

· 专题讲座 ·

射频消融治疗肝肿瘤的现状和展望

马宽生 董家鸿

第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所(重庆 400038)

中图分类号 R735.705

文献标识 C

文章编号:1009-6604(2002)02-0079-03

肝癌最有效的治疗方法是手术切除,但手术切除率仅为 20%~30%,对不能手术切除的肝癌则多采用以局部治疗为主的综合疗法^[1]。肝癌的局部治疗包括经肝动脉或门静脉的血管栓塞疗法和以无水酒精注射、冷冻、微波、激光、高强度聚焦超声以及射频消融(Radio Frequency Ablation, RFA)为主的间质消融疗法^[2]。由于肝癌的局部治疗损伤小、适应证宽、近期疗效明显,已广泛应用于肝癌的治疗;而 RFA 疗法是当今应用最广、发展最快的肝癌间质消融方法^[2]。

80 年代中期,日本学者^[3]开始了射频消融疗法治疗肝肿瘤的探索,但当时用的是单电极,每次 RFA 所能毁损病灶的最大直径为 1.6cm,疗效也欠佳,未引起较大影响。90 年代初以来,以 Ross^[4]和 Goldberg^[5]为代表的学者对 RFA 进行了系统的探索,并与生产商联手,对电极和 RFA 发生器进行了不断的改进,其中最重要的进展就是将过去的单电极技术发展为现代的多电极技术,一次 RFA 毁损病灶的直径可达 3.5cm~5.0cm,使 RFA 的疗效有了质的飞跃^[6~8]。

一、射频消融装置及机理

射频消融装置实际上是一种可控加热设备^[9],主要特点是能有效地加热目的范围内的病灶而对周围的组织无明显的损伤;主要包括功率为 50W~200W 的射频电流发生器、各种类型射频电极针以及计算机控制系统^[10]。目前国内应用的射频发生器主要是美国三家公司(RTC, RTA, RADIONICS)和国产(航天部)四种机型。射频电极针主要有两种类型:RTC、RTA 和国产的 RFA 针为长 12cm~25cm、直径 2cm 末端可张开 7~12 个小电极的鞘形多电极针;RADIONICS 的 RFA 针为中空可灌注冷水的单针和三针的电极针。其治疗途径为经皮经肝穿刺、经腹腔镜、开腹三种^[10]。其基本原理是利用频率为 460kHz~500kHz 射频电流,通过射频电极针使其周围组织中的带电粒子高速振荡摩擦产热,温度达 50℃~110℃,致电极周围肿瘤细胞凝固性坏死,使一定范围的病灶毁损^[11]。

在我国,原发性肝癌 80%~90% 发生在肝硬化基础上,肝硬化时由于纤维组织含量增加,血流量减

少,而肝癌内部的血流十分丰富;肝癌在行 RFA 治疗时热量可在肿瘤内迅速传导,但其周围硬化的肝组织则可减少热量向肿瘤周围的扩散;硬化的纤维化的肝组织相对于其内部的肝癌宛如一个烤箱,有人形象地称之为“烤箱效应(Oven Effect)”^[12]。这种烤箱效应也减少了 RFA 对周围组织及其它脏器的损伤机会,提高了 RFA 治疗肝癌的安全性及疗效。而肝硬化导致患者肝脏储备功能降低,手术耐受力下降,是引起术后肝功能衰竭等手术并发症的重要原因之一,文献报道其手术死亡率为 1%~10%^[13]。因此,合并肝硬化的原发性肝癌采用 RFA 治疗比采用手术切除更合理。

二、临床应用

1. 适应证和禁忌证^[14~15]

射频消融疗法最初仅用于直径小于 3cm 肝肿瘤的治疗。随着设备的改进及经验的积累,其单次治疗最大毁损范围已由原来的直径 1.6cm 扩大到 5cm 的球形病灶,对于小肝癌的治疗可达到根治的效果,对较大肝癌的治疗也有了较多的文献报道并取得了较好的疗效。禁忌证为:①有严重的出血倾向;②肝功能 Child-Pugh C 级中有大量腹水和深度黄疸者;③多发(病灶超过 5 个)和弥漫的病灶,肝外有转移;④严重心肺疾患急性期。

2. 疗效

Livraghi 等采用单次最大毁损范围达直径 3cm 球形病灶的可冷却电极针对直径 5cm 以下中小肝癌的治疗结果表明,经过 1 次~2 次的 RFA 治疗,3cm 以下肝癌的完全坏死率达到 90%(47/52),3cm~5cm 的肝癌的完全坏死率为 80%(46/61)^[12,16]。我们采用单次治疗最大毁损范围达直径 5cm 球形病灶的集束电极,对 14 例 5cm 以下的肝癌的治疗表明,经过 1 次~3 次的 RFA 治疗,半年以上的增强 CT 复查,其肿瘤完全坏死率达到了 93%(13/14),复发的 1 例经 RFA 补充治疗后也得到了完全坏死,1 年生存率为 100%^[17]。对于直径 5cm 以上肝癌的治疗,由于 RFA 毁损范围受限,需要 2 点以上的穿刺及反复消融才可能使 RFA 的毁损范围涵盖整个病灶,较易残留病灶,因此其疗效比小肝癌差。Livraghi 等对 5cm 以上肝癌的治疗结果表明,其肿瘤完全坏死率

为 45.8%(11/24)^[16];为扩大 RFA 对肝肿瘤的毁损范围,提高疗效,Buscarini 等采用联合肝动脉栓塞的方法治疗 3.8cm~5.2cm 的肝癌(6~23)个月内经过 1 次~3 次的 RFA 治疗后其肿瘤完全坏死率达到 91.7%(11/12)^[18]。对于晚期肝癌应用 RFA 行姑息性治疗,在部分病例可达到缓解或消除疼痛,改善睡眠和饮食,提高生活质量,1 年存活率可达到 34%^[8]。

Rossi 等报道了 7 年来采用单电极或双电极法对 50 例原发性和继发性肝癌进行消融的结果,其中原发性肝癌 1、2、3、5 年的生存率分别为 94%、86%、68%和 40%,而转移性肝癌的效果较差,约 50%在 1 年内出现肿瘤复发^[14]。Solbiati 等报道了采用顶端带有冷却装置的电极针对 29 例 44 个肝内转移灶的消融结果,6、12、18 个月的生存率分别为 100%、94%和 89%^[19]。由于带有 8 个~10 个小电极的可扩张的集束电极针在 90 年代末期才应用于临床,采用这种电极针治疗肝肿瘤尚缺乏远期疗效的报道。由于这种电极针单次治疗的毁损范围明显扩大,理论上其治疗效果会明显改善。

3. 治疗后的复查

由于 RFA 具有创伤小,副作用少,可反复进行的特点,因此,RFA 治疗后及时复查,早期发现残留病灶,及时进行补救治疗,可降低 RFA 治疗后的肿瘤残留率。一般认为,RFA 治疗后 1 天~1 周内行增强 CT 或 MRI 扫描,对可疑的残留病灶及时进行再次消融治疗。RFA 治疗后 5 个月以上的动态增强 CT 或 MRI 扫描未发现病灶明显强化者即可认为肿瘤已完全坏死^[20]。超声造影对鉴别坏死灶和残留病灶也有帮助,而普通彩超观察是不可靠的^[21]。当然,术后 AFP、CEA 及病灶活检也是重要的手段,要注意由于癌标志物有一定的半衰期,RFA 早期 AFP 可升高,通常术后 1 月的复查结果才是可靠的,我们有一例者 RFA 治疗后 2 月 AFP 才降至正常。

4. 安全性

实践证明,RFA 是一种安全的微创性治疗方法,其并发症率为 2%~7%^[22];已报道的并发症或副反应有肝内血肿、膈肌灼伤、短暂疼痛、腹腔少量积血、胸腔积液、发热和一过性的转氨酶水平增高以及偶发的胆囊穿孔、结肠穿孔、针道转移和小电极回收故障等^[22~23],罕有死亡的报道^[24]。

三、存在的问题和发展前景

1. 大肝癌(直径>5cm)易产生三维立体空间病灶的漏空,使病灶残留。文献报道,RFA 治疗后有 50%左右患者的大肝癌有病灶残留^[14,18~19]。原因有:①一次治疗体积有限,目前只能达直径 3cm~5cm 球形病灶;②目前尚无确定的影像技术能实时区别已治疗(坏死)和未治疗(存活的)的癌组织;③操作为二维影像引导,经验定位决定治疗次数和部位,易产生三维空间的漏空;④多点多次顺序穿刺,

在治疗过程中高温使组织中水份汽化产生蒸汽,影响再定位。因此,局部治疗的不彻底性是影响大肝癌治疗效果的主要原因;也是目前所有局部治疗尚不能代替手术切除治疗大肝癌的根本症结。

2. 影像技术如何实时区分坏死和残余癌组织仍有一定的困难^[25~26]。

由于受治疗过程中不可避免产生的蒸汽影响,目前彩超、CT 透视、MRI 都无法实时区别坏死的和残余的癌组织,虽然增强 CT 可区分,但蒸汽消失至少要在每次 RFA 后 15 分~2 小时^[27],患者不可能在治疗台上反复进行 CT 增强检查;正电子发射计算机断层显像(PET)应用可能会有所改善,但由于设备太昂贵,暂时只能在个别医院进行。

3. 残留病灶癌细胞生物学特性的变化也是迫切要研究的课题,尤其是浸润转移能力的改变尚是一个未知数。

针对上述问题,国内外学者进行了一些研究,制订了一些对策。由于肝癌主要由肝动脉供血,阻断肝癌血供后局部热量易沉积,因此,一些国内外学者开展了 RFA 联合肝动脉栓塞治疗大肝癌的实践,结果证明比单用 RFA 效果要好^[28]。我们所也将常用的多点多次穿刺定位技术改进为一次定位多点穿刺(定向爆破)技术,用此技术后大肝癌一次 RFA 治疗后病灶完全坏死率可提高到 70%~80%(论文在发表中)。

围绕一次性增强 RFA 凝固性坏死体积的研究,国外已有中空冷却的多电极 RFA 针、脉冲变频的 RFA 发生器、RFA 治疗的同时组织内灌注高渗盐水增强组织导电性等改进实验,结果表明设备改进后治疗效果有较大的提高;目前已有一次性治疗体积达直径 7cm 的 RFA 多电极针,将用于临床。一次性治疗体积直径达 10cm 的 RFA 多电极也会在近期面世;串形多电极针(一个鞘形多电极针上可释放 2 组~4 组可张开的多个小电极针)的面市也将会大大提高 RFA 的治疗效率。

我们所和国内一些单位也在开展计算机智能三维适形治疗计划系统用于指导 RFA 的操作。拟先将患者 CT 或 MRI 图像扫描,输入计算机后精确计算和定位,根据病灶的大小、部位计算标记好进针的部位和次数,再按计算好的靶点坐标和数据进针,实现病灶的精确定位和不规则较大肿瘤的适形布点治疗,以避免人为的误差及三维空间漏治区。该系统的应用可能将使治疗精确度提高,大肝癌一次 RFA 治疗后凝固性坏死率显著提高。

与手术治疗肝肿瘤相比,RFA 具有适应证更广,安全性更高的优点,但射频消融治疗肝肿瘤是近十年才开展的新技术,其适应证、禁忌证、长期疗效等还需经过深入的研究和长期的随访及多中心的随机对照试验才能做进一步评价。但是,随着技术的进步及经验的积累,RFA 治疗肝肿瘤的疗效已得到了

显著提高 ,有学者预言 ,RFA 作为肝肿瘤局部治疗中疗效最好的方法 ,将来有望取代手术对肝肿瘤治疗的统治地位 ,尤其对中小肝癌的治疗^[29]

参 考 文 献

1 吴孟超 ,陈汉 ,沈锋 .原发性肝癌的外科 .中华外科杂志 ,2001 ,39 : 25 - 28

2 Gerald DD ,Michael C S .Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors :At the Threshold of a Major Breakthrough .Radiographics , 2000 ,20 :9 - 27 .

3 Kakehi M ,Ueda K ,Mukojima T ,et al .Multi - institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep - seated organs .Int J Hyperthermia ,1990 ,6 :719 - 40 .

4 Rossi S ,Fomari F ,Pathies C ,et al .Thermal lesions induced by 480kHz localized current field in guinea pig and pig liver .Tumor ,1990 ,76 :54 - 60 .

5 McGahan JP ,Browning PD ,Brock KM ,et al .Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery .Invest Radiol ,1990 ,25 :267 - 270 .

6 McGahan JP ,Brock JM ,Tesluk H ,et al .Hepatic ablation with use of radiofrequency electrocautery in the animal model .J Vasc Interven Radiol , 1992 ,3 :291 - 297 .

8 Kim BS ,Chung HC ,Seong JS ,et al .Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma .Cancer Chemother Pharmacol ,1992 ,31(Suppl) :S119 - S127 .

9 Rogers LF .Hot stuff—thermal ablation .AJR ,2000 ,174 :287 .

10 徐辉雄 ,张青萍 .超声引导下肝脏肿瘤的射频消融治疗 .中华超声影像学杂志 ,2000 ,9 :255 - 256 .

11 Rhim H ,Dodd III GD .Radiofrequency thermal ablation of liver tumors .J Clin Ultrasound ,1999 ,27 :221 - 229 .

12 Livraghi T ,Goldberg SN ,Lazzaroni S ,et al .Small hepatocellular carcinoma .Treatment with radio - frequency ablation versus ethanol injection .Radiology ,1999 ,210 :555 - 561 .

13 Livraghi T .Guidelines for treatment of liver cancer .Eur J Ultrasound , 2001 ,13 :167 - 76 .

14 Rossi S ,Buscarini E ,Garbagnati F ,et al .Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode .AJR ,1998 ,170 : 1015 - 1022 .

15 马宽生 .多电极射频消融治疗肝肿瘤浅析 .中华肝胆外科杂志 , 2001 ,7 :654 - 656 .

16 Livraghi T ,Goldberg SN ,Lazzaroni S ,et al .Hepatocellular carcinoma : Radio - frequency ablation of medium and large lesions .Radiology , 2000 ,214 :761 - 768 .

17 陈敏 ,马宽生 ,黄晓兰 ,等 .射频消融治疗中小肝癌的近期疗效分析 .第三军医大学学报 ,2001 ,23 :1330 - 1332 .

18 Buscarini L .Percutaneous RF interstitial thermal ablation a radiofrequency tissue ablation of liver metastases :treatment and follow - up in 16 patients .Radiology ,1997 ,202 :195 - 200 .

19 Solbiati L ,Goldberg SN ,Jacer T ,et al .Hepatic metastases :percutaneous radio - frequency ablation with cooled - tip electrodes .Radiology ,1997 , 205 :367 - 373 .

20 Sironi S ,Livraghi T ,Meloni F ,et al .Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous RF ablation :MR imaging follow - up .Am J Roentgenol ,1999 ,173 :1225 - 9 .

21 Choi D ,Lim HK ,Kim SH ,et al .Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio - frequency ablation :usefulness of power Doppler US with a microbubble contrast agent in evaluating therapeutic response - preliminary results .Radiology ,2000 ,217 :558 - 63 .

22 吴金生 ,褚延魁 ,高德明 .肝癌射频治疗现状 .中华肝胆外科杂志 2000 ,6 :44 ~ 46 .

23 Seki T ,Tamai T ,Nakagawa T ,et al .Percutaneous radiofrequency(RF) ablation therapy for hepatocellular carcinoma - Difficulty in removing the expandable .AJR ,2000 ,174 :264 - 265 .

24 马宽生 ,陈敏 ,黄晓兰 ,等 .肝肿瘤多电极射频治疗的并发症及防治(附 114 例临床分析) .中国实用外科杂志 ,2001 ,21 :93 - 94 .

25 Izzo F ,Barnett CC Jr ,Curley SA .Radiofrequency ablation of primary and metastatic malignant liver tumors .Adv Surg ,2001 ,35 :225 - 50 .

26 Goldberg SN .Radiofrequency tumor ablation :principles and techniques , Eur J Ultrasound ,2001 ,13 :129 - 47 .

27 Livraghi T ,Lazzaroni S ,Meloni F .Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma .Eur J Ultrasound ,2001 ,13 :159 - 66 .

28 Buscarini L ,Buscarini E ,Di Stasi M ,et al .Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma .Ultraschall Med ,1999 ,20 (2) :47 - 53 .

29 Goldberg SN .Radiofrequency tumor ablation :principles and techniques . Eur J Ultrasound ,2001 ,13(2) :129 - 47 .



· 致作者 ·

自本刊创刊后得到广大作者的大力支持 ,纷纷来稿 ,为保证来稿质量的规范化 ,减少高件退修 ,请各位作者给我刊投稿时 ,特别注意以下几点 :

- 1. 仔细阅读首卷第一期上的“ 稿约 ”,文稿的各项请按“ 稿约 ”的规定书写 ;
- 2. 来稿请附单位介绍信并随稿件寄稿件处理费 20 元 ,以免影响您稿件的处理 ;
- 3. “ 论著 ”要求有中英文内容一致的结构式“ 摘要 ”;“ 经验交流 ”、“ 综述 ”类文章要求有 100 ~ 200 字中英文“ 内容提要 ”,摘要中“ 结果 ”应有具体数据 ,包括统计具体数据 ;
- 4. 比较优秀的结果 ,应有统计学处理 ,并要求在概率 P 值前给出具体检验值 t 及 χ^2 值等 ;
- 5. 图表照片请用原件 ,不接受复印件。最好附寄软盘 ;
- 6. “ 参考文献 ”的作者需列出 3 位 ,注意文献的起止页。