的 20%, 占消化系统恶性肿瘤 3%^[2]。其恶性程度高, 进展迅速且隐匿, 预后较差^[3-4]。ICC 的发病率在过去 30 年内有所上升^[5], 主要由于诊断技术的改进、更精确的分期以及人群中危险因素的增加^[6]。手术切除仍然是唯一可能治愈 ICC 的治疗方式^[7], 但 5 年总体生存 (overall survival, OS) 率低, 仅为 14%~40%^[8-9], 术中是否常规行淋巴结清扫尚存在争议^[10]。近期有研究^[11]报道, 肿瘤大小与 ICC 患者的预后相关, 是 ICC 患者独立预后危险因素之一。当前关于探讨单发 ICC 患者的肿瘤大小与预后关系文章尚少。本研究回顾性分析了我国 13 家三级甲等医院收治的行根治性切除的单发 ICC 患者的相关数据, 评估 ICC 肿瘤大小与预后的关系, 并从肿瘤大小角度探讨适合行淋巴结清扫的潜在获益人群。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究方法, 收集 2011 年 12 月—2017 年 12 月我国 13 家医疗单位 654 例术后病理学诊断为 ICC 的患者的临床和病理学资料。其中福建医科大学孟超肝胆医院 42 例、中国人民解放军海军军医大学第三附属医院 168 例、东南大学附属中大医院 210 例、浙江大学医学院附属第二医院 47 例、中国人民解放军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、华中科技大学同济医学院附属同济医院 22 例、首都医科大学附属北京友谊医院 26 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、首都医科大学宣武医院 11 例、川北医学院附属医院 24 例、首都医科大学附属北京

天坛医院 5 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求, 所有患者及家属签署相关治疗的知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 行肝切除术且术后病理学检查确诊为 ICC; (2) 术后病理学证实为单发肿瘤; (3) 未合并其他恶性肿瘤; (4) 临床病理资料及随访资料完整。排除标准: (1) 围术期死亡; (2) 既往肝切除史; (3) 合并门静脉或肝静脉等大血管癌栓; (4) 肝外转移。

1.3 观察指标及评价标准

以患者 OS 作为主要临床结局指标。收集患者临床病理资料及随访信息, 包括: 人口学特征 (性别、年龄)、术前实验室检查指标 [癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA19-9)、肝功能 Child-Pugh 分级、术前总胆红素、术前直接胆红素]、临床和病理学特征 [采用美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分、术前淋巴结状态、切缘状态、手术方式、是否行淋巴结清扫、病理淋巴结状态、肿瘤分化、肿瘤大小、肿瘤分化、神经侵犯、卫星灶、术后并发症、是否行术后辅助治疗]。本研究将连续变量肿瘤大小分别以 3 cm、5 cm 为截点转变为分类变量。评价标准: OS 定义为自手术日期至任何原因死亡日期或最后 1 次随访日期之间的时间间隔; 解剖性肝切除定义为系统切除包含肿瘤的 Couinaud 肝段、承载肿瘤的肝门静脉及相应的肝脏区域为基础的肝脏切除术; 淋巴结清扫范围包括肝十二指肠韧带内淋巴结和肝动脉周围淋巴结至少 2 站的淋巴结。

1.4 随访

采用门诊或电话定期随访方式, 记录患者肿瘤复发转移和生存情况。术后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 术后 2~5 年每 6 个月随访 1 次, 术后 5 年以上每年随访 1 次。随访截至 2017 年 12 月或患者死亡。

1.5 统计学处理

本研究均采用R语言软件进行统计学分析(version4.3.1, <http://www.r-project.org>)。通过Cox回归分析ICC患者预后的危险因素。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并使用Log-rank检验比较组间OS率的差异。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素ANOVA检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(IQR)$]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Yates校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

根据纳入和排除标准,本研究最终纳入307例患者。其中男性188例(61.2%),女性119例(38.8%);中位年龄33.0(24.0~39.0)岁。肿瘤大小 ≤ 3 cm的患者40例(13.03%), > 5 cm的患者177例(57.65%), $> 3 \sim 5$ cm的患者90例(29.32%); ECOG评分0分的患者122例(39.74%);190例(61.89%)患者肝功能Child-Pugh分级A级;术前总胆红素中位数为98.00 $\mu\text{mol/L}$ (49.50~154.50);272例(88.60%)患者术前淋巴结未查及转移;行解剖性肝切除的患者有140例(45.60%);行淋巴结清扫患者有96例(31.27%);294例(95.77%)患者未见卫星灶及274例(89.25%)无神经侵犯;72例(23.45%)患者术后进行了辅助治疗(表1)。

表1 不同肿瘤大小的患者一般情况($n=307$)

Table 1 General information of patients with different tumor sizes ($n=307$)

资料	≤ 3 cm($n=40$)	$> 3 \sim 5$ cm($n=90$)	> 5 cm($n=177$)	H/χ^2	P
性别[n(%)]					
男	23(57.5)	60(66.7)	105(59.3)	1.63	0.443
女	17(42.5)	30(33.3)	72(40.7)		
年龄[岁, $M(IQR)$]	29.0(23.5~37.3)	34.0(24.0~40.0)	32.0(24.0~39.0)	0.41	0.520
ECOG评分[n(%)]					
0	19(47.5)	38(42.2)	65(36.7)	8.91	0.152
1	20(50.0)	39(43.3)	79(44.6)		
2	1(2.5)	13(14.4)	32(18.1)		
3	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)		
CA19-9[$\mu\text{g/L}$, $M(IQR)$]	99.5(40.5~172.2)	104.5(61.3~183.5)	132.0(65.0~194.0)	0.29	0.256
CEA[U/mL, $M(IQR)$]	54.5(22.8~80.5)	58.5(33.3~97.0)	56.0(33.0~88.0)	1.00	0.316
肝功能Child-Pugh分级[n(%)]					
A级	30(75.0)	55(61.1)	105(59.3)	3.43	0.18
B级	10(25.0)	35(38.9)	72(40.7)		
总胆红素[$\mu\text{mol/L}$, $M(IQR)$]	83.5(47.8~147.0)	107.5(51.5~162.0)	98.0(50.0~153.0)	0.48	0.489
直接胆红素[$\mu\text{mol/L}$, $M(IQR)$]	55.5(31.3~107.0)	81.0(41.0~123.8)	68.0(38.0~117.0)	0.47	0.493
术前淋巴结状态[n(%)]					
阴性	37(92.5)	82(91.1)	153(86.4)	1.98	0.371
阳性	3(7.5)	8(8.9)	24(13.6)		
切缘状态[cm, $n(\%)$]					
< 1	21(52.5)	50(55.6)	98(55.3)	1.22	0.941
≥ 1	19(47.5)	40(44.4)	79(44.6)		
解剖性肝切除[n(%)]					
是	19(47.5)	33(36.7)	88(49.7)	4.16	0.125
否	21(52.5)	57(63.3)	89(50.3)		
手术方式[n(%)]					
腹腔镜	6(15.0)	7(7.8)	14(7.9)	2.21	0.331
开腹	34(85.0)	83(92.2)	163(92.1)		

表1 不同肿瘤大小的患者一般情况 (n=307) (续)

Table 1 General information of patients with different tumor sizes (n=307) (continued)

资料	≤3 cm(n=40)	>3~5 cm(n=90)	>5 cm(n=177)	H/ χ^2	P
淋巴结清扫[n(%)]					
否	29(72.5)	60(66.7)	122(69.0)	0.45	0.800
是	11(27.5)	30(33.3)	55(31.1)		
病理淋巴结状态[n(%)]					
阴性	7(17.5)	15(16.7)	35(19.8)	2.10	0.718
阳性	4(10.0)	15(16.7)	20(11.3)		
未清扫	29(72.5)	60(66.7)	122(68.9)		
肿瘤病理分化程度[n(%)]					
高分化	8(20.0)	2(2.2)	9(5.1)	20.22	0.001
中分化	26(65.0)	75(83.3)	125(70.6)		
低分化	6(15.0)	13(14.4)	43(24.3)		
卫星灶[n(%)]					
无	40(100.0)	87(96.7)	167(94.4)	2.82	0.244
有	0(0.0)	3(3.3)	10(5.7)		
神经侵犯[n(%)]					
无	34(85.0)	78(86.7)	162(91.5)	2.33	0.311
有	6(15.0)	12(13.3)	15(8.5)		
术后并发症[n(%)]					
无	30(75.0)	75(83.3)	138(78.0)	1.52	0.467
有	10(25.0)	15(16.7)	39(22.0)		
术后辅助治疗[n(%)]					
无	32(80.0)	69(76.7)	134(75.7)	0.34	0.845
有	8(20.0)	21(23.3)	43(24.3)		

2.2 肿瘤大小对ICC根治性切除术后患者预后的影响分析

Cox回归分析影响预后的危险因素。单因素分析显示：切缘状态、淋巴结转移、卫星灶、肿瘤大小是ICC患者预后的影响因素（均 $P<0.05$ ）；多因素分析结果显示：切缘状态、淋巴结转移、卫星灶、肿瘤 >5 cm是ICC患者预后的独立危险因素（均 $P<0.05$ ）（表2）。

肿瘤大小 ≤ 3 cm的患者1、3、5年OS率分别为83.3%、73.8%、54.7%，肿瘤大小 $>3\sim 5$ cm之间的患者1、3、5年OS率分别为81.1%、40.7%、36.1%，肿瘤大小 >5 cm的患者1、3、5年OS率分别为72.1%、37.7%、29.0%，三组OS率差异有统计学意义（ $P=0.021$ ）（图1）。

2.3 根据是否行淋巴结清扫进行亚组分析

在所有ICC患者中，淋巴结清扫患者1、3、5年

OS率分别为77.7%、41.3%、30.1%，未进行淋巴结清扫患者1、3、5年OS率分别为75.3%、42.1%、34.6%，两组生存差异无统计学意义（ $P=0.720$ ）；在40例肿瘤大小 ≤ 3 cm的患者中，淋巴结清扫患者1年生存率分别为66.7%，未进行淋巴结清扫患者1、3、5年生存率分别为85.9%、74.4%、55.1%，两组生存差异无统计学意义（ $P=0.780$ ）；在90例肿瘤大小 $>3\sim 5$ cm的患者中，淋巴结清扫患者1、2、3年OS率分别为61.8%、42.8%、16.1%，未进行淋巴结清扫患者1、2、3年生存率分别为90.9%、59.3%、47.4%，两组生存差异有统计学意义（ $P=0.017$ ）；在肿瘤大小 >5 cm的177例患者中，淋巴结清扫患者1、2、3年生存率分别为86.8%、66.1%、47.5%，未进行淋巴结清扫患者1、2、3年生存率分别为65.6%、42.7%、33.1%，两组生存差异有统计学意义（ $P=0.025$ ）（图2）。

表 2 影响 ICC 患者根治性切除术后 OS 的 Cox 单因素与多因素分析结果

Table 2 Cox univariate and multivariate analyses of factors affecting OS after radical resection in ICC patients

变量	单因素			多因素		
	OR	P	95% CI	OR	P	95% CI
性别(男 vs. 女)	0.78	0.134	0.56~1.08	0.81	0.220	0.57~1.14
年龄	1.01	0.198	1.00~1.02	—	—	—
ECOG 评分						
0 vs. 1	0.75	0.111	0.53~1.07			
0 vs. 2	1.25	0.316	0.81~1.93	—	—	—
0 vs. 3	5.06	0.110	0.69~36.95			
CA19-9	1.00	0.445	1.00~1.00	—	—	—
CEA	1.00	0.204	1.00~1.01	—	—	—
肝功能 Child-Pugh 分级(A vs. B)	1.17	0.341	0.85~1.60	—	—	—
总胆红素	1.00	0.401	1.00~1.00	—	—	—
直接胆红素	1.00	0.066	1.00~1.01	—	—	—
术前淋巴结状态(阴性 vs. 阳性)	1.32	0.242	0.83~2.12	—	—	—
切缘状态(<1 cm vs. ≥1 cm)	0.67	0.015	0.48~0.92	0.65	0.014	0.47~0.92
手术方式 1(解剖性 vs. 非解剖性)	0.90	0.506	0.65~1.23	—	—	—
手术方式 2(腹腔镜 vs. 开腹)	1.18	0.631	0.60~2.32	—	—	—
淋巴结清扫(无 vs. 有)	0.93	0.711	0.65~1.34	—	—	—
肿瘤大小						
≤3 cm vs. >3~5 cm	1.99	0.041	1.03~3.83	1.92	0.052	1.00~3.72
≤3 cm vs. >5 cm	2.34	0.007	1.26~4.37	2.3	0.001	1.23~4.30
病理淋巴结状态						
阴性 vs. 阳性	2.35	0.006	1.27~4.34	2.71	0.002	1.45~5.05
阴性 vs. 未清扫	1.55	0.080	0.95~2.52	1.54	0.084	0.94~2.52
肿瘤病理分化程度						
高分化 vs. 中分化	2.29	0.104	0.84~6.20	—	—	—
高分化 vs. 低分化	2.17	0.145	0.77~6.13			
卫星灶(无 vs. 有)	2.26	0.013	1.19~4.29	1.94	0.046	1.01~3.72
神经侵犯(无 vs. 有)	1.19	0.516	0.70~2.04	—	—	—
术后辅助治疗(无 vs. 有)	0.77	0.204	0.52~1.15	—	—	—
术后并发症(无 vs. 有)	1.07	0.732	0.72~1.59	—	—	—

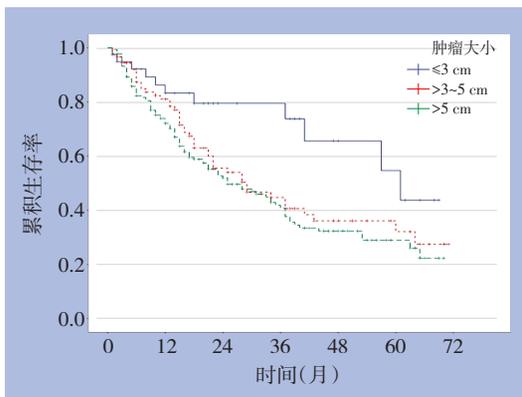


图 1 不同肿瘤大小 ICC 患者行根治性切除术后 OS 曲线
Figure 1 The OS curves of ICC patients with different tumor sizes after radical resection

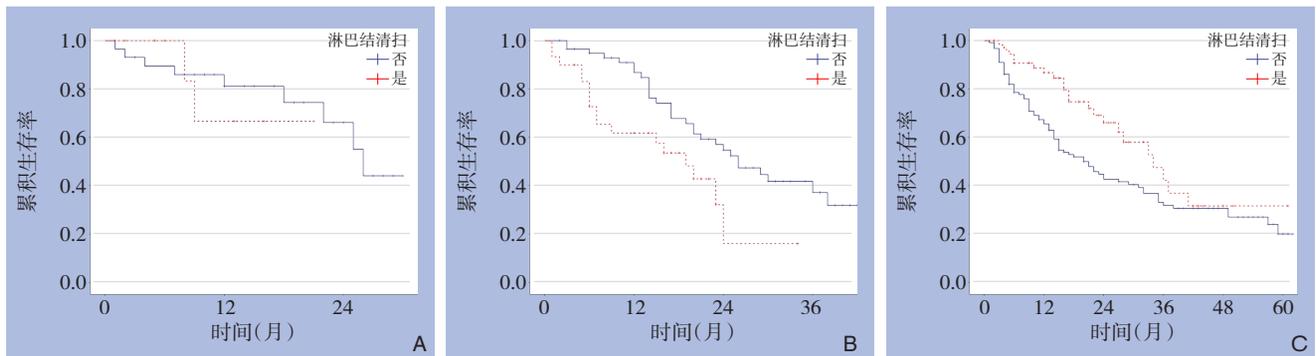


图2 不同肿瘤大小的ICC患者接受和未接受淋巴结清扫的生存曲线 A: 肿瘤大小 ≤ 3 cm; B: 肿瘤大小 $>3\sim 5$ cm; C: 肿瘤大小 >5 cm

Figure 2 Survival curves of ICC patients of different tumor sizes with and without lymph node dissection for A: Tumor size ≤ 3 cm; B: Tumor size $>3\sim 5$ cm; C: Tumor size >5 cm

3 讨论

ICC是一种高度恶性的肿瘤，目前临床上主要采用手术切除为主的综合治疗方法^[7, 12]。研究^[11, 13]结果显示，肿瘤大小被认为是ICC患者预后的危险因素，较大的肿瘤通常预示着较差的预后及术后的复发相关。同时，其也是决定治疗方式的重要依据之一^[14]。肿瘤大小是一个重要的预后因素，可以方便地在术前和术中进行测量，同样在乳腺癌、肺癌、胃癌等^[15-17]中也有相关的报道，较大的肿瘤尺寸被认为与淋巴结转移潜力增加有关^[18]，其在ICC患者中也是术前预测淋巴结转移、神经侵犯、微血管侵犯的关键因素^[19-21]。近期，Lozada等^[22]结合肿瘤大小及其他预后因子，提出了一个新的ICC分期系统，与传统TNM分期相比，该分期系统具有更好的预后准确性，可以帮助医生和患者更加精准地制定治疗计划。

本研究纳入307例单发ICC患者，探讨肿瘤大小对ICC患者的预后影响。结果显示，肿瘤大小与术后病理淋巴结转移情况无明显相关性，肿瘤的实际大小并不直接决定淋巴结是否会受到侵犯。单因素和多因素分析发现，肿瘤大小是单发ICC患者的预后的独立危险因素之一。对不同肿瘤大小的患者进行生存分析，结果显示肿瘤大小 ≤ 3 cm的患者拥有更好的预后。

更大的肿瘤直径与更差的预后相关，原因是多方面且复杂的。首先，较大的肿瘤通常意味着癌症已经在体内发展了一段时间，这可能导致癌细胞有更多机会通过血液或淋巴系统传播到身体的其他部分。其次，较大的肿瘤相对更容易压迫

或侵犯周围的组织和器官，这增加了治疗的复杂度并可能限制了治疗选项。此外，较大肿瘤的生物行为可能更具有侵略性，包括更高的增殖率和更强的抗药性能力等，这些都可能导致较差的预后。

尽管手术切除是目前ICC首选的治疗方式，但术后复发率较高。如能在术前通过淋巴结清扫降低术后复发率，延长患者生存期，将会是一个有意义的探索方向。目前，对于是否常规行淋巴结清扫尚存争议，有学者^[23]认为，术前淋巴结阴性的ICC患者行淋巴结切除术可获得较好的远期预后。Kim等^[24]提出，行根治性手术同时行充分的淋巴结清扫可以改善ICC的肿瘤预后。意大利多中心、大样本研究^[25]同样推荐对术前淋巴结阴性的ICC患者常规进行充分的淋巴清扫，并指出淋巴结切除术对早期肿瘤（即单发肿瘤、最大肿瘤直径 < 5 cm、CA19-9 < 200 $\mu\text{g/mL}$ 、无大血管侵犯证据）和健康肝脏有显著益处。相反，有些学者^[26-28]则对淋巴结清扫抱有更为慎重的态度，在其各自的研究中心数据发现常规行淋巴结清扫不能有更好的生存获益，应重视淋巴结清扫的适应证和安全操作，需要积极寻找淋巴结清扫的获益人群。

本研究结果显示，对于接受根治性肝切除的单发ICC患者，进行淋巴结清扫并无明显生存获益。进一步进行亚组分析发现，肿瘤大小 ≤ 3 cm的患者接受淋巴结清扫同样没有明显生存获益，肿瘤大小 > 5 cm的患者则有更好的OS率。然而，对于肿瘤大小 $> 3\sim 5$ cm之间的患者，接受淋巴结清扫却显示出更差的预后，这可能与多种病理生理因素有关^[29]。这一肿瘤尺寸区间可能指示了疾病的

一个特定阶段。本研究中,肿瘤大小>3~5 cm之间的肿瘤大部分为中分化肿瘤,患者的肿瘤微环境与宿主免疫系统相互作用的一个特定平衡点。肿瘤的免疫微环境^[30-31],包括肿瘤浸润的淋巴细胞、髓系细胞以及其他免疫调节分子的表达模式,可能在这个阶段发生变化,这些变化可能对淋巴结清扫和疾病的预后产生重要影响,这有待进一步的大样本临床基础研究论证。本研究中,行淋巴结清扫的肿瘤大小≤3 cm的患者只有11例,不足以充分说明淋巴结清扫在肿瘤大小≤3 cm的患者中的作用。淋巴结清扫与否对ICC患者预后影响尚不明确,因此,本研究为ICC患者对于是否行淋巴结清扫提供了新的思路和策略。

然而,本研究尚存在一些不足之处,例如,在排除混杂因素后,行淋巴结清扫的单发ICC患者例数较少;此外,回顾性研究本身也有其局限性,均可能导致偏倚,后续进行多中心前瞻性研究开展验证是非常必要的。

综上所述,本研究证实肿瘤大小≤3 cm的单发ICC患者拥有更好的预后,并且推荐在肿瘤>5 cm的单发ICC患者常规行淋巴结清扫以延长术后生存时间,深化了以往对ICC患者肿瘤大小的认识,对临床医生有一定的帮助。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:范瑞林、刘红枝、黄霆峰、林起柱负责实验设计、统计分析、文章撰写;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;曾永毅负责研究指导、文章审阅、经费支持。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- [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. doi:10.3322/caac.21759.
- [3] Zhang H, Yang T, Wu MC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 198-205. doi: 10.1016/j.canlet.2015.09.008.
- [4] 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.
- [5] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5):52. doi: 10.21037/cco.2018.07.03.
- [6] Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 95-103. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
- [7] El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(4):587-599. doi:10.1016/j.soc.2019.06.002.
- [8] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935):2168-2179. doi:10.1016/s0140-6736(13)61903-0.
- [9] Roth GS, Neuzillet C, Sarabi M, et al. Cholangiocarcinoma: what are the options in all comers and how has the advent of molecular profiling opened the way to personalised medicine? [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 179:1-14. doi:10.1016/j.ejca.2022.11.006.
- [10] Sposito C, Droz Dit Busset M, Virdis M, et al. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(1): 150-159. doi:10.1016/j.ejso.2021.08.009.
- [11] Meng J, Weng J, Wu J, et al. Preoperative serum CA125 level is a good prognostic predictor in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy: a single-center retrospective study[J]. *Medicine*, 2023, 102(36): e34839. doi: 10.1097/MD.00000000000034839.
- [12] 覃德龙, 陈家璐, 唐玥, 等. 欧洲肝脏研究协会及国际肝癌协会2023版《肝内胆管癌治疗临床实践指南》更新解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8): 1136-1145. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.08.002.
- [13] Qin DL, Chen JL, Tang Y, et al. Interpretation of the updates in 2023 EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8): 1136-1145. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.08.002.
- [14] Akaoka M, Haruki K, Furukawa K, et al. Analysis of preoperative risk factors for early recurrence in patients after hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Am Surg*, 2024: 31348241227173. doi:10.1177/00031348241227173.
- [14] Kanu EN, Rhodin KE, Masoud SJ, et al. Tumor size and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma treated with surgical resection or ablation[J]. *J Surg Oncol*, 2023, 128(8): 1329-1339. doi: 10.1002/

- jso.27435.
- [15] Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer: a reappraisal[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(6):348–353. doi:10.1038/nrclinonc.2010.39.
- [16] Castro PP, de Perrot M, Chua YC, et al. Importance of tumor size in resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 164(3): 629–636. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.02.015.
- [17] Liang YX, Liu LJ, Xie XM, et al. Tumor size improves the accuracy of the prognostic prediction of lymph node-negative gastric cancer[J]. *J Surg Res*, 2019, 240: 89–96. doi: 10.1016/j.jss.2019.02.037.
- [18] Pu N, Chen QD, Gan W, et al. Lymph node metastatic patterns and survival predictors based on tumor size in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(8): 4258–4270. doi: 10.1007/s12325-021-01819-2.
- [19] Chen YX, Zeng ZC, Tang ZY, et al. Prediction of the lymph node status in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 320 surgical cases[J]. *Front Oncol*, 2011, 1: 42. doi: 10.3389/fonc.2011.00042.
- [20] Wang MB, Sun ZW, Wang QL, et al. Establishment and validation of a nomogram model for preoperative prediction of the risk of cholangiocarcinoma with perineural invasion[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11):5082–5093.
- [21] Chen S, Wan LJ, Zhao R, et al. Nomogram based on preoperative clinical and MRI features to estimate the microvascular invasion status and the prognosis of solitary intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol*, 2024, 49(2):425–436. doi: 10.1007/s00261-023-04079-6.
- [22] Lozada ME, Zhang N, Jin WD, et al. CS-iCCA, A new clinically based staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: establishment and external validation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(12):2173–2183. doi:10.14309/ajg.0000000000002258.
- [23] Yoh T, Cauchy F, Le Roy B, et al. Prognostic value of lymphadenectomy for long-term outcomes in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study[J]. *Surgery*, 2019, 166(6):975–982. doi:10.1016/j.surg.2019.06.025.
- [24] Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-matched study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(3):538–544. doi:10.1007/s11605-018-3899-2.
- [25] Sposito C, Ratti F, Cucchetti A, et al. Survival benefit of adequate lymphadenectomy in patients undergoing liver resection for clinically node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2):356–363. doi:10.1016/j.jhep.2022.10.021.
- [26] Miyata T, Yamashita YI, Yamao T, et al. Clinical benefits of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective single-institution study[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5):2673–2677. doi:10.21873/anticancer.11615.
- [27] Hu J, Chen FY, Zhou KQ, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma patients without indications of lymph node metastasis not benefit from lymph node dissection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113817–113827. doi:10.18632/oncotarget.22852.
- [28] Vitale A, Moustafa M, Spolverato G, et al. Defining the possible therapeutic benefit of lymphadenectomy among patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(6):685–691. doi: 10.1002/jso.24213.
- [29] Lee SH, Pankaj A, Neyaz A, et al. Immune microenvironment and lymph node yield in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(6): 917–924. doi:10.1038/s41416-023-02372-1.
- [30] Zhou GY, Boor PPC, Bruno MJ, et al. Immune suppressive checkpoint interactions in the tumour microenvironment of primary liver cancers[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(1): 10–23. doi: 10.1038/s41416-021-01453-3.
- [31] Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:470. doi:10.3389/fimmu.2019.00470.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 范瑞林, 刘红枝, 林起柱, 等. 肿瘤大小对单发肝内胆管癌术后预后影响的多中心回顾性分析[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(2):184–192. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.004

Cite this article as: Fan RL, Liu HZ, Lin QZ, et al. Prognostic impact of tumor size on postoperative prognosis of solitary intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2): 184–192. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.02.004