

射频消融治疗肝癌

白晓枫 综述 赵平 王成锋 审阅

中国医学科学院 中国协和医科大学 肿瘤医院腹部肿瘤科(北京,100021)

【提要】 射频消融为目前国际上新兴的肝癌治疗手段,具有安全、微创、适应证广、并发症少的特点。本文就射频消融技术的基本原理、适应证与禁忌证、临床应用治疗效果及其并发症进行讨论。

【关键词】 射频消融 肝肿瘤
中图分类号 R735.7 文献标识 A 文章编号 :1009 - 6604(2002)06 - 0425 - 03

肝细胞肝癌为常见恶性肿瘤之一,目前全世界每年肝癌发生在一百万人以上,肝脏为其它癌症仅次于淋巴结的好发转移部位^[1,2],且为结直肠癌的唯一转移部位。肝原发及转移癌的治疗为一难题,全身及局部化疗很难奏效,相反,其毒副反应严重的影响病人的生存质量。迄今为止,手术切除仍为治疗肝癌的最好方法,可提高25%~30%病人的生存率^[3-6],神经内分泌肿瘤肝转移病人,手术切除肝脏转移灶可明显缓解因激素过量分泌所致的症状^[6],明显改善生存质量。不幸的是,只有5%~15%新诊断的肝细胞肝癌和结直肠癌肝转移病人能治愈性切除^[3,4,7]。肿瘤局限于肝脏并不是手术切除的绝对适应证,肝癌的多中心起源,肿物临近肝内大的血管及胆管,并存的肝硬化导致的肝功能不全均影响根治性切除。因此,为了治疗大部分局限性原发性肝癌及转移癌而又不宜手术的病人,必须探寻出新的治疗方法。现在应用较多的是局部消融技术,包括经皮无水酒精注射、微波凝固、间质激光凝固、冷冻以及射频消融。射频消融治疗肝肿瘤于1995年由意大利Rossi^[8]率先应用于临床,为当今最新的肝肿瘤导向治疗方法之一,其原理为产生热能破坏肿瘤细胞。当肿瘤细胞加热>45℃~50℃时,细胞内蛋白质变性,细胞双脂质膜溶解使细胞膜破坏,从而细胞结构改变^[9-10]。本文对射频消融技术的基本原理、适应证、禁忌证、临床效果及并发症予以综述。

基本原理与操作方法

热能治疗肿瘤的最早报道是古埃及人和希腊人用热烙术治疗体表肿物的记载^[11]。根据不同组织类型,热导致细胞损害需要3小时~50小时^[2],当温度升高>42℃时,所需时间呈指数下降。例如,当温度46℃时杀死肿瘤细胞需要8分钟,而当温度51℃时只需要2分钟就可以杀死肿瘤细胞^[13,14]。当温度超过60℃时,细胞内蛋白质变性,双脂质膜融化,细胞死亡不可避免。新生的肿瘤血管存在一定的生理调节缺陷,对低温的耐受性强于正常细胞,而对高温的耐受性较正常组织差。

近年来,射频产生热能致组织坏死越来越成为研究与临床应用的热点。在应用射频消融治疗时,电极尖端的高频交流电射入电极周围组织,组织中的离子也就随着电流方向的改变而改变,从而摩擦生热,当组织的温度超过60℃时,细胞死亡,在电极周围出现区域性组织坏死^[15]。现在射频治疗温度为90℃左右,使肿瘤组织及周围的肝实质发生凝固性坏死,同时肿瘤周围的血管组织凝固形成一个反应带,使之不能继续向肿瘤供血和防止肿瘤转移。组织的微管道系统完全破坏,直径小于3mm的肝动脉、门静脉及肝静脉发生

万方数据

栓塞。而大血管因血流较快,可迅速带走射频产生的热量,不会导致血管温度升高而损伤血管。热能将使电极周围组织产生一个边界清楚的球形坏死区,使被此区覆盖的肿瘤组织破坏死亡。以前射频治疗的温度超过100℃,电极周围组织因过热而发生炭化,增加了组织的阻抗,降低射频能量的释放,热能导致坏死区的大小与射频电流的平方(称为射频能密度)成正比,单极射频针产生的能量与距电极的距离平方成反比。因此,传统的单极射频针所致的凝固性坏死区直径最大仅能达到1.6cm,新近研制出的多极射频针具有多枚弧形电极,电极的绝缘外鞘进入肿瘤时,电极缩于鞘内,在实时影像学的引导下,电极在肿瘤内放射状菊花形弹开,形成一个直径2.0cm~5.0cm的电极丛,从而加大了射频消融毁损肿瘤的范围,一次可使组织凝固性坏死范围达6cm左右。射频电极可经皮、腹腔镜和术中应用治疗无法手术切除的肝脏恶性肿瘤及转移肿瘤,在体外超声和术中超声的引导下,针鞘进入肿瘤内部后各个电极弹开刺入组织内,将电极针接到射频发生装置上,另外双下肢各接一个电极作为地线,计算射频能量的大小进行射频治疗。当肿瘤直径小于2.5cm时,可将弹开后直径3.5cm的射频针直接插入肿瘤中心而毁损肿瘤,对于较大的肿瘤,可行多次穿刺,于肿瘤内部不同位置弹开而达到彻底破坏肿瘤的目的。一般的做法是,射频针首先置于穿刺点对面肝与肿瘤交界弹开毁损肿瘤组织,收回射频针依次向后间隔2.0cm~2.5cm后退针鞘,再次弹开毁损。与手术切除相似,热能毁损的范围不应只局限于肿瘤组织,还应包括周围1cm的正常肝脏组织。术后常规行CT检查,可发现原肿瘤位置较术前稍大的囊状肿物,随时间进展肿物逐渐缩小。

适应证与禁忌证

射频技术主要应用于手术无法切除的肝癌及转移癌。肝癌的局部治疗原则,无论是手术切除、射频消融还是其它肿瘤消融技术,都是尽量达到治愈的目的。应用射频消融治疗时应主要注意以下几点:1.肿瘤数目:许多病人在接受完治疗之后,由于术前已有无法发现的微转移灶,很快肝内或肝外复发。因此,有的学者在应用射频治疗时提出:术前和术中确定没有肝外转移或肿瘤的组织学特性决定转移应只限于肝脏。有时具有全身播散转移倾向而转移仅局限于肝脏的肿瘤类型病人在经过至少6个月的全身化疗后也可进行射频治疗。根据肿瘤的生物行为特点,射频疗法对多于5、6个肝脏转移瘤和多于3个的肝细胞癌治疗时,不能起到提高生存率的作用。2.肿瘤位置:对于肝脏的单发肿瘤,由于肿瘤的特殊位置,如肿瘤位于肝静脉与下腔静脉间,手术

常常不能彻底切除,断面不能做到没有肿瘤残留,对这种部位的肿瘤进行射频治疗,血流可迅速带走热量而避免血管内皮遭到损害,肿瘤组织亦可达到彻底凝固坏死的目的^[17]。大的胆管内胆汁流动较慢,不能耐受高温损害而会引起胆漏,因此对临近肝门区的肿瘤不应行射频治疗。3.肿瘤的大小:肿瘤越大,肿瘤周边不能做到完全固化坏死,术后复发的可能性越大,因此对于肿瘤大小的选择,由于目前射频技术条件的限制,以及应用仪器的不同,文献的报道各有不同。Curley^[18]对射频治疗的肿瘤大小限制在6cm以下,随着新的射频仪器的应用,有的文献报道射频毁损的肿瘤直径可达到9cm。4.肝脏功能情况:手术切除仍是治疗肝脏恶性肿瘤的首选方法,但是,由于不同病人正常肝脏组织与受损组织的比例因术前病毒感染情况不同,硬化程度不同而各有差异,对于肝脏的多发肿瘤,为保证术后的肝功能正常,可将手术切除与射频技术结合应用,即手术切除较大的肿瘤,对侧较小的肿瘤采用射频毁损,这样能够保证术后肝脏的正常功能,防止术后肝功能衰竭。由此,以往因肿瘤位于两叶而不能实行手术的病人可通过手术与射频结合的方法而获得满意的疗效。对于合并肝硬化的小肝癌,有的由于肝硬化的程度较重而不能实施手术,可通过射频获得治愈的效果^[19]。5.特殊情况:对于一些神经内分泌肿瘤肝脏转移时,病人常常能够长期生存,射频治疗的目的是缓解症状,提高病人的生存质量^[16]。

禁忌证:射频治疗属于微创治疗,对病人的影响不大,没有太多的禁忌证。一般认为肝功能 Child C 级病人预后较差,总胆红素大于 35 μ mol/L 术后容易引起肝功能衰竭,应在术前纠正肝功能及胆红素情况,对于合并腹水及腹腔感染的病人应于术前采取相应措施予以治疗。

射频治疗的途径

射频治疗的途径有三种:(1)超声/CT 引导下经皮射频毁损;(2)腹腔镜下射频毁损;(3)术中射频毁损。对治疗途径的选择应采取个体化的原则。

超声/CT 引导下经皮射频毁损治疗:对于早期肝癌,肿瘤较小(<3cm)且位于肝脏周边的病人可选择经皮射频毁损的方法,肝脏转移肿瘤数目较少的病人也可选择,肝脏被膜由于术中产热而引起病人疼痛不适,许多病人往往需要同时静脉全身麻醉,大多数病人可于术后24小时出院。

腹腔镜下射频毁损治疗:腹腔镜射频治疗同时应用腹腔镜超声,其清晰度优于经腹超声,能够更好的判断肿瘤的大小、数目以及肿瘤与周围血管的关系,同时,腹腔镜下也可判断腹腔内其它脏器的情况,对于判断腹膜转移具有很好的效果,腹腔镜超声引导下穿刺的部位更加准确,对于稍大一些的肿瘤(4cm左右)以及位置靠近大血管的肿瘤定位优于超声引导下经皮穿刺射频治疗,对于分泌激素的神经内分泌肿瘤肝脏转移的病人也可选择这种方法^[20]。

术中射频治疗:许多学者倾向于术中射频治疗^[21,22],术中射频治疗主要适用于较大的肿瘤(>5cm),多发肿瘤,肿瘤与大血管关系密切以及因腹腔手术后造成腹腔粘连而不适于腹腔镜下射频治疗的病人。术中应用射频治疗可在切除较大病灶的同时处理不同位置的较小病灶,避免了都行手术切除可能引起的术后肝功能衰竭。对于肠道肿瘤肝脏转移的病人可在行肠道手术时同时处理肝脏转移病灶,术中定位更加准确。有文献报道^[23-25],射频治疗毁损的体积与肿瘤周围血流的多少关系密切,可于术中短时间阻断肝脏血流而加大毁损体积,而对大血管并不会造成损害^[17]。肠道肿瘤肝转移往往为多发,术前往往不能发现小的转移灶,而术后复发率很高,经腹治疗可在术中射频毁损已知病灶时留置肝

万方数据

动脉化疗泵,术后行肝动脉化疗及全身化疗可防止复发。

临床应用与疗效评价

最早应用射频技术治疗肝癌的是 Rossi,他于1995年成功的报道经皮毁损治疗小肝癌取得成功^[8],1996年又报道治疗肝脏肿瘤50例,其中原发肝癌39例(41例肿瘤),平均直径2.2cm,转移肿瘤11例(13个肿瘤),术后平均生存时间44个月,1年生存率为94%,2年生存率为86%,3年生存率为68%,5年生存率为40%,与手术切除效果相仿,提示射频治疗对小肝癌可起到替代手术的作用^[26],Curley等^[27]于1999年报道射频治疗无法手术切除肿瘤的患者123例,共169个肿瘤(直径0.5cm~12cm,平均3.4cm),其中48例(39.1%)为原发性肝癌,75例为肝脏转移癌(60.9%)。31例(35.2%)行经皮穿刺射频治疗,余下95例(74.8%)行术中射频治疗,无与手术有关的病人死亡,术后并发症发生率为2.4%。治疗后影像学检查显示所有治疗的病灶坏死,术后平均随访时间为15个月,169个治疗病灶中有3个(1.8%)于原处复发,34例(27.6%)与其它部位出现转移灶,显示出射频治疗对没有手术切除指征的病人治疗的安全性及有效性,但是因为术后其它部位转移率较高,有待于进行包括射频治疗在内的联合治疗。2000年Curley等^[19]再次报道射频治疗110例合并肝硬化的肝癌病人(Child分级:A 50;B 31;C 29),共149个孤立结节,所有病人随访最少12个月,平均19个月,76例(69%)行经皮穿刺射频治疗,平均直径为2.8cm,34例(31%)行术中射频治疗,平均直径为4.6cm,4例(3.6%)于原处复发,随后于其它部位也出现新的转移灶,50例(45.5%)出现肝内和肝外转移,56例(50.9%)没有发现复发的证据,无与治疗有关的死亡,14例(12.7%)发生并发症,这再次证实了射频治疗的安全性,对肝功能受损的病人亦可进行安全的治疗。Bowles等通过对76例手术无法切除的病人行射频治疗观察其疗效时指出,肿瘤的复发主要与肿瘤的大小、血管侵犯程度以及毁损的范围有关,而与肿瘤的数目没有直接关系。射频治疗相对于其它治疗手段并发症较少,主要为肝脏脓肿、术后出血、烧伤、术后肝功能衰竭。Curley应用射频治疗肝脏肿瘤500例,术后出现肝脓肿只有1例^[18]。Wood对84例病人231个无法手术切除的肿瘤行射频治疗,并发症发生率为8%,1例为皮肤烧伤,1例术后出血,3例术后肝脓肿,其中1例需要引流治疗,术后肝功能衰竭及心梗各1例^[28],部分病人可出现术后发热及穿刺部位疼痛,一般术后常规应用抗生素及止痛药物治疗。

射频治疗技术为一项新兴的微创技术,对手术无法切除的肝脏恶性肿瘤具有很好的疗效,具有安全、微创、操作简便的特点,术后并发症发生率低。近来发明的多极射频针加大毁损的体积,对于小于3cm的肿瘤可一次毁损成功,对较大的肿瘤可通过多次毁损而达到治疗的目的。腹腔镜和术中应用射频治疗由于同时有术中超声的引导,可发现并治疗术前没有发现的肿瘤,定位更加准确,并且可以将射频治疗同手术、冷冻治疗等手段相结合,术中可留置肝动脉化疗泵以便术后行肝动脉化疗。射频治疗的方法以及技术有待于进一步改进以扩大治疗的范围。

参 考 文 献

1 Di Bisceglie A ,Rustgi V ,Hoofnagle J ,et al .NH conference on hepatocellular carcinoma . Ann Intern Med ,1988 ,108 :390 - 401 .
2 Weiss L ,Grundmann E ,Torhorst J ,et al . Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma :an analysis of 1541 necropsies . J Pathol ,1986 ,150 :195 - 203 .
3 Liver Cancer Study Group of Japan . Primary liver cancer in Japan :clinical-pathologic features and results of surgical treatment . Ann Surg ,1990 :211 :

- 277 – 284.
- 4 Nagorney DM ,van Heerden JA ,Ilstrup DM ,et al. Primary hepatic malignancy :surgical management and determinants of survival. *Surgery* ,1989 , 106 :740 – 748 .
- 5 Fong Y ,Cohen AM ,Fortner JG ,et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* ,1997 ,15 :938 – 946 .
- 6 Tuttle T. Hepatectomy for noncolorectal liver metastases. In :Curley SA. *Liver Cancer*. 1st Edition. New York :Springer – Verlag Publishers ,1998. 201 – 211 .
- 7 Cady B ,Jenkins RL ,Steele GD Jr ,et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis :a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* ,1998 ,227 :566 – 571 .
- 8 Rossi S ,Di Stasi M ,Buscarini E ,et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* ,1995 ,1 :73 .
- 9 McGahan JP ,Browning PD ,Brock JM ,et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* ,1990 ,25 :267 – 270 .
- 10 Lounsbury W ,Goldschmidt V ,Linke C. The early histologic changes following electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* ,1995 ,41 :68 – 70 .
- 11 Le Veen RF. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Semin Interv Radiol* ,1997 ,14 :313 – 324 .
- 12 Dickson JA ,Calderwood SK. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia :a critical review. *Ann NY Acad Sci* ,1980 , 335 :180 – 205 .
- 13 Hill RP ,Hunt JW. Hyperthermia. In :Tannock IF ,Hill RP ,eds. *The Basic Science of Oncology*. New York :Pergamon Press ,1987. 337 – 357 .
- 14 Haines DE ,Watson DD ,Halperin C. Characteristics of heat transfer and determination of temperature gradient and viability threshold during radiofrequency fulguration of isolated perfused canine right ventricle. *Circulation* ,1987 ,76 :278 – 283 .
- 15 McGahan JP ,Brock JM ,Tesluk H ,et al. Hepatic ablation with use of radio – frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* , 1992 ,3 :291 – 297 .
- 16 Curley SA ,Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist* 2001 ,6(1) :14 – 23 .
- 17 Curley SA ,Davidson BS ,Fleming RYD ,et al. Laparoscopically guided bipolar radiofrequency ablation of areas of porcine liver. *Surg Endosc* , 1997 ,11 :729 – 733 .
- 18 Curley SA ,Izzo F ,Ellis LM ,et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 cirrhotic patients. *Ann Surg* 2000 ,232 :381 – 391 .
- 19 Siperstein AE ,Rogers SJ ,Hansen PD ,et al. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* ,1997 ,122 : 1147 – 1155 .
- 20 Curley SA ,Izzo F ,Delrio P ,et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies :results in 123 patients. *Ann Surg* ,1999 ,230 :1 – 8 .
- 21 Curley SA ,Izzo F ,Ellis L et al. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 304 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000 ,19 :248a .
- 22 Patterson J ,Strang R. The role of blood flow in hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,1979 ,5 :235 – 242 .
- 23 Kolios MC ,Sherar MD ,Hunt JW. Large blood vessel cooling in heated tissues :a numerical study. *Phys Med Biol* ,1995 ,40 :477 – 494 .
- 24 Stureson C ,Liu DL ,Stenram U ,et al. Hepatic inflow occlusion increases the efficacy of interstitial laser – induced thermotherapy in rats. *J Surg Res* ,1997 ,71 :67 – 72 .
- 25 Rossi S ,Di Stasi M ,Buscarini E ,et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Ajr Am J Roentgenol* , 1996 ,167(3) :759 – 768 .
- 26 Curley SA ,Izzo F ,Delrio P ,et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies :result in 123 patients. *Ann Surg* ,1999 ,230(1) :9 – 11 .
- 27 Wodd TF ,Rose DM ,Chung M et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors :indication ,limitations ,and complications. *Ann Surg Oncol* 2000 ,7 :593 – 600 .