

射频灭活治疗肝癌的适应证及疗效评价

陈孝平 李东华

华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆胰外科研究所(武汉 430030)

中图分类号 R735.7

文献标识码 C

文章编号 1009-6604(2003)03-0189-03

目前,手术切除仍是肝癌最主要和最有效的治疗手段。然而,由于受多种因素的影响,如肿瘤的大小、部位、数量、是否合并肝硬化及其硬化的程度、肝脏功能状况、是否存在肝内外转移及病人全身状况等,只有少数患者能够获得根治性手术治疗,而目前化疗及放疗均不能达到满意的治疗效果。因此,寻找一种有效的治疗方法成为肝脏外科亟待解决的问题。近年来国内外许多学者先后开展了多种微创治疗肝癌的方法,包括微波治疗、冷冻治疗、肿瘤内部注射无水酒精治疗等,其中射频灭活(radiofrequency ablation, RFA)在肝癌治疗中的应用越来越受到人们的重视。

一、射频组织原位灭活的基本原理

射频(Radiofrequency, RF)是一种特定频率的电磁波,由射频发生器产生。射频组织灭活(radiofrequency ablation, RFA)治疗仪的部件包括射频发生器、治疗电极和中性电极板。三者与病人一起构成闭合回路。治疗过程中,在影像学技术(通常是B超、CT)引导下,通过经皮穿刺、腹腔镜或开腹等途径将射频电极插入肿瘤组织中。交变射频电流从插入电极末端的未绝缘部分向周围组织发射,随着电流方向的改变引起周围局部组织中离子振动,相互磨擦产热(称为电阻产热),使局部温度增高,从而发挥治疗作用。RFA可在以下几方面发挥治疗肿瘤的作用:1.高温使RF作用区的肿瘤组织发生凝固性坏死,直接杀灭肿瘤细胞;2.高温影响肿瘤细胞质膜的相变及流动性,从而影响质膜的各种功能。同时,增加肿瘤细胞内溶酶体的活性,影响多种细胞器功能,尤其是线粒体功能的正常发挥。研究表明,肿瘤细胞比正常细胞对热更敏感。特定温度下,在正常细胞不受损伤或损伤较轻的情况下,可对肿瘤细胞产生杀伤作用^[1]。在杀死局部肿瘤细胞的同时可使

肿瘤周围的血管组织凝固,减少或阻断肿瘤血供,防止肿瘤转移。4.射频的热效应可增强机体的免疫力,坏死物质的吸收可作为内源性致热原,激发机体的抗肿瘤免疫,抑制残留或复发的肿瘤组织生长。

二、射频灭活治疗肝癌的适应证

射频灭活治疗肝癌有广泛的适应证,一般而言,对于无严重肝、肾等器官功能障碍、凝血功能正常的原发性肝癌患者,或肝癌手术切除后复发的患者以及肝脏的转移性肿瘤均可采取RFA治疗。对于不愿意接受手术治疗的小肝癌以及不宜手术治疗的小结节性肝癌、晚期肝癌及因各种原因不能手术切除的肝癌也是RFA治疗的适应证。此外,对于化疗、放疗不耐受的患者也可以采用RFA治疗。

根据肝癌患者肿瘤局部和全身状况,RFA可分为根治性治疗和姑息性治疗。

根治性治疗:肿瘤直径 $<3\text{cm}$,数目不超过3个,无肝外转移灶,病人4周内未接受化疗或放疗,肝功能Child分级A或B级,预期存活时间大于3个月;血清总胆红素 $<51.3\mu\text{mol/L}$ (3.0mg/dL),白蛋白 $>30\text{g/L}$,凝血酶原时间不超过正常对照的50%;血小板 $>40\times 10^9/\text{L}$,无肝性脑病史,无精神病,无腹水或少量腹水,无严重感染,妊娠实验阴性。

根据外科手术治疗标准,局部根治性切除手术必须完整切除肿瘤并包括至少1cm的癌旁组织以避免肿瘤残留。因此,一个直径3cm的肿瘤需要灭活5cm范围才能达到局部根治的要求。理论上讲,直径 $<3\text{cm}$ 的肿瘤RFA单次治疗就可以达到上述根治目的。 $>3\text{cm}$ 的肿瘤需要至少2~3次重叠灭活才能达到上述根治范围。

姑息性治疗:临床上很多病人的肿瘤很大,已失去切除机会,化疗又不敏感,伴有癌性疼痛等一系列症状。RFA治疗虽不能达到根治的目的,也可以作

为姑息治疗的手段,减少瘤体积,改善症状,提高生存质量。但我们认为姑息治疗不应该盲目扩大指征。

三、治疗途径和方法

RFA 可经影像导引经皮穿刺、腹腔镜、开腹三种途径进行。影像导引设备最常用的是 B 超,其次为 CT。由于开放式磁共振(MRI)存在射频信号相互干扰,还必须使用磁相容性设备,因此目前较少应用。肿瘤直径 $<5\text{cm}$,不邻近肠管、膈肌或其它脏器,有合适的穿刺路径者适合经皮穿刺治疗。优点是创伤小,恢复快。病人可在清醒状态下接受治疗,甚至门诊治疗。如肿瘤较大,穿刺途径困难或病变邻近十二指肠、结肠、胃、胆囊、膈肌等脏器,有可能伤及上述器官时,可选择经腹腔镜或开腹途径。其优点在于直视下了解病变情况与邻近脏器的关系,治疗时予以分离和保护。这些途径还可以临时阻断入肝血流,减少血流冷却效应,增大组织灭活范围,从而改善治疗效果。因此要根据每个病人的病情个体化选择治疗途径。

病人术前禁食、予镇静剂,仰卧,治疗侧略垫高。影像导引经皮穿刺 RFA 可选用局部麻醉或全身麻醉,经腹腔镜或开腹者选用全身麻醉。常规消毒铺巾。在影像导引或直视下将电极插至肿瘤中心。治疗可以使用功率控制、温度控制、手动控制以及电阻控制模式。根据肿瘤体积决定治疗时间和程序。一般一个治疗过程为 12min。肿瘤灭活完成后暂不关闭机器,使之仍保持输出状态,将电极缓缓退出,使针道予以烧灼,防止出血和肿瘤细胞的针道种植。术后平卧 6h,观察生命体征及腹部情况,给予镇痛、抗生素、禁食、输液治疗。术后病人常有局部疼痛,一般较轻微。体温、血像升高,多数情况下为治疗的反应,往往 1 周内逐步降至正常。病人常伴有一过性肝功能异常。

RFA 治疗有效的表现为肿瘤缩小,AFP 水平下降。病人一般情况好转,症状缓解。术后 1 周内行增强 CT 或 B 超、MRI 检查以及 AFP 检测,如发现有肿瘤残留应酌情近期内再次治疗。此后,应动态监测,观察治疗效果并及时处理并发症。

四、治疗结果

一系列 RFA 治疗原发和转移性肝癌的报道显示, $<3\text{cm}$ 的肿瘤可以达到根治的效果,与手术切除效果相当。Komohizono 等新近报道了一组肿瘤最大

径线均 $\leq 3\text{cm}$ 的原发性肝癌单次 RFA 治疗的病例,包括 56 例共 65 个肿瘤。治疗后的 CT 扫描显示,所有肿瘤均全部灭活。随访结果分析显示,治疗后 12 个月和 15 个月,分别有 76%(95%可信区间 70.9%~81.7%)和 74%(95%可信区间 68.2%~79.6%)无肿瘤复发。Jung 等对 64 例原发性肝癌共 82 个平均直径在 $(2.5 \pm 1.0)\text{cm}$ 的肿瘤结节进行了经皮或经腹腔镜 RFA 治疗,随访结果显示,第 3、6 和 12 个月的复发率分别为 8.8%、15.8%和 25.9%,生存率分别为 95%、94%和 81%。治疗后 1 个月,AFP 水平明显降低,转氨酶一过性升高,但在 1 周后降至正常水平。Solbiati 报告了 29 例共 44 个肿瘤,直径在 $1.5\text{cm} \sim 4.5\text{cm}$ 的肝脏结肠、直肠转移癌,平均随访 4.9 个月,89%的病人局部没有复发,无瘤存活率为 66.7%。日本学者 Horiike 长期随访了 47 例原发性肝癌共 80 个肿瘤 RFA 治疗后的结果,肿瘤治疗后 1 年的局部复发率 19%,2 年后升高至 21%。复发者接受治疗的次数明显少于无复发者,而且彻底灭活肿瘤的次数也相对较少。该组病例 1 年后有 38%发生远处转移,2 年后的远处转移率为 60%,远处转移的发生与肿瘤结节的数目有关。另有一组 RFA 治疗后长期随访的结果显示,治疗后 12、24、36 个月存活率分别为 93%、62%、41%。Curley 采用开腹和穿刺途径 RFA 治疗 123 例原发性和转移性肝癌,并发症发生率和病死率都较手术切除明显降低。1999 年以来,我们对 256 例复发肝癌共计 339 个癌灶行超声引导 RFA 治疗,复发肝癌大小为 $(2.6 \pm 1.7)\text{cm}$ 。影像学检查结果显示,RFA 有效灭活率达 95%左右;治疗后 6 个月、1 年和 3 年生存率分别为 91.4%、78.3%和 56.2%,近期效果是满意的。总的来说,RFA 治疗效果优于 PEI,但其治疗转移癌的效果不如肝细胞性肝癌(HCC),大肝癌的治疗效果不如小肝癌好。

影响射频治疗效果的因素较多,其中组织血流是一个重要因素。活体组织因为有血流灌注,带走一部分热,称为“热丢失”。因此有血流灌注的组织 RFA 灭活的体积较同等条件下无血流灌注的组织要小。所以体内 RFA 灭活灶要比离体组织的灭活灶小许多。同样高灌注组织也较低灌注组织灭活体积小。在肝癌 RFA 治疗时,采取某些阻断或减少肝组织血流的技术,如 Pringle's 肝门血流阻断、肝动脉栓塞(TAE)、球囊阻断肝动脉、使用减少肝脏血流量的药物,甚至全身麻醉下常规降压等措施,均可不同程度增大组织灭活范围,提高治疗效果。Wiersinga 等

近期的一项研究结果表明,RFA 治疗时阻断肝脏的入肝血流可以明显增大射频灭活灶的范围,但是完全阻断入肝血流和分别阻断门静脉、肝动脉对灭活灶范围的影响无明显差别。

另外,肿瘤的大小、位置、生物学特征和肝脏状况对 RFA 的治疗结果也会产生影响。David 等报道,直径 $< 2.5\text{cm}$ 的肿瘤,有 95% 以上的可能性达到彻底灭活的效果;肿瘤直径在 $2.5\text{cm} \sim 3.5\text{cm}$ 者,70% ~ 90% 可以得到彻底治疗,但随着技术的改进,治疗效果还可能提高;直径在 $3.5\text{cm} \sim 5\text{cm}$ 的肿瘤,彻底治疗的可能性在 50% ~ 70%,而直径 $> 5\text{cm}$ 者,得到彻底治疗的可能性不足 50%。如果肿瘤位置靠近大的血管($> 5 \sim 10\text{cm}$ 或 CT 扫描可以看到的血管),由于上述的“热丢失”效应,也会影响治疗效果。对于边界清晰、包膜完整的肿瘤,治疗效果要比浸润性生长的肿瘤要好;肿瘤周围肝组织硬化明显者要比正常肝组织或硬化程度轻的肝组织治疗效果好,因为硬化的肝组织可以起到对热的“绝缘”作用,使肿瘤组织积聚更多的热量,促进热凝固的发生。

五、并发症

与其他治疗方法比较,RFA 治疗肝癌的并发症发生率相对较低。治疗后最常见的表现是穿刺部位不适以及感冒样症状,有人称之为“射频灭活后综合征”。这些症状通常在 1 周后消失。Mulier 新近总结了 3670 例 RFA 治疗病例,总病死率 0.5%,并发症发生率 8.9%。常见的并发症有腹腔出血(1.6%),腹腔感染(1.1%),胆道损伤(1.0%),肝功能衰竭(0.8%),肺部并发症(0.8%),电极板皮肤灼伤(0.6%),血管损伤(0.6%),内脏损伤(0.5%),心脏意外(0.4%),血红蛋白血症及血红蛋白尿(0.2%)及内分泌并发症(0.1%)。经皮穿刺、经腹腔镜、开腹或联合开腹途径的并发症发生率分别为 7.2%、9.5% 和 9.2%,病死率分别为 0.5%、0 和 4.5%。其它少见的并发症还有胸腔、腹腔积液、动-静脉瘘等。Meloni 等曾报告 1 例肝右叶巨大肿瘤行 RFA 治疗后发生结肠穿孔的病例,提示邻近胃肠道的肿瘤行 RFA 治疗,有导致空腔脏器穿孔的可能。另外,对于合并门静脉癌栓的病人行 RFA 治疗应特别注意。Kelvin 最近报道 1 例合并门静脉癌栓的患者开腹后行 RFA 治疗,术后 3 个月死于肿瘤肝内广泛转移。Seki 等也曾报道 1 例直径 2.5cm 的小

肝癌在行 TACE 和 RFA 治疗后,MRI 显示肿瘤完全坏死,治疗区周围没有发现肿瘤存在,血清 AFP 水平降低。然而,治疗后 50 天的 CT 扫描发现,在原肿瘤周围出现多个肿瘤病灶。其具体原因尚不明确。

六、评价与展望

现代影像技术和腹腔镜技术的问世为微创外科的发展提供了先决条件。这些技术“延伸”了外科医生的眼睛和手。而在此基础上发展起来的一系列微创外科技术也极大地丰富了肿瘤的治疗手段。传统外科已成功地开展了一个多世纪,并取得了辉煌的成就。随着现代技术的发展,一个以手术为主的肿瘤综合治疗的新模式已经来临。射频肿瘤灭活治疗无疑将在其中扮演重要角色。

射频肿瘤灭活具有以下优点 ①微创,经皮穿刺治疗可以在局部麻醉下完成。病人反应轻微,大多在治疗当天即可下床活动和进食。经腹腔镜以及开腹途径 RFA 治疗也比常规的肝切除手术创伤轻;②就目前技术而言,直径 $< 5\text{cm}$ 的肿瘤,治疗效果与手术切除相仿,可以达到局部根治的标准。随着新一代电极问世,治疗范围可望进一步扩大;③易于反复多次治疗,对多发和复发性肿瘤有其优越性;④避免了手术切除过程中挤压和触摸肿瘤可能引起的医源性转移;⑤高温使肿瘤的某些抗原暴露,在灭活的肿瘤组织被清除的过程中可能会刺激机体的肿瘤免疫,产生所谓的“内源性瘤苗”作用。

射频肿瘤灭活技术的研究近年来刚刚起步,还有待进一步完善和优化。目前所面临的主要问题为 ①缺少系统的临床前研究;②直径 $> 5\text{cm}$ 的肿瘤,由于技术原因治疗效果还不够理想;③缺少有效的监控手段;④并发症的预防和处理,随着组织灭活范围的增大,预期相应的并发症也会增多;⑤病例选择和治疗指征掌握不严格;⑥缺乏大样本随机临床研究。

肿瘤原位灭活治疗正成为某些传统外科手术的替代手段,但目前切除手术仍然是治疗实体肿瘤的主要方法。可以预言,在不久的将来射频肿瘤灭活技术将取代传统的切除手术用来治疗较小的肝脏肿瘤,随着技术改进,这一肿瘤微创技术将在本世纪初得到长足的发展。

(收稿日期 2003-05-16)