

·综述 General review·

射频消融治疗肺癌的现状与进展

孙志超, 肖湘生

【摘要】近年来射频消融(radiofrequency-ablation, RFA)微创技术治疗肺癌在临床上正得到日趋广泛的应用,取得了较大进展,本文对其基础研究、临床应用及发展方向等予以总结。

【关键词】射频消融;肺癌;治疗;体层摄影术,X线计算机

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-11-0781-04

Current status and advances of radiofrequency ablation for lung cancer SUN Zhi-chao, XIAO Xiang-sheng. Department of Radiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】In recent years, radiofrequency-ablation with minimal invasive effect has been increasingly used in the treatment of lung cancer, outcoming with obvious achievement. Great progress has been made in the experimental research including creation of electrode needle, the radiofrequency technique and clinical applications. This article overviews the experimental research, clinical application, current status and future research directions of this new treatment modality.(J Intervent Radiol, 2007, 16: 781-784)

【Key words】Radiofrequency-ablation; Lung cancer; Treatment; Tomography; X-ray computerized

射频消融(RFA)治疗机体肿瘤的历史由来已久^[1],其在肺部肿瘤的应用始于2000年, Dupuy等^[2]报道3例经皮RFA治疗肺部恶性肿瘤的病例,同年程庆书等^[3]于国内首次报道了CT引导下锚状电极高温射频治疗肺部肿瘤42例患者,肯定了肺部肿瘤射频治疗的有效性。随后肺癌的RFA在国内外迅速开展起来。

1 RFA治疗肺癌的原理

通常医用组织热灭活的射频波频率为375~500 kHz。其原理是射频发生器发出的射频波从治疗电极尖端的未绝缘部分进入肿瘤组织,高频交变电流能使组织离子随电流变化的方向产生振动,从而引起电极周围组织内离子振荡,离子相互撞击摩擦产热(即电阻产热),温度可达90~120℃,造成局部高热效应而杀死肿瘤细胞。

2 肺RFA的实验研究进展

尽管RFA技术在肝、骨等肿瘤的治疗技术上已经相当成熟,但由于含气的肺组织与肝、骨等实质

器官有很大差别,使其在射频治疗技术、治疗方法及治疗理念上具有相对独立的特异性。

2.1 RFA与生存期

为估计射频毁损技术对生存时间及生存质量的影响, Miao等^[4]将肺部VX2种植的18只家兔随机分为单电极射频毁损组(A组)及手术切除组(B组),随访7个月,并进行了疗效对比观察,肯定了RFA的治疗效果, A组生存率为6个月,明显大于B组($P < 0.01$)。

2.2 空腔(洞)与RFA

临床实践过程中常可见到射频毁损区出现空腔(洞),但对空腔(洞)的形成机制意见不一,多数文献认为主要与坏死物质经支气管排出有关,而与感染无关。但该空腔(洞)的形成容易并发感染、霉菌病等,在免疫力低下的患者尤应注意随访。Nomori等^[5]运用明胶和琼脂混合物制作兔及猪的肺癌模型;用有色硅酮橡胶注入猪肺血管及支气管进行了相应对比研究,得出的结论支持上述观点。并认为:对于大血管附近的肿瘤实行射频热毁损是安全的,由于血液流动带走热量使之不会发生大出血;因肺组织的高阻抗特点,非灌注情况下很难在肿瘤周边形成类似手术切除的安全毁损区;这可能是临床治

疗上具有较高局部复发率的原因之一。

2.3 肺高阻抗与 RFA

由于含气的肺组织具有天然的高阻抗,使射频的热量传播困难,限制了其毁损范围,而肿瘤的毁损范围要求至少超出肿瘤周围 0.5 ~ 1.0 cm,为解决这个难题, Lee 等^[6]进行了兔肺射频中盐水灌注的价值及可行性的实验研究:将 28 只新西兰白兔随机分为两组,1 组 10 只应用 RFA,另 1 组 18 只应用伴盐水滴注的射频消融(SRFA)。盐水灌注方法:生理盐水在能量输入前及输入中经涂有绝缘膜的 21 G Chiba 针(与射频电极并行放置)灌注,能量输入前以 0.1 ml/s 滴注 0.5 ml;输入中以 0.05 ml/s 滴注 1 ml;其中 10 只与前组对照;8 只不同时间(2, 10 d, 2, 3 周)处死,观察病理变化,认为兔肺 SRFA 技术增加了热量的传导,相对于单纯 RFA 可以产生更大范围的凝固性坏死而并没有增加严重并发症的危险,并在后续实验中又加以论证^[7]。

2.4 肿瘤周围的组织类型与 RFA

机体不同器官的组织构成、密度、血供及导电性不同,必然会使其在毁损效果上产生差异。Ahmed 等^[8]在动物实验中分析了肺、肾、皮下肉瘤的射频毁损特点,肿瘤周围组织的特性包括血供特点及导电性能对射频结果的影响具有显著性意义。由于肿瘤周围肺组织的导电性及导热性差,使局部热量不易散发,积聚在消融区的边缘,而使肿瘤的实体部分坏死更加完全。

2.5 肺通气与 RFA

含气肺组织不同于其他器官的特点之一就是其始终处于通气和换气过程中,为研究肺通气对 RFA 的影响。Oshima 等^[9]曾以猪为对象进行了实验研究,发现在猪肺组织的 RFA 过程中如果用球囊阻塞支气管人为制造通气障碍,与不施加干预相比,热毁损的体积明显增大。这表明主动换气是热量损失的一个重要原因。

2.6 肺血管、血流与 RFA

肺内血液循环丰富,存在双重供血系统,为研究肺循环对 RFA 的作用。Hiraki 等^[10]用可降解淀粉微球栓塞猪肺动脉后行 RFA 并作对比研究发现,研究组较对照组会发生更大范围(体积)的凝固性坏死。Anai 等^[11]也在试验中证实,RFA 过程中阻断肺通气和(或)肺血流可增加肺实质凝固性坏死的范围,尤以阻断肺血流明显。

2.7 安全性与 RFA

由于肺组织与大血管及心脏联系紧密,当肿瘤

位于其附近时,RFA 过程中有可能带来组织器官的损伤,为评价其安全性及可行性。Steinke 等^[12]进行了实验研究,他们对邻近心脏的羊肺组织实施 RFA 并有意使电极刺入心包或心肌,结果发现由于循环血流的散热作用,临近电极头的组织温度不超过 47℃;室性心动过速和偶发早搏是仅有的不良反应,即使在电极刺入心肌的时候,在射频能量停止输入时心脏节律会回复窦性。他们认为在邻近心脏的部位实行射频手术是相当安全的,但值得关注的是由于血流的散热作用,邻近心脏的肿瘤难于完全毁损。

3 RFA 治疗后的病理改变及机体免疫状态的变化

3.1 肺癌 RFA 后的显微镜下表现^[13,14]

①肺癌组织内呈大片状凝固性坏死;②部分为多灶性点状坏死,并液化空洞;坏死灶中央及边缘可见散在的癌细胞核固缩、核碎裂,还有部分残留的癌细胞呈空泡变性及嗜酸性变;③坏死灶中间及边缘有较多白细胞渗出;④癌细胞的分化程度对温度的耐受无明显差别;⑤射频灭活对于肿瘤的脉管系统也有较大的影响,治疗时微血管内血液灌注减少,治疗结束后血管闭塞,镜下可见微血管细胞肿胀、破裂,血管内血栓形成,肿瘤周边这些血管的改变将进一步扩大组织的坏死范围^[4,5,15]。Miao 等^[16]通过微血管造影显示癌与邻近肺组织完全或大部分血供中断,证实了这一点,并认为这种改变可有效的防止肿瘤转移。

3.2 射频治疗后机体免疫状态的变化及机制

较多的基础研究和临床实验表明,RFA 过程可明显提高组织机体免疫活性^[17-19]。其机制主要有:①热疗破坏可解除肿瘤细胞分泌的封闭因子、巨噬细胞移动抑制因子等;②肿瘤坏死区浸润的淋巴细胞及其释放的淋巴因子可能对调整和激活机体的免疫系统具有重要作用;③射频治疗使胞质及胞核内的抗原充分暴露和释放,从而提高抗原性;④经高温修饰的癌细胞核内抗原 P53 和 C-myc 等可以激发特异性淋巴细胞免疫效应。

4 RFA 的临床应用

4.1 临床疗效

现多数文献认为射频治疗对于肺癌局部病灶的控制效果满意,可达到病灶的完全或大部分毁损,明显提高患者的生存质量。王建等^[20]比较射频治疗和传统放化疗在改善局部非小细胞肺癌患者生存质量方面和 1、2、5 年生存率方面的作用,认为射

频治疗可控制局部病灶,提高患者生存质量(有效控制癌性疼痛,明显增加患者体重),但并不能提高局部晚期非小细胞患者的生存率。Ambrogi 等^[21]在 2001 至 2005 年期间对 54 例患者 88 个病灶(9 例行外科切除,其余行 RFA 治疗)进行了中长期的随访研究认为,RFA 对于肺转移性病灶,尤其对于直径小于 3 cm 的病灶中期疗效较好。但他认为 RFA 目前仍不适于外科手术的肺部肿瘤的一种局部替代疗法,特别是对于非小细胞肺癌患者。Steinke 等^[22]于 2004 年报道了肺结肠转移癌 RFA 术后的短期随访结果,中位随访时间 428 d,有 78.3%(18/23)患者存活。Akeboshi 等^[23]报道 21 例实施 RFA 的肺转移瘤患者,术后 1 年生存率为 84%。Yamakado 等^[24]对 71 例结肠癌肺转移患者(155 个转移灶)行 RFA 治疗,术后随访 1、2 和 3 年的生存率分别为 84%、62% 和 46%,而对于病灶直径在 3 cm 以下的患者,其 3 年存活率高达 78%。Iguchi 等^[25]对临近心脏或主动脉(病灶与心脏或主动脉间距 < 10 mm)的 42 个肿瘤行射频治疗,并研究其安全性和有效性。结果其安全性得到证实,全组无一例因肿瘤特殊定位而发生的并发症,如:心脏、大动脉的刺伤;心包积液;心律不齐或心肌梗死等;但与心、大血管紧密连接的病灶局控率明显小于邻近但不连接的病灶。射频对于肺原发、继发性肿瘤都显示了较好的临床疗效,提高了患者的生存质量,近、中期存活率较高,但对于能否改善患者的远期生存率尚无统一意见。对于早期肺癌的 RFA 治疗能否替代传统手术治疗,临床上有待进一步研究和观察。

肺癌射频治疗作为肺癌综合治疗的手段之一已为临床所接受,但其是否需要与放疗、化疗相结合,怎样结合及治疗的先后顺序尚无一致意见。Dupuy 等^[26]对 21 例不适于外科手术的 I 期非小细胞肺癌患者行放疗加 RFA 治疗相结合的治疗方式,并进行随访与对照研究发现,两者联合在局控率及患者生存率(第 2、5 年累计生存率为 50% 和 39%)方面明显优于单纯放疗而并没有增加致死性并发症。赵健等^[27]对 RFA 联合常规放、化疗的治疗方式与传统放化疗的治疗方式进行了对比研究,发现前者在卡式评分、局部控制率上都明显优于后者。射频治疗是利用高温毁损局部肿瘤,与肿瘤的病理类型不相关,可以灭活对化疗或放射治疗不敏感或抗拒的肿瘤细胞,减少了肿瘤负荷,增加了乏氧细胞的再氧合,可以增加化疗或放疗的疗效。对于肿瘤较大或 RFA 难于完全毁损的肿瘤,联合放化疗的综

合治疗方式应作为首选方法。但目前尚未见包含 RFA 的综合治疗与单纯 RFA 的对照研究的报道。

4.2 影响因素

肺癌的分型、大小、数目、位置、肿瘤的分期等与肺癌 RFA 疗效密切相关;肿瘤的病理类型对疗效影响不大,中心型肺癌的疗效普遍比周围型差。多数文献报道对肿瘤直径 < 3 cm 效果较好,而对于直径 > 3 cm 的肿瘤是否能完全毁损是治疗成败的关键^[28-30]。Simon 等^[31]通过随访 153 例肺癌 RFA 患者的 1~5 年生存率发现肿瘤直径小于 3 cm 的患者生存时间明显优于对照组。另外,肿瘤的分期、患者的选择、操作者的经验、仪器的使用等对疗效的影响也是引起文献报道差异的重要原因。

5 射频治疗肺癌的不足与展望

RFA 在治疗肺癌的实践中取得了较满意的临床疗效,日益受到医患的青睐。但目前仍有较多的问题需要解决,如:对不同深度肿瘤的最佳治疗条件尚需进一步探索;射频电极的研制改进及电极如何排列组合也需做大量深入研究;RFA 如何与放化疗有机的结合,实施治疗的先后顺序,也需进一步的对比研究^[32]。RFA 对于机体免疫力的改善方面已达成共识,但其具体作用机制尚不明朗,而由其衍生的相关肿瘤疫苗的研制也是现阶段的研究热点。相信随着新型电极的问世,射频发生器的完善,射频技术的改进、临床治疗经验的积累和与其他治疗手段的有机结合,RFA 将在肺癌治疗中起更重要的作用。

[参考文献]

- [1] Rose SC, Thistlethwaite PA, Sewell PE, et al. Lung cancer and radiofrequency ablation [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 927 - 951.
- [2] Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung [J]. AJR, 2000, 174: 57 - 59.
- [3] 程庆书. CT 引导下锚状电极高温射频治疗肺部肿瘤 [J]. 第四军医大学学报, 2000, 21: 988.
- [4] Miao Y, Ni Y, Bosmans H, et al. Radiofrequency ablation for eradication of renal tumor in a rabbit model by using a cooled-tip electrode technique [J]. Ann Surg Oncol, 2001, 8: 651 - 657.
- [5] Nomori H, Imazu Y, Watanabe K. Radiofrequency ablation of pulmonary tumors and normal lung tissue in swine and rabbits [J]. Chest, 2005, 127: 973 - 977.
- [6] Lee JM, Kim SW, Li CA. Saline-enhanced radiofrequency thermal ablation of the lung: a feasibility study in rabbits [J].

- Korean J Radiol, 2002, 3: 245 - 253.
- [7] Lee JM, Han JK, Chang JM, et al. Radiofrequency ablation in pig lungs: in vivo comparison of internally cooled, perfusion and multitined expandable electrodes [J]. Br J Radiol, 2006, 79: 562 - 571.
 - [8] Ahmed M, Liu ZJ, Afzal KS. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model [J]. Radiology, 2004, 230: 761 - 767.
 - [9] Oshima F, Yamakado K, Akeboshi M, et al. Lung radiofrequency ablation with and without bronchial occlusion: experimental study in porcine lungs [J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 1451 - 1456.
 - [10] Hiraki T, Gobara H, Sakurai J, et al. Radiofrequency ablation of normal lungs after pulmonary artery embolization with use of degradable starch microspheres: results in a porcine model [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1991 - 1998.
 - [11] Anai H, Uchida BT, Pavcnik D, et al. Effects of blood flow and/or ventilation restriction on radiofrequency coagulation size in the lung: an experimental study in swine [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006, 29: 838 - 845.
 - [12] Steinke K, Arnold C, Wulf S, et al. Safety of radiofrequency ablation of myocardium and lung adjacent to the heart: an animal study [J]. J Surg Res, 2003, 114: 140 - 145.
 - [13] 顾莹莹, 陈国勤, 刘慕婷, 等. 多极针射频消融术治疗肺癌的临床病理及免疫组化研究 [J]. 广州医学院学报, 2002, 30: 47 - 49.
 - [14] Hataji O, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Radiological and pathological correlation of lung malignant tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation [J]. Intern Med, 2005, 44: 865 - 869.
 - [15] Miao Y, Ni Y, Mulier S, et al. Treatment of VX2 liver tumor in rabbits with "wet" electrode mediated radio-frequency ablation [J]. Eur Radiol, 2000, 10: 188 - 194.
 - [16] Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy [J]. AJR, 1998, 170: 1023 - 1028.
 - [17] Mrowiet ZU. Advances in systemic therapy for psoriasis [J]. Clin Exp Dermatol, 2001, 26: 362 - 367.
 - [18] 张俊平, 潘宏铭, 方 勇, 等. 射频治疗对荷 H22 肝癌小鼠脾淋巴细胞免疫功能的影响 [J]. 癌症, 2006, 25: 34 - 39.
 - [19] Hess AD, Thoburn C, Chen W, et al. The N-terminal flanking region of the invariant chain peptide augments the immunogenicity of a cryptic "self" epitope from a tumor-associated antigen [J]. Clin Immunol, 2001, 101: 67 - 76.
 - [20] 王 建, 王远东, 赵 建. 射频治疗局部晚期非小细胞肺癌近远期疗效分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12: 20 - 23.
 - [21] Ambrogi MC, Lucchi M, Dini P, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30: 177 - 183.
 - [22] Steinke K, Glenn D, King J, et al. Percutaneous imaging-guided radiofrequency ablation in patients with colorectal pulmonary metastases: 1-year followup [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11: 207 - 212.
 - [23] Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response [J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 463 - 470.
 - [24] Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan [J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18: 393 - 398.
 - [25] Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors close to the heart or aorta: evaluation of safety and effectiveness [J]. J Vascular Intervent Radiol, 2007, 18: 733 - 740.
 - [26] Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, et al. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2006, 129: 738 - 745.
 - [27] 赵 健, 吴一龙, 王远东, 等. 放射加化疗联合射频治疗不能手术的非小细胞肺癌 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13: 284 - 285.
 - [28] Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors [J]. Cancer, 2006, 107: 2873 - 2880.
 - [29] Yan TD, King J, Sjarif A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival [J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13: 1529 - 1537.
 - [30] Suh R, Reckamp K, Zeidler M, et al. Radiofrequency ablation in lung cancer: promising results in safety and efficacy [J]. Oncology (Williston Park), 2005, 19: 12 - 21.
 - [31] Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients [J]. Radiology, 2007, 243: 268 - 275.
 - [32] Gadaleta C, Catino A, Mattioli V. Radiofrequency thermal ablation in the treatment of lung malignancies [J]. In Vivo, 2006, 20: 765 - 767.

(收稿日期: 2007-05-11)