

射频治疗原发性肝癌

徐克成, 杨大明

广州复大肿瘤医院肿瘤冷冻治疗中心, 广东 广州 510300

【摘要】 射频消融是治疗原发性肝癌的新方法, 其治疗小肝癌的价值已得到公认。近年其设备及治疗方法均有长足进步。多数学者主张, 射频消融与其他疗法, 如经导管动脉化学灌注栓塞治疗、氩氦刀冷冻消融、瘤内注射无水乙醇等联合, 可用于治疗大肝癌。

【关键词】 射频消融; 原发性肝癌

中图分类号: R735 7

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 5709 (2009) 04 - 0305 - 03

收稿日期: 2008-05-10

Radiofrequency ablation treatment for primary hepatic carcinoma

XU Kecheng, YANG Daming

Cryosurgery Center for Cancer, Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300, China

【Abstract】 Radiofrequency ablation is a new therapy for primary hepatic carcinoma. It is well known that this therapy is valuable to treat small lesions. Recently both therapeutic methods and equipments have been made progress. It is suggested that radiofrequency ablation combined with other therapies such as transarterial chemoembolization, cryosurgery or percutaneous ethanol injection may be used to treat large liver tumors.

【Key words】 Radiofrequency ablation; Primary hepatic carcinoma

1990年, McGahan 和 Rossi 分别开展了原始电极射频灭活肝组织的动物实验研究, 并提出用此法治疗肝脏肿瘤的设想。1993年, Rossi 首次报道射频成功治疗 13 例肝癌, 激起医界的浓厚兴趣。射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 迅速地应用于肿瘤治疗, 取得了令人瞩目的进展^[1]。迄今对其基础和临床应用研究方兴未艾。

1 射频消融的原理

射频波是一种中、高频电磁波, 目前临床常用的射频波频率为 460~500 kHz。将特别的射频电极与射频源相连, 插入肿瘤组织内, 其与中性电极板之间形成回路, 电极顶端周围组织内的极性分子处于激活状态, 高速震荡、旋转, 与邻近分子撞击, 相互摩擦, 使动能转化为热能, 局部组织升温, 肿瘤细胞内的蛋白质组织变性, 细胞膜脂质层溶解。当局部温度达 42℃ 时, 细胞即受损; 46℃ 持续 8 min 或 51℃ 下 2 min, 细胞死亡; 60℃ 以上细胞内蛋白质迅速凝固, 细胞膜破裂或溶解。如此达到局部消融肿瘤的目的。射频波除可产生热效应、高温杀死肿瘤细胞外, 还可使肿瘤局部血管凝固, 血供减少。已消融的肿瘤组织仍留在体内, 由于其成分及结构改变, 可刺激机体免疫力产生抗肿瘤性细胞毒性抗体, 并诱导细胞毒性 T 细胞免疫。

2 设备

2.1 探针 RFA 最早使用的第一代电极为实心金属针, 随局部温度升高, 瘤旁正常组织碳化, 阻抗增加, 影响了热能向周围组织传导; 灭活范围不足 1 cm。若治疗直径 1 cm 以的病灶, 则需多次插入电极, 故其应用

受限。1995 年第二代电极问世, 中空冷却型电极, 由内外套针组成, 冷却水经套针可在电极内循环, 适当降低电极末端及电极与组织之间界面的温度, 可延缓组织气化、脱水和碳化; 多针式电极在进入瘤体后可推出, 扩散呈伞状; 如此使灭活范围扩大至 3~5 cm。嗣后推出的第三代优化电极, 如集束中空冷却型电极 (盐水增强伞状复合型电极等), 使灭活直径进一步增至 7~10 cm; 从而扩大了临床应用指征^[2]。

2.2 治疗仪 国内开展 RFA 初期多使用进口设备, 如美国产 RF-2000TM 型射频治疗仪 (Radio Therapeutics 公司)。如今, 国产治疗仪已用于临床治疗。由江苏天马高科技有限公司和解放军军事医学科学院共同研制的 TM-RFT-1 型射频肿瘤系统, 包括射频源、蠕动泵、冷循环电极、中性电极板等, 治疗时间由电脑控制, 随温度上升, 阻抗值上升; 功率与阻抗呈反比, 当阻抗超过 200Ω 时, 治疗即会自动停止。该治疗仪操作方便, 消融范围较广, 治疗效果满意, 堪与国外同类产品媲美^[3]。

3 治疗途径

RFA 可在外科手术时进行, 也可在腹腔镜下操作, 还可在超声 (CT) 引导下经皮穿刺完成 (PRFA)。PRFA 创伤小、安全性好, 目前最受临床医生青睐。

4 适应证和禁忌证

RFA 治疗肝肿瘤的适应证初始定为直径 ≤5 cm、病灶 <3 个、无门静脉癌栓 (PVTT)、无肝外转移。凡有恶病质、重度黄疸、肝肾功能失代偿、活动性感染、门静脉高压伴出血倾向、凝血功能和妊娠等列为

禁忌^[4]。

5 疗效

PRFA对小肝癌的疗效早已得到证实。经治疗,直径<3 cm的小肝癌完全坏死率超过90%。近年来,随着治疗经验的积累,RFA的适应证已不再拘泥于小肝癌^[5]。Livraghi等^[1]用RFA治疗114例中等大小及大肝癌,其中126枚病灶>3 cm,46枚病灶直径5.1~9.5 cm;消融后47.6%完全坏死,接近完全坏死(坏死面积达90%~99%)占31.7%;另20.6%为部分坏死(坏死5%~89%)。因介入治疗肝癌基本模式的转变,PRFA与其他介入治疗法联合治疗中、晚期肝癌已初见端倪;其中经导管动脉化学灌注、栓塞治疗(TACE)序贯联合RFA治疗大肝癌的研究结果尤受人注目^[6-8]。两者联合治疗的理论根据是:①原发性肝癌病灶新生血管丰富,快速血流可带走电极端产生的热量,在三维空间出现“漏空现象”;TACE可减少肿瘤血供,在此基础上再行RFA,避免了射频过程中因血液流动造成的热量丢失,提高了疗效;②TACE术后残留的癌细胞可被RFA杀死;③中、晚期肝癌常合并PVTT和(或)肝动静脉瘘,后者发生率可高达60%;这些并发症加重门静脉高压,降低病人远期存活率;RFA能有效控制这些并发症;④由于RFA的三维漏空效应难以使较大的肝肿瘤完全消融,先行TACE治疗可使肿瘤不同程度地缩小,有助RFA覆盖肿瘤;⑤RFA能延长TACE治疗的间隔时间,有利病人的一般情况改善和肝功能的恢复。因此,TACE与RFA有互补协同作用。对大肝癌病人一般先予以1次或数次TACE。在末次TACE后半个月左右即可PRFA。一般在RFA术前给病人肌肉注射地西泮、哌替啶,常规心电图监护。中性电极板置于病人背部或下肢。病人取左侧卧位,局麻后在超声引导下于右腋前线或右腋中线穿刺进针,准确定位后先开启冷循环泵,然后选择阻抗模式,设定每位点治疗时间;射频能量开始用20 W,10分钟后升至90 W,达最大抗阻即完成该位点的单次治疗。消融大的肿瘤需要调整电极位置,从多角度不同层面上多次叠加射频。先消融肿瘤中心区域,后依次热凝其周边部位,尽量达到所有部位。消融范围应超出肿瘤边缘0.5~1 cm,以彻底毁损肿瘤。拔针过程中消融针道。按病情需要,每1.5~2个月连续重复RFA。

对PRFA联合TACE治疗大肝癌疗效的评价却大相径庭。多数学者认为联合治疗有效。吴宇旋等^[7]采用PRFA治疗24例大肝癌,结合1~6次TACE;随访12~37个月,10例病灶完全坏死、14例不完全性坏死,1年存活率83.0%,中位存活期达20个月。陈世

晞等^[3]治疗的25例肝癌患者中,原发性肝癌17例,病灶直径均超过7 cm;转移性肝癌8例。PRFA术前常规TACE平均3次。PRFA术后复查,术前11例病人AFP>2 000 ng/L,均下降逾50%。随访半年,25例均存活,生活质量有明显改善;10例病灶完全坏死,15例大部分坏死,予以再次TACE或RFA。但据韦传军等^[6]报道,PRFA与TACE联合治疗大肝癌(肿瘤直径5~16 cm,平均9.1 cm)32例(联合治疗组)与单独TACE组相比较,AFP转阴率(50.0% vs 42.8%)、1年存活率(37.5% vs 30.0%)、平均存活时间(240日 vs 220日)均无明显差异,唯肿瘤完全坏死率(68.7% vs 40.0%)在两组间差异有显著性。该作者认为联合治疗不能提高疗效,主张对联合治疗应审慎,提倡两者合理应用,对大肝癌仍以TACE为主,RFA作为处理TACE术后残留灶的手段,以免加重病家的经济和心理负担。以上矛盾的结果可能与选择病例的肝肿瘤大小不同、TACE次数不同以及PRFA术者操作经验等因素有关。

为提高RFA疗效,也有人主张同时向瘤内注射高渗盐水或生理盐水,以扩大消融范围;或向瘤内注射无水乙醇,以减少肿瘤血供。近年,冷冻消融肝肿瘤取得显著进展。冷冻治疗后常因肝内冷冻区域大量摄取及破坏血小板,引起血小板减少。有人发现,RFA不会引起此类不良反应;而且RFA与冷冻消融联合应用可防止后者引起的血小板减少;其机制可能是RFA能抑制前炎症细胞因子的产生,从而阻抑血小板进入冷冻区而发生局部聚集^[9]。

6 不良反应

普遍认为,RFA的不良反应较少,且多为轻微^[10]。早先Livraghi等^[11]统计多中心RFA治疗资料,RFA治疗2 320例肝肿瘤病人,合计3 554个病灶(直径3.1 cm $\pm$ 1.1 cm);病死率0.3%,2.2%合并腹腔出血、种植转移、肠穿孔及肝脓肿等。并发症与瘤体大小、电极类型无关,而与接受RFA治疗的病灶数目呈正相关。国内资料表明,术中患者可有肝区热感、右肩酸痛、恶心呕吐、胸闷,多于术后即刻缓解。术后常有发热、右肩痛、腹胀及短暂肝功能异常等。至于气胸、血气胸、空腔脏器穿孔、腹腔出血或肝脓肿等严重并发症发生率很低^[3]。

影像技术的精确引导和定位是PRFA成功的保证^[12]。超声易于操作,便于实时动态观察,为最佳定位方法;特别在TACE术后,因碘油沉积,在CT扫描时呈现高密度影,难以发现残留病灶,而在声像图中可识别。但也有人注意到在TACE后10天即行PRFA,超声不易识别瘤内碘油沉积亦或瘤细胞完全性坏死灶,

也难以适时判断肿瘤边缘的新生血管;以致引导困难,具一定盲目性,影响 RFA 治疗效果^[13]。

参考文献

- [1] Livraghi T, Goldberg S, Lazzaron S, et al Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions [J]. Radiology, 2000, 214(3): 761-768.
- [2] Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency ablation of liver cancer [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10(1): 38-46.
- [3] Chen SX, Yin GW, Xu WD, et al Clinical research on advanced liver cancer treated with percutaneous RFA cool-tip electrode under ultrasound guidance [J]. J Intervent Radiol, 2008, 17(1): 37-40.
陈世晞,尹国文,徐卫东,等.超声引导下经皮射频消融治疗中晚期肝癌的临床研究[J].介入放射学杂志,2008,17(1): 37-40.
- [4] Wang JH. Interventional therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(10): 721-723.
王建华.肝癌综合介入治疗的现状[J].中华肝脏病杂志,2005, 13(10): 721-723.
- [5] Yang W, Chen MH, Yan K, et al Study of calculating method for ablation area and program for electrode placement by ultrasound-guided radio-frequency ablation of large liver tumors [J]. Chin J Ultrasonogr, 2002, 11(4): 244-247.
杨薇,陈敏华,严昆,等.射频消融对较大肝肿瘤治疗范围与布针方案计算的研究[J].中华超声影像学杂志,2002,11(4): 244-247.
- [6] Wei CJ, Li YH, Chen Y, et al B-guided radiofrequency ablation in treating advanced large liver cancer after transcatheter arterial chemo-embolization therapy [J]. J Intervent Radiol, 2005, 14(3): 246-248.
韦传军,李彦豪,陈勇,等.肝动脉化疗栓塞术后联合射频热凝治疗
- 大肝癌[J].介入放射学杂志,2005,14(3): 246-248.
- [7] Wu YX, Dou YC, Zhang YF, et al Percutaneous radiofrequency ablation for huge liver cancer [J]. J Intervent Radiol, 2007, 16(11): 755-758.
吴宇旋,窦永充,张彦舫,等.经皮射频消融治疗巨大肝癌[J].介入放射学杂志,2007,16(11): 755-758.
- [8] Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Radiofrequency ablation and chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2008, 14(2): 117-122.
- [9] Xu KC, Niu LZ. Cryosurgery for Cancer [M]. Shanghai: Shanghai Science & Education Press, 2007: 103.
徐克成,牛立志,主编.肿瘤冷冻治疗学[M].上海:上海科技教育出版社,2007: 103.
- [10] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al Risk factors of survival after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. Surg Oncol, 2008, 17(1): 23-31.
- [11] Livraghi T, Sobati L, Meoni MF, et al Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in multicenter study [J]. Radiology, 2003, 226(2): 441-451.
- [12] Zhang ZJ, Wu MC, Liu Q, et al Imaging evaluation of efficacy of radiofrequency ablation treatment for hepatic cancer[J]. Chin J Oncol, 2005, 27(10): 616-619.
张智坚,吴孟超,刘崎,等.不同影像方法对射频消融治疗肝癌疗效的评价[J].中华肿瘤杂志,2005,27(10): 616-619.
- [13] Bonastre J, De Baat T, Elias D, et al Cost of radiofrequency ablation in the treatment of hepatic malignancies [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2007, 31(10): 828-835.

2009全国肝病医师规范化诊疗实用技术精品提高班

目前我国各种原因导致的肝脏疾病仍然十分常见,肝病的疾病谱也正在发生快速转变,耐药与不应答的慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎、肝硬化及其多种并发症、肝癌及其并发症、酒精性及药物性肝病、自身免疫性肝病、寄生虫性肝病、胆系疾病等、遗传代谢性肝病正成为每一位临床工作者每天都可能面临的问题。

为进一步普及、推广近年国内外肝病领域的新理论、新技术、新知识、新规范,提高临床肝病工作者对疑难肝病的诊疗、科研、教学等综合能力,同时考虑到临床医务工作者平时任务繁重、无法长时间脱产进修学习的实际,经有关专家反复讨论,并报请上级批准,决定在全国范围继续举办全国肝病医师规范化诊疗实用技术精品提高班第 5~8期(2009年 6月~9月)。授课教授都是国内著名的专家。该学习班目的是在较短的时间内,让学员掌握临床必需的数十项技术、操作规范,以及科学研究方法和临床带教技能,基本达到三级医院肝病专科医师的水平,同时具备较高临床带教、科研能力。每位学员学习结束后可获得一类继续教育学分 10分;考试合格获得由主办单位颁发的结业证书。欢迎踊跃报名参加。

通讯地址:北京市丰台区右外玉林里 A 楼 102 全国肝病医师规范化诊疗实用技术精品提高班 会务组收,邮编:100069。联系人:程好,周海洋。

联系电话:010-63051066,010-63058120,传真:010-63051016, E-mail: sldalbp@163.com

首都医科大学附属北京佑安医院
吴阶平医学基金会肝病医学部
全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组
2009年 2月 10日