

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.11.1390

术后经导管动脉化疗栓塞对肝内胆管细胞癌患者远期预后的影响

蒯志鹏¹, 金光植², 王长征¹, 付 雍¹, 杨 宁^{1*}

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院肝外五科, 上海 200438

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院病理科, 上海 200438

[摘要] **目的** 评估术后经导管动脉化疗栓塞(pTACE)对肝内胆管细胞癌(ICC)患者远期预后的影响,并鉴别适合进行术后pTACE辅助治疗的ICC患者。**方法** 纳入2010年1月至2011年12月在第二军医大学东方肝胆外科医院接受根治性切除术治疗的114例ICC患者,通过单因素和多因素分析确定总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)的独立危险因素。有1项及以上复发危险因素的患者被定义为高风险组($n=73$),没有复发危险因素的被定义为低风险组($n=41$),比较pTACE对这两组患者预后的影响。**结果** 多因素分析结果显示多发肿瘤($HR=3.515, 95\%CI: 2.083\sim 5.932, P<0.001$)、肿瘤最大径 >5 cm($HR=2.050, 95\%CI: 1.309\sim 3.210, P=0.002$)、微血管侵犯($HR=2.287, 95\%CI: 1.104\sim 4.736, P=0.026$)、手术切缘阳性($HR=5.089, 95\%CI: 2.055\sim 12.600, P<0.001$)和淋巴结转移($HR=2.880, 95\%CI: 1.579\sim 5.251, P=0.001$)是OS的独立危险因素;多发肿瘤($HR=2.752, 95\%CI: 1.619\sim 4.678, P<0.001$)、肿瘤最大径 >5 cm($HR=2.010, 95\%CI: 1.298\sim 3.113, P=0.002$)和微血管侵犯($HR=3.857, 95\%CI: 1.856\sim 8.013, P<0.001$)是RFS的独立危险因素。虽然pTACE不是OS或RFS的独立预后因素,但pTACE可以改善高风险组患者的OS和RFS($P<0.05$)。**结论** 具有术后复发危险因素的ICC患者可从pTACE中获益,应该建议接受pTACE治疗。

[关键词] 肝肿瘤;胆管上皮癌;术后经导管动脉化疗栓塞;存活率分析

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)11-1390-07

Effect of post-operative transcatheter arterial chemoembolization on long-term prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma

LIN Zhi-peng¹, JIN Guang-zhi², WANG Chang-zheng¹, FU Yong¹, YANG Ning^{1*}

1. Department of Hepatic Surgery (V), Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

2. Department of Pathology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of postoperative transcatheter arterial chemoembolization (pTACE) on the long-term prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), and to identify the proper ICC patients for the adjuvant therapy. **Methods** A total of 114 ICC patients were included, who received radical resection at the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Second Military Medical University from Jan. 2010 to Dec. 2011. Univariate and multivariate analyses were performed to determine the independent risk factors of overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS). Patients with one or more risk factors for relapse were included in the high-risk group ($n=73$) and those without risk factors of relapse were included in the low-risk group ($n=41$). The effect of pTACE on the prognosis of patients in the two groups was compared. **Results** Multivariate analysis results showed that multiple tumor ($HR=3.515, 95\%CI 2.083-5.932, P<0.001$), tumor maximum diameter >5 cm ($HR=2.050, 95\%CI 1.309-3.210, P=0.002$), microvascular invasion ($HR=2.287, 95\%CI 1.104-4.736, P=0.026$), positive surgical margin ($HR=5.089, 95\%CI 2.055-12.600, P<0.001$) and lymph node metastasis ($HR=2.880, 95\%CI 1.579-5.251,$

[收稿日期] 2017-09-20 **[接受日期]** 2017-11-01

[基金项目] 国家自然科学基金(81372355),上海市卫生与计划生育委员会面上项目(201440445). Supported by National Natural Science Foundation of China (81372355) and General Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201440445).

[作者简介] 蒯志鹏, 硕士生. E-mail: linnianer78@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875292, E-mail: yangningdc@163.com

$P=0.001$) were the independent risk factors of OS; and multiple tumor ($HR=2.752$, $95\%CI$ 1.619-4.678, $P<0.001$), tumor maximum diameter >5 cm ($HR=2.010$, $95\%CI$: 1.298-3.113, $P=0.002$) and microvascular invasion ($HR=3.857$, $95\%CI$: 1.856-8.013, $P<0.001$) were the independent risk factors of RFS. pTACE was not an independent prognostic factor of OS or RFS, but pTACE significantly improved OS and RFS of patients in the high-risk group compared with the low-risk group ($P<0.05$). **Conclusion** ICC patients with independent risk factors of relapse after surgery can benefit from pTACE, suggesting that they should receive pTACE therapy.

[Key words] liver neoplasms; cholangiocarcinoma; postoperative transcatheter arterial chemoembolization; survival analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(11): 1390-1396]

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是肝脏第二大常见恶性肿瘤,占原发性肝癌的10%~20%^[1]。近年来 ICC 的发病率在全球范围内呈上升趋势^[2]。目前根治性切除术是 ICC 唯一有效的治疗方法。然而,大多数患者明确诊断时已是晚期,根治性切除率低于30%^[3]。由于 ICC 具有很强的转移性,其术后复发率约为50%~80%^[4]。因此,手术结合其他治疗可能对改善预后至关重要。研究发现未行根治性切除术的 ICC 患者中位生存期只有3~6个月,而经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已被证实可将 ICC 患者的存活率提高至12.2个月^[5]。但对于接受根治性手术的患者,术后 TACE (pTACE)的作用和接受这种治疗的选择标准尚有争议。本研究回顾性分析了2010年1月至2011年12月在第二军医大学东方肝胆外科医院进行根治性手术治疗后的114例 ICC 患者的临床资料,并分析总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)的独立危险因素。另外,对患者进行复发风险因素分层以评估 pTACE 对 ICC 患者远期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 病例来源 选取2010年1月至2011年12月在第二军医大学东方肝胆外科医院接受手术治疗的组织病理学诊断为 ICC 的123例患者,其中119例行根治性切除术,其余因腹膜转移而进行了剖腹探查术和活组织检查术。在接受根治性切除术的患者中,5例患者失访,其余114例患者纳入本研究。纳入标准:无远处转移;完全切除肿瘤;术后病理诊断为 ICC。排除标准:接受术前辅助治疗(如 TACE、射频消融、放射治疗和生物治疗);肝门部胆管癌;组

织病理学为 ICC 混合肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC);术后1个月内复发或死亡。纳入研究的患者均签署知情同意书,本研究已获得第二军医大学东方肝胆外科医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 pTACE pTACE 的治疗是结合外科医师的评估和患者的意愿决定的。纳入治疗标准:美国东部肿瘤协作组评分为0或1;Child-Pugh A级或B级;肾功能正常;白细胞计数 $\geq 3.0 \times 10^9/L$;血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$;患者同意并签署治疗同意书。排除标准:血管造影或内脏导管插入禁忌证;肝外疾病;炎症;复发性感染;妊娠或哺乳^[6]。肝脏切除后采用数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA)进行辅助 TACE 治疗^[7]。同意行 pTACE 的患者,在切除术后2个月时进行第1次预防性 TACE。术中使用 DSA,如果常规腹腔或肝动脉 DSA 显示没有复发迹象,常规使用5-氟尿嘧啶500 mg 或卡铂100 mg、表柔比星20 mg、羟基喜树碱10 mg、碘油35 mL;第2次 TACE 在第1次 TACE 后3~5个月进行。如果检测到复发灶,则通过血供情况、肿瘤大小、肿瘤数量或复发以及肝功能确定抗肿瘤药物和碘油的剂量。患者再次重复 TACE 的间隔时间取决于患者的反应和复查时影像学检查的结果。

1.3 随访 患者出院后接受常规血液检查,每3个月检测甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的血清水平。此外进行腹部超声检查,疑似复发患者再行 CT 或 MRI 确诊,并记录肿瘤复发的时间。疑似远处转移时行胸部 CT、骨扫描。

1.4 临床资料 分析患者的性别、年龄、乙型肝炎

病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、血清 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TB)、AFP、CEA、CA19-9、肿瘤个数、肿瘤最大径、组织学分化程度、淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)、血管侵犯和手术切缘状态,以确定与 OS 和 RFS 相关的预后因素。HBV 感染被定义为 HBsAg(+)或抗 HBc(+). GGT 和 TB 的截止值分别为 50 U/L 和 17.1 μ mol/L。AFP、CEA 和 CA19-9 的截止值分别为 20 ng/mL、10 μ g/L 和 37 U/mL。LNM 由术前影像检查、术中探查和术后组织病理学报告确定。手术切除边缘情况由显微镜观察证实。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以中位数(最小值~最大值)表示,计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精切概率法。通过 Cox 回归风险模型行单因素和多因素分析确定预后因素。通过 Kaplan-Meier

方法绘制生存曲线,并通过对数秩检验进行差异分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 OS 的预测因素 本研究纳入了 114 例患者,中位随访时间为 17.8 个月(1.4~70.0 个月),1 年、3 年和 5 年 OS 累积率分别为 60%、25%和 15%,手术切除后中位生存时间为 16.7 个月(1.3~66.0 个月)。单因素分析结果显示,肿瘤最大径>5 cm、多发肿瘤、卫星灶、大血管侵犯、微血管侵犯、LNM、TNM 分期、肿瘤切缘状态及 GGT、CEA 和 CA19-9 血清水平升高与 ICC 患者的 OS 密切相关($P<0.05$)。多因素分析进一步表明,肿瘤最大径>5 cm、多发肿瘤、微血管侵犯、LNM 和手术切缘阳性是生存不良的独立预测因素($P<0.05$)。然而,有和没有接受 pTACE 的 ICC 患者的 OS 累积率差异无统计学意义($P=0.062$)。见表 1。

表 1 肝内胆管细胞癌患者总生存期的单因素分析和多因素分析

Tab 1 Univariate and multivariate analyses of overall survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma

N=114

Factor	n/n	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
Gender (male vs female)	88/26	0.731	(0.450, 1.187)	0.205			
Age (≤ 65 years vs > 65 years)	86/28	0.867	(0.535, 1.405)	0.561			
HBV (positive vs negative)	102/12	1.018	(0.556, 1.862)	0.955			
GGT (≤ 50 U/L vs > 50 U/L)	94/20	1.660	(1.093, 2.519)	0.017			
TB (≤ 17.1 μ mol/L vs > 17.1 μ mol/L)	67/47	1.089	(0.731, 1.621)	0.676			
AFP (≤ 20 ng/mL vs > 20 ng/mL)	89/25	1.127	(0.706, 1.801)	0.617			
CEA (≤ 10 μ g/L vs > 10 μ g/L)	99/15	1.832	(1.031, 3.254)	0.039			
CA19-9 (≤ 37 U/L vs > 37 U/L)	65/49	1.893	(1.267, 2.828)	0.002			
Tumor maximum diameter (≤ 5 cm vs > 5 cm)	48/66	2.435	(1.601, 3.704)	< 0.001	2.050	(1.309, 3.210)	0.002
Tumor number (single vs multiple)	90/24	3.851	(2.341, 6.333)	< 0.001	3.515	(2.083, 5.932)	< 0.001
Satellite node (yes vs no)	36/78	2.039	(1.335, 3.112)	0.001			
Capsule integrity (yes vs no)	9/105	1.240	(0.601, 2.557)	0.561			
Gross vascular invasion (yes vs no)	16/98	2.250	(1.304, 3.882)	0.004			
Microvascular invasion (yes vs no)	10/104	3.116	(1.593, 6.093)	0.001	2.287	(1.104, 4.736)	0.026
E-S grade (I-II vs III)	87/27	1.487	(0.966, 2.289)	0.071			
Cirrhosis (yes vs no)	52/62	0.907	(0.610, 1.348)	0.629			
Child-Pugh stage (A vs B)	105/9	1.570	(0.788, 3.127)	0.200			
Surgical margin (negative vs positive)	108/6	4.408	(1.878, 10.345)	0.001	5.089	(2.055, 12.600)	< 0.001
Surgical margin > 1 cm (yes vs no)	71/43	1.088	(0.725, 1.631)	0.685			
LNM (yes vs no)	16/98	2.626	(1.505, 4.584)	0.001	2.880	(1.579, 5.251)	0.001
TNM stage (I-II vs III)	70/44	1.702	(1.346, 2.084)	< 0.001			
pTACE (yes vs no)	57/57	0.685	(0.461, 1.019)	0.062			

HBV: Hepatitis B virus; GGT: γ -Glutamyl transpeptidase; TB: Total bilirubin; AFP: α -Fetoprotein; CEA: Carcino-embryonic antigen; CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9; E-S: Edmondson-Steiner; LNM: Lymph node metastasis; pTACE: Post-operative transcatheter hepatic arterial chemoembolization; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval

2.2 RFS 的预测因素 114 例 ICC 患者中 93 例于 2016 年 12 月 31 日前复发。RFS 的中位时间为 10.2 个月(0.7~66.0 个月),1 年、2 年和 3 年的 RFS 累积率分别为 41%、29% 和 17%。肝内复发 77 例(82.8%),肝外复发 10 例(10.8%),其余 6 例(6.4%)同时发生肝内和肝外复发。单因素分析显示,肿瘤最

大径>5 cm、多发肿瘤、卫星灶、大血管侵犯、微血管侵犯、TNM 分期、血清 GGT 水平、手术切缘>1 cm 均为复发的重要预测因素($P<0.05$)。多因素分析显示肿瘤最大径>5 cm、多发肿瘤和微血管侵犯是 RFS 的独立危险因素($P<0.05$)。然而,pTACE 无法延长 ICC 患者的 RFS($P=0.627$)。见表 2。

表 2 肝内胆管细胞癌患者无复发生存期的单因素分析和多因素分析

Tab 2 Univariate and multivariate analysis of recurrence-free survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma

N=114

Factor	n/n	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
Gender (male vs female)	88/26	0.728	(0.447, 1.185)	0.202			
Age (≤ 65 years vs >65 years)	86/28	0.709	(0.428, 1.172)	0.180			
HBV (positive vs negative)	102/12	1.018	(0.556, 1.862)	0.955			
GGT (≤ 50 U/L vs >50 U/L)	94/20	1.920	(1.241, 2.972)	0.003			
TB ($\leq 17.1 \mu\text{mol/L}$ vs $>17.1 \mu\text{mol/L}$)	67/47	1.357	(0.900, 2.044)	0.145			
AFP (≤ 20 ng/mL vs >20 ng/mL)	89/25	1.368	(0.861, 2.175)	0.185			
CEA ($\leq 10 \mu\text{g/L}$ vs $>10 \mu\text{g/L}$)	99/15	1.326	(0.736, 2.390)	0.347			
CA19-9 (≤ 37 U/L vs >37 U/L)	65/49	1.505	(0.998, 2.269)	0.051			
Tumor maximum diameter (≤ 5 cm vs >5 cm)	48/66	2.319	(1.517, 3.546)	<0.001	2.010	(1.298, 3.113)	0.002
Tumor number (single vs multiple)	90/24	3.140	(1.877, 5.255)	<0.001	2.752	(1.619, 4.678)	<0.001
Satellite node (yes vs no)	36/78	1.984	(1.284, 3.064)	0.002			
Capsule integrity (yes vs no)	9/105	1.631	(0.815, 3.262)	0.167			
Gross vascular invasion (yes vs no)	16/98	1.974	(1.121, 3.474)	0.018			
Microvascular invasion (yes vs no)	10/104	3.681	(1.792, 7.561)	<0.001	3.857	(1.856, 8.013)	<0.001
E-S grade (I-II vs III)	87/27	1.396	(0.903, 2.159)	0.134			
Cirrhosis (yes vs no)	52/62	1.000	(0.668, 1.498)	0.999			
Surgical margin (negative vs positive)	108/6	1.317	(0.413, 4.204)	0.642			
Surgical margin >1 cm (yes vs no)	71/43	1.626	(1.075, 2.459)	0.021			
LNM (yes vs no)	16/98	1.629	(0.886, 2.996)	0.117			
TNM stage (I-II vs III)	70/44	1.459	(1.170, 1.819)	0.001			
pTACE (yes vs no)	57/57	1.357	(0.603, 1.357)	0.627			

HBV: Hepatitis B virus; GGT: γ -Glutamyl transpeptidase; TB: Total bilirubin; AFP: α -Fetoprotein; CEA: Carcino-embryonic antigen; CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9; E-S: Edmondson-Steiner; LNM: Lymph node metastasis; pTACE: Post-operative transcatheter hepatic arterial chemoembolization; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval

2.3 pTACE 对高风险组患者的影响 多因素分析显示肿瘤最大径>5 cm、多发肿瘤、微血管侵犯是 OS 和 RFS 的独立危险因素,根据这 3 个因素对 ICC 患者进行分层分析,有其中 1 项及以上复发危险因素的患者被定义为高风险组($n=73$),没有复发危险因素被定义为低风险组($n=41$)。再根据是否行 pTACE 将每组患者分为 2 个亚组。在高风险组中,40 例患者接受了 pTACE,33 例患者没有接受 pTACE。高风险组患者的临床病理资料如表 3 所示,接受 pTACE 组与未接受 pTACE 组临床病理资料(性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤个数、卫星灶、微血

管侵犯、LNM、TNM 分期、肿瘤切缘状态,以及 GGT、CEA 和 CA19-9 血清水平)的差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。如图 1 所示,高风险组中接受 pTACE 的患者的中位生存时间为 13.5 个月(2.0~66.0 个月),没有接受 pTACE 的为 9.0 个月(1.4~27.3 个月),接受 pTACE 患者的 OS 累积率高于未接受 pTACE 的患者($P<0.001$);接受 pTACE 的患者中位复发时间为 8.7 个月(0.4~66.0 个月),没有接受 pTACE 的为 7.3 个月(1.1~27.2 个月),两组 RFS 累积率差异也有统计学意义($P=0.030$)。

表3 高风险组与低风险组患者的临床病理资料

Tab 3 Characteristics of patients in high-risk and low-risk groups

Characteristic	High-risk			Low-risk		
	Non-pTACE N=33	pTACE N=40	P value	Non-pTACE N=24	pTACE N=17	P value
Gender (male vs female)	27/6	34/6	0.715	16/8	11/6	0.896
Age (≤65 years vs >65 years)	26/7	34/6	0.490	15/9	14/3	0.304
HBV (positive vs negative)	4/29	4/36	1.000	4/20	4/13	0.615
GGT (≤50 U/L vs >50 U/L)	26/7	14/26	0.109	12/12	11/6	0.350
TB (≤17.1 μmol/L vs >17.1 μmol/L)	18/15	22/18	0.969	16/8	11/6	0.896
AFP (≤20 ng/mL vs >20 ng/mL)	28/5	25/15	0.933	23/1	13/4	0.167
CEA (≤10 μg/L vs >10 μg/L)	27/6	33/7	0.940	22/2	17/0	0.628
CA19-9 (≤37 U/L vs >37 U/L)	11/22	22/18	0.064	20/4	11/6	0.318
Tumor maximum diameter (≤5 cm vs >5 cm)	4/29	3/37	0.789			
Tumor number (single vs multiple)	22/11	27/13	0.940			
Satellite node (yes vs no)	17/16	22/18	0.766	23/1	16/1	1.000
Capsule integrity (no vs yes)	29/4	36/4	1.000	23/1	17/0	1.000
Gross vascular invasion (no vs yes)	27/6	31/9	0.650	23/1	17/0	1.000
Microvascular invasion (no vs yes)	31/2	32/8	0.167			
E-S grade (I vs II vs III)	0/21/12	0/30/10	0.292	2/20/2	0/14/3	0.242
Cirrhosis (no vs yes)	19/14	17/23	0.200	16/8	10/7	0.607
Child-Pugh stage (A vs B)	31/2	36/4	0.856	22/2	16/1	1.000
Surgical margin (negative vs positive)	27/6	34/4	0.609			
Surgical margin >1 cm (no vs yes)	17/16	23/17	0.609	20/4	11/6	0.318
LNM (no vs yes)	27/6	33/7	0.940	22/2	16/1	1.000

Fisher's exact test. HBV: Hepatitis B virus; GGT: γ-Glutamyl transpeptidase; TB: Total bilirubin; AFP: α-Fetoprotein; CEA: Carcino-embryonic antigen; CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9; E-S: Edmondson-Steiner; LNM: Lymph node metastasis; pTACE: Post-operative transcatheter hepatic arterial chemoembolization

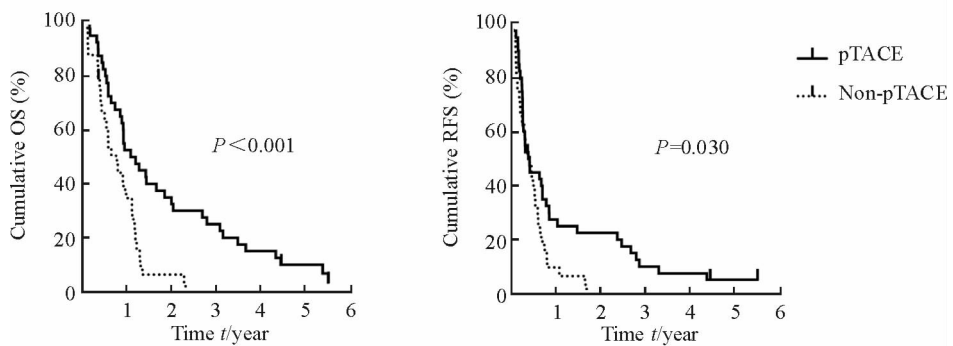


图1 高风险组中两组患者生存曲线比较

Fig 1 Comparison of survival time of patients between pTACE and non-pTACE subgroups in high-risk group

OS: Overall survival; RFS: Recurrence-free survival; pTACE: Post-operative transcatheter hepatic arterial chemoembolization

2.4 pTACE对低风险组患者的影响 低风险组中17例患者接受了pTACE,24例未接受pTACE。低风险组患者的临床病理资料如表3所示,接受pTACE组与未接受pTACE组之间的临床病理资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。接受pTACE的患者1、3、5年OS累积率分别为100%、

59%和41%,未接受pTACE的患者分别为79%、38%、24%,两组间差异无统计学意义($P=0.238$)。接受pTACE的患者1、2、3年RFS累积率分别为59%、53%、41%,未接受pTACE的患者RFS累积率分别为78%、53%、29%,两组RFS累积率差异无统计学意义($P=0.416$)。见图2。

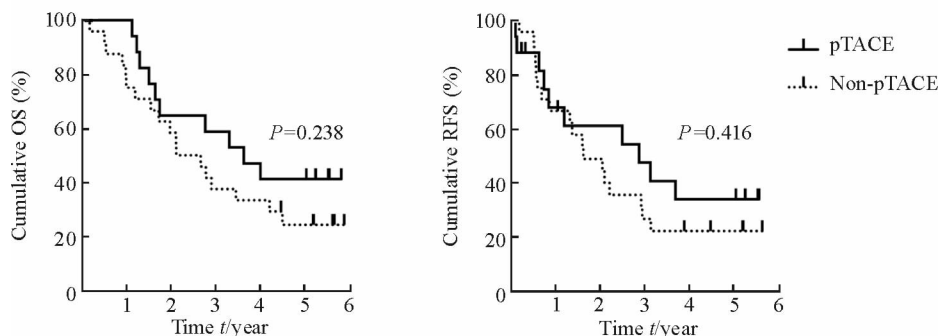


图 2 低风险组中两组患者生存曲线比较

Fig 2 Comparison of survival time of patients between pTACE and non-pTACE subgroups in low-risk group

OS: Overall survival; RFS: Recurrence-free survival; pTACE: Post-operative transcatheter hepatic arterial chemoembolization

3 讨论

ICC 是一种高度恶性肿瘤, 预后极差, 接受根治性切除术预后也不佳, 其中一半以上 2 年内复发^[8]。一项国际多中心研究报道了 301 例 ICC 患者, 术后复发患者中肝内复发最常见 (60.9%), 其次是肝内和肝外复发 (18.6%), 33 例 (21.0%) 患者仅肝外复发^[9]。本研究结果也有类似的趋势, 114 例 ICC 患者中有 93 例 (81.6%) 发生肿瘤复发, 肝内复发是最常见的复发部位 ($n=77, 82.8\%$), 肝外复发 ($n=10, 10.8\%$) 多于同时肝内和肝外复发 ($n=6, 6.4\%$)。

研究报道与肝内复发相关的危险因素包括肿瘤大小、肿瘤个数、微血管侵犯、血清 GGT 及 CA19-9 水平、术前黄疸和 LNM^[10]。微血管侵犯是 ICC 预后不良的强烈预测指标, 研究报道微血管侵犯不仅是 OS 的阴性预测因子, 也是门静脉 LNM 的独立危险因素^[11]。在 Hyder 等^[9]的研究中, 微血管侵犯是 RFS 和 OS 的不良预测因素。这些结果表明微血管侵犯可能导致肝内转移和术后早期复发。因此, 可通过辅助治疗来杀死剩余的肿瘤细胞以获得更好的 OS 和 RFS。据报道, LNM 阳性是 ICC 患者 OS 的阴性预测因子^[12]。本研究中, LNM 也被确认为 OS 的独立危险因素。

TACE 已经被用作原发性肝癌的重要的辅助治疗方法。与全身化疗不同, TACE 可以将化学药物通过肝脏内动脉系统直接作用于肿瘤, 以减少化疗药物对正常肝组织和其他器官的损伤。既往研究表明, pTACE 可以延长 HCC^[13] 和晚期 ICC 患者^[14] 的 OS 和 RFS。有学者建议无法手术的 ICC 患者可以考虑 TACE, 可以手术但有 LNM 或 R1 切除的 ICC 患者也可以行辅助 TACE^[15]。然而, pTACE 在 ICC 中的作用仍然难以捉摸。有研究人员提出当癌

细胞不能通过手术被完全切除时, pTACE 可以清除剩余的癌细胞^[16]。TACE 治疗时在动脉内输注的细胞毒性化疗药物和血供栓塞可能会引发复发肿瘤细胞毒性作用和缺血作用, 从而起到治疗作用^[17]。也有研究报道 TACE 通过低氧诱导因子 1α 激活刺激局部血管生成因子, 从而导致肿瘤转移^[18]。因此, 在特定情况下行 pTACE 是合理的。本研究发现, 虽然 pTACE 对 ICC 患者的 OS 和 RFS 无明显影响, 但是当患者按是否具有复发的危险因素 (肿瘤最大径 > 5 cm、多发肿瘤、微血管侵犯) 分组时, pTACE 可以显著延长高风险组患者的 OS 和 RFS, 而对低风险组患者无效。可能是因为有危险因素的患者有可能保留最小的剩余肿瘤, 这可能导致早期复发, pTACE 可以根除或控制这些残留灶。2016 年有研究指出, 动脉化疗栓塞和射频消融等局部治疗在 ICC 患者术后局部肝内和肝外复发的治疗中有效, 即 pTACE 和射频消融可改善 ICC 复发患者的生存期^[19]。

本研究对不同风险级别的 ICC 患者行 pTACE 的效果进行了分析, 得至少出有肿瘤最大径 > 5 cm、多发肿瘤、微血管侵犯其中 1 项风险因素的高危险 ICC 患者术后可以从 pTACE 治疗中获益, 应该建议接受 pTACE 治疗。但本研究有局限性, 本研究为回顾性研究, 且患者行辅助 pTACE 的决定不是随机的, 患者行 TACE 首次和无复发患者的 TACE 治疗方案是一致的, 复发患者行 TACE 时会根据复发肿瘤的大小、个数及血供的不同而采用不同的用药及药量, 从而在一定程度上影响了研究的客观性。pTACE 对预后的影响需要进一步分层分析和前瞻性的研究证实。

[参考文献]

[1] GUPTA A, DIXON E. Epidemiology and risk factors;

- intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6: 101-104.
- [2] RAZUMILAVA N, GORES G J. Cholangiocarcinoma [J]. *Lancet*, 2014, 383: 2168-2179.
- [3] TAN J C, COBURN N G, BAXTER N N, KISS A, LAW C H. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma—a population-based study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 600-608.
- [4] SAIURA A, YAMAMOTO J, KOKUDO N, KOGA R, SEKI M, HIKI 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.
- [5] PARK S Y, KIM J H, YOON H J, LEE I S, YOON H K, KIM K P. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Radiol*, 2011, 66: 322-328.
- [6] ALIBERTI C, CARANDINA R, SARTI D, PIZZIRANI E, RAMONDO G, MULAZZANI L, et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin for the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37: 1859-1863.
- [7] WU Z F, ZHANG H B, YANG N, ZHAO W C, FU Y, YANG G S. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolisation improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors; results of a large monocentric series [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38: 602-610.
- [8] DE JONG M C, NATHAN H, SOTIROPOULOS G C, PAUL A, ALEXANDRESCU S, MARQUES H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma; an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3140-3145.
- [9] HYDER O, HATZARAS I, SOTIROPOULOS G C, PAUL A, ALEXANDRESCU S, MARQUES H, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Surgery*, 2013, 153: 811-818.
- [10] YIN X, ZHENG S S, ZHANG B H, ZHOU Y, CHEN X H, REN Z G, et al. Elevation of serum gamma-glutamyltransferase as a predictor of aggressive tumor behaviors and unfavorable prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma; analysis of a large monocenter study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25: 1408-1614.
- [11] SHIMADA K, SANO T, NARA S, ESAKI M, SAKAMOTO Y, KOSUGE T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement [J]. *Surgery*, 2009, 145: 411-416.
- [12] ERCOLANI G, VETRONE G, GRAZI G L, ARAMAKI O, CESCONE M, RAVAIOLI M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma; primary liver resection and aggressive multimodal treatment of recurrence significantly prolong survival [J]. *Ann Surg*, 2010, 252: 107-114.
- [13] ZHONG C, GUO R P, LI J Q, SHI M, WEI W, CHEN M S, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135: 1437-1445.
- [14] KIM J H, YOON H K, SUNG K B, KO G Y, GWON D I, SHIN J H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes [J]. *Cancer*, 2008, 113: 1614-1622.
- [15] POULTSIDES G A, ZHU A X, CHOTI M A, PAWLIK T M. Intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Surg Clin North Am*, 2010, 90: 817-837.
- [16] FORNER A, LLOVET J M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379: 1245-1255.
- [17] FITZMORRIS P, SHOREIBAH M, ANAND B S, SINGAL A K. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141: 861-876.
- [18] LIU L, REN Z G, SHEN Y, ZHU X D, ZHANG W, XIONG W, et al. Influence of hepatic artery occlusion on tumor growth and metastatic potential in a human orthotopic hepatoma nude mouse model; relevance of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101: 120-128.
- [19] PARK H M, YUN S P, LEE E C, LEE S D, HAN S S, KIM S H, et al. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23: 4392-4400.