

•综述 General review•

射频消融及组合方案治疗特殊/高危部位肝癌的中远期疗效

彭国文, 李晓群

【摘要】 射频消融(RFA)是目前肝癌患者非手术疗法的疗效较肯定的疗法之一,由于特殊/高危部位肝癌位置的特殊性导致操作难度系数增大,术后并发症发生率和肿瘤复发率更高,而完全坏死率和中远期生存率却更低。RFA 联合多种组合方案,如经肝动脉化疗栓塞(TACE)、经皮注射无水乙醇(PEI)和靶向化疗等能更有效的提高肿瘤完全坏死率和患者的中远期生存率。本文就此作一综述。

【关键词】 肝癌; 射频消融; 组合方案; 特殊/高危部位

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-06-0525-04

The mid-to-long term efficacy of radiofrequency ablation together with combination regimen for the treatment of hepatic carcinomas located at special or high-risk regions PENG Guo-wen, LI Xiao-qun. Interventional Therapy Center, Zhongshan Municipal People's Hospital, Affiliated Zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University, Zhongshan City, Guangdong Province 528403, China

Corresponding author: PENG Guo-wen, E-mail: 34127741@qq.com

【Abstract】 Radiofrequency ablation (RFA) has now been one of the reliable and effective local therapies that are employed for patients with inoperable hepatic carcinoma or for patients who are unwilling to accept the surgical resection. Because of the particular locations of some hepatocellular carcinomas that are situated at the special or high-risk regions, the operation for these lesions are extremely difficult and the incidence of postoperative complications as well as the recurrence rate is unavoidably higher, meanwhile the complete necrosis rate of the tumors and the mid-to-long term survival rate of the patients are usually lower. RFA combined with a variety of combination therapies, such as transcatheter arterial chemoembolization (TACE), percutaneous ethanol injection (PEI), targeted chemotherapy, etc. can improve the complete necrosis rate of such tumors as well as increase the mid-to-long term survival rate. This paper aims to make a general review in this respect.(J Intervent Radiol, 2013, 22: 525-528)

【Key words】 hepatic carcinoma; radiofrequency ablation; combination regimen; special or high-risk location

目前,手术切除仍是治愈肝癌的金标准,但临床上切除机会的肝癌不到 20%,局限肝内转移的肝癌有切除机会的也只有 20%~30%^[1]。射频消融(RFA)具备痛苦小、并发症少、不良反应小、费用少、适应证广、易于操作和推广等诸多优点,而且对 3~4 cm 以下的肝癌,疗效可与手术切除相媲美,目前是不能或不愿手术切除肝癌患者的疗效被肯定的局部治疗方法之一^[2]。RFA 联合 TACE、经皮乙醇注射(PEI)等都已成为治疗肝癌的有效手段。

特殊/高危部位肝癌是指位于临近大血管或肝外重要脏器的肝癌。Kelogrigoris 等^[2]认为重要脏器包括心脏、肺、胆囊、右肾、胃肠道等。但国内学者认为肝外重要脏器不包括右肾。Teratani 等^[3]认为肝癌靠近肝门静脉一、二级分支 5 mm 以内;或肝静脉、下腔静脉主干旁;临近重要脏器则定义为靠近心脏、胆囊、肺、右肾或胃肠道 5 mm 以内,对特殊/高危部位肝癌的定义更加明确和‘严格’。由此可见,特殊/高危部位肝癌还没有确切的定义。特殊/高危部位肝癌由于其位置的特殊性,导致手术切除和 RFA 操作难度更大,术后并发症发生率和肿瘤复发率也更高,而肿瘤完全坏死率和患者中远期生存率却更低。因此,如何有效治疗这类肝癌就具有非常

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.06.022

作者单位: 528403 广东 中山市人民医院、中山大学附属中山医院介入治疗中心

通信作者: 彭国文 E-mail: 34127741@qq.com

重要的研究价值。

1 在肝癌治疗中的应用

RFA 是一种热凝固疗法,自 1983 年用于治疗肝癌以来,已逐渐成为全世界治疗 ≤ 5 cm 肝癌的一线治疗手段。

1.1 工作方法和作用原理

1.1.1 原理 RFA 通过插入肿瘤组织的电极针和患者体表粘贴的电极板构成电流回路,当开启射频发生器后,电极尖端的高频交流电射入电极周围组织,产生热量,在电极周围出现区域性组织坏死。同时肿瘤周围的血管组织凝固形成反应带,使之不能继续向肿瘤供血和阻止肿瘤转移。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。

1.1.2 RFA 针 RFA 针有单极针和双极针 2 种,单极针包括多针尖伸展型、冷循环型和灌注型等不同类型;双极针由 2 支电极针组成,包括活性电极和回路电极或 1 支电极针的尖端同时具备活性电极和回路电极,不需要回路电极板。因为各种消融针的形态各异,要根据肿瘤的部位、大小以及最佳穿刺路径合理选择消融针。一般情况下,如果肿瘤远端底部较宽,首选可伸展的多极 RITA 消融针;如果肿瘤远端底部较窄、或肿瘤位于肝门、尾状叶等特殊/高危部位一般首选 Cool-Tip 消融针。Choi 等^[4]认为 RFA 靠近胃肠道肝癌时,使用单极针比多极针的疗效要更好,并指出不同类型的消融针和产生的并发症相关。但是 Song 等^[5]认为不同型号的消融针与肿瘤的完全坏死率关系不大。

1.1.3 引导方式 影像引导方式有:B 超、CT、DSA、MRI 等,临床上常用的引导方式是 B 超和 CT。侯继野等^[6]对这 2 种引导方式的优缺点做了非常详细的介绍。准确定位必须精确到毫米,所以我们更常用 CT 引导布针,而且可以通过图像重建,从冠状位和矢状位的角度观察消融针与周围组织的关系,减少并发症的发生。

1.2 治疗方法和疗效评价

由于特殊/高危部位肝癌 RFA 相关的并发症、肿瘤局部进展率和病死率较非特殊/高危部位要更高,早期就有学者将其视为治疗禁忌证。出于临床的需求,有学者尝试了 RFA 靠近胆囊、胃肠道的肝癌,取得良好效果。据文献报道,仅 23.4% ~ 34.7% 肝癌病灶位于特殊/高危部位。因此,特殊/高危病灶肝癌的 RFA 治疗就值得研究。

1.2.1 完全坏死率 定义为 RFA 术后 1 个月内行增强 CT 扫描,若靶灶未见强化则定义为完全坏死。Teratani 等^[3]比较了特殊/高危部位 ≤ 5 mm 的肝癌完全坏死率是 99%,而非特殊/高危部位是 100%。Song 等^[5]报道特殊/高危部位肝癌的完全坏死率是 90.9%。Kelogrigoris 等^[2]报道特殊/高危部位肝癌的完全坏死率是 89.7%,其中膈顶下肿瘤完全坏死率是 89.1%,胆囊旁是 91.7%,下腔静脉旁是 83.3%,心脏旁是 85.7%,右肾旁是 93.3%,胃旁是 91.7%。Choi 等^[4]报道完全坏死率 93%。Wong 等^[7]报道特殊/高危部位 RFA 和 PEI、非特殊/高危部位单纯 RFA、特殊/高危部位单纯 RFA 完全坏死率分别是 88%、93.2%、80.7%,其间差异没有统计学意义。温子龙等^[8]报道在腹腔镜下 RFA 特殊/高危部位肝癌可以达到 100% 的完全坏死率。由此可见 RFA 治疗特殊/高危部位肝癌可以达到非常理想的肿瘤完全坏死率。

1.2.2 肿瘤进展率和复发率 诸多学者建议 RFA 后的 1、3、6 个月复查增强 CT 扫描。Teratani 等^[3]报道特殊/高危部位肝癌 RFA 治疗后 1、2、3 年的局部进展率分别是 2.1%、3.1%、3.1%;非特殊/高危部位分别是 0.6%、1.7%、2.5%,差异没有统计学意义。Song 等^[5]报道 1、2 年肿瘤局部进展率分别是 13.9%、18.7%,复发率分别是 29.8%、50.8%,平均随访 20.4 个月,肿瘤局部进展率是 10.5%,复发率是 34.2%。Kelogrigoris 等^[2]报道局部进展率是 9.2%。Choi 等^[4]等报道局部进展率是 10.5%。Wong 等^[7]报道特殊/高危部位肝癌 RFA 联合 PEI、非特殊/高危部位单纯 RFA、特殊/高危部位单纯 RFA 肿瘤局部进展率分别是 21%、33%、24%,差异无统计学意义,并指出边界不清或失去治疗机会的肿瘤仍有较高的肿瘤局部进展率。

1.2.3 生存率 指首次 RFA 到患者死亡的概率。翟博等^[9]认为特殊/高危部位肝癌患者的生存率很难精确把握,肿瘤部位是不是预后的独立因素尚无事实依据。Kelogrigoris 等^[2]报道 1、2、3 年的生存率分别是 82.6%、67.3% 和 54.1%。Wong 等^[7]报道随访 12 个月,特殊/高危部位和非特殊/高危部位的生存率分别是 87% 和 100%,随访 24 个月的生存率分别是 77% 和 80%。Song 等^[5]报道 1、2 年生存率分别是 97.2%、97.2%,无并发症的生存率分别是 60.8%、42.7%,无疾病存活的中位时间是 16.1 个月。可见 RFA 特殊/高危部位肝癌有着比较高的 3 年内生存期。

RFA 治疗特殊/高危部位肝癌是安全、有效、可行的。它可以达到非常理想的肿瘤完全坏死率,较低的局部进展和复发率,比较高的 3 年内生存率,并且和非特殊/高危部位肝癌射频消融无显著差异。但是我们认为该技术要由训练有素、心理素质良好且有着丰富介入经验的医师操作,只有这样才可以达到更加理想的治疗效果并减少相关并发症的发生。

1.3 并发症

通常我们所说的和 RFA 相关的严重并发症(如果不处理)是指将威胁患者生命,或者延长患者住院时间的症状,其他都视为微小并发症^[10]。Wong 等^[7]报道 RFA 治疗非特殊/高危部位肝癌没有发现严重的并发症,所有严重并发症都发生在特殊/高危部位肝癌。为了保证 RFA 治疗特殊/高危部位肝癌的安全性和有效性,主张 RFA 的次数越少越好。

1.3.1 相关因素 文献报道,RFA 治疗肝癌的相关的并发症与病灶部位和大小、操作者经验、穿刺次数等因素有关,还与消融针的类型和通过肝实质的穿刺路径有关。钱超文等^[11]就曾详细介绍过布针的技巧。

1.3.2 轻度并发症 潘杰等^[12]在全麻下行特殊/高危部位肝癌的 RFA 治疗,让患者在手术过程中没有痛苦,做到更加人性化。Choi 等^[4]报道 51% 患者有不同程度的上腹痛,且有 17% 患者无法忍受,需要药物治疗。37% 患者表现为消融术后综合征(指术后出现的发热、全身不适、局部疼痛、恶心呕吐、呃逆等症状群)。Chopra 等^[13]报道术后 1 周内均有疼痛患者占 75%,发热占 50%,关节痛和右肩痛占 12%,未发现胆囊病变。Wong 等^[7]报道特殊/高危部位肝癌 RFA 联合 PEI、非特殊/高危部位单纯 RFA、特殊/高危部位单纯 RFA 的并发症发生率差异没有统计学意义。但我国学者却报道了特殊/高危部位肝癌和非特殊/高危部位肝癌 RFA 治疗后并发症的发生率却有统计学意义^[11]。孙崇启等^[14]认为 RFA 联合 PEI 治疗特殊/高危部位肝癌并发症发生率是 3.7%,单纯 RFA 则是 25.0%,两者差异有统计学意义。Kelogrigoris 等^[2]报道微小并发症的发生率是 9.5%。Curley 等^[15]报道膈顶部肝癌在开腹或腹腔镜下进行可以减少并发症的发生。Teratani 等^[3]报道特殊/高危部位 1 个月内的并发症发生率是 5.8%,非特殊/高危部位是 3.5%,两组并发症的发生率差异没有统计学意义。主张让有丰富介入经验的医师完成该技术,缺乏经验的医师操作会导致更低的完全坏死率

和更高的并发症发生率。

1.3.3 胆道损伤 胆道损伤也是一个非常值得关注的并发症。Teratani 等^[3]报道胆道扩张发生率是 2.0%。胆道损伤病例中,靠近大血管的占 7.6%,非特殊/高危部位占 1.6%,差异有统计学意义。可见特殊/高危部位的胆道损伤率比非特殊/高危部位要略高。Wong 等^[7]报道胆道损伤仅表现为轻度肝内导管扩张,未出现明显的胆管炎。

1.3.4 重度并发症 Teratani 等^[3]报道胸腔积液和胃肠道穿孔等严重并发症只见于特殊/高危部位的患者。Song 等^[5]报道 2.1% 患者出现包括腹腔内出血、肺梗死、胆汁瘤等严重并发症。Choi 等^[4]报道了严重的需要特别处理的并发症:轻度肝周脓肿。可见,特殊/高危部位肝癌 RFA 治疗的严重并发症发生较少,但也时有发生。

1.3.5 病死率 与 RFA 直接相关的死亡病例非常少见。有意大利学者报道了 2 320 例中有 6 例死亡病例^[16],韩国学者报道了 1 139 例中出现 1 例死亡病例^[17],病死率分别是 0.3% 和 0.09%。死亡的原因主要是腹腔内出血 2 例,肠穿孔 2 例、腹膜炎导致的感染性休克 1 例,胆管狭窄导致的肝功能衰竭 1 例,还有 1 例死亡原因未查明。特殊/高危部位肝癌 RFA 治疗的死亡病例也仅偶有发生,需要操作医师认真对待。

2 组合治疗方案

单纯 RFA 治疗肝癌有其自身的局限性,探索 RFA 的综合治疗方案也就越来越多,有联合 TACE、PEI 的,也有术前注入人工胸腹水的。RFA 直接使肝癌细胞死亡,TACE 使肝癌血管栓塞,局部热量不易散发。RFA 前应用 TACE 可有效的减少肝癌的血供,减少了因血流而带走的热量,使 RFA 局部热效应更集中,进而提高肝癌完全坏死率。因此单发的 > 3.5 cm 的肝癌在 RFA 前可先行 TACE 治疗^[18]。有学者也主张 RFA 联合 PEI 治疗肝癌,因为在 RFA 前注入无水乙醇可以减少热量的散失,无水乙醇可引起凝固性坏死并堵塞肿瘤内微小血管,冷却组织利于消融。无水乙醇通过射频热量升温而且升温的乙醇可以扩大肿瘤的坏死范围。国内学者提出注射无水乙醇的速度要慢,防止无水乙醇流入血管、胆道或反流出针道进入腹腔^[19]。RFA 联合 TACE 是很常见的组合方案,大量学者有过这方面的报道。RFA 联合 PEI 也是疗效比较理想的组合方案。但是没有发现 RFA 联合 TACE 与 RFA 联合 PEI 治疗特殊/

高危部位肝癌的疗效对比的相关报道。

RFA 与传统的手术切除相比还是个相对陌生的治疗手段,在技术上还有很多的提升空间。国内从事该职业的医师构成复杂,又缺乏正规系统的培训,导致特殊/高危部位肝癌 RFA 的治疗效果和并发症的发生也参差不齐。尽管 RFA 治疗特殊/高危部位肝癌取得了比较理想的疗效,但其长期疗效的评价还要长期的随访和观察,与传统手术切除相比,RFA 还需要大量的前瞻性随机对照组的研究。

对于不能或不愿接受手术切除的肝癌患者,非手术治疗显得尤为重要。临床上 RFA 组合治疗方案有很多种,如联合 TACE、PEI 等,更有学者使用激光消融治疗特殊/高危部位肝癌,这些方案让人耳目一新,也都取得了比较好的疗效。随着外科手术与介入治疗相结合,肝癌的治疗前景将更加广阔,也将为提高患者生存率、改善生存质量提供保证,但是仍需大宗临床试验的研究。同时也应充分考虑个体因素,选择最佳序贯联合治疗方案。总之,RFA 与其他治疗方法的结合将是不能手术切除的特殊/高危部位肝癌的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18: 1003 - 1008.
- [2] Kelogrigoris M, Laspas F, Kyrkou K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for malignant liver tumours in challenging locations [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2012, 56: 48 - 54.
- [3] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations[J]. Hepatology, 2006, 43: 1101 - 1108.
- [4] Choi D, Lim HK, Kim MJ, et al. Therapeutic efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the gastrointestinal tract [J]. Am J Roentgenol, 2004, 183: 1417 - 1424.
- [5] Song I, Rhim H, Lim HK, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascites: safety and technical efficacy in 143 patients [J]. Eur Radiol, 2009, 19: 2630 - 2640.
- [6] 侯继野,刘瑞宝,刘 岩,等. 超声引导联合 CT 监视在特殊部位肝癌射频消融治疗中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31: 1014 - 1017.
- [7] Wong SN, Lin CJ, Lin CC, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations [J]. Am J Roentgenol, 2008, 190: W187 - W195.
- [8] 温子龙,薛 平,卢海武,等. 特殊部位肝癌的腹腔镜下射频消融治疗[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17: 138 - 140.
- [9] 翟 博,李晓燕,刘 晟,等. 膈顶部原发性肝癌的射频消融[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 357 - 361.
- [10] Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: S377 - S390.
- [11] 钱超文,陈丽羽,陈俊英,等. 部分特殊部位肝恶性肿瘤的超声引导下冷循环射频消融治疗 [J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14: 659 - 663.
- [12] 潘 杰,陈绍辉,卢 欣,等. 全麻下 CT 引导下经皮穿刺射频消融治疗肝内特殊部位的恶性肿瘤 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 478 - 481.
- [13] Chopra S, Dodd GD 3rd, Chanin MP, et al. radiofrequency ablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: feasibility and safety[J]. Am J Roentgenol, 2003, 180: 697 - 701.
- [14] 孙崇启,刘雪皎,纪海霞,等. 超声引导下射频消融联合无水乙醇注射治疗危险部位肝癌临床价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26: 483 - 484.
- [15] Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular Cancer in 110 patients with cirrhosis [J]. Ann Surg, 2000, 232: 381 - 391.
- [16] 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: 441 - 451.
- [17] Rhim H, Yoon KH, Lee JM, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings[J]. Radiographics, 2003, 23: 123 - 134.
- [18] Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 1225 - 1232.
- [19] 陈俊卯,刘艳华,陈建立,等. 无水酒精注射联合联合射频消融治疗射频消融困难部位的肝癌 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20: 122 - 124.

(收稿日期:2012-11-28)

(本文编辑:俞瑞纲)