

·非血管介入 Non-vascular intervention·

经皮热消融治疗术后复发型肝内胆管细胞癌疗效分析

徐中琪, 甘伟, 刘晟, 钱国军

【摘要】 目的 探讨超声引导下经皮热消融治疗术后复发型肝内胆管细胞癌(RICC)的疗效及预后相关因素。**方法** 2007年10月至2012年10月,37例RICC患者共60个结节接受经皮热消融治疗,并对患者的生存预后及影响因素进行回顾性分析。**结果** 57个结节(57/60,95%)完全消融;37例患者消融后无瘤生存期1.5~34.2个月(中位5.6个月);6个月、1年、2年和3年总生存率分别为94.6%、67.6%、40.5%和27.0%。单因素及多因素分析显示复发灶直径是影响消融后累积生存率的主要危险因素($P<0.001$);多因素分析显示复发灶直径 >3.0 cm($P=0.005$)和术后早期复发(<1 年)($P=0.036$)是影响消融后无瘤生存期的独立危险因素。**结论** 经皮热消融治疗术后复发型肝内胆管细胞癌安全可行、疗效显著;术后复发灶大小是最重要的预后因素。

【关键词】 肝内胆管细胞癌;复发;热消融;超声引导;预后因素

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-11-0973-04

Percutaneous thermal ablation for the treatment of recurrent intrahepatic cholangio carcinoma: analysis of curative effect XU Zhong-qi, GAN Wei, LIU Sheng, QIAN Guo-jun. Section I, Department of Minimally Invasive Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China

Corresponding author: QIAN Guo-jun, E-mail: qgjs@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the curative effect of ultrasound-guided percutaneous thermal ablation for the treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma (RICC), and to discuss the factors related to prognosis. **Methods** A total of 37 patients with RICC (60 lesions in total), who were treated with percutaneous thermal ablation at authors' hospital during the period from October 2007 to October 2012, were enrolled in this study. The long-term survival rate and prognostic factors were retrospectively analyzed. **Results** After treatment, the complete necrosis of tumor was obtained in 57 lesions (57/60, 95%) and the disease-free survival time ranged from 1.5 to 34.2 months (median 5.6 months). The 6-month, one-year, 2-year and 3-year overall survival rates were 94.6%, 67.6%, 40.5% and 27.0% respectively. Univariate and multivariate analysis revealed that the diameter of recurrent lesion was the major risk factor that affected the cumulative survival rate after ablation ($P<0.001$). Multivariate analysis indicated that the independent risk factors affecting the disease-free survival time after ablation were the diameter of recurrent lesion >3 cm ($P=0.005$) and postoperative early recurrence (within one year, $P=0.036$). **Conclusion** For the treatment of RICC, percutaneous thermal ablation is safe, feasible and effective. The size of the postoperative recurrence tumor is the most important prognostic factor. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 973-976)

【Key words】 intrahepatic cholangiocarcinoma; recurrence; thermal ablation; ultrasound guidance; prognostic factor

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC),占原发性肝癌的10%,近年来发病率逐渐升高^[1]。手术切除是根治ICC唯一有效的治疗

方式,但术后复发率可高达50%~80%^[2]。二次手术虽可延长复发性ICC(RICC)患者的生存期,但受肿瘤多发、浸润、肝功能储备量降低等因素的影响,仅少数患者有二次手术的机会。近年来,经皮热消融治疗(TAT)因其创伤小、恢复快、疗效确切等优点已广泛应用到肝脏肿瘤的治疗中,并取得较好的疗效^[3-4];

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.11.010

作者单位:200438 上海东方肝胆外科医院微创一科

通信作者:钱国军 E-mail: qgjs@163.com

已有文献报道显示经皮 TAT 在 ICC 治疗中同样安全有效^[5-7]。本文对我院采用 TAT 治疗的 RICC 患者临床资料进行回顾性分析,旨在探讨热消融在 RICC 中治疗的效果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2007 年 10 月至 2012 年 10 月,38 例术后复发的 ICC 患者于我院接受 TAT 治疗,均经手术后病理证实。其中 18 例接受微波消融(MWA),19 例射频消融术(RFA),1 例失访,37 例患者纳入,其中男 23 例,女 14 例,年龄 32~76 岁,平均 52 岁。37 例中共计 60 个肿瘤结节,其中 22 例单发结节,7 例 2 个结节,7 例 3 个结节,1 例 4 个结节;结节最大径 0.5~5.54 cm,平均 (2.017 ± 1.014) cm。直径 ≤ 3 cm、3.1~5.0 cm、 >5 cm 的结节数分别为 52(52/60,86.7%)、7(7/60,11.7%)、1(1/60,1.7%)。其中 1 例术前 MRI 显示单发肿瘤直径 5.0 cm,而术中超声显示 >5.0 cm。手术切除后首次复发时间为 1~39 (9.1 ± 6.8) 个月;37 例中术后复发时间超过 1 年的 7 例,1 年内复发的 30 例;术后行预防性 TACE 治疗 8 例,治疗均以根治为目的。

1.1.2 纳入标准 ①首次治疗均为根治性手术,术后病理证实均为肝内胆管细胞癌且手术切缘为阴性。术后单发病灶直径 ≤ 5.0 cm 或最大直径 ≤ 3 cm 的多发结节。②无血管、胆管侵犯或肝外远处转移,肝功能 Child-Pugh 分级 A、B。③凝血酶原时间 <17 s,血小板计数 $>4.0 \times 10^9/L$,无严重肝、心、肾等器官衰竭疾病;④TAT 前未行其他治疗,所有患者术前均签署知情同意书。

1.1.3 治疗仪器 MWA 使用 FORSEATM 微波治疗仪(南京庆海微波电子研究所),微波频率为 $(2\ 450 \pm 50)$ MHz,RFA 使用的是美国威力公司 Cool-Tip RF 射频仪;引导超声为开立 S20 超声治疗仪,频率为 2~15 MHz。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 超声清晰显示肿瘤位置及周围组织结构后,对穿刺皮肤定点定位,消毒铺巾后给予 2%利多卡因局部麻醉,尖刀切皮 2 mm,超声引导下插入消融电极。术中肿瘤边界较为清晰的患者,TAT 所产生的高回声区应覆盖全部肿瘤及其周围组织 0.5~1.0 cm;而对于术中超声显示肿瘤边界不清的患者,可根据术前患者 CT 或 MRI 等影像学资料进行范围及边界的评估,并且适当扩大肿瘤

的消融范围。单针穿刺单点消融适用于肿瘤直径 ≤ 2.5 ,多针穿刺多点消融则适用于直径 2.5~5.0 cm 肿瘤;对于部分位于肝门区的病灶,消融过程以门静脉血管作为标示,进针途径与肝门部的血管走行平行,术中注意热量扩散即高回声的弥散,当接近门静脉时降低输出功率且多次消融,以缓慢的热传导方式使靠近肝门部胆管的肿瘤发生凝固性坏死,避免损伤肝门部胆管的同时达到肿瘤完全消融的效果。并于消融术后 48 h 复查增强 CT,判断是否存在肿瘤残余,以决定是否进行补充治疗。

1.2.2 疗效判断及随访 在治疗后 1 个月行增强 CT 或 MRI 检查判断肿瘤是否完全消融,若消融区域三期均无增强则为肿瘤完全灭活,否则为消融不全。以后每 2~3 个月随访,并结合肿瘤标志物及肝功能测定。当消融灶内或周边组织重新出现影像学增强表现则提示为肿瘤局部复发,肝内外的其余部位则是远处复发。

1.3 统计学分析

总体生存率分析采用 Kaplan-Meier 方法,Log-rank 检验进行单因素生存时间相关性分析和 Cox 风险比例模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,统计采用 SPSS20.0 版本。

2 结果

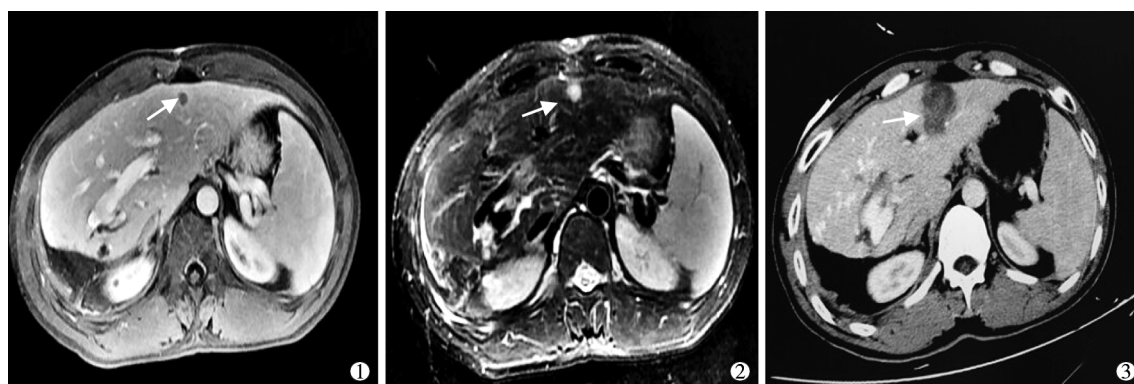
术后 1 个月复查肝脏 CT 或 MRI,35 例患者 57 个结节完全消融(57/60,95%),2 例患者 3 个结节发现肿瘤残余,消融不全率(3/60,50%);消融不全者行二次 TAT,均完全消融。(见图 1)。

本组 37 例患者无一例发生消融相关死亡,仅 4 例出现术后发热、腹痛、恶心、转氨酶升高等轻微并发症,无其他严重并发症。

随访时间 3.2~74.6 个月,平均随访时间 (18.5 ± 16.8) 个月,中位 12.1 个月,随访期间 4 例患者存活,33 例死亡,1 例失访。随访期内所有患者均出现消融术后复发,其中 3 例(3/37,8.3%)为肿瘤局部进展,2 例肝外转移(1 例腹腔转移,1 例淋巴结转移),其余为肝内远处复发。本组 RICC 患者消融术后无瘤生存期为 1.5~34.2 个月,平均 (8.4 ± 6.7) 个月,中位 5.6 个月;6 个月、1 年、2 年和 3 年总生存率分别为:94.6%、67.6%、40.5%和 27.0%(图 2、图 3)。

2.4 生存因素分析

①单因素分析显示复发灶直径($P < 0.001$)、数目($P = 0.043$)是影响患者累积生存率的主要危险因素(表 1)。多因素 Cox 分析显示复发灶直径($P < 0.001$)



①②MWA 治疗前 MRI 示肝左外叶复发灶(箭头);③1 个月后肝脏增强 CT 示消融灶三期无增强,提示完全消融(箭头)

图 1 RICC 患者消融前后图像

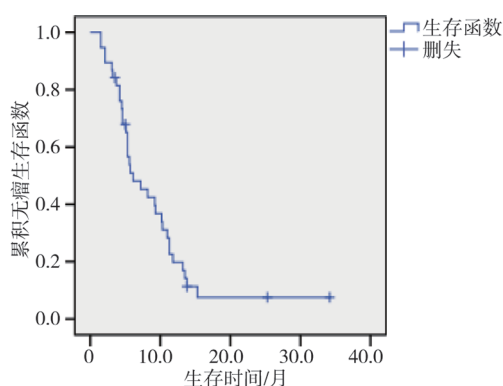


图 2 热消融治疗后患者无瘤生存率曲线图

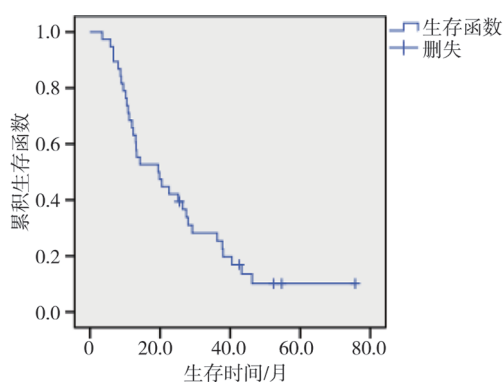


图 3 热消融治疗后患者总生存率曲线图

是唯一独立的预后因素(表 2)。②单因素分析显示复发灶直径 >3.0 cm($P=0.002$)、早期复发(术后复发时间 ≤ 1 年)($P=0.022$)是影响 RICC 患者消融术后无瘤生存期的主要危险因素(表 3)。多因素 Cox 模型分析均证实以上 2 个因素为独立的危险因素,其中最显著的为复发灶直径($P=0.005$)(表 4)。

3 讨论

经皮 TAT 通过热能沉淀使肿瘤发生局部凝固性坏死,创伤小、易施行,可反复多次治疗肝内复发的病灶,目前常用的有 RFA 和 MWA;虽有相关文

表 1 单因素分析热消融治疗后患者的累积生存率

临床因素	例数	P 值
性别(男/女)	23/14	0.970
年龄(≤ 50 岁/ >50 岁)	17/20	0.920
乙肝表面抗原(阳性/阴性)	19/18	0.140
肝硬化(有/无)	19/18	0.200
复发灶直径(≤ 3.0 cm/ >3 cm)	27/10	<0.001
复发灶数目(单个/多个)	23/14	0.043
复发时 CA19-9 水平(≤ 37 μ g/L 或 >37 μ g/L)	27/10	0.846
术后复发时间(≤ 1 年/ >1 年)	30/7	0.078
治疗方法(RFA/MWA)	19/18	0.989

表 2 Cox 比例风险模型分析 RICC 患者热消融后影响累积生存率的独立预后因素

变量	回归系数	SE	P 值	相对危险性	95%可信区间
年龄	-0.582	0.393	0.249	0.636	0.295~1.373
肿瘤大小	-2.165	0.551	<0.001	0.120	0.039~0.363
复发灶数目	-0.389	0.415	0.270	0.624	0.270~1.443
术后复发时间	0.915	0.503	0.073	2.464	0.919~6.607

表 3 单因素分析热消融治疗后患者的无瘤生存率

临床因素	例数	P 值
性别(男/女)	23/14	0.548
年龄(≤ 50 岁/ >50 岁)	17/20	0.878
乙肝表面抗原(阳性/阴性)	19/18	0.167
复发灶直径(≤ 3.0 cm/ >3 cm)	27/10	0.002
复发灶数目(单个/多个)	23/14	0.603
复发时 CA199 水平(≤ 37 μ g/L 或 >37 μ g/L)	27/10	0.244
术后复发时间(≤ 1 年/ >1 年)	30/7	0.022
治疗方法(RFA/MWA)	19/18	0.252

表 4 Cox 比例风险模型分析 RICC 患者热消融后影响无瘤生存率的独立预后因素

变量	回归系数	SE	P 值	相对危险性	95%可信区间
年龄	-0.192	0.368	0.602	0.826	0.402~1.698
肿瘤大小	-1.245	0.444	0.005	0.288	0.121~0.688
复发灶数目	0.185	0.383	0.630	1.203	0.567~2.549
术后复发时间	1.070	0.509	0.036	2.915	1.075~7.902

献报道显示二次手术可使 RICC 患者获得较理想的生存期^[8],但因受限于肝内多个复发灶和肝功能储备不足等原因,极少数患者可行再次手术治疗。

TACE 可提高局部化疗药物浓度及不损伤正常的肝组织,亦可提高 RICC 患者的生存期^[9];但相关研究发现大多数 ICC 患者病灶为少血供,因而降低了治疗效果^[10]。

目前有关经皮 TAT RICC 的报道很少, Kim 等^[11]首次报道 20 例 RICC 患者 29 个病灶使用 RFA 治疗的经验。结果 20 例中,消融后 6 个月、1 年、2 年和 4 年总生存率分别为 95%、70%、60% 和 21%; Fu 等^[12]报道 RICC 患者行 RFA 后 1 年、3 年的生存率分别为 87.5% 和 37.5%。本组患者消融治疗后,6 个月、1 年、2 年和 3 年总生存率分别为 94.6%、67.6%、40.5% 和 27.0%,略低于文献报道,分析原因可能为文献报道的纳入病例数分别为 20 例和 12 例,而本组纳入 37 例患者;本组 60 个复发灶中肿瘤 >3.0 cm 的为 13.3% (8/60),多发结节为 25% (15/60),多于文献报道。

本组单因素及多因素分析显示 RICC 患者热消融术后,复发灶大小是影响累积生存率及无瘤生存率最显著的危险因素, Huo 等^[13]报道的文献中表明肿瘤直径 >3.0 cm 是影响 HCC 术后肝内复发及肝功能的主要危险因素,较大的肿瘤通常伴有卫星灶及血管侵犯,是影响术后患者预后的主要因素。2013 年 Zhang 等^[14]报道的资料显示当复发灶直径 ≤3.0 cm 的 RICC 患者,热消融可获得与手术再切除相同的疗效(中位生存期 20.3 个月对 21 个月),而本组研究中同样显示复发肿瘤直径 ≤3.0 cm 的患者可获得较好的生存预后。本研究还发现,术后早期复发(≤1 年)可影响热消融后患者无瘤生存率;既往有学者提出再切除“超过 1 年”复发的 ICC 患者,可获得较理想的生存期^[15]。故对于术后早期复发,病灶直径 3.0~5.0 cm 特别是大于 5.0 cm 的高危 ICC 患者,在消融过程中,扩大组织热凝范围;若病灶血供丰富,术后可联合 TACE 治疗,并于术后定期随访,坚持早发现、早治疗原则,提高患者生存期。

经皮 TAT 后的严重并发症包括针道种植性转移、肝脓肿、出血、胆管损伤结肠穿孔以及围消融期死亡等;轻微并发症及不良反应则常见于术后发热、恶心、转氨酶升高及无临床症状的少量肝被膜下出血等。本组中除 4 例出现消融术后发热、恶心等轻微反应外,无其他严重并发症。其中 2 例糖尿病患者行消融术后均恢复良好出院。因此 TAT RICC 治疗安全、可行,对术后晚期复发、直径 ≤3.0 cm 的病灶的治疗效果更好。

[参考文献]

- [1] Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 6458-6466.
- [2] Saiura A, Yamamoto J, Kokudo N, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections[J]. Am J Surg, 2011, 201: 203-208.
- [3] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32: 339-344.
- [4] 经翔, 丁建民, 王彦冬, 等. 射频消融和微波消融治疗肝癌的比较[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 306-310.
- [5] 王燕, 徐辉雄, 吕明德, 等. 超声引导经皮热消融治疗肝内胆管细胞癌[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17: 539-542.
- [6] 张德东, 于晓玲, 梁萍, 等. 经皮微波消融治疗肝内胆管细胞癌的疗效分析[J]. 中华医学超声杂志·电子版, 2011, 8: 2314-2319.
- [7] Butros SR, Shenoy-Bhangle A, Mueller PR, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome[J]. Clin Imaging, 2014, 38: 490-494.
- [8] Song SC, Heo JS, Choi DW, et al. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma[J]. J Korean Surg Soc, 2011, 81: 187-194.
- [9] Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 1156-1165.
- [10] Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma[J]. Abdom Imaging, 2004, 29: 540-547.
- [11] Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection[J]. Eur J Radiol, 2011, 80: e221-e225.
- [12] Fu Y, Yang W, Wu W, et al. Radiofrequency ablation for postoperative recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Cancer Res, 2011, 23: 295-300.
- [13] Huo TI, Lui WY, Wu JC, et al. Deterioration of hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma after resection: incidence, risk factors, and association with intrahepatic tumor recurrence[J]. World J Surg, 2004, 28: 258-262.
- [14] Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20: 3596-3602.
- [15] Sotiropoulos GC, Lang H, Broelsch CE. Surgical management of recurrent intrahepatic cholangiocellular carcinoma after liver resection[J]. Surgery, 2005, 137: 669-670.

(收稿日期: 2015-12-29)

(本文编辑: 俞瑞纲)