

## · 临床论著 ·

基于倾向性评分匹配的腹腔镜与开腹手术  
治疗肝内胆管癌疗效的初步分析\*张 杰 蒋 斌 裴 斐<sup>①</sup> 张铃福 原春辉 凌晓锋\*\* 修典荣\*\*

(北京大学第三医院普通外科, 北京 100191)

**【摘要】 目的** 初步分析腹腔镜手术与开腹手术治疗肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的疗效。**方法** 回顾性分析我科 2010 年 9 月~2023 年 3 月 84 例 ICC 接受手术治疗的临床资料,腹腔镜组 45 例,开腹组 39 例,通过倾向性评分匹配,最终 34 对数据成功匹配,比较 2 组手术时间、术中出血量、清扫 $\geq 6$ 枚淋巴结比例、R0 切除率、并发症、术后住院时间、生存率及复发等。**结果** 腹腔镜组术中出血量明显少于开腹组(中位数: 250 ml vs. 750 ml,  $Z = -3.406, P = 0.001$ );腹腔镜组清扫 $\geq 6$ 枚淋巴结比例与开腹组比较差异无统计学意义(5.9% vs. 17.6%,  $\chi^2 = 1.275, P = 0.259$ );腹腔镜组与开腹组 R0 切除率差异无显著性[88.2% (30/34) vs. 82.4% (28/34),  $\chi^2 = 0.469, P = 0.493$ ]。腹腔镜组总并发症发生率 17.6% (6/34),显著低于开腹组 47.1% (16/34) ( $\chi^2 = 6.719, P = 0.010$ );2 组严重并发症率均为 2.9% ( $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ )。腹腔镜组术后住院时间明显缩短(中位数: 7 d vs. 10 d,  $Z = -3.021, P = 0.003$ )。腹腔镜组中位总生存期 60.6 月,明显长于开腹组 15.9 月(log-rank  $\chi^2 = 5.788, P = 0.016$ );腹腔镜组中位无复发生存期 26.4 月,明显长于开腹组 7.6 月(log-rank  $\chi^2 = 4.532, P = 0.033$ )。**结论** 腹腔镜肝切除术治疗 ICC 具有出血量少、并发症发生率低、术后住院时间短、生存期延长等优势,R0 切除率、充分淋巴结清扫率与开腹手术相当。

**【关键词】** 肝内胆管癌; 腹腔镜手术; 开腹手术

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2024)07-0465-08

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2024.07.001

**Effectiveness Analysis of Laparoscopic and Open Surgeries in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Propensity Score Matching Study** Zhang Jie\*, Jiang Bin\*, Pei Fei, et al. \* Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Ling Xiaofeng, E-mail: xiaofengling@bjmu.edu.cn; Xiu Dianrong, E-mail: xiudianrong@163.com

**【Abstract】 Objective** To preliminarily analyze the efficacy of laparoscopic surgery versus open surgery in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 84 patients with ICC who underwent surgical resection from September 2010 to March 2023, including 45 cases in the laparoscopic surgery group and 39 in the open surgery group. By using propensity score matching, 34 matched pairs were successfully identified. The study compared intraoperative blood loss, proportion of achieving  $\geq 6$  lymph nodes dissection, R0 resection rate, complication, postoperative hospital stay, survival, and recurrence between the two groups. **Results** In the laparoscopic group, intraoperative blood loss was significantly less than that in the open surgery group (median: 250 ml vs. 750 ml,  $Z = -3.406, P = 0.001$ ). The proportion of achieving  $\geq 6$  lymph node dissection in the former was lower than that in the latter, but the difference was not statistically significant (5.9% vs. 17.6%,  $\chi^2 = 1.275, P = 0.259$ ). There was no statistical difference in R0 resection rate between the laparoscopic group and the open surgery group [88.2% (30/34) vs. 82.4% (28/34),  $\chi^2 = 0.469, P = 0.493$ ]. The complication rate in the laparoscopic group was 17.6% (6/34),

\* 基金项目: 科技创新 2030 - “新一代人工智能”重大项目(2020AAA0105004); 北京大学第三医院临床队列建设项目(BYSYDL2023005)

\*\* 通讯作者, E-mail: xiaofengling@bjmu.edu.cn(凌晓锋); xiudianrong@163.com(修典荣)

① 病理科

significantly lower than 47.1% (16/34) in the open surgery group ( $\chi^2 = 6.719, P = 0.010$ ); however, the rate of severe complication was the same in both groups at 2.9% ( $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ ). Laparoscopic surgery significantly shortened the postoperative hospital stay (median: 7 d vs. 10 d,  $Z = -3.021, P = 0.003$ ). The median overall survival in the laparoscopic group was 60.6 months, significantly longer than 15.9 months in the open surgery group (log-rank  $\chi^2 = 5.788, P = 0.016$ ). The median recurrence-free survival was 26.4 months in the laparoscopic group, significantly longer than 7.6 months in the open surgery group (log-rank  $\chi^2 = 4.532, P = 0.033$ ). **Conclusions** Compared to open surgery, laparoscopic surgery for ICC offers advantages such as less blood loss, lower complication rate, shorter postoperative hospital stay and longer survival. It achieves comparable R0 resection rate and adequate lymph node dissection.

**【Key Words】** Intrahepatic cholangiocarcinoma; Laparoscopic surgery; Open surgery

胆管癌是一种起源于胆管上皮细胞且具有较高恶性程度的肿瘤,约占消化道恶性肿瘤 3%<sup>[1]</sup>。根据解剖位置可分为肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门胆管癌 (Klatskin 瘤) 和远端胆管癌,后两者合称肝外胆管癌。ICC 指肝内二级胆管至肝内最小胆管分支的衬覆上皮及其胆管周腺体发生的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>,占原发性肝癌的 10% ~ 15%<sup>[3]</sup>。尽管相对少见 (占有胆管癌 20% ~ 30%<sup>[4]</sup>),但在过去 40 年 ICC 发病率呈持续上升趋势<sup>[3]</sup>。ICC 是一种高度侵袭性的肿瘤,多数患者就诊时即晚期,预后很差,总体 5 年生存率仅 10%<sup>[5]</sup>。仅有 15% ~ 25% 患者存在根治性手术的机会<sup>[6-8]</sup>,即便如此,术后 5 年生存率为 25% ~ 40%<sup>[9]</sup>,且术后高达 71% 患者出现肿瘤复发<sup>[10]</sup>。随着腹腔镜技术在肝切除术中广泛开展,其减少术中出血量、缩短住院时间、减少住院费用、放大术区视野实现精细化操作等优势逐渐显现<sup>[11]</sup>。然而 ICC 较肝细胞癌的侵袭性及淋巴结转移率更高,目前腹腔镜应用于 ICC 根治术尚未推广,安全性及可行性存在争议。腹腔镜较开腹手术操作空间更加狭小,不仅加大淋巴结清扫的操作难度,还可能导致术后胆漏、腹腔感染等并发症率升高。本研究回顾性比较我院 2010 年 9 月 ~ 2023 年 3 月腹腔镜手术与开腹手术治疗 ICC 的疗效,旨在探讨腹腔镜手术治疗 ICC 的安全性和有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过我院医院信息系统 (Hospital Information System, HIS),检索 2010 年 9 月 ~ 2023 年 3 月在普

通外科住院行手术治疗 ICC 患者。纳入标准:①肝功能 Child-Pugh 分级 A 级或 B 级;②接受肝切除手术,符合《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识 (2022 版)》<sup>[12]</sup> 和《肝内胆管癌病理诊断专家共识 (2022 版)》<sup>[12]</sup> 诊断标准。排除标准:①ICC 复发再次手术;②术前接受新辅助治疗;③合并远处器官转移;④肝门胆管癌和远端胆管癌,以及其他病理类型的原发性肝癌,如肝细胞癌,混合型肝细胞 - 胆管细胞癌;⑤临床病理学资料不完整。共纳入 84 例,根据手术方式分为 2 组:腹腔镜手术组 45 例,开腹手术组 39 例,2 组一般资料的差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),存在选择偏倚、混杂变量,采用倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 法<sup>[13]</sup> 进行 1:1 匹配,容差为 0.2,匹配变量为年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、病毒性肝炎、肝功能分级 (Child-Pugh 分级)、术前美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级、肿瘤最大径、肿瘤数目、病理组织学类型、肿瘤分化程度、肿瘤切缘、微血管侵犯、神经侵犯、T 分期、N 分期、M 分期,最终 34 对数据成功匹配。68 例中男 31 例,女 37 例。中位年龄 65.0 岁。腹腔镜组与开腹组一般资料 PSM 前后比较见表 1。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 ①一般资料:年龄、性别、BMI、病毒性肝炎、肝功能分级、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、术前 ASA 分级、肿瘤最大径、肿瘤数目、病理组织学类型、肿瘤分化程度、肿瘤切缘、微血

表 1 PSM 前后 2 组一般资料比较[  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

变量	PSM 前				PSM 后			
	腹腔镜组 ( $n=45$ )	开腹组 ( $n=39$ )	$Z(\chi^2)$ 值	$P$ 值	腹腔镜组 ( $n=34$ )	开腹组 ( $n=34$ )	$Z(\chi^2)$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	65 (57,69)	64(55,72)	$Z=-0.197$	0.843	65.5(57.8,68.3)	64.5(55.0,72.3)	$Z=-0.258$	0.797
性别			$\chi^2=0.000$	0.988			$\chi^2=0.059$	0.808
女	23(51.1%)	20(51.3%)			18(52.9%)	19(55.9%)		
男	22(48.9%)	19(48.7%)			16(47.1%)	15(44.1%)		
BMI	24.6(21.3,26.7)	23.8(21.3,25.8)	$Z=-0.782$	0.434	24.0(21.1,26.2)	23.9(21.3,25.6)	$Z=-0.207$	0.836
病毒性肝炎	13(28.9%)	8(20.5%)	$\chi^2=0.782$	0.377	10(29.4%)	7(20.6%)	$\chi^2=0.706$	0.401
Child-Pugh 分级			$\chi^2=1.188$	0.276			$\chi^2=0.266$	0.606
A	44(97.8%)	35(89.7%)			33(97.1%)	31(91.2%)		
B	1(2.2%)	4(10.3%)			1(2.9%)	3(8.8%)		
AFP (ng/ml)	2.9(2.1,4.2)	2.7(1.7,3.8)	$Z=-1.025$	0.305	3.0(2.1,4.5)	2.4(1.7,3.4)	$Z=-1.273$	0.203
CEA (ng/ml)	2.6(1.5,7.0)	3.7(2.0,6.8)	$Z=-0.782$	0.434	2.6(1.7,10.8)	3.8(2.4,5.6)	$Z=-0.525$	0.600
CA125 (U/ml)	11.7(8.5,26.0)	18.5(11.9,41.5)	$Z=-2.602$	0.009	11.6(8.0,31.4)	17.7(11.5,40.8)	$Z=-1.782$	0.075
CA199 (U/ml)	31.4(10.6,124.0)	96.5(24.2,642.5)	$Z=-1.742$	0.081	36.2(11.9,163.2)	96.5(24.2,527.5)	$Z=-1.264$	0.206
ASA 分级			$\chi^2=0.045$	0.978			$\chi^2=0.000$	1.000
I	5(11.1%)	4(10.3%)			3(8.8%)	3(8.8%)		
II	37(82.2%)	32(82.1%)			28(82.4%)	28(82.4%)		
III	3(6.7%)	3(7.7%)			3(8.8%)	3(8.8%)		
肿瘤最大径 (cm)			$\chi^2=2.345$	0.126			$\chi^2=0.235$	0.628
<5	26(57.8%)	16(41.0%)			18(52.9%)	16(47.1%)		
≥5	19(42.2%)	23(59.0%)			16(47.1%)	18(52.9%)		
肿瘤数目			$\chi^2=1.311$	0.252			$\chi^2=0.620$	0.431
单发	34(75.6%)	25(64.1%)			25(73.5%)	22(64.7%)		
多发	11(24.4%)	14(35.9%)			9(26.5%)	12(35.3%)		
组织学类型			$\chi^2=9.613$	0.008			$\chi^2=2.681$	0.262
大胆管型	16(35.6%)	24(61.5%)			16(47.1%)	22(64.7%)		
小胆管型	21(46.7%)	6(15.4%)			10(29.4%)	5(14.7%)		
中间型	8(17.8%)	9(23.1%)			8(23.5%)	7(20.6%)		
肿瘤分化程度			$\chi^2=1.479$	0.477			$\chi^2=1.063$	0.588
高分化	1(2.2%)	3(7.7%)			1(2.9%)	3(8.8%)		
中分化	18(40.0%)	16(41.0%)			15(44.1%)	14(41.2%)		
低分化	26(57.8%)	20(51.3%)			18(52.9%)	17(50.0%)		
肿瘤切缘			$\chi^2=0.909$	0.635			$\chi^2=1.180$	0.554
R0	40(88.9%)	32(82.1%)			30(88.2%)	28(82.4%)		
R1	4(8.9%)	5(12.8%)			4(11.8%)	5(14.7%)		
R2	1(2.2%)	2(5.1%)			0	1(2.9%)		
微血管侵犯	20(44.4%)	20(51.3%)	$\chi^2=0.392$	0.531	15(44.1%)	16(47.1%)	$\chi^2=0.059$	0.808
神经侵犯	17(37.8%)	17(43.6%)	$\chi^2=0.293$	0.588	14(41.2%)	14(41.2%)	$\chi^2=0.000$	1.000
T 分期			$\chi^2=1.898$	0.755			$\chi^2=0.813$	0.937
T1a	15(33.3%)	8(20.5%)			10(29.4%)	8(23.5%)		
T1b	6(13.3%)	5(12.8%)			5(14.7%)	5(14.7%)		
T2	20(44.4%)	22(56.4%)			16(47.1%)	19(55.9%)		
T3	2(4.4%)	2(5.1%)			2(5.9%)	1(2.9%)		
T4	2(4.4%)	2(5.1%)			1(2.9%)	1(2.9%)		
N 分期			$\chi^2=5.765$	0.056			$\chi^2=4.192$	0.123
N0	13(28.9%)	4(10.3%)			11(32.4%)	4(11.8%)		
N1	7(15.6%)	12(30.8%)			7(20.6%)	9(26.5%)		
Nx	25(55.6%)	23(59.0%)			16(47.1%)	21(61.8%)		
M 分期			$\chi^2=3.172$	0.075			$\chi^2=0.000$	1.000
M0	44(97.8%)	33(84.6%)			33(97.1%)	32(94.1%)		
M1	1(2.2%)	6(15.4%)			1(2.9%)	2(5.9%)		
TNM 分期			$\chi^2=6.104$	0.296			$\chi^2=1.429$	0.921
Ia	15(33.3%)	8(20.5%)			10(29.4%)	8(23.5%)		
Ib	6(13.3%)	4(10.3%)			5(14.7%)	4(11.8%)		
II	13(28.9%)	13(33.3%)			9(26.5%)	12(35.3%)		
IIIa	2(4.4%)	1(2.6%)			2(5.9%)	1(2.9%)		
IIIb	8(17.8%)	7(17.9%)			7(20.6%)	7(20.6%)		
IV	1(2.2%)	6(15.4%)			1(2.9%)	2(5.9%)		

BMI:体重指数;AFP:甲胎蛋白;CEA:癌胚抗原;ASA:美国麻醉医师协会

管侵犯、神经侵犯、TNM 分期[采用美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第八版分级标准<sup>[14]</sup>];②术中、术后资料:手术方式(腹腔镜/开腹手术,具体操作见文献<sup>[15]</sup>)、手术时间、术中出血量、切肝范围、清扫 ≥ 6 枚淋巴结、并发症 (Clavien-Dindo 分级<sup>[16]</sup>)、术后住院时间、辅助化疗、辅助放疗、总生存期 (overall survival, OS)、无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS)。

病理组织学类型严格按照《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022 版)》<sup>[2]</sup> 重新进行大胆管型、小胆管型归类,部分病例混合大、小胆管多种组织学类型成分,定义为“中间型”。对于含有多种分化程度成分的癌灶,以恶性程度更高的成分作为判定分化程度的依据。将镜下切缘距离 1 mm 作为判断 R0/R1 切除的标准,即距离切缘 1 mm 以上无肿瘤为 R0 切除,否则为 R1 切除;姑息切除/肉眼可见肿瘤残余定义为 R2 切除。本研究已排除合并远处器官转移的患者,M1 定义为超出区域淋巴结外的远隔淋巴结转移(如腹腔 16 组淋巴结转移)。OS 定义为从手术日期至全因死亡日期,RFS 定义为从手术日期至肿瘤首次复发日期。

1.2.2 随访 随访截止日期 2023 年 10 月 28 日。术后 2 年内每 3~6 个月随访 1 次,2~5 年每 6~12 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容包括:①全身体格检查;②实验室检查:血常规、血生化、消化道肿瘤标志物(包含但不限于 AFP、CEA、CA125、CA199);③影像学检查:肺平扫 CT 检查,腹盆

腔增强 CT 或肝脏平扫/增强 MRI;若怀疑复发转移,酌情进行 PET-CT 检查,必要时进行穿刺病理活检。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 进行统计分析。偏态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Mann Whitney  $U$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。绘制 Kaplan-Meier OS、RFS 曲线,采用 log-rank  $\chi^2$  检验。双侧  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

2 结果

腹腔镜组术中出血量明显少于开腹组 ( $P = 0.001$ ),2 组手术时间差异无显著性 ( $P = 0.927$ )。腹腔镜组大块肝切除 (≥3 个肝段) 率与开腹组相同 (均为 79.4%,  $P = 1.000$ );腹腔镜组 52.9% (18/34) 患者进行淋巴结清扫,开腹组为 38.2% (13/34),差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.482, P = 0.223$ );腹腔镜组清扫 ≥6 枚淋巴结的比例为 5.9%,开腹组 17.6%,差异无显著性 ( $P = 0.259$ ),见表 2。

与开腹组比较,腹腔镜组总并发症发生率显著降低 [47.1% (16/34) vs. 17.6% (6/34),  $P = 0.010$ ]。发生 2 例严重并发症 (≥Ⅲ级),其中开腹组 1 例肝衰竭,腹腔镜组 1 例胆漏引起的严重腹腔感染。无患者发生围术期内死亡。腹腔镜组术后住院时间显著短于开腹手术组 ( $P = 0.003$ )。总体辅助化疗率 30.9% (21/68),辅助放疗率 2.9% (2/68),2 组间比较均未见显著统计学差异 ( $P = 0.793, P = 0.493$ ),见表 2。

表 2 PSM 后 2 组术中、术后情况比较 [ $n = 34, M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	手术时间 (min)	术中出血量 (ml)	清扫≥6 枚淋巴结	切肝范围			
				<3 个肝段	≥3 个肝段		
腹腔镜组	300 (239,434)	250 (100,725)	2 (5.9%)	7 (20.6%)	27 (79.4%)		
开腹组	326 (273,380)	750 (375,1500)	6 (17.6%)	7 (20.6%)	27 (79.4%)		
$Z(\chi^2)$ 值	$Z = -0.092$	$Z = -3.406$	$\chi^2 = 1.275$	$\chi^2 = 0.000$			
$P$ 值	0.927	0.001	0.259	1.000			
组别	并发症						
	下肢静脉血栓	胸腔积液	胆漏	乳糜漏	出血	肝衰竭	合计
腹腔镜组	0	2 (5.9%)	4 (11.8%)	0	0	0	6
开腹组	1 (2.9%)	1 (2.9%)	10 (29.4%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	16
$Z(\chi^2)$ 值							$\chi^2 = 6.719$
$P$ 值							0.010
组别	严重并发症 (≥Ⅲ级)	R0 切除率	术后住院时间 (d)	辅助化疗	辅助放疗		
腹腔镜组	1 (2.9%)	88.2% (30/34)	7 (7,10)	11 (32.4%)	0		
开腹组	1 (2.9%)	82.4% (28/34)	10 (9,13)	10 (29.4%)	2 (5.9%)		
$Z(\chi^2)$ 值	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 0.469$	$Z = -3.021$	$\chi^2 = 0.069$			
$P$ 值	1.000	0.493	0.003	0.793	0.493 *		

\* Fisher 精确检验

随访 64 例,随访率 94.1% (64/68),中位随访时间 13.1 月(0.5 ~ 80.9 月)。腹腔镜手术组中位 OS 明显优于开腹手术组(60.6 月 vs. 15.9 月, log-

rank  $\chi^2 = 5.788, P = 0.016$ );前者中位 RFS 为 26.4 月,明显优于后者 7.6 月(log-rank  $\chi^2 = 4.532, P = 0.033$ ),见图 1、2。

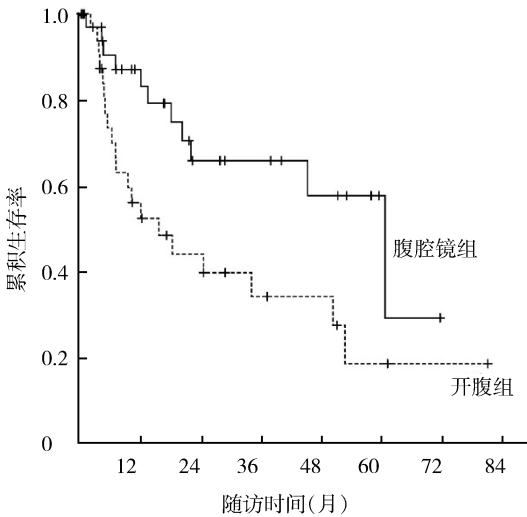


图 1 PSM 后 2 组 Kaplan-Meier 总生存曲线

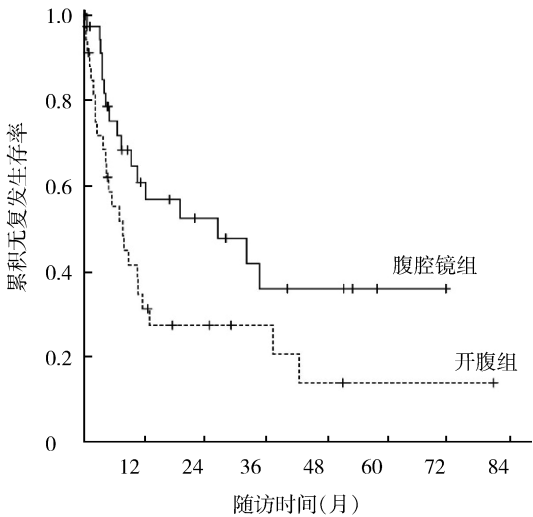


图 2 PSM 后 2 组 Kaplan-Meier 无复发生存曲线

3 讨论

ICC 发病率和死亡率逐年上升,美国国家癌症研究所的数据显示,ICC 发病率从 1995 年 0.49/100 000 增加到 2014 年 1.49/100 000<sup>[17]</sup>。我国 ICC 的年龄标准化发病率从 1993 ~ 1997 年每年 0.14/10 000 升高至 2008 ~ 2012 年每年 0.63/10 000,平均每年升高 11.1%<sup>[12]</sup>。ICC 发病隐匿,早期临床症状不明显,确诊时大多数已晚期,且恶性程度高,总体 5 年生存率为 9% 左右<sup>[18]</sup>。2010 ~ 2014 年全球 ICC 患者的死亡率从 1/100 000 上升至 2/100 000 ~ 3/100 000<sup>[19]</sup>。手术切除是唯一可能的治愈方式,仅 15% ~ 25% 患者有根治手术的机会<sup>[20]</sup>,目标是达到 R0 切除,同时保留足够的入肝血流及残余肝脏的功能<sup>[21]</sup>,但术后复发率仍超过 70%<sup>[10]</sup>。

腹腔镜肝切除术具有减少术中出血量、缩短住院时长等优势,该技术在肝细胞癌治疗中广泛开展,技术已十分成熟<sup>[22]</sup>。ICC 侵袭性更强,通常需要大范围的肝切除,时常涉及血管、胆管的重建及淋巴结清扫等手术操作,故手术难度高于前者,技术受到限制<sup>[23]</sup>。目前,国内对比腹腔镜与开腹手术治疗 ICC 的研究甚少,推广腹腔镜技术存在一定争议<sup>[24]</sup>。腹腔镜手术治疗 ICC 患者的短期疗效和长期预后尚无定论。

近十余年,ICC 的组织学类型诊断取得显著进展,2019 版 WHO 指南根据肿瘤的生长位置及黏蛋白分泌将 ICC 分类为大胆管型和小胆管型<sup>[25]</sup>,国内 2022 年病理指南引入这一概念<sup>[2]</sup>。由于 ICC 是一种高度异质性肿瘤,部分混合多种组织学类型成分,本文定义该亚型为“中间型”(大胆管 + 小胆管型)。目前,国内鲜有关于该病理亚型分类的报道,特别是对“中间型”病例尚未作出区分,本研究将既往本中心进行手术患者的病理标本进行重新归类,为临床医师深入了解 ICC 提供一定参考。日本的一项研究(大胆管型 42 例,小胆管型 52 例)报道前者 OS ( $P < 0.001$ ) 和 RFS ( $P < 0.001$ ) 均显著差于后者<sup>[26]</sup>,可见,ICC 病理组织学类型与预后明显相关。本研究 PSM 前,腹腔镜组以小胆管型 ICC 为主(46.7%),其次是大胆管型(35.6%)和中间型(17.8%);开腹组中大胆管型 ICC 为主(61.5%),其次是中间型(23.1%)和小胆管型(15.4%),2 组差异有显著性( $P = 0.008$ )。因此,本研究将组织学类型纳入 PSM 的因素,使术前一般资料基线匹配( $P = 0.262$ )。

腹腔镜手术时间略短于开腹手术,无显著差异(中位数: 300 min vs. 326 min,  $P = 0.927$ );腹腔镜组术中出血量却明显少于后者(中位数: 250 ml vs. 750 ml,  $P = 0.001$ ),体现腹腔镜技术在没有明显延



长手术时间的前提下,在减少术中出血量的方面具有显著优势。

ICC 的 R0 切除定义为完整切除可发现的所有肿瘤,且切缘经组织病理学检查证实为阴性<sup>[27,28]</sup>;合并切除肝外直接侵犯的组织或器官后的切缘也为阴性;肿瘤无大血管侵犯和肝外远处转移。这一定义主要是针对原发肿瘤的 R0 切除,对于肿瘤出现淋巴结转移并被完整切除且切缘也为阴性的情况,是否归于 R0 切除尚需进一步研究论证。本研究采用的定义是指原发肿瘤灶的切缘,腹腔镜组的肿瘤切缘情况与开腹组无明显差异( $P=0.554$ ),其中前者 R0 切除率更高(88.2% vs. 82.4%)。腹腔镜手术实现 $\geq 6$ 枚淋巴结清扫的比例低于开腹手术,但差异无统计学意义(5.9% vs. 17.6%,  $P=0.259$ )。Li 等<sup>[29]</sup>对腹腔镜和开腹肝切除术治疗 ICC 的 PSM 研究(6 项回顾性研究,1054 例)进行 meta 分析,结果表明 2 组 R0 切除率差异无显著性( $RR=1.06$ , 95%  $CI$ : 0.99 ~ 1.14,  $P=0.08$ )。腹腔镜下进行充分( $\geq 6$ 枚)淋巴结清扫的难点在于肝十二指肠韧带和肝动脉周围淋巴结清扫。Kim 等<sup>[30]</sup>回顾性研究分析美国国家癌症数据库中 1086 家医院共 8612 例 ICC,以每年进行微创肝切除术例数的中位数 6 例或更多的医院定义为大样本量的临床中心,含 59 家医院(前 5%),剩余 95% 医院为小样本量的临床中心,结果显示大样本量的临床中心实现充分淋巴结清扫的比率显著高于小样本量的临床中心(28.6% vs. 22.8%,  $P<0.001$ )。因此,ICC 手术优先选择在外科医生经验丰富且手术量大的肝胆中心进行。

本研究开腹组并发症发生率 47.1% (16/34),明显高于腹腔镜组 17.6% (6/34) ( $P=0.010$ ),2 组各出现 1 例严重并发症(2.9%),无明显统计学差异( $P=1.000$ )。Li 等<sup>[29]</sup>PSM 的系统评述与 meta 分析显示,腹腔镜组严重并发症发生率显著降低( $RR=0.57$ , 95%  $CI$ : 0.37 ~ 0.88,  $P=0.01$ )。造成这种差异的可能原因:①腹腔镜提供高清视野,有助于确认胆管和血管的走向,从而减少胆道和血管损伤以及术后胆汁渗漏和出血;②腹腔镜技术减少传统开腹手术对肝脏的搬动和局部压迫,有助于保护侧支血液和淋巴循环,减少难治性腹水、淋巴漏和肝衰竭的发生<sup>[31]</sup>;③腹腔镜手术腹壁切口小,疼痛程度低,有助于患者早期下地活动,继

而减少深静脉血栓形成、肺栓塞等<sup>[32]</sup>;④腹腔镜手术可以减少其他严重术后并发症的发生,如手术部位感染<sup>[33]</sup>。此外,本研究显示腹腔镜手术有助于显著缩短术后住院周期(中位数:7 d vs. 10 d,  $P=0.003$ ),显示出腹腔镜技术独特的微创优势,同时又具备安全性。

远期生存方面,腹腔镜手术组中位 OS 为 60.6 月,明显长于开腹手术组 15.9 月( $P=0.016$ ),前者中位 RFS 为 26.4 月,显著优于后者 7.6 月( $P=0.033$ ),见图 1、2。一项国际多中心 PSM 队列研究( $n=855$ )<sup>[34]</sup>显示,腹腔镜肝切除组较开腹组有更长的 OS( $P<0.001$ )及更高的无病生存率(disease-free survival, DFS,  $P<0.001$ ),前者 1、3、5 年生存率分别为 93%、74% 和 65%,后者分别为 83%、53% 和 39%;前者 1、3、5 年 DFS 分别 70%、37% 和 32%,后者分别为 48%、22% 和 19%。经过 PSM 后,腹腔镜手术 OS 仍具有显著优势( $P=0.043$ ),但 2 组 DFS 无明显差异( $P=0.22$ )。另外,Li 等<sup>[29]</sup>PSM 的系统评述与 meta 分析显示,腹腔镜组和开腹手术组 1、3、5 年 OS 和 DFS 方面均无统计学差异。不同研究的结果不同,原因可能在于各研究队列中患者的基本特征和术前的匹配变量不同,导致筛查标准不同,存在组间偏倚。

本研究局限性:①回顾性研究,样本量小( $n=68$ ),与 ICC 发病率较低、少数患者能够接受手术治疗有关。因腹腔镜组和开腹组的临床资料基线不一致,为保留更多的病例,本研究应用较粗略的 PSM 方法,参考既往文献,设置容差为 0.2<sup>[35]</sup>,样本量缩小至 68 例,获得 2 个具有可比性的队列,进行预后分析存在统计学检验效能降低的情况。事后检验显示,结局 1(死亡;腹腔镜组:11/34,开腹组:20/34)的 power 值为 71.5%,结局 2(复发;腹腔镜组:17/34,开腹组:25/34)的 power 值为 64.1%。虽不及 power 理想值 80%,但结合 Kaplan-Meier 曲线,已经呈现比较明显的腹腔镜组生存优于开腹组趋势。需要注意的是,PSM 后 2 个队列可能均发生变形,与临床真实病例分布的特征可能不完全相同,与临床真实环境中的患病群体是否具有相似的规律尚待后续研究证实,本研究为后续开展更深入的研究提供线索和思路。②纳入近期手术的 ICC 患者,随访时间稍短,未来需要多中心、大样本的前瞻性随机对照

研究,并建立长期随访机制,以获得更严谨、准确的数据进行验证。

腹腔镜肝切除术具有出血量少、并发症发生率低、术后住院时间短等优势,R0 切除率、充分淋巴结清扫率与开腹手术相当,且有较好的长期生存,可见腹腔镜手术治疗 ICC 具有良好的安全性和有效性。

## 参考文献

- 1 Ramai D, Ofosu A, Lai JK, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: A population-based retrospective study. *Am J Gastroenterol*,2019,114(9):1496–1501.
- 2 编写专家委员会肝胆管癌病理诊断专家共识版.肝胆管癌病理诊断专家共识(2022 版).中华病理学杂志,2022,51(9):819–827.
- 3 Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U. S.: Intrahepatic disease on the rise. *Oncologist*,2016,21(5):594–599.
- 4 Moeini A, Haber PK, Sia D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications. *JHEP Rep*,2021,3(2):100226.
- 5 Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*,2009,136(4):1134–1144.
- 6 Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer*,2016,122(5):758–765.
- 7 Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery*,2002,132(4):555–564.
- 8 Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J Surg Oncol*,2014,110(2):163–170.
- 9 Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*,2020,72(2):364–377.
- 10 Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection. *Ann Surg Oncol*,2016,23(1):235–243.
- 11 Hoffmann K, Hinz U, Stravodimos C, et al. Risk assessment for liver resection. *Surgery*,2018,164(5):998–1005.
- 12 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组.原发性肝癌诊疗指南之肝胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版).中华消化外科杂志,2022,21(10):1269–1301.
- 13 Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, et al. Statistical primer:

propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg*,2018,53(6):1112–1117.

- 14 Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, et al. The evaluation of the eighth edition of the AJCC/UICC staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: a proposal of a modified new staging system. *J Gastrointest Surg*,2020,24(4):786–795.
- 15 Wang J, Ma D, Du G, et al. Laparoscopic vs. open anatomical hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study. *Front Surg*,2022,9:1003948.
- 16 Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*,2009,250(2):187–196.
- 17 Antwi SO, Mousa OY, Patel T. Racial, ethnic, and age disparities in incidence and survival of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States;1995–2014. *Ann Hepatol*,2018,17(4):604–614.
- 18 Yao KJ, Jabbour S, Parekh N, et al. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: an analysis of the National Center for Health Statistics Database. *BMC Gastroenterol*,2016,16(1):117.
- 19 Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*,2019,71(1):104–114.
- 20 Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg*,2018,105(7):848–856.
- 21 Cillo U, Fondevila C, Donadon M, et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int*,2019,39 Suppl 1 (Suppl Suppl 1):143–155.
- 22 Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Kostakis ID, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Updates Surg*,2017,69(3):291–311.
- 23 Liu F, Li Q, Wei Y, et al. Laparoscopic versus open liver resection for difficult lesions: A meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*,2018,28(12):1428–1436.
- 24 Wei F, Lu C, Cai L, et al. Can laparoscopic liver resection provide a favorable option for patients with large or multiple intrahepatic cholangiocarcinomas? *Surg Endosc*,2017,31(9):3646–3655.
- 25 Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*,2020,76(2):182–188.
- 26 Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, et al. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol*,2016,40(8):1021–1030.
- 27 Sonbare DJ. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 Study Group. *Ann Surg*,2014,259(2):e36.
- 28 Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*,2015,22(12):4020–4028.

29 Li HJ, Wang Q, Yang ZL, et al. Laparoscopic versus open hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity score-matched studies. *Eur J Surg Oncol*,2023,49(4):700 – 708.

30 Kim BJ, Newhook TE, Tzeng CD, et al. Lymphadenectomy and margin-negative resection for biliary tract cancer surgery in the United States – Differential technical performance by approach. *J Surg Oncol*,2022,126(4):658 – 666.

31 Belli A, Cioffi L, Russo G, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension: the role of laparoscopy. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2015,4(6):417 – 421.

32 Fuks D, Cauchy F, Ftériche S, et al. Laparoscopy decreases pulmonary complications in patients undergoing major liver resection: A propensity score analysis. *Ann Surg*,2016,263(2):353 – 361.

33 Shirai D, Shinkawa H, Kabata D, et al. Laparoscopic liver resection reduces postoperative infection in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis. *Surg Endosc*,2022,36(12):9194 – 9203.

34 Brustia R, Laurent A, Goumard C, et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of an international multicenter cohort study with propensity score matching. *Surgery*,2022,171(5):1290 – 1302.

35 Shen Z, Tao L, Cai J, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity

score-matched study. *World J Surg Oncol*,2023,21(1):126.  
(收稿日期:2024 – 03 – 19)  
(修回日期:2024 – 05 – 15)  
(责任编辑:李贺琼)

编者按:

本文报道一所大型三甲医院 13 年来 84 例肝内胆管癌 (ICC), 基于倾向性评分匹配 (PSM) 的腹腔镜与开腹手术治疗 ICC 疗效的初步分析。ICC 患病率低, 较肝细胞癌的侵袭性及淋巴结转移率高, 手术机会少, 15% ~ 25% 患者有根治手术的机会, 术后复发率仍超过 70%。目前, 腹腔镜应用于 ICC 根治术报道不多, 安全性及可行性存在争议。本文的亮点是引入“病理组织学类型”最新概念, 严格按照《肝内胆管癌病理诊断专家共识 (2022 版)》重新进行大胆管型、小胆管型归类。将组织学类型纳入 PSM 的因素, 使术前一般资料基线匹配。按照文献报道, 为保留更多的病例, 提高事后检验的 power 值, 选择了设置容差值较大的方案, 设定为 0.2。虽然仅 34 对匹配, 但资料宝贵, 结果对今后 ICC 的腹腔镜手术开展有一定的指导意义, 为后续开展更深入的研究提供线索和思路, 特刊登此文。