

两种射频消融模式联合治疗肝脏恶性肿瘤的疗效分析

梁惠宏^{1,2△}, 彭振维^{1,2}, 陈敏山^{1,2}, 彭和平³, 薛平³, 张耀军^{1,2}, 张亚奇^{1,2}, 李锦清^{1,2}

Efficacy of combining temperature- and power controlled radiofrequency ablation for malignant liver tumors

HuiHong Liang², ZhenWei Peng², MinShan Chen², HePing Peng,
Ping Xue³, YaoJun Zhang², YaQi Zhang², JinQing Li²

1. 华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心肝胆科, 广东 广州 510060
3. 广州医学院第二附属医院肝胆外科, 广东 广州 510260

1. State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou Guangdong 510060, P. R. China
2. Department of Hepatobiliary Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou Guangdong 510060, P. R. China
3. Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou Guangdong 510260, P. R. China

通讯作者: 陈敏山

Correspondence to: MinShan Chen

Tel: 86. 20. 87343117

Email: Chmns@mail.sysu.edu.cn

△ 现在广州医学院第二附属医院肝胆外科, 广东 广州 510260

收稿日期: 2009-07-15

接受日期: 2010-02-04

[Abstract Background and Objective Single mode of radiofrequency ablation (RFA) often leads to limited ablation in the zone of necrosis. This study clarifies the efficacy of combining temperature- and power controlled RFA for malignant liver tumors. Methods Between April 2008 and August 2008, 58 patients with malignant liver tumors received RFA at Sun Yat-sen University Cancer Center. The patients were divided into 2 groups using a random number table: one group received combined temperature- and power controlled RFA (the combination group), and the other group received power controlled RFA alone (the control group). Results Three patients were lost to follow-up and 55 patients were included for evaluation. Twenty-five patients with 29 tumors were treated by the combination RFA, and 27 tumors (93.1%) achieved either complete response (CR) or partial response (PR). One patient had a seriously decreased heart rate. In the control group, 30 patients with 32 tumors received power controlled RFA, and 29 tumors (90.6%) achieved CR or PR. There were no serious complications. There was no difference between the combination and control groups in treatment time [(13.3 ± 1.3) min vs (10.2 ± 2.3) min, P=0.459]. The number of sessions of RFA for the combination group was less than that of the control group (1.3 sessions vs 2.4 sessions), but the difference was not significant (P=0.579). Conclusion RFA controlling both temperature and power is effective and safe for patients with malignant liver tumors, and the number of sessions of RFA for the combination group was less than that of the control group.

Key words: Malignant liver tumors; radiofrequency ablation; efficacy analysis

【摘要】 背景与目的: 单一射频消融模式普遍存在消融范围不够的缺点。本研究通过联合温度与功率控制模式治疗肝脏恶性肿瘤, 探讨其疗效及优点。方法: 2008年4月至2008年8月, 58例肝脏恶性肿瘤患者在中山大学肿瘤防治中心接受了射频消融治疗。所有患者按随机数字表法分为两组: 温度控制模式联合功率控制模式组(联合组)与单纯功率控制模式组(对照组)。结果: 58例接受射频消融的病例中, 3例失随访, 有效病例55例, 其中25例患者(29个肿瘤)接受了联合模式射频消融, 治疗后有效率(完全缓解+部分缓解)为93.1%(27/29); 30例患者(32个肿瘤)接受了单纯功率模式射频消融, 治疗后有效率为90.6%(29/32)。联合组1例患者术中出现心率下降, 对照组未见严重并发症。联合组的消融时间与单纯组相近[(13.3 ± 1.3) min vs (10.2 ± 2.3) min, P=0.459], 进针次数略少于对照组(1.3次 vs 2.4次, P=0.579), 但差异无统计学意义。结论: 联合温度与功率控制模式治疗肝脏恶性肿瘤是安全、有效的, 与单纯功率控制模式相比联合模式所需进针次数略少。

关键词: 肝脏恶性肿瘤; 射频消融; 疗效分析

中图分类号: R735.7 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2010)04-0448-05

以射频消融为代表的局部治疗目前已经成为肝癌综合治疗中的重要手段。已有研究表明, 小肝癌(≤ 5 cm)经皮局部消融治疗效果可媲美传统开腹手术切除, 且具有创伤小、术后恢复快、治疗费用低等优点^[1-3]。但尽管如此, 局部消融面临着高局部复发率的问题^[4, 5]。究其原因, 是消融灭活灶未能充分覆盖目标肿瘤导致肿瘤残留所致^[5, 6]。因此, 如何提高射频消融范围成为目前国际上局部消融领域的一个研究热点。在射频消融过程中操作者判断消融是否彻底, 传统方法是采用功率控制模式。众所周知, 射频消融原理是通过高频交变电场触发电极针周围组织离子震荡产热, 使得针周肿瘤组织热凝固坏死, 坏死的组织由于脱水、炭化等改变导致导电性下降(阻抗上升), 射频消融系统根据检测到的阻抗变化自动停止功率输出而结束消融过程^[7, 8]。但功率控制模式存在的问题是, 假若功率输出过快导致针周组织过早脱水炭化, 能量的输出便受到限制, 因此尽管阻抗上升了, 但实际上消融坏死灶却非常小, 达不到预期治疗效果^[8, 9]。另一种监测方法为温度控制模式, 即治疗过程中射频电极周围维持一定温度达一定时间, 从而产生一定的消融范围。温度控制模式虽然避免了针周温度过快升高而导致组织过早脱水炭化影响能量输出, 但由于能量丢失的原因(比如目标肿瘤靠近大血管, 血流带走热量), 消融范围并不一定能达到预期大小, 因而难以保证消融疗效^[10]。鉴于各自的内在缺点, 以上两种控制模式均存在着单针消融范围不够的缺点。本研究拟采用温度控制模式联合功率控制模式治疗肝脏恶性肿瘤, 通过对以上两种控制模式之间的互补, 力求进一步扩大消融范围, 以便操作者更好地判断治疗的彻底性; 同时与目前较常用的单纯功率控制模式相比较, 探讨联合模式的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料的选择

2008年4月至2008年8月, 从中山大学肿瘤防治中心肝胆科收治的肝脏恶性肿瘤患者中按以下标准选取共58例行经皮射频消融治疗。

入选标准: (1)单个肿瘤, 直径 ≤ 5 cm; 多个肿瘤

≤ 3 个, 单个肿瘤直径 ≤ 3 cm; (2)肝功能分级 Child-Pugh A或B; (3)B超可见病灶, 在病灶和皮肤之间存在安全的穿刺途径; (4)没有远处转移或门静脉、肝静脉及其分支癌栓形成; (5)既往无肝性脑病、难治性腹水及上消化道出血史; (6)无严重凝血功能障碍; (7)吲哚靛青15 min滞留率(indocyanine green retention rate in 15 minutes, ICGR15) $< 30\%$ 。

原发性肝癌患者符合美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)^[11]的肝癌诊断标准或经病理检查证实; 转移肿瘤均有原发灶病理检查结果证实。

1.2 方法

入组患者按随机数字表法分为两组: 多种模式联合组(简称联合组)和对照组。联合组采用温度控制模式联合功率控制的射频消融; 对照组采用功率控制的射频消融。联合组采用S-1500射频治疗仪(包括射频发生器和外科电极, 电极最多10爪, 最大展开直径可达5 cm, 电极杆最长可达15 cm), 具有温度控制模式及功率控制模式两种工作模式; 对照组采用Radiotherapeutics公司生产的RF2000射频消融系统(“多弹头”治疗系统), 具有单一的功率控制模式。两组患者的基本临床资料见表1。

治疗方法: 全部病例在日立EUB-2000型超声诊断仪介导下进行穿刺治疗。麻醉方法: 采用局部麻醉结合得普利麻静脉麻醉。治疗过程: 麻醉后在B超引导下将电极针穿入肝肿瘤深面, 并在此张开电极开始消融。温控模式下温度设定为90~95℃, 每次消融持续约15 min; 功率控制模式下功率从10 W起, 每一分钟调高10 W, 直至阻抗急剧上升, 然后退针1 cm并旋转针身180°再次开机消融治疗。联合治疗模式先以温度控制模式消融一程(约15 min), 随即以功率控制模式开始消融; 单纯治疗模式以功率控制模式消融。对肿瘤较大者行多方位布针、多点多针多角度反复治疗, 以保证整个瘤灶连同周围5~10 mm的肝组织完全灭活。58例接受PRFA的患者中, 56例接受了一次消融, 2例(单纯组)接受了2次消融。

1.3 随访

术后1周(± 3 d)检查患者一般情况以及血常规、肝功能等实验室指标。术后1个月(± 7 d)与3个月(± 21 d)分别行增强CT或MR或超声造影等影像学检查, 肝功能、AFP或CEA检查(术前检查异常者)以及实验室常规检查等。

表 1 有效病例的临床基本资料
Table 1 Demographic data of patients included for evaluation

Variable	Combination group	Control group	P
Gender			0.999
Male	20	24	
Female	5	6	
Age (years)	53.7 ± 13.1	54.3 ± 10.2	0.622
Tumor size (cm)	2.78 ± 1.27	2.45 ± 1.47	0.657
Number of tumors	1.20 ± 0.40	1.15 ± 0.25	0.999
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	90.32 ± 103.2	103.45 ± 95.36	0.999
Alanine aminotransferase (U/L)	30.78 ± 12.33	36 ± 12.25	0.999
Albumin (g/L)	38.43 ± 5.02	39.85 ± 4.34	0.728
Total bilirubin (μmol/L)	16.00 ± 5.31	17.81 ± 10.25	0.999
Tumor type			0.487
Primary liver cancer	18	24	
Liver metastasis	7	6	
Alpha-fetoprotein (ng/mL)			0.491
≤ 400	14	14	
> 400	11	16	
Indocyanine green retention rate in 15 minutes			0.493
< 10%	22	28	
10%–15%	3	2	

Continuous variables are presented as mean ± SD and compared by Student's t test; otherwise, values represented number of patients are compared using χ^2 test.

1.4 疗效评价

术后 3 个月参照 WHO 实体肿瘤治疗标准进行临床疗效评价^[12], 即完全缓解 (complete response, CR): 病灶完全消失, 超过 1 个月; 部分缓解 (partial response, PR): 肿瘤缩小 50% 以上, 时间不少于 4 周; 无变化 (no change, NC): 肿瘤缩小不及 50% 或增大未超过 25%; 进展 (progressive disease, PD): 病灶增大 25% 以上或出现新病灶。有效率以 CR+PR 计算 (单次无法完成消融者可重复消融一次, 以第二次结果作为评价指标)。安全性分析: 对不良事件用不良事件发生例数及发生率进行描述。同时, 详细描述病例出现的不良事件的表现和程度及其与治疗的关系。

2 结果

2.1 随访结果

本次入组病例 58 例, 3 例患者术后 1 个月 (联合组 2 例, 对照组 1 例) 未能配合检查, 但术后第 3 个月检查完成, 认为有统计学意义, 纳为有效病例。另有 3 例患者术后 3 个月失访 (不愿配合检查), 其

中联合组 2 例, 对照组 1 例, 为脱落病例, 脱落率 5.2%。

2.2 联合组近期疗效

27 例患者被分入联合组, 其中 2 例失访, 有效病例 25 例 (29 个肿瘤)。25 例患者中男性患者 20 例, 女性 5 例, 中位年龄 51 岁 (39~69 岁)。原发性肝癌 18 例, 肝转移瘤 7 例 (结肠癌肝转移 4 例, 胃癌肝转移、鼻咽癌肝转移及胰头癌肝转移各 1 例)。单个肿瘤者 21 例, 两个肿瘤者 4 例。25 例患者共 29 个肿瘤中, 直径 < 3 cm 的肿瘤 18 个, 直径为 3~5 cm 的肿瘤 11 个, 肿瘤平均直径 (2.78 ± 1.27) cm。消融治疗后, 29 个病灶中 24 个病灶 (82.8%) CR, 3 个病灶 (10.3%) PR, 2 个病灶 (6.9%) H₀。

25 例有效病例中有 18 例是原发性肝癌患者, 其中 11 例术前 AFP 阳性。射频治疗后 3 个月复查发现 AFP 恢复至正常水平的有 3 例 (27.3%), 明显下降的有 3 例 (27.3%), 另 5 例 (45.4%) AFP 下降不明显或升高。

27 例射频治疗的患者中 (包括脱落病例), 1 例出现射频术中心率降低, 最低降至 40 次 /min 持续

时间约 10 s 停止射频消融后恢复正常基础心率。未发现针道灼伤、回路电极板附着处灼伤、针道转移、术中术后肿瘤破裂、消化道(或腹腔)出血、肝脓肿以及死亡等严重不良事件和副作用。

2.3 对照组近期疗效

共入组 31 例患者,其中 1 例失随访,有效病例 30 例(32 个肿瘤),包括男性患者 24 例,女性 6 例,患者中位年龄 53 岁(42~66 岁)。原发性肝癌 24 例,肝转移瘤 6 例(结肠癌肝转移 3 例,胃癌肝转移、鼻咽癌肝转移及乳腺癌肝转移各 1 例)。单个肿瘤者 28 例,两个肿瘤者 2 例。30 例患者共 32 个病灶中,直径 <3 mm 的肿瘤 22 个,直径为 3~5 mm 的肿瘤 10 个,肿瘤平均直径(2.45 ± 1.47) mm。32 个病灶中 28 个病灶(87.5%) CR,1 个病灶(3.1%) PR,3 个病灶(9.4%) H。

30 例有效病例中有 24 例是原发性肝癌患者,其中 16 例术前 AFP 阳性,射频治疗后 3 个月复查发现 AFP 恢复至正常水平的有 4 例(25.0%),明显下降的有 8 例(50.0%),另 4 例(25.0%) AFP 下降不明显或升高。未发现针道灼伤、回路电极板附着处灼伤、针道转移、术中术后肿瘤破裂、消化道(或腹腔)出血、肝脓肿以及死亡等严重不良事件和副作用。

2.4 两组疗效及副作用之间的比较

联合组有效率为 93.1%,对照组有效率为 90.6%,两组在肿瘤控制有效性方面的差异无统计学意义($P=0.999$)。联合组严重并发症发生率为 4.0%(1/25),对照组为 0(0/30),两组安全性方面的差异无统计学意义($P=0.464$)。联合组与对照组平均治疗时间相似,分别为(13.3 ± 1.3) min 与(10.2 ± 2.3) min($P=0.459$)。治疗进针次数联合组(1.3 次)略少于对照组(2.4 次),但差异无统计学意义($P=0.579$)。

3 讨论

本研究显示联合应用温度和功率控制模式射频消融治疗肝脏恶性肿瘤疗效确切,在取得较高有效率的同时,其治疗时间与对照组的单纯功率控制模式所用时间相近,但是在治疗进针次数方面,联合治疗模式的进针次数要少于单纯功率控制治疗模式。尽管二者之间的差异无统计学意义,仍有望通过联合治疗模式减少多次进针和反复进针所带来的出血、针道种植等潜在并发症。由于本治疗试验属于临床验证研究,所纳入的病例数较少,因而在统计学上并未出现与传统模式之间有显著性意义的差异。

理论上说,单纯功率或温度控制模式均存在自身缺陷,联合两种治疗模式有望进一步增大单针消融范围,从而提高射频消融疗效。

功率控制模式与温度控制模式是目前射频消融过程中两种主要的模式。功率控制模式主要通过检测电路的阻抗来判断射频消融是否彻底。但由于组织的理化性质不同,相同的参数设置有可能在某些组织上导致过早脱水炭化,射频能量得不到很好的输出与扩散。目前国际上主要通过改进射频消融针设计与调节消融参数来解决,前者包括使用水冷式射频消融针或者结合瘤内生理盐水注射^[13-14],其原理是通过冷却射频消融针温度,或者通过注射生理盐水来减缓消融组织的过早脱水炭化来进一步增加射频能量的输出,从而扩大消融范围的;后者则通过脉冲式发射射频消融能量^[15],或者使用较低起始功率与较慢步升功率来均衡射频能量输出^[9],从而扩大消融范围。温度控制模式在一定程度上可以弥补功率控制模式的缺点,在设定一定目标温度的前提下,消融系统通过自动调节输出功率来维持目标温度,从而均衡能量输出。但某些部位较特殊的肿瘤,比如位于大血管旁的肿瘤,由于血流会带走部分消融能量,可能导致消融不完全^[16-17]。国内外主要通过暂时性阻断入肝血流来增大消融范围,已有研究证实阻断肝门血流可明显扩大射频消融范围^[18],临床上亦有报道血管性介入栓塞化疗后行射频消融治疗可获得更高生存率的报告^[19]。由于介入治疗时往肿瘤滋养血管内注入血管栓塞剂,因而肿瘤内部血流量骤降,射频能量更好地积聚从而产生更大的消融范围。

目前国内外很少有关联合温度与功率控制模式治疗肝肿瘤的报道,因而两种控制模式如何组合尚无经验可借鉴。本研究所拟定的联合治疗模式先以温度控制模式治疗一程(约 15 min),再以功率控制模式完成最终消融。其依据有二:一是功率控制模式时以阻抗改变作为终点指标来确定消融彻底性比依靠温度来判断更可靠,因而先以温度控制模式来达到一定的消融范围,再以功率控制模式来进一步验证消融的彻底性比较合理;其二是笔者既往在临床工作中一直采用功率控制模式治疗肿瘤,因而积累了一定的经验,因此该试验是在保证患者得到应有疗效的前提下结合温度控制模式进行临床验证治疗。而事实上两种模式的结合应该建立在一个平衡上,在这个平衡点上既要保证射频能量得到最大的输出,又要保证输出的能量是用于目标肿瘤组织的

热灭活上而最大程度地减少热丢失,亦即达到功率输出与有效温度值的一个动态平衡,既避免了组织过早炭化而妨碍能量的进一步输出,又能达到有效温度并达到最大范围消融组织的目的。我们在试验中所使用的 S-1500 射频治疗仪集成了温度与功率控制模式,可开展不同温度与功率联合模式进行射频消融治疗。相比传统射频消融仪, S-1500 射频消融系统功率输出方式更灵活,疗效检测更可靠。

但遗憾的是,本研究未能在统计学上显示联合模式在消融范围与治疗次数上的优越性。究其原因,其一与样本量较小有关;其二可能与两种控制模式联合方式有关。本研究仅仅探讨了两种模式的联合应用(先温度控制模式后功率控制模式),但事实上两种模式组合方式是多样化的,包括两种模式如何组合,如何设定目标温度值与持续时间,如何设定起始与步升功率等等。总之,本研究显示联合温度与功率控制模式射频消融治疗肝脏恶性肿瘤疗效是确切的,有望可通过较少的进针次数达到理想的射频消融范围,从而降低并发症,提高消融疗效。但两种控制模式的消融组合方式与实际疗效的优越性有待开展更大样本量的前瞻性对照研究来进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] 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
- [2] Liang HH, Chen MS, Peng ZW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study [J]. *Ann Surg Oncol* 2008 15(12): 3484-3493
- [3] Ng KK, Poon RT, Lo CM, et al. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastrointest Surg* 2008 12(1): 183-191
- [4] Harrison LE, Koneru B, Baramipour P, et al. Locoregional recurrences are frequent after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *J Am Coll Surg* 2003 197(5): 759-764
- [5] Lau WY, Leung TW, Yu SC, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future [J]. *Ann Surg* 2003 237(2): 171-179
- [6] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. *Ann Surg* 2009 249(1): 20-25
- [7] Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: Principles and techniques [J]. *Eur J Ultrasound* 2001 13(2): 129-147.
- [8] Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: Physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis [J]. *HepatoGastroenterology* 2004 48(38): 359-367.
- [9] 梁惠宏, 陈敏山, 张亚奇, 等. 优化射频消融术参数设置的离体猪肝实验研究 [J]. *癌症*, 2005 24(1): 12-18
- [10] de Baere T, Deschamps F, Bruggs P, et al. Hepatic malignancies: Percutaneous radiofrequency ablation during percutaneous portal or hepatic vein occlusion [J]. *Radiology* 2008 248(3): 1056-1066
- [11] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology* 2005 42(5): 1208-1236
- [12] Miller AB, Hoogstraaten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer* 1984 47(1): 207-214
- [13] Lee M, Han JK, Kim HC, et al. Switching monopolar radiofrequency ablation technique using multiple internally cooled electrodes and a multichannel generator: ex vivo and in vivo pilot study [J]. *Invest Radiol* 2007 42(3): 163-171
- [14] Ahmed M, Lobo SM, Weinstein J, et al. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model [J]. *J Vasc Interv Radiol* 2002 13(7): 717-724
- [15] Solazzo SA, Ahmed M, Liu Z, et al. High-power generator for radiofrequency ablation: larger electrodes and pulsing algorithms in bovine ex vivo and porcine in vivo settings [J]. *Radiology* 2007 242(3): 743-750
- [16] Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? [J]. *J Vasc Interv Radiol* 1998 9(1 Pt 1): 101-111
- [17] Horkan C, Ahmed M, Liu Z, et al. Radiofrequency ablation: Effect of pharmacologic modulation of hepatic and renal blood flow on coagulation diameter in a VX2 tumor model [J]. *J Vasc Interv Radiol* 2004 15(3): 269-274
- [18] Mostafa EM, Ganguli S, Fainch S, et al. Optimal strategies for combining transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation in rabbit VX2 hepatic tumors [J]. *J Vasc Interv Radiol* 2008 19(12): 1740-1748
- [19] 高恒军, 梁惠宏, 陈敏山, 等. 射频消融联合经导管肝动脉栓塞化疗治疗肝癌疗效分析 [J]. *中华医学杂志*, 2008 88(36): 2529-2532

[编辑: 甘可建]