

射频消融治疗肝癌的再认识

赵弘智[#], 韩克强 综述, 梁 平[△], 李 靖 审校
(第三军医大学新桥医院肝胆外科, 重庆 400037)

关键词: 肝肿瘤; 预后; 射频消融

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.07.013

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)07-0658-03

目前射频消融(radio frequency ablation, RFA)治疗在临床治疗肝癌方面取得了令人较为满意的疗效, 已经成为继手术切除和肝移植术之后小肝癌的第 3 种根治性治疗手段。以往 RFA 治疗肝癌单纯依靠影像学方法的协助完成, 而现在结合其他模式的治疗方法(如开腹或在腹腔镜下行 RFA)可以提供更准确的定位; 临时阻断肝脏血流可以获得更大的消融范围; RFA 和经动脉导管化疗栓塞(TACE)联合应用比单纯 RFA 或 TACE 更具有明显优越性。RFA 治疗方法选择的不同可能决定患者的不同预后。本文就 RFA 在治疗肝癌的适应证、禁忌证等多个方面的现状和进展进行综述。

1 概 述

RFA 治疗^[1]最早由 Buscarini 在一本超声医学专著中提到, 其基本原理是利用频率为 400~500 kHz 的射频电流, 通过射频电极针使其周围组织中的带电粒子高速震荡摩擦产热, 温度达 50~110 ℃, 致电极周围细胞凝固性坏死, 使一定范围的病灶毁损而达到治疗目的。1996 年美国完成了第 1 例肝癌的 RFA 治疗, 现今 RFA 技术作为一项新兴的治疗技术, 因其具有安全、微创、操作简便、可重复性高, 且术后并发症的发生率低、治疗费用也低于开腹手术等特点而在临床上广泛使用。

依据射频电极针的改进和消融范围的扩大, RFA 的治疗模式由 20 世纪 90 年代早期采用的单电极实心射频针, 产生的消融灶直径为 1.6 cm 左右, 过度到多电极射频针、冷凝电极针等, 能够产生直径为 3.5~5.0 cm 的消融灶, 直至发展到最新一代的复合电极针, 能够产生直径为 5.0~7.0 cm 的消融范围, 从而提高了 RFA 的治疗效果。

2 RFA 治疗肝癌适应证、禁忌证的进展

2.1 RFA 治疗的理想对象

以往用于治疗不能手术的或是复发性肝癌患者单发病灶小于 5 cm 或 3~4 个多发小于 3 cm 的肝癌结节。2010 年日本学者报道了一项大宗长期随访病例的回顾性研究, 证明对于小于 3 cm 的单个肝癌结节, 手术切除治疗与 RFA 治疗对生存率的影响差异无统计学意义($P > 0.05$), 两种方法治疗后患者总生存率和无复发生存率差异无统计学意义($P > 0.05$), RFA 可以作为小肝癌一线治疗的有效手段^[2]。Kim 等^[3]采用单变量与多变量回顾性分析对比研究 2002~2009 年小于 4 cm 单个肝癌的经动脉导管化疗栓塞(transcatheterarterial chemoembolization, TACE)与 RFA 的治疗结果, 认为对于小于 4 cm 的单个肝癌经 RFA 治疗后 1、2、3 年的复发率分别为 32.9%、44.3%、55.4%, 经 TACE 治疗后 1、2、3 年的复发率分别为 42%、68.3%、71.7%; 经 RFA 治

后 1、2、3 年的生存率分别为 97.7%、77.4%、63.1%, 经 TACE 治疗后 1、2、3 年的生存率分别为 95.9%、76.1%、60.2%, 统计分析二者 1、2、3 年的生存率和复发率均无显著差异。对于小于 4 cm 单个肝癌的研究结果认为 TACE 或 RFA 治疗作用是没有差别的。而对于小于 2 cm 的肝癌结节, 认为无水乙醇注射治疗和 RFA 治疗具有类似的作用。

2.2 外科性方法的 RFA 适应证

Burdio 等^[4]研究结果表明选择不同 RFA 的治疗方法可能决定患者的预后, 随机对照研究的评估非常重要, 非随机对照研究的评估可能会阻碍患者 RFA 治疗方法选择的正确性。依据上述原则, Burdio 等^[4]提出: (1) 临时阻断肝脏的血流可以提高消融率; (2) 外科性的方法(如开腹或在腹腔镜下)可以提供更准确的定位, 较单纯影像学外科方法的协助可以发现额外病灶, 如左肝癌合并右肝小转移灶, 可行左半肝切除结合右肝小癌灶 RFA 治疗, 开腹后在 B 超引导下进针方便准确, 无盲区及死角, 依据病灶的不同部位灵活治疗, 提高 RFA 治疗的彻底性。有研究对 524 例原发性和继发性肝癌的 RFA 治疗进行了 Meta 分析, 结论是应用外科性方法 RFA 治疗的结肠癌肝转移患者术后复发率为 3.5%, 而单纯经皮穿刺 RFA 的患者术后的复发率为 26.4%; 类似的结论在其他的研究中也有报道^[5-6], 在一项 228 例肝癌患者的研究中, 应用外科性方法的 RFA 治疗肝癌其 1 年和 3 年的生存率明显高于单纯经皮穿刺 RFA 治疗肝癌的生存率。当然, 相对于单纯经皮穿刺 RFA 治疗, 则外科性方法的 RFA 治疗因为创伤大必然会导致更多的并发症。

2.3 与 TACE 联用治疗大肝癌

目前 RFA 的引导方式为二维影像技术, 治疗易形成三维空间的漏空, 导致病灶残留。建议血供丰富、最大直径大于或等于 5 cm 的肿瘤行 RFA 治疗前先行 TACE。文明波和姚仁兵^[7]认为 RFA 和 TACE 联合应用是治疗原发性肝癌的一种有效途径, 较单纯 TACE 或 RFA 更具有明显的优越性, 且宜先行 TACE, 再行 RFA, 结果与单纯行 TACE 相比, TACE 联合 RFA 治疗肝癌术后 1、2、3 年生存率较单纯行 TACE 或 RFA 明显提高, 差异有统计学意义。认为 TACE 联合 RFA 治疗无法手术切除的肝癌的预后较单纯行 TACE 预后好, 能有效提高患者生存率。那么 TACE 后多久适合 RFA 治疗? 在理论上, TACE 后行 RFA 治疗的间隔时间愈短, 则联合治疗的效果就愈好, 但是考虑到对患者肝功能的影响, 在临床上一些学者更倾向于 TACE 后 1 周内行 RFA 治疗较适宜^[8-9]。

2.4 肝癌肝移植的桥梁

肝癌肝移植患者在等待肝移植供体

[#] 博士。 [△] 通讯作者, Tel: 13708331115; E-mail: liangp303@medmail.com.cn。

时可先行 RFA 治疗,延缓病情的进展。之前对于评价其在原位肝移植前对患者的影响仍然没有足够的证据^[10]。Panaro 等^[11]对 2008~2009 年 12 例拟行肝移植的患者(23 个结节)进行了腹腔镜下的 RFA,未发生术后的并发症,无患者死亡,认为在等待肝移植供体时腹腔镜下的 RFA 治疗是安全、有效的治疗模式。

2.5 RFA 治疗肝癌禁忌证 肝硬化代偿期的患者(Child-PughA、B 级)可考虑行 RFA 治疗,Child-PughC 级的患者难达理想的疗效。严重肝功能不良的患者如伴有黄疸、大量腹腔积液者、严重衰竭、活动性感染,不可纠正的凝血机制障碍和妊娠者不宜采用 RFA 治疗;肿瘤紧贴胆管、胆囊者应谨慎,以防发生胆瘘;肝脏被膜下肿瘤因与其他脏器相毗邻,限制了本疗法的应用;体内装有起搏器者应避免采用 RFA 治疗。

3 影像学对 RFA 治疗肝癌疗效的评价

超声、螺旋 CT 增强扫描及 MRI 成像等影像学检查方法均可用于肝脏肿瘤 RFA 术后的疗效评价。RFA 灶的超声声像特征是临床评估 RFA 治疗原发性肝癌疗效的简便方法,典型的 RFA 灶的超声声像具有的特征为高回声团周边 1~5 mm 晕环、内部伞状或车轮状强回声带,浅部肝组织出现强回声针道带。对于完全灭活的肝肿瘤灶,彩色多普勒超声检查周边及内部未显示血流信号。相对二维超声,超声造影因在低声功率模式下,可以进行连续性实时扫查,提高超声造影帧 CE3D 超声频数及空间分辨率,这使三维肝脏实质灌注显像成为可能,故超声造影是评估肝肿瘤 RFA 效果更为有效可靠的方法^[12-13]。有研究用第 2 代超声造影剂 Sonozone 增强 3D 超声来评估 RFA 对于肝癌的影响,63 例肝癌在超声引导下进行了 RFA 治疗,RFA 治疗后进行血管三维重建评价肝细胞癌对 RFA 的反应,将 1 个月后的 CE3DCT 的扫描结果作为参照标准,敏感性、特异性、准确性分别为 97%、100%、97%,RFA 治疗后 1 d 的 CE3D 超声的结果与 RFA 治疗后 1 个月 CE3DCT 的评估获得了一致的结果^[14-15]。CE3D 超声造影技术提高了 CE3D 超声评价 RFA 疗效的准确性和及时性。

CT 增强扫描评估 RFA 的疗效一般在治疗后 1 个月进行^[16]。小病灶在 CT 扫描的表现早期随访中的 3 层同心圆改变可以确定毁损灶的大小:(1) 内层,即毁损灶的毁损中心;(2) 第 2 层为靶点的电凝坏死区;(3) 第 3 层,即最外层的低密度区,为病灶毁损的水肿区。在病灶毁损后的 1 个月内无特殊,主要为毁损区和周边水肿带,毁损区呈低密度或混合密度,周边水肿带则呈稍低密度,静脉注射造影剂后多无强化;增强 CT 扫描见病灶液化、坏死、缩小或消失。瘤体内血供消失,静脉注射对比增强剂后未见强化,表明 RFA 疗效肯定。若在 1 个月后,水肿带消失 CT 平扫表现为毁损灶周边出现一稍低密度区,密度略高于毁损灶但低于正常肝实质,增强扫描时在动脉期病灶明显强化,门脉期和平衡期表现为低密度改变,提示有肿瘤复发的可能,需要再次接受治疗。

4 RFA 治疗肝癌的疗效

RFA 术后不可避免仍会出现一些较严重并发症^[17-18],包括胆道损伤、肝脓肿、胆瘘、结肠穿孔、针道出血、皮肤烧伤、胸部并发症、肝功能不全、皮下出血、穿刺点皮肤感染、心血管意外等。RFA 治疗原发性肝癌的多中心研究表明致死率为

0.1%~0.5%,严重并发症和轻微并发症的发生率分别为 2.2%~3.1%和 5%~8.9%^[19]。意大利学者在对多个机构 RFA 治疗 2 320 例原发性肝癌研究中发现,术后死亡率仅为 0.25%,严重并发症的发生率仅为 2.1%^[20-21]。

Peng 等^[22]对 RFA 治疗 130 例肝癌患者平均随访 24 个月,总体 1、2、5 年的生存率分别为 85.3%、71.3%和 57.6%;肿瘤的大小和肿瘤旁有无重要结构(肝门)或大血管(血管直径达到 3 mm 以上)影响 RFA 治疗效果,组织学上 RFA 术后完全坏死的肿瘤中直径不到 3 cm 者占 83%,其旁无血管者占 88%。Lam 等^[23]分析了 273 例患者的 357 个肿瘤,对局部复发的危险因素及其对于总生存期的影响进行分析,在随访的 24 个月中,有 35 例患者出现了局部复发(12.8%),通过多因素分析,对于肝癌 RFA 术后局部复发肿瘤的直径大于 2.5 cm 是一个独立的预后风险因素。认为生存期与肿瘤的大小和肿瘤的数目密切相关。

Tateishi 等^[24]认为肝功能越好,RFA 治疗效果越好。对 206 例不适于手术切除和肝移植的 187 例患者进行 RFA 治疗,Child-PughA 级且为单个肿瘤结节的患者,RFA 术后 5 年的生存率达 61%;另外还有 3 组实验也分别证实肝功能良好的肝硬化患者 RFA 术后 5 年的生存率为 43%~64%;Yana 等^[25]分析了 1999~2006 年的 266 例患者[392 个肝细胞肝癌(HCC)]RFA 术后的 1、3、5 年生存率分别为 82.9%、57.9%和 42.9%,在 60 例 HCC I 期的患者中(AJCC 分期)1、3、5 年生存率分别为 94.8%、76.4%和 71.6%,明显高于 148 例 AJCC 分期 II~IV 患者的 1、3、5 年生存率(分别为 81.8%、57.6%和 41.2%),而术后复发者 1、3、5 年生存率分别为 73.2%、41.9%和 38.2%,也明显低于 I 期患者,另外 9 个潜在的因素对于生存率有明显地影响,即肿瘤的数量、肿瘤的部位、术前肝功能的酶谱、Child-Pugh 分级、AJCC 分期、原发或复发 HCC、肿瘤的病理分级等,多变量分析中 Child-Pugh 分级、AJCC 分期被认为是独立的预后因素。

5 结 语

RFA 作为一种近 10 年来发展起来的新技术,在肝脏恶性肿瘤治疗中的作用已经越来越明显。采取灵活的方法,选择不同 RFA 的治疗方法(如开腹或在腹腔镜下行 RFA)可以提供更准确的定位;临时阻断肝脏血流可以获得更大的消融范围;RFA 和 TACE 联合应用比单纯 RFA 或 TACE 更具有明显优越性,选择不同 RFA 的治疗方法可能决定患者的预后,其存在的诸多问题随着技术的进步及肝癌综合治疗趋势的发展有望得以解决,从而进一步提高肝癌患者的生活质量,延长其生存期。

参考文献:

- [1] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol, 2001, 35(3): 421-430.
- [2] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma

- [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3): 321-328.
- [3] Kim SS, Yang MJ, Cheong JY, et al. 558 Comparison of radiofrequency ablation and Transarterial chemoembolization for treatment of single hepatocellular carcinoma smaller than 4cm[J]. *J Hepatol*, 2010, 52 Suppl 1: S222.
- [4] Burdío F, Mulier S, Navarro A, et al. Influence of approach on outcome in radiofrequency ablation of liver tumors[J]. *Surg Oncol*, 2008, 17(4): 295-299.
- [5] Dierselhuis EF, Jutte PC, Van Der Eerden PJ, et al. Hip fracture after radiofrequency ablation therapy for bone tumors: two case reports[J]. *Skeletal Radiol*, 2010, 39 (11): 1139-1143.
- [6] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma; long-term results[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(11): 1054-1060.
- [7] 文明波, 姚红兵. 不同介入方案对原发性肝癌的疗效研究及其预后多因素分析[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(24): 3068-3071.
- [8] Guo WX, Zhai B, Lai EC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for multicentric small hepatocellular carcinomas; a nonrandomized comparative study[J]. *World J Surg*, 2010, 34(11): 2671-2676.
- [9] Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 16(3): 661-669.
- [10] Illing R, Gillams A. Radiofrequency ablation in the treatment of breast cancer liver metastases[J]. *Clin Oncol*, 2010, 22(9): 781-784.
- [11] Panaro F, Piardi T, Audet M, et al. Laparoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Preliminary Results[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(4): 1179-1181.
- [12] Ayav A, Germain A, Marchal F, et al. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors; factors associated with incomplete ablation or local recurrence[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(4): 435-439.
- [13] 吕珂, 姜玉新, 戴晴, 等. 超声造影在肝恶性肿瘤介入治疗疗效评估中的应用价值[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(1): 98-101.
- [14] Wen L, Kazushi N, Manabu M, et al. Role of Sonazoid enhanced three-dimensional ultrasonography in the evaluation of percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2010, (75): 91-97.
- [15] Penninx JP, Mol BW, Engels R, et al. Bipolar radiofrequency endometrial ablation compared with hydrothermal ablation for dysfunctional uterine bleeding; a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(4): 819-826.
- [16] 赵芳, 张钧, 祝英乔, 等. 超声造影与增强 CT 评估肝癌射频消融疗效的研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(2): 125-127.
- [17] 马宽生, 丁钧, 陈敏, 等. 射频消融治疗 549 例肝肿瘤的并发症分析[J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(19): 1960-1961.
- [18] Greten TF, Korangy F. Radiofrequency ablation for the treatment of HCC maybe much more than simple tumor destruction? [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(4): 775-776.
- [19] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation; complications encountered in a multicenter study [J]. *Radiology*, 2003, 226(2): 441-451.
- [20] Khan NA, Baerlocher MO, Owen RJ, et al. Ablative technologies in the management of patients with primary and secondary liver cancer; an overview[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2010, 61(4): 217-222.
- [21] Aube C, Schmidt D, Brieger J, et al. Influence of NaCl concentrations on coagulation, temperature, and electrical conductivity using a perfusion radiofrequency ablation system; an ex vivo experimental study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(1): 92-97.
- [22] 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.
- [23] Lam VW, Ng KK, Chok KS, et al. Risk Factors and Prognostic Factors of Local Recurrence after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Am College Surg*, 2008, 207(1): 20-29.
- [24] Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: An analysis of 1000 cases [J]. *Cancer*, 2005, 103(6): 1201-1209.
- [25] Yana K, Chen MH, Yang W, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma; Long-term outcome and prognostic factors[J]. *Eur J Radiol*, 2008, 67(2): 336-347.