



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.005
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):193-201.

· 专题研究 ·

肝内胆管癌神经浸润发生的危险因素及辅助化疗疗效分析

李起, 陈晨, 刘恒超, 雷建军, 张东, 耿智敏

(西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061)

摘要

背景与目的: 近年来, 神经浸润在肝内胆管癌 (ICC) 患者的预后评估及治疗决策支持等方面的临床价值逐渐受到重视。越来越多的证据表明辅助化疗可以改善 ICC 患者预后, 但目前辅助化疗是否能够有效改善 ICC 合并神经浸润患者总体生存 (OS) 仍存在一定的争议。因此, 本研究探讨 ICC 神经浸润发生的危险因素并分析辅助化疗对于是否合并神经浸润患者的疗效, 以提供临床决策支持。

方法: 回顾性收集 2013 年 1 月—2022 年 12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因 ICC 行意向性根治术的 259 例患者的临床病理资料, 分析 ICC 患者发生神经浸润的危险因素、影响患者术后预后的危险因素, 以及辅助化疗对患者预后的影响。

结果: 259 例患者中, 合并神经浸润者占 17.7% (46/259)。无神经浸润者中位 OS 时间为 25.0 个月, 1、3、5 年 OS 率分别为 71.3%、38.2%、26.6%; 神经浸润者中位 OS 时间为 10.0 个月, 1、3、5 年 OS 率分别为 39.1%、21.4%、0%, 两者 OS 率差异有统计学意义 ($\chi^2=8.400$, $P=0.004$)。术前总胆红素水平、CEA 水平、CA19-9 水平、病毒性肝炎、肝内胆管结石、肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤位置、肿瘤大小、血管侵犯、N 分期、TNM 分期与 ICC 神经浸润发生明显有关 (均 $P<0.05$)。CA19-9 水平 ($OR=2.265$, 95% $CI=1.061\sim4.833$)、肝内胆管结石 ($OR=4.064$, 95% $CI=1.809\sim9.130$)、血管侵犯 ($OR=3.286$, 95% $CI=1.551\sim6.964$) 及 N 分期 ($OR=2.365$, 95% $CI=1.149\sim4.869$) 是影响 ICC 神经浸润发生的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。预后分析显示, CA19-9 水平 ($HR=1.615$, 95% $CI=1.142\sim2.283$)、肝内胆管结石 ($HR=2.093$, 95% $CI=1.401\sim3.127$)、脉管侵犯 ($HR=1.563$, 95% $CI=1.032\sim2.367$)、神经浸润 ($HR=2.120$, 95% $CI=1.392\sim3.229$)、N 分期 ($HR=2.304$, 95% $CI=1.320\sim4.022$) 是影响 ICC 意向性根治术后患者 OS 的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。辅助化疗是影响 ICC 术后患者 OS 的独立保护因素 ($HR=0.533$, 95% $CI=0.369\sim0.770$, $P<0.05$)。进一步分析显示, 无论在全组 ICC 患者中或在合并神经浸润的 ICC 患者中, 辅助化疗可以有效延长中位 OS 时间 (均 $P<0.05$)。但在无神经浸润 ICC 患者中, 其延长中位 OS 时间的作用不明显 ($P>0.05$)。

结论: CA19-9 水平、肝内胆管结石、血管侵犯及 N 分期与 ICC 神经浸润的发生密切相关, 合并神经浸润的患者术后预后差, 但术后辅助化疗可以有效改善该类 ICC 患者的预后。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 肿瘤浸润; 放化疗, 辅助; 预后

中图分类号: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (62076194); 陕西省科技厅重点研发计划基金资助项目 (2021SF-016; 2022SF-606)。

收稿日期: 2024-01-03; **修订日期:** 2024-01-24。

作者简介: 李起, 西安交通大学第一附属医院住院医师, 主要从事胆道恶性肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 耿智敏, Email: gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

Analysis of risk factors for perineural invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma and the efficacy of adjuvant chemotherapy

LI Qi, CHEN Chen, LIU Hengchao, LEI Jianjun, ZHANG Dong, GENG Zhimin

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract

Background and Aims: In recent years, the clinical value of perineural invasion for prognosis assessment and treatment decision support in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) has been increasingly recognized. There is growing evidence that adjuvant chemotherapy can improve the prognosis of ICC patients. However, there remains some controversy regarding whether adjuvant chemotherapy can effectively improve the overall survival (OS) of ICC patients with perineural invasion. Therefore, this study was performed to explore the risk factors for perineural invasion in ICC and analyze the efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with concurrent perineural invasion, so as to provide support for clinical decision-making.

Methods: The clinicopathologic data of 259 patients who underwent curative-intent resection for ICC in the Department of Hepatobiliary Surgery of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2013 to December 2022 were retrospectively collected. The risk factors for perineural invasion in ICC patients, factors influencing postoperative prognosis of patients, and the impact of adjuvant chemotherapy on prognosis were analyzed.

Results: Among the 259 patients, 17.7% (46/259) had concomitant perineural invasion. The median OS time for patients without perineural invasion was 25.0 months, with 1-, 3-, and 5-year overall survival rates of 71.3%, 38.2%, and 26.6%, respectively. For patients with perineural invasion, the median OS time was 10.0 months, with 1-, 3-, and 5-year overall survival rates of 39.1%, 21.4%, and 0.0%, respectively. The difference in survival rates between the two groups was statistically significant ($\chi^2=8.400$, $P=0.004$). The preoperative total bilirubin level, CEA level, CA19-9 level, viral hepatitis, intrahepatic stones, liver function Child-Pugh classification, tumor location, tumor size, vascular invasion, N stage, and TNM stage were significantly associated with perineural invasion in ICC (all $P<0.05$). CA19-9 level ($OR=2.265$, 95% $CI=1.061-4.833$), intrahepatic stones ($OR=4.064$, 95% $CI=1.809-9.130$), vascular invasion ($OR=3.286$, 95% $CI=1.551-6.964$), and N stage ($OR=2.365$, 95% $CI=1.149-4.869$) were independent risk factors for perineural invasion in ICC (all $P<0.05$). Prognostic analysis showed that CA19-9 level ($HR=1.615$, 95% $CI=1.142-2.283$), intrahepatic bile duct stones ($HR=2.093$, 95% $CI=1.401-3.127$), vascular invasion ($HR=1.563$, 95% $CI=1.032-2.367$), perineural invasion ($HR=2.120$, 95% $CI=1.392-3.229$), and N stage ($HR=2.304$, 95% $CI=1.320-4.022$) were independent risk factors for OS after curative-intent resection for ICC (all $P<0.05$), while adjuvant chemotherapy was an independent protective factor for overall survival after ICC surgery ($HR=0.533$, 95% $CI=0.369-0.770$, $P<0.05$). Further analysis showed that adjuvant chemotherapy could effectively prolong the median OS time in both the entire group of ICC patients and those with perineural invasion (both $P<0.05$), but its effect on prolonging median OS time in ICC patients without perineural invasion was not significant ($P>0.05$).

Conclusion: CA19-9 level, intrahepatic stones, vascular invasion, and N stage are closely related to perineural invasion in ICC. Patients with concomitant perineural invasion have poorer postoperative prognosis, but adjuvant chemotherapy can effectively improve the prognosis of such ICC patients.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Neoplasm Invasiveness; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Prognosis

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarc-inoma, ICC) 是起源于肝内二级胆管及其分支的腺癌, 恶性程度高, 预后极差, 约占肝脏恶性肿瘤的 15%^[1]。近年来, ICC 的发病率在全球范围内呈上升趋势^[2]。根治性手术切除仍是现阶段 ICC 患者获得治愈可能的潜在治疗方式^[3]。然而, 由于 ICC 发病隐匿, 多数患者就诊时已处于中晚期, 即使术中完整切除肝脏肿瘤, 5 年总体生存 (overall survival, OS) 率亦不足 40%^[4-5]。因此, 以根治性手术切除为主的综合治疗方案对于改善 ICC 患者预后显得尤为重要。越来越多的证据表明, 辅助化疗有助于降低 ICC 术后复发风险, 从而有效改善患者预后, 但辅助化疗潜在获益人群的选择仍是胆道外科医生关注的焦点^[6-8]。

近年来, 神经浸润在 ICC 患者的预后评估及治疗决策支持等方面的临床价值逐渐受到重视^[9]。研究^[10-11]表明, 神经浸润是 ICC 意向性根治术后患者复发及不良预后的独立预测指标, 即使在早期患者亦可用于复发风险评估。然而, 合并神经浸润的 ICC 患者接受辅助化疗是否能够有效延长患者 OS 以及其是否可作为潜在获益人群选择的参考指标仍存在一定的争议。基于此, 本研究回顾性分析 2013 年 1 月—2022 年 12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因 ICC 行意向性根治术患者的临床病理资料, 探讨 ICC 神经浸润发生的危险因素并分析辅助化疗对于是否合并神经浸润患者的疗效, 以提供临床决策支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 1 月—2022 年 12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因 ICC 行意向性根治术的 259 例患者的临床病理资料, 其中男性 136 例 (52.5%), 女性 123 例 (47.5%); 年龄 (59.15 ± 11.01) 岁。纳入标准: (1) 术后病理证实为 ICC; (2) 术后病理明确有无神经浸润者; (3) 术后病理切缘为 R₀/R₁ 者; (4) 术前肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级者; (5) 临床病理资料完整, 有随访资料者。排除标准: (1) 病理为混合性肝细胞癌 (ICC/HCC) 者; (2) 术前使用新辅助化疗、放疗、放化疗或其他针对恶性肿瘤的治疗者; (3) 存在远处转移 (M1) 者; (4) 术后围术期 30 d 内死亡者。

本研究通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会审批 (批号: XJTU1AF2019LSK-137)。所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 神经浸润的判断标准

应用 Liebig 等^[12]制定的肿瘤神经浸润发生标准: 肿瘤组织包绕至少神经周径的 1/3, 或肿瘤组织浸润三层神经鞘 (包括神经外膜、神经束膜或者神经内膜) 中的任意一层者 (图 1)。

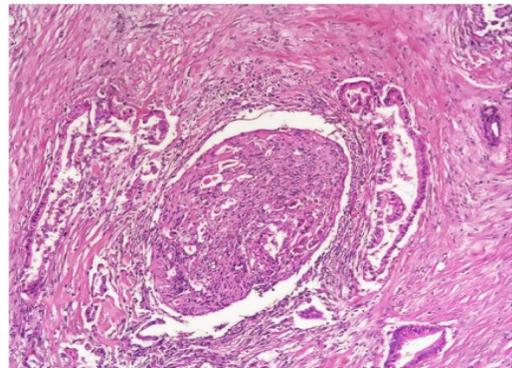


图 1 ICC 合并神经浸润的 HE 染色切片 (×100)

Figure 1 HE staining slice of ICC combined with perineural invasion (×100)

1.3 辅助治疗情况

本研究中 76 例患者接受术后辅助化疗, 化疗方案的选择参考美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 制定的《肿瘤临床实践指南》, 其中 GS (吉西他滨+替吉奥) 方案者 26 例、GP (吉西他滨+顺铂) 方案 20 例、GEMOX (吉西他滨+奥沙利铂) 方案 17 例、AG (白蛋白结合紫杉醇+吉西他滨) 方案 13 例, 术后辅助化疗中位周期为 5 (2-8) 个周期, 化疗期间无严重并发症发生, 相关不良反应经对症治疗缓解后继续维持原剂量化疗。

1.4 随访

所有患者术后均定期接受随访。术后以门诊和电话方式进行常规随访, 术后 1 年内每 3 个月复查肝功能、肿瘤标志物 (CEA、CA19-9、CA125)、上腹部 B 超、CT 或 MRI 检查。随后每 3~6 个月随访 1 次。观察终点为术后无复发时间及 OS, 即为手术日期到随访截止日期, 或因肿瘤复发及转移致死亡的日期。随访截至 2023 年 12 月 5 日。OS 定义从手术治疗开始到死亡或未次随访的时间。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。正态分布

的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以例数 (百分比) [n (%)] 表示, 偏态分布的计量资料以中位数 (范围) [M (IQR)] 表示。神经浸润发生单因素分析采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验, 多因素分析采用 Logistics 回归模型。生存单因素分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验, 采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归模型进行预后分析。采用 Graphpad prism 8 绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICC 神经浸润发生率及其预后差异分析

259 例行 ICC 意向性根治术患者中, 合并神经浸润者占 17.7% (46/259)。无神经浸润者中位 OS 时间为 25.0 个月, 1、3、5 年 OS 率分别为 71.3%、38.2%、26.6%; 神经浸润者中位 OS 时间为 10.0 个月, 1、3、5 年 OS 率分别为 39.1%、21.4%、0.0%, 两者 OS 率的差异有统计学意义 ($\chi^2=8.400$, $P=0.004$) (图 2)。

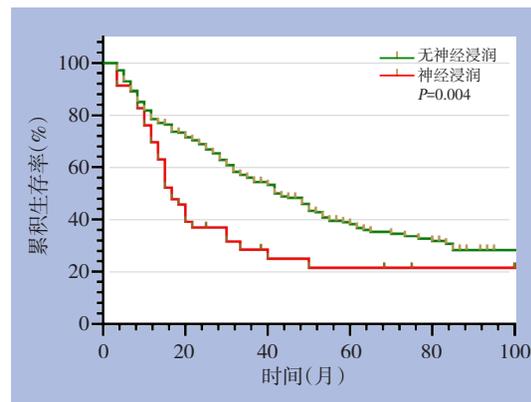


图2 合并与未合并神经浸润的 ICC 患者的生存曲线

Figure 2 Survival curves in ICC patients with and without perineural invasion

2.2 ICC 神经浸润发生的危险因素分析

单因素分析显示, 术前总胆红素水平、CEA 水平、CA19-9 水平、病毒性肝炎、肝内胆管结石、肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤位置、肿瘤大小、血管侵犯、N 分期、TNM 分期与 ICC 神经浸润发生明显有关 (均 $P < 0.05$) (表 1)。多因素 Logistics 回归模型分析显示, CA19-9 水平、肝内胆管结石、血管侵犯及 N 分期是影响 ICC 神经浸润发生的独立危险因素 (均 $P < 0.05$) (表 2)。

表1 影响 ICC 神经浸润发生因素的单因素分析 [n (%)]

Table 1 Univariate analysis of factors for perineural invasion in patients with ICC [n (%)]

因素	神经浸润		χ^2/Z	P
	否	是		
性别				
男	115(54.0)	21(45.7)	1.055	0.304
女	98(46.0)	25(54.3)		
年龄(岁)				
≤60	113(53.1)	22(47.8)	0.414	0.520
>60	100(46.9)	24(52.2)		
术前总胆红素($\mu\text{mol/L}$)				
≤34.1	195(91.5)	36(78.3)	6.928	0.008
>34.1	18(8.5)	10(21.7)		
CEA(ng/mL)				
≤5.0	162(76.1)	27(58.7)	5.781	0.016
>5.0	51(23.9)	19(41.3)		
CA19-9(U/mL)				
≤39.0	107(50.2)	12(26.1)	8.882	0.003
>39.0	106(49.8)	34(73.9)		
CA125(U/mL)				
≤35.0	146(68.5)	29(63.0)	0.522	0.470
>35.0	67(31.5)	17(37.0)		
病毒性肝炎				
无	136(63.8)	38(82.6)	6.038	0.014
有	77(36.2)	8(17.4)		

表1 影响ICC神经浸润发生因素的单因素分析[n (%)] (续)

Table 1 Univariate analysis of factors for perineural invasion in patients with ICC [n (%)] (continued)

因素	神经浸润		χ^2/Z	P
	否	是		
肝内胆管结石				
无	188(88.3)	31(67.4)	12.620	<0.001
有	25(11.7)	15(32.6)		
肝功能Child-Pugh分级				
A级	188(88.3)	34(73.9)	6.362	0.012
B级	25(11.7)	12(26.1)		
肿瘤位置				
左叶	100(46.9)	29(63.0)	3.920	0.048
右叶	113(53.1)	17(37.0)		
肿瘤数目				
单发	164(77.0)	34(73.9)	0.200	0.665
多发	49(23.0)	12(26.1)		
病理分化程度				
高分化	14(6.6)	2(4.3)	-1.404	0.160
中分化	114(53.5)	32(69.6)		
低分化	85(39.9)	12(26.1)		
病理类型				
腺癌	200(93.9)	46(100.0)	1.814	0.178
非腺癌	13(6.1)	0(0.0)		
肿瘤大小(cm)				
≤5.0	113(53.1)	32(69.6)	4.186	0.041
>5.0	100(46.9)	14(30.4)		
血管侵犯				
否	174(81.7)	28(60.9)	9.554	0.002
是	39(18.3)	18(39.1)		
脉管侵犯				
否	177(83.1)	39(84.8)	0.077	0.781
是	36(16.9)	7(15.2)		
病理切缘				
R ₀	194(91.1)	39(84.8)	1.661	0.197
R ₁	19(8.9)	7(15.2)		
T分期				
T1~T2	131(61.5)	24(52.2)	-1.525	0.127
T3	48(22.5)	9(19.6)		
T4	34(16.0)	13(28.3)		
N分期				
N0	169(79.3)	26(56.5)	10.590	0.001
N1	44(20.7)	20(43.5)		
TNM分期				
I期	75(35.2)	9(19.6)	-2.886	0.004
II期	35(16.4)	7(15.2)		
IIIA期	40(18.8)	5(10.9)		
IIIB期	63(29.6)	25(54.3)		

表2 影响ICC神经浸润发生因素的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of factors for perineural invasion in patients with ICC

因素	B	SE	Wald	OR	95% CI	P
CA19-9(>39.0 U/mL vs. ≤39.0 U/mL)	0.817	0.387	4.467	2.265	1.061~4.833	0.035
肝内胆管结石(是 vs. 否)	1.402	0.473	11.525	4.064	1.809~9.130	0.001
血管侵犯(是 vs. 否)	1.190	0.383	9.645	3.286	1.551~6.964	0.002
N分期(N1 vs. N0)	0.861	0.368	5.456	2.365	1.149~4.869	0.019

2.3 ICC患者意向性根治术后OS分析

多因素Cox回归模型分析显示, CA19-9水平、肝内胆管结石、脉管侵犯、神经浸润、N分期是影响

响ICC患者意向性术后OS期的独立危险因素(均 $P<0.05$), 辅助化疗是影响ICC患者术后OS期的独立保护因素($P<0.05$)(表3)。

表3 影响ICC意向性根治术后的单因素和多因素Cox回归模型分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression model analysis of influencing factors for prognosis in patients with ICC

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别(女 vs. 男)	0.891(0.658~1.208)	0.458	—	—
年龄(>65岁 vs. ≤65岁)	0.975(0.720~1.320)	0.869	—	—
术前总胆红素(>34.1 μmol/L vs. ≤34.1 μmol/L)	2.057(1.341~3.154)	0.014	—	—
CEA(>5.0 ng/mL vs. ≤5.0 ng/mL)	1.679(1.214~2.321)	0.002	—	—
CA19-9(>39.0 U/mL vs. ≤39.0 U/mL)	1.856(1.356~2.539)	<0.001	1.615(1.142~2.283)	0.007
CA125(>35.0 U/mL vs. ≤35.0 U/mL)	2.171(1.590~2.965)	<0.001	—	—
病毒性肝炎(有 vs. 无)	1.051(0.765~1.445)	0.759	—	—
肝内胆管结石(有 vs. 无)	1.784(1.217~2.616)	0.003	2.093(1.401~3.127)	<0.001
肝功能Child-Pugh分级(B级 vs. A级)	2.369(1.627~3.450)	<0.001	—	—
肝切除范围(半肝/扩大 vs. 肝段)	1.431(1.051~1.947)	0.023	—	—
肿瘤位置(右叶 vs. 左叶)	0.819(0.665~1.110)	0.199	—	—
肿瘤数目(多发 vs. 单发)	1.939(1.370~2.744)	<0.001	—	—
病理分化程度				
中分化 vs. 高分化	2.246(0.983~5.134)	0.055	—	—
低分化 vs. 高分化	2.958(1.285~6.811)	0.011	—	—
病理类型(非腺癌 vs. 腺癌)	1.658(0.839~3.251)	0.146	—	—
肿瘤大小(>5.0 cm vs. ≤5.0 cm)	1.394(1.030~1.888)	0.032	—	—
血管侵犯(是 vs. 否)	1.513(1.005~2.149)	0.021	—	—
脉管侵犯(是 vs. 否)	1.575(1.070~2.320)	0.021	1.563(1.032~2.367)	0.035
神经浸润(是 vs. 否)	1.727(1.181~2.527)	0.005	2.120(1.392~3.229)	<0.001
病理切缘(R ₁ vs. R ₀)	1.852(1.154~2.971)	0.011	—	—
T分期				
T3 vs. T1-T2	1.696(1.184~2.429)	0.004	—	—
T4 vs. T1-T2	2.280(1.553~3.345)	<0.001	—	—
N分期(N1 vs. N0)	3.446(2.478~4.796)	<0.001	2.304(1.320~4.022)	0.003
TNM分期				
II期 vs. I期	1.457(0.850~2.500)	0.171	—	—
IIIA期 vs. I期	2.160(1.356~3.442)	0.001	—	—
IIIB期 vs. I期	3.945(2.640~5.897)	<0.001	—	—
辅助化疗(是 vs. 否)	0.697(0.491~0.990)	0.044	0.533(0.369~0.770)	0.001

2.4 辅助化疗对ICC患者OS时间影响分析

259例行意向性根治术的ICC患者, 未接受辅助化疗和接受辅助化疗者中位OS时间分别为19.0、

25.0个月($\chi^2=4.245$, $P<0.05$)(图3A)。进一步分析辅助化疗对于是否合并神经浸润患者预后的影响, 结果显示, 无神经浸润患者未接受辅助化疗

和接受辅助化疗中位 OS 时间分别为 25.0、29.0 个月 ($\chi^2=1.501$, $P>0.05$) (图 3B); 神经浸润患者未接受辅助化疗和接受辅助化疗中位 OS 时间分别

为 9.0、24.0 个月 ($\chi^2=4.164$, $P<0.05$) (图 3C)。因此, 辅助化疗可以有效延长神经浸润患者的 OS 时间。

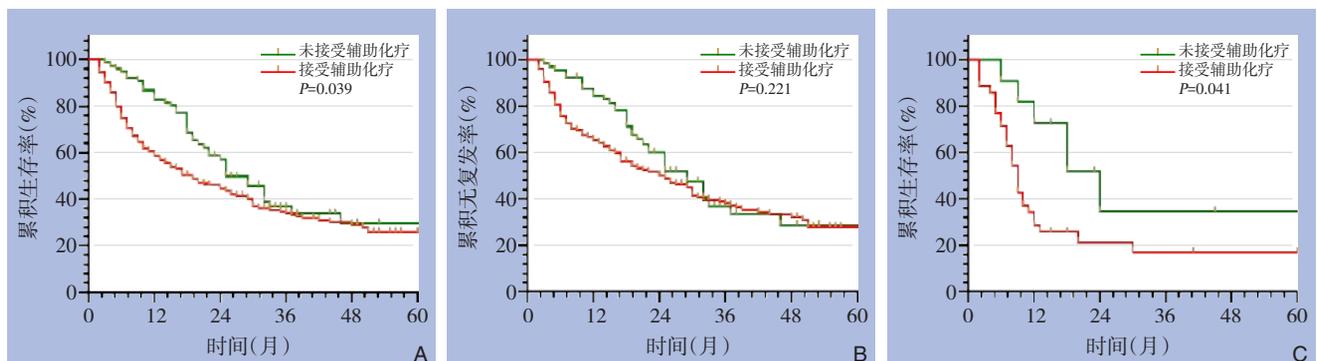


图3 行与未行术后辅助化疗ICC患者OS曲线 A: 全组患者; B: 无神经浸润患者; C: 神经浸润患者

Figure 3 OS curves of ICC patients with and without postoperative adjuvant chemotherapy A: Entire group of patients; B: Patients without perineural invasion; C: patients with perineural invasion

3 讨论

研究^[13]发现, 神经浸润是肿瘤发生的早期事件, 其能够对肿瘤免疫微环境重编程, 使 CD8⁺T 细胞和 Th1 细胞减少, Th2 细胞增加。最近的研究^[14-16]表明, 神经纤维与肿瘤免疫微环境中的淋巴细胞亚克隆 (CD20⁺B 细胞、CD4⁺、CD8⁺T 细胞、CD21⁺滤泡树突状细胞) 共定位, 这佐证了恶性肿瘤的神经免疫调节机制, 为合并神经浸润者具有不良预后提供了理论依据。目前, 神经浸润已被证实是胆囊癌^[17]、胰腺癌^[18]、肝癌^[19]及胃癌^[20]等消化道恶性肿瘤预后的独立危险因素。本研究中, 无神经浸润和神经浸润者中位 OS 时间分别为 25.0、10.0 个月 ($P<0.05$)。一项国际多中心研究^[10]亦显示, 无神经浸润者中位 OS 时间明显优于神经浸润者 (41.5 个月 vs. 26.4 个月, $P<0.05$)。本研究预后多因素分析显示, 神经浸润亦是 ICC 意向性根治术后独立危险因素之一, 这与既往研究报道一致^[10,21-22]。因此, 神经浸润是 ICC 患者预后不良的有效预测指标。

笔者进一步探讨了 ICC 发生神经浸润的相关因素, 结果显示, CA19-9 水平、肝内胆管结石、血管侵犯及 N 分期是影响 ICC 神经浸润发生的独立危险因素, 神经浸润者 TNM IIIB 期比例明显高于无神经浸润者 (54.3% vs. 29.6%), 这表明神经浸润与肿瘤 TNM 分期相关。预后分析亦显示, CA19-9 水平、肝内胆管结石及 N 分期等均是影响 ICC 术后预

后的独立危险因素, 这与既往文献^[22-24]报道一致。因此, 神经浸润可能是 ICC 患者疾病进展及不良预后的重要参考。

目前, 哪些患者可以从辅助化疗中获益仍存在争议, 多数学者认为具有术后高复发风险的患者需要接受辅助化疗^[6,25-27]。笔者团队基于一项国内多中心研究^[6]发现, 辅助化疗可以改善早期复发患者无病生存时间及 OS 时间 ($P<0.05$), 而非早期复发患者并未从辅助化疗中获益 ($P>0.05$), 这表明辅助化疗潜在获益人群的选择有助于个体化诊疗方案的制定。一项回顾性研究^[28]纳入了 148 例 T1N0M0 的 ICC 患者, 非化疗组及化疗组的中位 OS 时间分别为 34 个月、未获得 ($P=0.005$), 这表明较早病理分期的 ICC 患者亦可能从辅助化疗受益, 但仍需进一步大样本的数据验证。本研究显示, 辅助化疗可以延长 ICC 患者术后中位 OS 时间, 是患者预后的独立的保护性因素, 可以有效地改善患者的预后。因此, 辅助化疗是以根治性手术为主的综合治疗手段的有机补充, 但辅助化疗潜在获益人群选择仍存在一定困难。基于此, 越来越多的学者^[19,29-30]发现合并淋巴结转移、血管侵犯、病理切缘阳性者行辅助化疗可以提高患者 OS 时间, 这为 ICC 患者是否接受辅助化疗提供了个体化的参考。

基于上述研究, 为了进一步探讨神经浸润是否可作为辅助化疗选择的潜在指标, 本研究亚组分析显示, 神经浸润患者未接受辅助化疗的中

OS时间明显短于接受辅助化疗者(9.0个月 vs. 24.0个月, $P < 0.05$), 无神经浸润患者未接受辅助化疗的中位OS时间稍短于接受辅助化疗者(25.0个月 vs. 29.0个月, $P > 0.05$)。Zhang等^[31]亦发现, 有无神经浸润可作为ICC患者是否可以从辅助化疗获益的参考。因此, 神经浸润可作为辅助化疗潜在获益人群选择的参考指标。

本研究初步结果显示, CA19-9水平、肝内胆管结石、血管侵犯及N分期是影响ICC神经浸润发生的独立危险因素, 术后辅助化疗可以有效改善合并神经浸润的ICC患者的预后, 但仍存在以下不足: (1) 既往病理医生对ICC神经浸润的忽略观察可能造成研究偏倚; (2) 本研究为单中心回顾性研究, 接受辅助化疗者相对较少, 仍需多中心、大样本、前瞻性研究评估辅助化疗对于神经浸润患者预后的影响; (3) 辅助化疗方案及周期的差异可能是影响辅助化疗有效性的潜在因素; (4) 未评估神经浸润对于ICC患者术后无复发生存期的影响。

综上所述, CA19-9水平、肝内胆管结石、血管侵犯及N分期与ICC神经浸润的发生密切相关, 神经浸润是影响ICC意向性根治术后患者OS的独立危险因素, 术后辅助化疗可以有效改善合并神经浸润的ICC患者的预后。因此, 病理医师应重视神经浸润的观察, 提高报告的规范性, 为患者综合治疗决策制定提供更多参考依据。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李起、耿智敏设计了这项研究并进行了数据分析、图表绘制和写作; 李起、陈晨、刘恒超负责数据采集; 雷建军、张东、耿智敏负责文章审阅。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 104-114. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.013.
- [3] 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.
- [4] Machairas N, Lang H, Jayant K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: limitations for resectability, current surgical concepts and future perspectives[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(5): 740-746. doi:10.1016/j.ejso.2020.01.028.
- [5] Li Q, Chen C, Su JB, et al. Recurrence and prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients with different etiology after radical resection: a multi-institutional study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):329. doi:10.1186/s12885-022-09448-w.
- [6] Li Q, Zhang J, Chen C, et al. A nomogram model to predict early recurrence of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma for adjuvant chemotherapy guidance: a multi-institutional analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:896764. doi:10.3389/fonc.2022.896764.
- [7] 苏敬博, 张景玮, 陈晨, 等. 辅助化疗对肝内胆管癌根治性切除术后患者预后的影响[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(4):356-362. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20220110-00021.
- [8] Su JB, Zhang JW, Chen C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients underwent radical resection[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2022, 60(4):356-362. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20220110-00021.
- [9] 林宇轩, 夏勇, 沈锋. 肝内胆管癌的新辅助与辅助治疗[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2023, 29(7):552-556. doi:10.3760/cma.j.cn113884-20230417-00121.
- [10] Lin YX, Xia Y, Shen F. Neoadjuvant and adjuvant therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2023, 29(7): 552-556. doi: 10.3760/cma.j.cn113884-20230417-00121.
- [11] Meng XL, Lu JC, Zeng HY, et al. The clinical implications and molecular features of intrahepatic cholangiocarcinoma with perineural invasion[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(1):63-76. doi:10.1007/s12072-022-10445-1.
- [12] Wei T, Zhang XF, He J, et al. Prognostic impact of perineural invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma: multicentre study[J]. *Br J Surg*, 2022, 109(7):610-616. doi:10.1093/bjs/znac098.
- [13] Zou M, Sheng J, Ruan M, et al. Perineural invasion confers poorer clinical outcomes in patients with T1/T2 intrahepatic cholangiocarcinoma: a single center, retrospective cohort study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(6): 2500-2510. doi: 10.21037/jgo-23-950.
- [14] Liebig C, Ayala G, Wilks JA, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature[J]. *Cancer*, 2009, 115(15):3379-3391. doi: 10.1002/cncr.24396.
- [15] Yang MW, Tao LY, Jiang YS, et al. Perineural invasion reprograms the immune microenvironment through cholinergic signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1991-2003. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-2689.

- [14] Tan X, Sivakumar S, Bednarsch J, et al. Nerve fibers in the tumor microenvironment in neurotropic cancer-pancreatic cancer and cholangiocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(5): 899–908. doi: [10.1038/s41388-020-01578-4](https://doi.org/10.1038/s41388-020-01578-4).
- [15] Godinho-Silva C, Cardoso F, Veiga-Fernandes H. Neuro-immune cell units: a new paradigm in physiology[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37:19–46. doi:[10.1146/annurev-immunol-042718-041812](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041812).
- [16] Wu B, Shen W, Wang X, et al. Plasma lipid levels are associated with the CD8+ T-cell infiltration and prognosis of patients with pancreatic cancer[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(13):14138–14148. doi: [10.1002/cam4.6080](https://doi.org/10.1002/cam4.6080).
- [17] Li Q, Zhang J, Gao Q, et al. Preoperative fibrinogen albumin ratio is an effective biomarker for prognostic evaluation of gallbladder carcinoma after radical resection: a 10-year retrospective study at a single center[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 677–689. doi: [10.2147/JIR.S399586](https://doi.org/10.2147/JIR.S399586).
- [18] van Goor IWJM, Schouten TJ, Verburg DN, et al. Predicting long-term disease-free survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide cohort study[J]. *Ann Surg*, 2024, 279(1):132–137. doi:[10.1097/SLA.0000000000006004](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006004).
- [19] Wang X, Lan H, Shen T, et al. Perineural invasion: a potential reason of hepatocellular carcinoma bone metastasis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4):5839–5846.
- [20] Zhao B, Lv W, Mei D, et al. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(9): 544–551. doi:[10.1136/jclinpath-2019-206372](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206372).
- [21] Shirai K, Ebata T, Oda K, et al. Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2008, 32(11):2395–2402. doi:[10.1007/s00268-008-9726-2](https://doi.org/10.1007/s00268-008-9726-2).
- [22] Li Q, Chen C, Zhang J, et al. Prediction efficacy of prognostic nutritional index and albumin-bilirubin grade in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection: a multi-institutional analysis of 535 patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 769696. doi:[10.3389/fonc.2021.769696](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.769696).
- [23] 陈家璐, 于小鹏, 唐玥, 等. 术前血清学联合影像学检查预测肝内胆管癌根治性切除术后患者生存获益的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8): 1156–1166. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.004](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.004).
- Chen JL, Yu XP, Tang Y, et al. Combined preoperative serological and imaging examinations in predicting survival benefits of patients after radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8):1156–1166. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.004](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.004).
- [24] Li XH, Zhou EL, Zhao CY, et al. Adjuvant chemotherapy combined with immunotherapy in patients with cholangiocarcinoma after radical resection[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24):21742–21750. doi: [10.1002/cam4.6738](https://doi.org/10.1002/cam4.6738).
- [25] Endo Y, Moazzam Z, Alaimo L, et al. Predictive risk-score model to select patients with intrahepatic cholangiocarcinoma for adjuvant chemotherapy[J]. *HPB (Oxford)*, 2023, 25(2): 229–238. doi: [10.1016/j.hpb.2022.10.011](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.10.011).
- [26] Reames BN, Bagante F, Ejaz A, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10):901–909. doi:[10.1016/j.hpb.2017.06.008](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.06.008).
- [27] Edeline J, Bridgewater J, Campillo-Gimenez B, et al. Chemotherapy with or without selective internal radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: data from clinical trials[J]. *Hepatology*, 2024, 79(1): 96–106. doi: [10.1097/HEP.0000000000000544](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000544).
- [28] Li XH, Zhao CY, Zhou EL, et al. Efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1159. doi:[10.1186/s12885-022-10269-0](https://doi.org/10.1186/s12885-022-10269-0).
- [29] 于小鹏, 陈家璐, 唐玥, 等. 肝切除联合血管切除重建治疗肝内胆管癌并血管侵犯疗效与安全性的多中心回顾性研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8):1146–1155. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.003).
- Yu XP, Chen JL, Tang Y, et al. Analysis of the efficacy of hepatectomy combined with vascular resection and reconstruction in treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with vascular invasion: a multi-center retrospective analysis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8):1146–1155. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.003).
- [30] Miura JT, Johnston FM, Tsai S, et al. Chemotherapy for surgically resected intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11):3716–3723. doi:[10.1245/s10434-015-4501-8](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4501-8).
- [31] Zhang Z, Zhou Y, Hu K, et al. Perineural invasion as a prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection and a potential indication for postoperative chemotherapy: a retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):270. doi: [10.1186/s12885-020-06781-w](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06781-w).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:李起,陈晨,刘恒超,等.肝内胆管癌神经浸润发生的危险因素及辅助化疗疗效分析[J].*中国普通外科杂志*, 2024, 33(2): 193–201. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.005](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.005)

Cite this article as: Li Q, Chen C, Liu HC, et al. Analysis of risk factors for perineural invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma and the efficacy of adjuvant chemotherapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2):193–201. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.005](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.005)