

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00671

## 肝癌射频消融后肝内感染的影响因素分析

翟博<sup>1</sup>, 夏念信<sup>2</sup>, 李晓燕<sup>1</sup>, 刘晟<sup>1</sup>, 陈夷<sup>1\*</sup>, 吴孟超<sup>1</sup>

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院超声介入科, 上海 200438

2. 海军总医院肝胆外科, 北京 100037

**[摘要]** 目的: 探讨肝脏肿瘤射频消融后肝内感染的影响因素, 以达到有效防治。方法: 回顾性总结 1999 年 12 月至 2007 年 10 月间我院 1 567 例肝脏肿瘤患者射频消融后肝内感染的临床资料, 应用 Logistic 回归方法对可能的影响因素进行统计分析。结果: 1 567 例肝脏肿瘤患者 2 035 次射频消融后 28 例次发生肝内感染, 感染率 1.38%。单因素分析提示转移性肝癌、既往腹部手术类型、邻近空腔脏器、肿瘤多发、肿瘤直径 >5 cm 与射频后肝内感染存在相关性 ( $P < 0.05$ )。多因素分析只有肿瘤类型 ( $r = 3.647, P = 0.004$ )、肿瘤数目 ( $r = 1.155, P = 0.042$ )、肿瘤部位 ( $r = 1.701, P = 0.019$ ) 以及既往腹部手术类型 ( $r = 2.213, P = 0.010$ ) 是射频后肝内感染的独立影响因素。结论: 转移性肝癌 (尤其接受过胃肠或胆肠吻合手术的肝癌)、多发肝癌以及位于空腔脏器附近的肝癌更易发生射频消融后肝内感染。

**[关键词]** 射频消融术; 肝肿瘤; 肝内感染; 影响因素

**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)06-0671-04

### Analysis of factors affecting intrahepatic infection after percutaneous radiofrequency ablation for liver cancers

ZHAI Bo<sup>1</sup>, XIA Nian-xin<sup>2</sup>, LI Xiao-yan<sup>1</sup>, LIU Sheng<sup>1</sup>, CHEN Yi<sup>1\*</sup>, WU Meng-chao<sup>1</sup>

1. Department of Ultrasonic Intervention, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Navy, Beijing 100037

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the factors affecting the intrahepatic infection after percutaneous radiofrequency ablation (PRFA) for liver cancers. **Methods:** The clinical data of 1 567 patients with intrahepatic infection after PRFA for liver cancers (from Dec. 1999 to Oct. 2007) were retrospectively summarized. Logistic regression method was used to analyze the possible affecting factors. **Results:** Twenty-eight person-times of intrahepatic infection occurred in 1 635 patients who received a total of 2 035 times of PRFA, with the infecting rate being 1.38%. The intrahepatic infection-related mortality was 0.13% (2/1 567). Univariate analysis indicated that the intrahepatic infection was significantly correlated with metastatic liver cancer, pattern of past abdominal operation, tumor location, tumor size and tumor numbers ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that the types of liver cancer, tumor number, tumor location and pattern of past abdominal operation were independent risk factors for intrahepatic infection after PRFA for liver cancers ( $r = 3.647, P = 0.004$ ;  $r = 1.155, P = 0.042$ ;  $r = 1.701, P = 0.019$ ;  $r = 2.213, P = 0.010$ , respectively). **Conclusion:** Our findings suggested that patients with metastatic liver cancer (especially for the patients who have received gastroenterostomy or cholangioenterostomy), multi-liver cancer, and cancers locating near the cavity organs are liable to intrahepatic infection after PRFA.

**[KEY WORDS]** percutaneous radiofrequency ablation; liver neoplasms; intrahepatic infection; risk factor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6):671-674]

射频消融已成为肝脏肿瘤有效的局部治疗方法, 某种程度上代表了肿瘤外科治疗的方向。尽管射频消融疗效确切, 相比外科手术损伤小、并发症低、恢复快、生活质量高, 但仍有不少患者射频消融后发生较重并发症, 如肝内感染 (或合并腹腔感染)。目前仍缺乏射频消融后肝内感染发生情况的

系统研究。现就我院病例射频消融后肝内感染的影响因素进行系统分析, 以期对射频后肝内感染的有效预防提供有价值的理论支持。

### 1 资料和方法

1.1 患者选择 1999 年 12 月到 2007 年 10 月我院

**[收稿日期]** 2008-02-12 **[接受日期]** 2008-03-19

**[作者简介]** 翟博, 博士, 主治医师. E-mail: zhaiboshi@sina.com

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25074927, E-mail: cheniyi57@sina.com

对 1 567 例患者实施了 2 035 次射频治疗,其中 1 221 例患者射频消融 1 次,346 例消融 2 次以上。原发性肝癌 1 203 例 1 531 次,转移性肝癌 364 例 504 次。单发肿瘤 1 087 例,消融 1 447 次;多发肿瘤 480 例,消融 588 次。共消融 4 245 个肿瘤病灶,其中 <3 cm 2 874 个,3~5 cm 1 296 个,>5 cm 75 个。患者年龄 9~84 岁,平均(53.7±4.2)岁。肿瘤最大直径 0.6~9.3 cm,平均(4.6±0.63) cm。患者符合下列选择条件:(1)无同时存在肝以外脏器广泛播散的肿瘤;(2)无出血倾向,肝功能 Child B 级以上,无明显黄疸和腹水;(3)肿瘤远离主要血管、胆管及邻近脏器至少 0.5 cm。

1.2 射频消融 治疗在正规手术室内进行,严格按无菌操作规范消毒铺单,无菌袖套包裹超声探头。治疗采用 RF2000 型射频治疗系统,cool-tip 冷循环射频系统和 HITT 注水射频系统。以可张开放式电极为例简要说明操作过程。术前根据肿瘤部位和大小给予局麻或持续硬膜外麻醉(肿瘤较大或过多者可采用全麻)。B 超引导下于肋间或肋缘下进针,注意避开主要血管和胆管的较大分支。刺入肿瘤后推出电极子针,电极的最佳位置是可以使肿瘤和周围至少 1 cm 的正常肝组织完全热凝坏死。治疗初始功率为 50 W,间隔 1 min 增加 10 W 渐至 90 W。当阻抗显著上升和输出功率自动降至 10 W 以下时,一次热凝或再次热凝结束后拔除电极,结束治疗。术后给予保肝、止血、抗感染等处理。

1.3 射频消融后肝内感染的类型 本组射频消融后肝内感染主要包括下列类型:(1)单纯消融灶感染;(2)消融灶未感染,但肝脏其他部位发生肝脓肿;(3)消融灶感染合并腹腔感染。

1.4 统计学处理 取下列 13 个因素作为消融后肝内感染的可能影响因素:性别、年龄、肿瘤类型(原发或继发)、术前肝功能状况、伴发全身免疫功能降低情况(如伴有糖尿病等免疫功能低下疾病、曾多次全身化疗或长期应用激素等)、术前患者营养状况、术后抗生素应用状况、有无腹部外科手术史、腹部手术类型、肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤数目、肝内感染发生在首次还是再次射频,应用的射频电极针类型等。应用 SPSS 14.0 统计软件,采用  $\chi^2$  检验对上述因素进行单因素分析,对有统计学意义者再行多因素 Logistic 回归分析,最终筛选出影响射频消融后肝内感染的独立危险因素。

## 2 结果

2.1 射频消融后肝内感染一般情况 射频消融后

肝内感染大都发生在术后 3~7 d,主要表现为寒战高热,白细胞总数和中性粒细胞显著升高,少数伴有血小板显著减少。部分患者有脓性液体(伴有肠液或胆汁)经穿刺口流出体外。超声或 CT 下可见到消融灶内积气、脓肿形成和(或)腹腔内积液等改变。射频消融后肝内感染的影像学改变见图 1。本组 2 035 例次射频消融后发生肝内感染 28 例(1.38%)。其中单纯消融灶感染 14 例,伴有胃痿 2 例、肠痿 3 例、胆漏(含胆汁瘤)6 例。经抗感染、引流等治疗后 26 例恢复,2 例死亡。

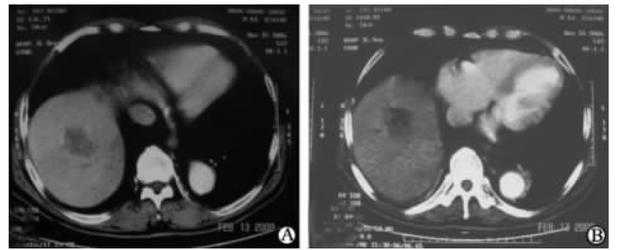


图 1 膈顶部肝癌射频消融后消融灶内感染的 CT 影像

Fig 1 CT imagings of infected lesions after RFA for liver cancer in hepatic dome

A: A tumor located in the right hepatic dome before RFA; B: The tumor was abated completely, but the ablated lesion was infected

2.2 肝内感染影响因素的单因素分析 对肝癌射频消融后肝内感染的可能因素进行  $\chi^2$  检验,结果见表 1。可见患者性别、年龄、肝功能状况、腹部手术史、术后抗生素应用时间、营养状况、伴有全身免疫功能减退因素、射频消融次数、应用的射频针类型等指标与射频后肝内感染发生率无关。而既往有过胃肠道和胆道手术史、继发性肝癌、较大肿瘤、位于空腔脏器附近以及肿瘤多发者更容易发生肝内感染。

2.3 射频消融后肝内感染的多因素分析 将肝癌类型、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤位置以及既往腹部手术类型等 5 个影响因素进行 Logistic 多因素分析,显示 4 个变量为射频消融后肝内感染的独立危险因素,即肝癌类型、肿瘤数目、肿瘤部位以及既往腹部手术类型,见表 2。

## 3 讨论

肝癌切除术后患者至少将面临手术部位、腹腔、切口以及腹腔外其他系统等感染的风险,而射频消融带来的术后感染相对比较单一,主要是消融灶和(或)腹腔感染。另外,射频消融后肝内感染大多发生在术后 3~7 d,此时患者可能已出院,因而往往影响肝内感染的及时处理,因此必须弄清射频后肝内感染的影响因素,尽量防止该并发症的发生。

表1 射频消融后肝内感染的单因素分析结果

Tab 1 Univariate analysis of intrahepatic infection after RFA

Index	Without intrahepatic infection	With intrahepatic infection	Intrahepatic infection rate(%)	$\chi^2$	P value
Sex(male/female)	1 420/615	18/10	1.27/1.62	0.395	0.530
Age (>60/<60 years)	482/1 085	5/12	1.04/0.65	0.014	0.905
Child classification (A/B)	1 840/195	25/3	1.36/1.54	0.041	0.840
Pre-RFA nutrition					
Well	757	9	1.19	5.394	0.067
Moderate	1 247	17	1.36		
Poor	32	2	6.25		
Factors affecting immunity(yes/no) <sup>a</sup>	1 604/869	26/7	1.50/0.81	3.281	0.070
Antibiotic after RFA(<3/>3 d)	1 465/570	20/8	1.30/1.40	0.004	0.948
Tumor type(primary/secondary)	1 531/504	16/12	1.04/2.38	4.819	0.028
Abdominal operation(yes/no)	1 721/314	23/5	1.34/1.59	0.124	0.724
Abdominal operation type					
Relative to digestive duct <sup>b</sup>	441	13	2.95	11.327	0.003
Hepatic resection	1 264	10	0.79		
Others	16	0	0.00		
Tumor diameter					
<3 cm	2 874	17	0.59	9.003	0.011
3-5 cm	1 296	9	0.69		
>5 cm	75	2	2.67		
Tumor location					
Hepatic parenchyma	2 933	13	0.44	28.643	0.000
Subcapsula	572	3	0.52		
Hepatic hilus	371	3	0.80		
Hepatic dome	136	1	0.74		
Adjacent to empty organ	233	8	3.43		
Tumor number (single/multiple)	1 447/588	15/13	1.11/2.04		
RFA session (single/multiple)	1 221/814	17/11	1.39/1.35	0.006	0.939
RFA system					
Cool-tip	146	1	0.68	0.728	0.695
RF2000	1475	22	1.49		
HITT	414	5	1.21		

<sup>a</sup>: Factors affecting immunity include some chronic diseases and drugs used for a long time that can result in the immunodepression (such as diabetes and the chemotherapy drugs). <sup>b</sup>: The operation type related to digestive duct include gastroenterostomy, cholangioenterostomy, biliary stenting, and so on

表2 射频消融后肝内感染的多因素分析

Tab 2 Multivariate analysis of intrahepatic infection after RFA

Index	SE	OR	P value	95% CI
Tumor type	0.386	3.647	0.004	3.123-5.435
Abdominal operation type	0.109	2.213	0.010	2.135-2.980
Tumor location	0.488	1.701	0.019	2.498-3.772
Tumor number	0.402	1.155	0.042	0.705-2.179

SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

既往报道肝癌射频消融后肝内感染发生率一般在0.3%~3.6%<sup>[1-10]</sup>(本组为1.38%, 28/2 035)。之所以数据相差较大,可能与这些研究采用的评判标准不同有关,比如未能针对肿瘤类型、大小、数目等不同指标进行探讨。由于射频消融后肝内感染同样能导致患者死亡(本组为5.56%, 2/28),因此对于射频消融后肝内感染应引起高度重视。

本研究通过单因素分析表明肿瘤大小对射频消

融后肝内感染的发生率有着显著影响,但多因素分析却显示其并非独立影响因素。理论上讲,肿瘤越大需毁损的范围就越大,造成瘤体内部或周围胆管系统损伤或破裂的风险便越高,于是消融灶内感染的发生率也就随之增加,但胆管损伤并不意味着必然发生肝内感染,须同时存在病原微生物侵入等因素,因此肿瘤大小并非发生肝内感染的先决条件。

本研究表明,肿瘤数目是射频消融后肝内感染的独立危险因素。与单发肿瘤相比,多发肿瘤实施射频后肝内感染的发生率明显升高。这可能与多发性肿瘤需要多次反复穿刺,更容易造成小胆管破裂,进而发生逆行感染有关。因此,对于多发性肝癌必须根据个体全身及肝脏局部状况,谨慎确认一次性消融的肿瘤数量,数目过多者不妨分次消融。

作为重点,我们还探讨了肿瘤部位与射频后肝内感染发生率间的关系,证实胃肠、胆道及胆囊等空腔脏器附近的肝癌射频消融后更容易发生肝内感

染。此类肝内感染大多由伴发的胃肠、胆道、胆囊等空腔脏器热损伤破裂所致。这些损伤脏器中的内容物可经破裂的腔壁进入消融灶或同时进入腹腔,并逐渐发展为细菌性感染。因此,对于空腔脏器附近的肿瘤应慎选射频消融,必要时可在近空腔脏器侧配合应用瘤内无水乙醇注射或选择放射治疗等方式。

理论上讲,RFA可以损害或摧毁较大的初级和二级肝内胆管,肝门部肿瘤射频时更容易伤及周围胆管引起肝内感染<sup>[3]</sup>,但有趣的是,本研究并未发现肝门部肿瘤与肝内感染之间存在相关性。或许提示了这样一种可能:肝门部胆管相对较粗,管壁更厚,同时实施肝门部肿瘤射频消融时操作者更为小心谨慎,即使存在热损伤,相比其他部位发生胆管破裂并细菌感染的可能性反而更小。

与既往报道相似<sup>[8,11]</sup>,本研究也发现转移性肝癌射频后肝内感染发生率更高。由于发生肝转移的原发性肿瘤多来自胃肠道和胆道,这些患者大都存在不同程度的胃肠道或胆道功能紊乱,容易发生菌群失调和细菌逆行进入胆道和肝脏,尤其接受过胃肠吻合、胆肠吻合手术或胆道放置支架者。另外,我们还发现射频消融前有无腹部手术与射频消融后肝内感染无关,但有过胃肠道、胆道手术者比肝切除及其他腹部手术者更易发生肝内感染。Elias等<sup>[12]</sup>统计了9例接受过胆肠吻合术或胆管放置支架的转移性肝癌患者射频消融的资料,发现4例患者发生了肝内感染。另一项研究<sup>[13]</sup>也得到了相似的结果,推测这可能与胃肠吻合或胆肠吻合后消化道解剖结构及生理改变,肠道菌群更容易经胆道逆行至消融灶有关。因此对于来源于胃肠道或胆道,尤其曾经有过胃肠或胆肠吻合手术的继发性肝癌患者,选择射频消融时必须高度重视术后肝内感染的预防,包括术前预防性抗生素的应用。

通过本研究,我们建议实施肝脏肿瘤的射频消融时必须重视以下几方面:(1)慎重选择肝癌大小及数目,切忌无原则盲目扩大射频消融适应证。对于有过胃肠、胆肠吻合术或胆道放置支架的转移性肝癌患者更须谨慎。(2)尽管本研究未探讨射频前预防性抗生素的应用适应证,既往报道<sup>[12-14]</sup>对于射频前是否预防性应用抗生素也存在争议,但我们仍建议对于高龄、全身营养状况差、多发性肝癌、较大肝癌、伴有糖尿病等降低人体全身免疫功能的疾病、曾长期应用化疗药物或激素等治疗以及接受过胃肠、胆肠吻合术或胆道放置支架处理的肝癌患者射频消融前应预防性应用抗生素。(3)射频消融后无须长期应

用抗生素,除非患者已经出现肝内感染征兆,否则术后1~3 d即可停药。(4)位于空腔脏器附近的肿瘤首先要遵从安全第一的原则,不可为了追求消融的彻底性而导致空腔脏器热损伤穿孔而继发肝内感染。

(志谢 本研究得到了第二军医大学统计学教研室陆健副教授的悉心指导,在此表示郑重感谢!)

## [参考文献]

- [1] Poggi G, Riccardi A, Quaretti P, Teragni C, Delmonte A, Amatu A. Complications of percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and secondary lesions of the liver[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C): 2911-2916.
- [2] Curley S A, Marra P, Beaty K, Ellis L M, Vauthey J N, Abdalla E K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients[J]. *Ann Surg*, 2004, 239: 450-458.
- [3] Chen T M, Huang P T, Lin L F, Tung J N. Major complications of ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablations for liver malignancies: Single center experience[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 7 [Epub ahead of print].
- [4] Kim M H, Choi M S, Choi Y S, Kim D Y, Lee J M, Paik S W, et al. [Clinical features of liver abscess developed after radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma][J]. *Korean J Hepatol*, 2006, 12: 55-64.
- [5] Feliberti E C, Wagman L D. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal carcinoma [J]. *Cancer Control*, 2006, 13: 48-51.
- [6] Jansen M C, van Duijnhoven F H, van Hillegersberg R, Rijken A, van Coevorden F, van der Sijp J, et al. Adverse effects of radiofrequency ablation of liver tumours in the Netherlands[J]. *Br J Surg*, 2005, 92: 1248-1254.
- [7] Berber E, Senagore A, Remzi F, Rogers S, Herceg N, Casto K, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors combined with colorectal procedures [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2004, 14: 186-190.
- [8] Gillams A R, Lees W R. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases[J]. *Abdom Imaging*, 2005, 30: 419-426.
- [9] Gillams A R, Lees W R. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14: 2261-2267.
- [10] Machi J, Bueno R S, Wong L L. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2005, 29: 1364-1373.
- [11] 马宽生, 丁 钧, 陈 敏. 射频消融治疗 549 例肝肿瘤的并发症分析[J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27: 1960-1961.
- [12] Elias D, Di Pietroantonio D, Gachot B, Menegon P, Hakime A, De Baere T. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, 30(6-7): 823-827.
- [13] Shibata T, Yamamoto Y, Yamamoto N, Maetani Y, Shibata T, Ikai I, et al. Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: Incidence and risk factors[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14: 1535-1542.
- [14] Thomas K T, Bream P R Jr, Berlin J, Meranze S G, Wright J K, Chari R S. Use of percutaneous drainage to treat hepatic abscess after radiofrequency ablation of metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Am Surg*, 2004, 70: 496-499.