

术后经导管动脉灌注与全身辅助治疗对肝门部胆管癌R1切除患者预后的影响



耿 钦, 钱春行, 李国旺, 康 强, 柯 阳, 李 婧, 杨 晨, 李越华

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科二病区 (昆明 650101)

【摘要】目的 探索术后经导管动脉灌注 (TAI) 与全身辅助治疗对肝门部胆管癌 (HCCA) R1 切除患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 7 月至 2023 年 12 月在昆明医科大学第二附属医院行 R1 手术切除治疗的 HCCA 患者临床资料。根据术后辅助治疗方式将其分为单纯手术组、以 TAI 为主的辅助治疗组、全身辅助治疗组。通过 Kaplan-Meier 法绘制总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 曲线, Log-rank 检验比较组间差异, Cox 比例风险模型分析影响 OS 和 PFS 的独立预后因素。**结果** 共纳入 74 例 HCCA R1 切除患者, 单纯手术组 32 例、以 TAI 为主的辅助治疗组 21 例、全身辅助治疗组 21 例, 中位 OS 分别为 11.0[95%CI (7.3, 37.9)] 个月、34.0[95%CI (30.8, 63.5)] 个月、33.0[95%CI (30.1, 62.8)] 个月; 单纯手术组患者中位 OS 低于以 TAI 为主的辅助治疗组及全身辅助治疗组 ($P < 0.05$); 多因素 Cox 回归分析发现与单纯手术组相比, 以 TAI 为主的辅助治疗 [HR=0.406, 95%CI (0.190, 0.868), $P=0.021$] 和全身辅助治疗 [HR=0.414, 95%CI (0.197, 0.873), $P=0.020$] 是 OS 的独立保护因素。单纯手术组、以 TAI 为主的辅助治疗组和全身辅助治疗组中位 PFS 分别为 8.0[95%CI (6.9, 26.6)] 个月、14.0[95%CI (9.5, 29.9)] 个月、28.0[95%CI (21.2, 38.5)] 个月; 单纯手术组中位 PFS 低于全身辅助治疗组 ($P < 0.05$); 多因素 Cox 回归分析发现与单纯手术组相比, 全身辅助治疗 [HR=0.446, 95%CI (0.226, 0.879), $P=0.020$] 是 PFS 的独立保护因素。**结论** 与未辅助治疗相比, HCCA R1 切除患者术后全身辅助治疗显著延长 OS 和 PFS, TAI 显著延长 OS 但未显著延长 PFS。

【关键词】 肝门部胆管癌; R1 切除; 术后辅助治疗; 经导管动脉灌注术; 总生存期; 无进展生存期

【中图分类号】 R735.8 **【文献标识码】** A

The impact of postoperative transcatheter arterial infusion and systemic adjuvant therapy on prognosis in patients with R1 resection for hilar cholangiocarcinoma

GENG Qin, QIAN Chunxing, LI Guowang, KANG Qiang, KE Yang, LI Jing, YANG Chen, LI Yuehua

Second Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: LI Yuehua, Email: liyuehua1971@sina.com

【Abstract】Objective Exploring the impact of postoperative transarterial infusion (TAI) and systemic adjuvant therapy on the prognosis of patients with hilar cholangiocarcinoma (HCCA)

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510082

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (82460461); 云南省科技厅科技计划项目 (202401AW070003); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2025J325); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目 (202205AC160063)

通信作者: 李越华, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: liyuehua1971@sina.com

who have undergone R1 resection. **Methods** Retrospectively analyze the clinical data of HCCA patients who underwent R1 surgical resection at The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from July 2015 to December 2023. According to postoperative adjuvant treatment methods, they were divided into the surgery-only group, the TAI-based adjuvant therapy group, and the systemic adjuvant therapy group. Kaplan-Meier method was used to plot overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) curves, the Log-rank test was used to compare intergroup differences, and the Cox proportional hazards model was used to analyze independent prognostic factors affecting OS and PFS. **Results** A total of 74 HCCA patients with R1 resection were included, 32 in the surgery-only group, 21 in the TAI-based adjuvant therapy group, and 21 in the systemic adjuvant therapy group. The median OS was 11.0 months [95%CI (7.3, 37.9)], 34.0 months [95%CI (30.8, 63.5)], and 33.0 months [95%CI (30.1, 62.8)], respectively. The median OS in the surgery-only group was significantly lower than that in the TAI-based adjuvant therapy group and the systemic adjuvant therapy group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis revealed that, compared with the surgery-only group, TAI-based adjuvant therapy [HR=0.406, 95%CI (0.190, 0.868), $P=0.021$] and systemic adjuvant therapy [HR=0.414, 95%CI (0.197, 0.873), $P=0.020$] were independent protective factors for OS. The median PFS for the surgery-only group, TAI-based adjuvant therapy group, and systemic adjuvant therapy group was 8.0 months [95%CI (6.9, 26.6)], 14.0 months [95%CI (9.5, 29.9)], and 28.0 months [95%CI (21.2, 38.5)], respectively. The median PFS in the surgery-only group was significantly lower than that in the systemic adjuvant therapy group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis indicated that, compared with the surgery-only group, systemic adjuvant therapy [HR=0.446, 95%CI (0.226, 0.879), $P=0.020$] was an independent protective factor for PFS. **Conclusion** Among patients with R1 resection of HCCA, postoperative systemic adjuvant therapy significantly prolonged both OS and PFS compared with no adjuvant therapy, while TAI significantly prolonged OS but not PFS.

【Keywords】 Hilar cholangiocarcinoma; R1 resection; Postoperative adjuvant therapy; Transcatheter arterial infusion; Overall survival; Progression-free survival

肝门部胆管癌 (hilar cholangiocarcinoma, HCCA) 也被称为 Klatskin 瘤, 起源于胆管上皮细胞, 发生于肝门部胆管汇合区及左、右肝管起始部, 是最常见的肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC) 类型, 约占胆管癌总数的 50%~60%^[1-3]。根治性切除术是延长 HCCA 患者生存期的主要方法^[4]。但由于 HCCA 特殊的解剖位置及多极化浸润转移的生物特性, 多数患者确诊时已处于疾病晚期, 导致根治性切除率不足 40%, 且术后复发率高达 60%~75%, 严重影响患者预后^[5]。研究证实, HCCA R1 切除患者术后辅助放疗可显著改善其生存预后, 对于不可切除 HCCA, 经导管动脉灌注治疗亦能延长患者生存期^[6-7]。在肝内胆管癌和肝细胞癌中, 术后经导管动脉灌注 (transcatheter arterial infusion, TAI) 治疗可显著改善患者总生存期 (overall survival, OS)^[8-9]。然而, HCCA R1 切除术后行 TAI 辅助治疗对患者 OS 的影响尚未见报道, 针对此类患

者的最佳辅助治疗方案缺乏高级别证据。本研究回顾性分析 HCCA R1 切除患者的临床资料, 比较单纯手术、术后以 TAI 为主的辅助治疗、术后全身辅助治疗三种策略的临床疗效, 旨在为 HCCA R1 切除患者的个体化治疗决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2015 年 7 月至 2023 年 12 月在昆明医科大学第二附属医院行手术切除治疗的 HCCA 患者为研究对象, 回顾性分析患者临床资料。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②术后组织病理学检查提示胆管切缘阳性 (R1 切除); ③术前肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B 级; ④无二次手术。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤; ②术前接受新辅助治疗; ③临床资料或随访信息缺失。本研究已通过昆明医科大学第二附属医院伦理委员会审批 (批号: 审-J-科-2025-119)

根据患者术后是否辅助治疗及辅助治疗的种类分为 3 组：单纯手术治疗组、以 TAI 为主的辅助治疗组和全身辅助治疗组。

1.2 治疗方法

TAI 用药方案及频率：化疗药物方案包括吉西他滨 + 奥沙利铂、奥沙利铂 + 氟尿嘧啶、吉西他滨 + 氟尿嘧啶，具体治疗方案由临床医师进行个体化制定并根据患者情况进行调整，每 4 周治疗一次。对于手术治疗患者，若未复发或转移，至少进行三次 TAI；若发生复发或转移，则停止 TAI。

全身辅助治疗：患者接受全身辅助治疗方案见表 1，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方案化疗。

1.3 资料收集

通过电子病历系统收集患者临床资料，包括性别、年龄、术前是否胆道引流、术前肝功能分级、肿瘤标志物 CA199 水平、肿瘤最大径、Bismuth-Corlette 分型^[10]、TNM 分期、Ki-67 指数、神经浸润情况、淋巴结转移情况、是否合并脉管癌栓。

1.4 随访与结局指标

以门诊、电话及电子病历系统进行常规随访，记录患者复发及生存情况。随访时间：术后半年内每 2~3 个月随访一次，半年以上 3~4 个月随访一次，2 年以上每 6 个月随访一次，随访截止时间为 2025 年 2 月。复查内容包括：病史采集、体格检查、肝功能、肿瘤标志物以及腹部超声、CT、MRI 至少一项影像学检查。结局指标：OS 定义为从手术日期到死亡日期或随访截止时间；无进展生存期（progression-free survival, PFS）定义为从手术日期到肿瘤进展日期、死亡日期或随访截止时间。发现疾病进展，将根据患者具体病情再次手术、化疗、靶向或免疫治疗。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析；不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验；计数资料采用例数和百分比 ($n, \%$) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率并绘制生存曲线，Log-rank 检验比较组间差异。单因素 Cox 回归分析初步筛选生存状况的影响因素，将 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Cox 比例风险模型最终筛选。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 74 例研究对象，单纯手术组 32 例、以 TAI 为主的辅助治疗组 21 例、全身辅助治疗组 21 例。平均年龄 (61.3 ± 9.1) 岁，中位随访时间为 17.5 (10, 34) 个月。三组患者在年龄、性别、术前肝功能分级等一般资料上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.2 治疗情况

以 TAI 为主的辅助治疗组：4 例患者行 GEMOX 方案治疗共完成 9 个周期，11 例患者行奥沙利铂 + 氟尿嘧啶方案治疗共完成 29 个周期，6 例患者行吉西他滨 + 氟尿嘧啶方案治疗共完成 17 个周期。相关不良反应主要有发热 (4/21)、腹痛 (4/21)、恶心呕吐 (3/21) 及化疗药物引起的血液学毒性反应 (1/21)，均为 1~2 级，经对症治疗后均好转。未发生胃穿孔、消化道大出血、致命性血栓等严重并发症。

全身辅助治疗组：6 例患者行 GEMOX 方案

表1 全身辅助治疗方案

Table 1. Systemic adjuvant therapy regimens

方案名称	药物组合与剂量	给药时间与周期
GP	吉西他滨 1 000 mg/m ² +顺铂 25 mg/m ²	第1、8天给药，每3周为1个周期
GEMOX	吉西他滨 1 000 mg/m ² +奥沙利铂 100 mg/m ²	吉西他滨：第1、8天给药；奥沙利铂：第1天给药，每3周为1个周期
替吉奥	替吉奥 40~60 mg，每日两次	第1~14天口服，每3周为1个周期
GS	吉西他滨 1 000 mg/m ² +替吉奥 40~60 mg	吉西他滨：第1、8天给药；替吉奥：第1~14天给药，每3周为1个周期
SOX	替吉奥 40~60 mg+奥沙利铂 130 mg/m ²	替吉奥：第1~14天给药；奥沙利铂：第1天给药，每3周为1个周期
XELOX	卡培他滨 1 000 mg/m ² (每日两次)+奥沙利铂 130 mg/m ²	卡培他滨：第1~14天给药；奥沙利铂：第1天给药，每3周为1个周期
GX	吉西他滨 1 000 mg/m ² +卡培他滨 1 500 mg/m ² (每日两次)	吉西他滨：第1、8天给药；卡培他滨：第1~14天给药，每3周为1个周期

表2 三组患者一般特征比较 (n, %)

Table 2. Comparison of general characteristics among three groups of patients (n, %)

特征	单纯手术组 (n=32)	以TAI为主的辅助治疗组 (n=21)	全身辅助治疗组 (n=21)	F/H/ χ^2 值	P值
性别				5.225	0.073
男	18 (56.3)	18 (85.7)	15 (71.4)		
女	14 (43.8)	3 (14.3)	6 (28.6)		
年龄 (岁)*	63.4 ± 9.4	58.5 ± 9.3	61.0 ± 7.8	1.928	0.153
术前肝功能分级				1.738	0.528
A级	14 (43.8)	13 (61.9)	10 (47.6)		
B级	18 (56.3)	8 (38.1)	11 (52.4)		
术前胆道引流	27 (84.4)	16 (76.2)	15 (71.4)	1.443	0.456
CA199 (KU/L)				0.419	0.818
<35	3 (9.4)	3 (14.3)	3 (14.3)		
≥35	29 (90.6)	18 (85.7)	18 (85.7)		
肿瘤最大径 (cm) #	2.7 (2.0, 3.5)	2.2 (1.6, 3.2)	3.0 (2.0, 4.1)	3.219	0.200
Ki-67指数				-	0.083 [§]
≥20%	28 (87.5)	21 (100.0)	19 (90.5)		
<20%	4 (12.5)	0 (0.0)	2 (9.5)		
神经侵犯	26 (81.3)	21 (100.0)	17 (81.0)	5.139	0.086
脉管癌栓	2 (6.3)	3 (14.3)	3 (14.3)	1.439	0.460
淋巴结转移	17 (53.1)	9 (42.9)	7 (33.3)	2.082	0.353
Bismuth-Corlette分型				-	0.741 [§]
I型	5 (15.6)	2 (9.5)	0 (0.0)		
II型	5 (15.6)	4 (19.0)	4 (19.0)		
III-A型	6 (18.8)	3 (14.3)	6 (28.6)		
III-B型	5 (15.6)	5 (23.8)	5 (23.8)		
IV型	11 (34.4)	7 (33.3)	6 (28.6)		
T分期				-	0.532 [§]
T1	7 (21.9)	7 (33.3)	4 (19.0)		
T2	16 (50.0)	9 (42.9)	14 (66.7)		
T3	8 (25.0)	3 (14.3)	3 (14.3)		
T4	1 (3.1)	2 (9.5)	0 (0.0)		
N分期				-	0.617 [§]
N0	16 (50.0)	13 (61.9)	14 (66.7)		
N1	14 (43.8)	8 (38.1)	7 (33.3)		
N2	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)		
M分期				-	1.000 [§]
M0	30 (93.8)	20 (95.2)	19 (90.5)		
M1	2 (6.3)	1 (4.8)	2 (9.5)		

注: *符合正态分布的计量资料以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; #不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示; [§]组间比较采用Fisher确切概率法。

治疗共完成 71 个周期, 4 例患者行口服替吉奥治疗共完成 66 个周期, 3 例患者行 GP 方案治疗共完成 18 个周期, 3 例患者行 GX 方案治疗共完成 36 个周期, 2 例患者行 GS 方案治疗共完成 10 个周期, 2 例患者行 SOX 方案治疗共完成 8 个周期, 1 例患者行 XELOX 方案治疗共完成 3 个周期。相关不良反应主要有皮肤色素沉着 (3/21)、恶心呕吐 (5/21) 及化疗药物引起的血液学毒性反应 (16/21), 均为 1~2 级, 经对症治疗后均好转。

2 例患者发生 3 级疲劳, 无 4 级不良反应发生。

2.3 不同辅助治疗对 OS 影响

单纯手术组、以 TAI 为主的辅助治疗组和全身辅助治疗组中位 OS 分别为 11.0[95%CI (7.3, 37.9)] 个月、34.0[95%CI (30.8, 63.5)] 个月、33.0[95%CI (30.1, 62.8)] 个月。Log-rank 检验结果显示, 以 TAI 为主的辅助治疗组和全身辅助治疗组中位 OS 显著高于单纯手术组 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.4 不同辅助治疗对PFS影响

单纯手术组、以 TAI 为主的辅助治疗组和全身辅助治疗组中位 PFS 分别为 8.0[95%CI (6.9, 26.6)] 个月、14.0[95%CI (9.5, 29.9)] 个月、28.0[95%CI (21.2, 38.5)] 个月。Log-rank 检验结果显示, 单纯手术组中位 PFS 显著低于全身辅助治疗组 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.5 OS的影响因素分析

单因素 Cox 回归分析显示年龄、脉管癌栓、M 分期、术后辅助治疗与 OS 相关, 将其纳入多因素 Cox 回归模型, 结果显示, 与单纯手术组相比, 以 TAI 为主的辅助治疗 [HR=0.406, 95%CI (0.190, 0.868)], $P=0.021$ 和全身辅助治疗 [HR=0.414,

95%CI (0.197, 0.873)], $P=0.020$] 有利于降低总体死亡风险; 而脉管癌栓 [HR=3.43, 95%CI (1.003, 11.732)], $P=0.049$]、M1 分期 [HR= 1.179, 95%CI (1.064, 1.499)], $P=0.001$] 是 OS 的独立危险因素, 见表 3。

2.6 PFS的影响因素分析

单因素 Cox 回归分析结果显示, 术前肝功能分级、脉管癌栓、T 分期、术后辅助治疗方案与 PFS 相关, 将其纳入多因素 Cox 回归模型, 结果显示, 与单纯手术组相比, 术后接受全身辅助治疗 [HR=0.446, 95%CI (0.226, 0.879)], $P=0.020$] 有利于降低肿瘤进展风险, 见表 3。

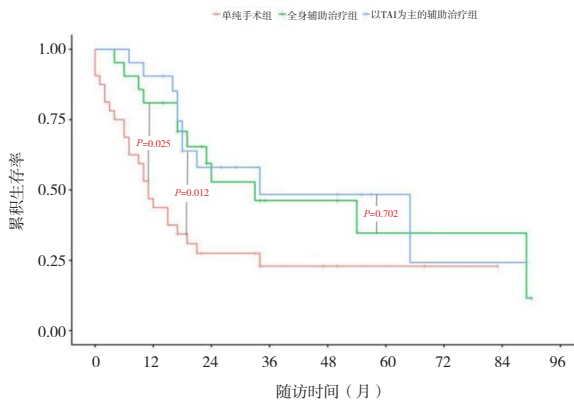


图1 OS生存曲线

Figure 1. Overall survival curves

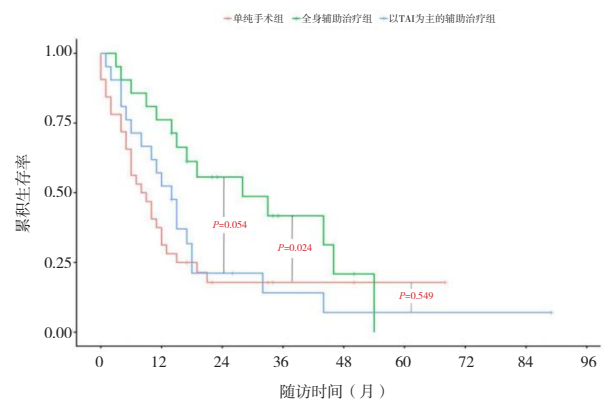


图2 PFS生存曲线

Figure 2. Progression-free survival curves

表3 影响OS和PFS的单因素和多因素分析[HR (95%CI)]

Table 3. Univariate and multivariate analysis of factors affecting OS and PFS [HR (95%CI)]

因素	OS		PFS	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
男性	0.851 (0.464, 1.560)	-	1.192 (0.675, 2.105)	-
年龄	1.027 (0.994, 1.061)	-	1.004 (0.974, 1.035)	-
术前肝功能分级B级	0.882 (0.588, 1.323)	-	1.555 (0.918, 2.634) [⊗]	0.754 (0.429, 1.324)
术前行胆道引流	0.741 (0.375, 1.446)	-	0.850 (0.456, 1.587)	-
CA199≥35 KU/L	1.267 (0.565, 2.838)	-	1.388 (0.656, 2.936)	-
肿瘤最大径 (cm)	0.973 (0.761, 1.237)	-	0.987 (0.805, 1.210)	-
Ki-67≥20%	1.917 (0.821, 5.594)	-	1.494 (0.639, 3.492)	-
神经侵犯	0.668 (0.263, 1.695)	-	0.634 (0.674, 3.689)	-
淋巴结转移	0.786 (0.442, 1.397)	-	0.893 (0.532, 1.500)	-
脉管癌栓	2.758 (0.850, 8.946) [⊗]	3.430 (1.003, 11.732) [*]	2.392 (0.854, 6.701) [⊗]	0.436 (0.143, 1.327)
Bismuth-Corlette分型				
I型	Ref.	-	Ref.	-
II型	0.338 (0.108, 1.057)	-	1.629 (0.636, 4.169)	-
III-A型	0.666 (0.245, 1.813)	-	1.052 (0.477, 2.320)	-
III-B型	0.459 (0.164, 1.286)	-	1.380 (0.656, 2.904)	-

续表3

因素	OS		PFS	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
IV型	0.491 (0.186, 1.297)	-	1.102 (0.534, 2.278)	-
T分期				
T1	Ref.	-	Ref.	-
T2	1.912 (0.246, 14.867)	-	0.321 (0.089, 1.158) [⊗]	1.564 (0.795, 3.076)
T3	1.791 (0.241, 14.309)	-	0.397 (0.119, 1.328)	-
T4	2.755 (0.352, 24.595)	-	0.370 (0.100, 1.372)	-
N分期				
N0	Ref.	-	Ref.	-
N1	1.217 (0.676, 2.191)	-	0.477 (0.112, 2.033)	-
N2	0.623 (0.084, 4.603)	-	0.478 (0.110, 2.078)	-
M分期				
M0	Ref.	-	Ref.	-
M1	2.727 (1.069, 6.960) [⊗]	1.179 (1.064, 1.499) [*]	0.634 (0.248, 1.618)	-
治疗方案				
单纯手术组	Ref.	-	Ref.	-
以TAI为主的辅助治疗组	0.969 (0.180, 0.798) [⊗]	0.406 (0.190, 0.868) [*]	0.843 (0.461, 1.540) [⊗]	0.825 (0.442, 1.542)
全身辅助治疗组	0.789 (0.225, 0.916) [⊗]	0.414 (0.197, 0.873) [*]	0.465 (0.241, 0.895) [⊗]	0.446 (0.226, 0.879) [*]

注: [⊗] $P < 0.1$; ^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

HCCA 恶性程度高, 预后差, 根治性手术切除被认为是 HCCA 的最佳治疗方法^[11]。然而, 由于 HCCA 独特的解剖位置及多极化浸润转移的生物特性, 导致 HCCA R0 切除率不高, 而 R1 切除患者复发率高, 预后差^[12]。影响 HCCA 手术后复发的主要因素包括切缘状态和淋巴结转移^[13]。对于术后存在阳性切缘 (R1/R2) 或淋巴结阳性的高复发风险患者, 术后辅助放疗可降低患者复发率并改善 OS^[14-15]。此外, 对于不可切除 HCCA 患者, 采用 TAI 治疗也可改善患者生存状况^[7, 16]。在肝内胆管癌和肝细胞癌治疗领域, 术后 TAI 已被证实能显著改善患者 OS^[8-9]。然而, 针对接受 R1 切除的 HCCA 患者, 术后 TAI 对其 OS 的影响及最优治疗方案尚未有相关研究报道。

关于 HCCA 术后辅助治疗的临床疗效, 目前循证医学证据尚未统一, 研究结论仍存争议。部分研究表明, 术后辅助化疗可显著改善患者预后^[17]; 但另有研究认为辅助化疗并未对患者预后产生显著影响^[18]。Neoptolemos 等^[19]开展的多中心研究发现, 与单纯手术相比, 术后辅助化疗患者未获得明显生存获益。Pitt 等^[20]研究显示 ECC 术后放疗与不放疗患者中位生存期均为 20 个月,

无显著差异, 而 Kim 等^[21]研究则提示术后辅助放疗可能使患者获益。有 Meta 分析指出, 术后辅助化疗有助于延长 HCCA 患者无复发生存期 (relapse free survival, RFS), 但未能延长 OS^[22-23]。2017 年以来, 多项针对可切除胆道肿瘤患者术后辅助治疗疗效的随机 III 期临床试验结果陆续公布。其中, 日本 BCAT 试验聚焦 ECC 患者, 将其随机分配至单纯手术组与术后吉西他滨辅助化疗组, 结果显示, 两组患者中位 OS 分别为 62.3 个月与 63.8 个月 ($P=0.964$), 中位 RFS 分别为 36.0 个月与 39.9 个月 ($P=0.693$), 差异无统计学意义^[24]。此外, PRODIGE-12/ACCORD-18 研究^[25]显示, 单纯手术组与术后接受 GEMOX 方案辅助化疗组在 OS 和 RFS 方面差异均无统计学意义。BILCAP 研究^[26]总结, 意向性治疗分析中, 术后卡培他滨治疗未显著改善 OS (51.1 月 vs. 36.4 月, $P=0.097$); 但符合方案分析中, 卡培他滨术后治疗显著提升了 OS (53 月 vs. 36 月, $P=0.028$)。基于此结果, 相关指南^[27]将卡培他滨作为可切除胆道癌患者术后常规辅助治疗方案。然而, 该研究纳入对象范围较广, 包括 ECC、远端胆管癌、肝内胆管癌及胆囊癌等多种患者, 可能对结果的解读与临床应用产生一定影响。

本研究发现术后 TAI 与全身辅助治疗均可显

著延长患者 OS，分析原因可能是在 HCCA R1 切除患者中，积极的全身化疗可通过杀灭残留微小病灶及循环肿瘤细胞延长生存期，而 TAI 是在肿瘤供血动脉内直接灌注药物，能发挥药物“首过效应”，显著提高肿瘤局部药物浓度，对于局灶性残留病灶的控制效果更强^[7]。另外，TAI 后一部分化疗药物同样会沿血液循环到全身，也起到一定的全身化疗作用。在 PFS 方面，本研究结果提示，全身辅助治疗的疗效优于 TAI，这可能反映了两种治疗模式作用机制的差异。TAI 作为局部治疗手段，其疗效高度依赖肿瘤血供，若复发病灶血供较差，TAI 疗效将显著减弱，而手术操作可能破坏病灶区域的血供，限制 TAI 的治疗效果^[28]。全身辅助治疗则可通过血液循环系统，更广泛地清除全身潜在的微小转移灶，因此在延缓肿瘤进展方面更具优势。对 HCCA 患者而言，局部及邻近肝实质肿瘤的控制，对患者生存的影响较远处转移更为关键。TAI 在控制局部及肝内病灶方面具有优势，而全身化疗在预防及控制远处转移方面效果更佳。因此，临床选择具体的辅助治疗方案时，应结合患者病情进行综合评估与个体化选择。

本研究还发现，对于 HCCA R1 切除患者，脉管癌栓、肝内转移 (M1) 为 OS 的独立危险因素，与既往研究一致^[29-31]。该结果提示对于具有上述特征患者若肿瘤残留 (R1 切除)，临床应采取更为积极的干预策略，以尽可能改善患者远期生存。在安全性方面，TAI 与全身辅助治疗的不良反应均处于可控范围，未出现危及患者生命的严重并发症，为两种辅助治疗方案在 HCCA R1 切除术后的临床应用提供了安全性依据。

本研究存在一定局限性。首先，本研究为单中心回顾性研究，混杂因素 (如治疗依从性等) 难以控制，结论外推性有限。其次，样本量较小，可能导致统计效能不足，影响结果的稳定性和可靠性。第三，全身治疗和 TAI 方案并非统一标准，可能引入选择偏倚，干扰治疗效果评估。第四，未深入对比详细治疗方案、周期数及完成度等可能影响疗效的因素。基于此，未来应开展前瞻性、多中心随机对照试验，进一步比较 TAI、全身化疗及二者联合方案在 HCCA R1 切除患者中的疗效与安全性。

综上所述，对于 HCCA R1 切除患者，与单

纯手术治疗相比，全身辅助治疗可显著延长 OS 和 PFS，TAI 辅助治疗可显著延长 OS，但未显著延长 PFS。本研究为 HCCA R1 切除这一特定人群的术后治疗提供了重要的临床证据支持，建议对此类患者应常规考虑术后辅助治疗，并根据患者具体情况和治疗可及性选择个体化方案。

伦理声明：本研究已通过昆明医科大学第二附属医院伦理委员会审批 (批号：审-J-科-2025-119)

作者贡献：研究设计、论文撰写、数据采集与分析：耿钦；数据采集、技术支持：钱春行、李国旺；资金支持、论文修改与审阅：李婧、康强、柯阳、杨晨、李越华

数据获取：本研究中使用和 (或) 分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatitis. an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features[J]. *Am J Med*, 1965, 38: 241-256.
- 2 吴建林, 王伦镔, 余峰, 等. 腹腔镜与开腹根治性切除术治疗肝门部胆管癌疗效比较的 Meta 分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(8): 1206-1219. [Wu JL, Wang LB, Yu F, et al. A Meta-analysis comparing the efficacy of laparoscopic and open radical resection for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2024, 33(8): 1206-1219.]
- 3 Ilyas SI, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1215-1229.
- 4 汤朝晖, 张永杰, 李敬东. 腹腔镜肝门部胆管癌根治性切除操作流程专家建议 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2441-2446. [Tang CH, Zhang YJ, Li JD. Expert recommendations on the operative procedure for radical resection of klatskin tumor via laparoscopy[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(11): 2441-2446.]
- 5 Franken LC, Schreuder AM, Roos E, et al. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Surgery*, 2019, 165(5): 918-928.
- 6 Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2617-2622.
- 7 刘松, 张永会, 王庆东, 等. 经导管肝动脉持续灌注治疗序贯卡培他滨及 PD-1 抑制剂治疗不可切除肝门部胆管癌的疗效及安全性 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2024, 16(1): 90-95. [Liu S, Zhang YH, Wang QD, et al. Efficacy and safety of transcatheter hepatic artery continuous infusion followed by capecitabine and PD-1 inhibitor in the treatment of unresectable perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2024, 16(1): 90-95.]
- 8 An C, Zuo M, Li W, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: transcatheter arterial chemoembolization versus hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 747496.
- 9 Song Z, Li H, Chen H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of combined surgery with intraoperative radiotherapy and postoperative

- PVC for hepatocellular carcinoma with mPVT[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2025, 51(7): 109727.
- 10 Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(12): 2281–2285.
 - 11 Santoni M, Massari F, Del Re M, et al. Investigational therapies targeting signal transducer and activator of transcription 3 for the treatment of cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(6): 809–824.
 - 12 Maly V, Maly O, Kolostova K, et al. Circulating tumor cells in diagnosis and treatment of lung cancer[J]. *In Vivo*, 2019, 33(4): 1027–1037.
 - 13 Borghero Y, Crane CH, Szklaruk J, et al. Extrahepatic bile duct adenocarcinoma: patients at high-risk for local recurrence treated with surgery and adjuvant chemoradiation have an equivalent overall survival to patients with standard-risk treated with surgery alone[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11): 3147–3156.
 - 14 何吉云, 杨季春, 杨民正. 基于 DWI 的影像组学列线图预测部分肝切除术后肝内胆管癌辅助化疗获益价值 [J]. *西部医学*, 2024, 36(1): 142–147. [He JY, Yang JC, Yang MZ. Value of imaging histograms based on DWI in predicting the benefit of adjuvant chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. *Medical Journal of West China*, 2024, 36(1): 142–147.]
 - 15 Ren B, Guo Q, Yang Y, et al. A Meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 15.
 - 16 刘红枝, 曾永毅. 肝内胆管癌新辅助及转化治疗进展与争议[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(2): 222–228. [Liu HZ, Zeng YY. Advances and controversies in neoadjuvant and conversion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2025, 34(2): 222–228.]
 - 17 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.
 - 18 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.
 - 19 Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma: the ESPAC-3 perihilar cancer randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(2): 147–156.
 - 20 Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(6): 788–798.
 - 21 Kim S, Kim SW, Bang YJ, et al. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 414–419.
 - 22 Messina C, Merz V, Frisinghelli M, et al. Adjuvant chemotherapy in resected bile duct cancer: a systematic review and Meta-analysis of randomized trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019(143): 124–129.
 - 23 Rangarajan K, Simmons G, Manas D, et al. Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(4 Pt A): 684–693.
 - 24 Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(3): 192–202.
 - 25 Suchorska WM, Lach MS. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1237–1244.
 - 26 Lapitz A, Arbelaiz A, O'Rourke CJ, et al. Patients with cholangiocarcinoma present specific RNA profiles in serum and urine extracellular vesicles mirroring the tumor expression: novel liquid biopsy biomarkers for disease diagnosis[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 721.
 - 27 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胆道恶性肿瘤诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024. [Guideline Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malignant Biliary Tract Tumours 2024[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.]
 - 28 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 刘玉金, 王晓东, 等. 经动脉灌注化疗药物应用中国专家共识 (2025 年版) [J]. *介入放射学杂志*, 2025, 34(11): 1151–1161. [Specialised Committee on Interventional Oncology, Chinese Anti-Cancer Association, Liu YJ, Wang XD, et al. Chinese expert consensus on the application of intra-arterial infusion chemotherapy (2025 Edition)[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2025, 34(11): 1151–1161.]
 - 29 Li JD, Xu XF, Han J, et al. Preoperative prealbumin level as an independent predictor of long-term prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(2): 157–166.
 - 30 Jung P, Cho EH, Kim SB, et al. Comparison of the clinical results of surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinomas: hilar cholangiocarcinoma and mid-to-distal cholangiocarcinoma[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2019, 23(4): 319–326.
 - 31 Lu J, Li B, Li FY, et al. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus versus hilar cholangiocarcinoma after curative-intent resection: should they be recognized as perihilar cholangiocarcinoma or differentiated?[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(11): 2173–2179.

收稿日期: 2025 年 10 月 20 日 修回日期: 2026 年 01 月 05 日
 本文编辑: 杨室淤 曹越

引用本文: 耿钦, 钱春行, 李国旺, 等. 术后经导管动脉灌注与全身辅助治疗对肝门部胆管癌R1切除患者预后的影响[J]. 医学新知, 2026, 36(4): 385–392. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510082.

Geng Q, Qian CX, Li GW, et al. The impact of postoperative transcatheter arterial infusion and systemic adjuvant therapy on prognosis in patients with R1 resection for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(4): 385–392. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510082.