

- the holmium:YAG laser. J Urol,2000,164:1509-1512
- 13 Matin SF, Yost A, Strem SB, *et al.* Ureteroscopic laser endopyelotomy: a single - center experience. J Endourol,2003,17:401-404
- 14 Singal RK, Denstedt JD, Razvi HA, *et al.* Holmium · YAG laser endoureterotomy for treatment of ureteral stricture. Urology,1997,50:875-880
- 15 Kural AR, Coskuner ER, Cevik I, *et al.* Holmium laser ablation of recurrent strictures of urethra and bladder neck: preliminary results. J Endourol,2000,14:301-304
- 16 Biyani CS, Powell CS. Congenital megaureter in adults: endoscopic management with holmium:YAG laser - preliminary experience. J Endourol,2001,15:797-799
- 17 Laven BA, O'Connor RC, Steinberg GD, *et al.* Long - term results of antegrade endoureterotomy using the holmium laser in patients with ureterointestinal strictures. Urology,2001,58:924-929
- (收稿:2010-01-29)

重视射频消融的重复应用,提高肝癌局部控制疗效

孙文兵

〔作者简介〕 孙文兵,肝胆外科学博士、主任医师、教授、博士生导师。现任首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝胆外科主任。从事肝胆外科的临床和应用基础研究 25 年,发表论文 100 余篇,获军队科技进步二等奖 1 项,军队医疗成果二等奖 1 项,军队医疗成果三等奖 1 项。2002~2003 年受邀去美国匹茨堡器官移植中心作访问学者。2003 年被评为解放军总后勤部科技新星,2009 年被评为北京市卫生系统高层次卫生人才(学科骨干)。现兼任《中华肝胆外科》杂志编委、《中国临床医生》杂志编委、国际外科学杂志编委等职。

肝癌特别是肝细胞癌(HCC),在我国发病率高,危害性大。尽管手术治疗(包括肝移植术和肝脏切除术)常可获得较好的疗效,但由于 HCC 患者肝硬化程度重、肿瘤位置居中、伴随病多和经济受限等原因,能够或愿意接受手术治疗者仅占 20% 左右^[1]。我国现阶段,肝病患者的 HCC 筛查意识明显增强,加之影像学诊断水平明显提高,早期 HCC 诊断率逐年上升;基础肝病的治疗更加规范,肝病患者寿命明显延长,老年 HCC 患者和伴肝功能不良者的比例有明显增加的趋势;随着 HCC 多中心理论的普及,多中心性病灶的诊断率明显提高。上述临床背景,使得局部治疗,特别是射频消融(RFA)的应用愈发广泛,逐渐显示了临床疗效确定、创伤小、安全性高、可重复应用、费用易控等优势,在 HCC 特别是早期 HCC 综合治疗中的重要性日益凸显^[2-4]。

进一步提升 RFA 等局部治疗手段的临床疗效,让更多 HCC 患者通过微创治疗获得治愈性疗效,并能够最大程度地维护肝功能储备和生活质量,降低医疗资源花费,无疑是 HCC 临床的永恒主题^[5,6]。初步

研究表明,重复应用,正如其之于化学治疗,也是 RFA 治疗的突出优势之一,可显著地提高 HCC 局部控制疗效^[7,8]。需要指出的是,人们至今对重复应用 RFA 在 HCC 综合治疗中的重要性尚缺乏充分的认识,认为重复 RFA 意味着首次 RFA 治疗的失败;或认为只要获得影像学完全消融,就不需要重复 RFA;甚至认为既然 RFA 是微创的治疗方式,局部进展发生率高也在情理之中。诸多不全面甚至是不正确的观点不利于发挥其应有的价值,也影响了对 HCC RFA 治疗的客观评价。本文就重复 RFA 提高 HCC 局部控制疗效的病理生理基础进行浅述,以期进一步提升 RFA 治疗 HCC 的科学应用水平。

一、RFA 治疗 HCC 的原理和特点

RFA 治疗 HCC 的原理是利用射频电流使癌组织中正负离子高速震荡,摩擦产热,局部温度高达 105~115℃,导致肿瘤细胞生物膜结构和功能改变、细胞脱水、细胞器破坏、组织凝固性坏死等一系列变化^[9]。另外,消融后的肿瘤组织成分吸收入血,可作为内源性肿瘤抗原,激发机体的抗肿瘤免疫,进而提高机体的抗肿瘤免疫应答反应^[10-14]。den Brok 等^[11]给 C57BL/6n 小鼠腿部接种黑色素瘤细胞 B16(转染了卵清蛋白)后,原位行 RFA 治疗,发现肿瘤特异性 T 淋巴细胞免疫应答反应被激活;将激活的 T 淋巴细胞体外扩增后,过继免疫未行 RFA 治疗的荷瘤

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872490);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2009-3-11);吴阶平医学科研基金资助项目(320.6750.07131)

作者单位:100043 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝胆外科

小鼠,发现这些小鼠的肿瘤生长被抑制。Zerbini等^[12]对20例肝肿瘤患者行RFA后,从病人外周血中提取T淋巴细胞体外培养,证实肿瘤特异性T淋巴细胞活性增强。周忠信等^[13]利用C57BL/6J小鼠Hepa1-6皮下肝癌模型,于肿瘤局部行微波消融后瘤内注射未成熟树突状细胞,发现肝癌热消融能促进树突状细胞成熟和归巢,刺激淋巴细胞免疫应答反应。与其他常用的HCC治疗手段相比,RFA算得上是治疗HCC的“中庸”之道。一方面,它不需要“牺牲”过多的正常肝组织,能够最大程度地降低手术创伤,保护肝脏功能,维护患者的生活质量;另一方面,它在清除癌灶的能力和效率方面,既不像肝切除“一切了之”那么痛快,更不如肝移植“一网打尽”那么彻底,明显低于手术治疗(表1),这是HCC RFA治疗的最大不足之处。影响RFA清除癌灶能力和效率的主要原因包括以下几个方面:(1)HCC的病理特点决定了癌灶范围通常是远远地超越主癌灶。HCC的病变范围通常由主癌灶、癌周微静脉浸润(MVI)灶和卫星转移灶组成,晚期者还可伴发门静脉癌栓和远处转移;一般来讲,HCC的分化程度越低,癌灶越大,MVI的范围越宽,卫星灶越多且距主癌灶越远。如将RFA作为一种治愈性治疗手段,则需要获得病理学完全消融,其消融范围应完整地覆盖主体病灶、MVI和卫星灶,即在主体癌灶周围,需要消融大量,通常是远远多于主癌灶体积的“正常”肝组织,以完整地清除主体癌灶周围的MVI和卫星灶。这部分“正常”肝组织的最窄宽度即为安全边界。研究表明,直径>3cm的HCC,癌周MVI和卫星灶范围>2cm者占

67%;而直径<3cm者,癌周MVI和卫星灶范围>1cm者占60%^[15]。所以,对于直径≤3cm的早期HCC,理想的安全边界应是2cm;对于直径>3cm者,理想的安全边界应是3cm。(2)对安全边界的认识尚不充分。在开展RFA治疗的早期,消融目标主要为影像上可见的主癌灶,对于其周围的MVI和卫星灶重视不够^[16]。设定安全边界主要是基于获得影像学完全消融,而不是病理性完全消融。通常外科医师将安全边界设定为1cm,放射科医师为0.5cm,这与临床实际需要有很大的距离,几近于隔靴搔痒^[15,17]。(3)HCC富含动脉血供,RFA时这些动脉可产生明显的热沉降效应,对周围癌组织起保护作用^[18];越靠近肿瘤周边,血供越丰富,热量越不容易积聚,导致癌组织残留。(4)目前临床上常用的射频消融针的单点消融范围为5cm,其消融效率难以满足临床需求。例如,对于直径为3cm的HCC病灶,如追求2cm的安全边界,理想消融灶的直径应为7cm。通过数学计算可知,应用5cm大小的消融针,即便是每点的穿刺定位精准,消融直径为7cm的球体至少需要12个消融点,治疗过程通常要超过4h^[19]。这在实际工作中,特别是在局部麻醉条件下,似乎难以实现。况且,在临床实践中,由于病灶血供丰富等原因,单点实际消融范围常低于5cm;布针的准确性也有相当的误差。(5)当HCC位置特殊,如肝顶部癌等特殊部位癌,或与肝门、胆囊等重要结构的关系较为密切时,消融范围受到限制^[20];肿瘤残留的原因还包括肿瘤形状不规则、引导定位方式不良、医师经验不足等情况,也是不能获得足够安全边界的常见原因。

表1 我国现阶段HCC常用治疗手段的主要特点

治疗手段	癌灶清除能力	术后肝功能储备	可重复性	疗效	治疗费用	普及难度
肝移植术	很强	明显改善	很难	对于早期HCC,可获治疗治愈性疗效	很高	很大
肝切除术	强	明显损害	难	对于早期且周围型HCC,可获治疗治愈性疗效	高	大
RFA等局部治疗	较强	无明显变化	容易	对于早期HCC,反复应用常可获得治疗治愈性疗效	不高	不大
TACE/TAE	一般	明显损害	容易	单独应用不容易获得治愈性疗效	不高	不大

HCC:肝细胞癌;RFA:射频消融;TACE:经动脉介入化疗栓塞;TAE:经动脉介入栓塞

二、单次RFA治疗常难以获得病理性完全消融

如将RFA作为治愈性措施,就必须着眼于获得病理性完全消融,即消融范围应完全覆盖主癌灶及其周围的MVI和卫星灶。由上述讨论可知,获得病理性完全消融,并不容易,对于小HCC,也不例外。资料表明,对28例HCC患者(病灶数量:30,平均直径:

3.1cm,范围:1.5~6.0cm)肝移植术后的病理研究表明,尽管癌灶在肝移植术前(15天~15个月,平均为6.1个月)均接受了RFA治疗,获得了影像学完全消融,但病理残留率仍高达53.3%,其中,小HCC的病灶残留率并不低于中、大HCC。对于直径为3~5cm和>5cm的HCC,单次RFA后影像学癌灶残留发生

率分别高达 17.5%~38.7% 和 50%~76.1%, 要以病理学残留论, 比例无疑会更高^[21,22]。

为了提升单次 RFA 清除癌灶的能力和效率, 临床上常用的方法包括如下: ①对于血供丰富的 HCC, 先行 TACE/TAE, 可有效地降低肿瘤血供, 降低热沉降效应, 提升消融效率^[23]; ②在消融过程中, 向瘤灶内注水或无水乙醇, 通过液体的蒸发、扩散, 增加消融范围; ③通过适当延长每个消融点的消融时间, 将每个点的消融终点从厂家推荐的消融时间终点变为消融功率降低为 10W 以下; ④通过增加消融点的数量, 扩大消融体积; ⑤应用更大的射频消融针, 可使单点消融灶的直径增至 7cm。前 3 种虽能在一定程度上能够增加消融体积, 但受射频消融针大小的限制, 能够增加的消融体积是有限的; 第 4 种消融策略因受治疗时间的限制, 也只能是在患者情况允许的情况下适当地增加消融点, 在局部麻醉、患者耐受不好的情况下, 该策略受到限制; 第 5 种消融策略虽可高效地增加消融体积, 但射频针体积的增大, 势必会增加重要器官意外损伤的概率, 更适合腹腔镜或开腹路径下 RFA, 在经皮穿刺路径时有很大的限制。可见, HCC 的病理特点、RFA 的作用机制以及现用 RFA 器械的限制等决定了仅靠单次 RFA 治疗难以获得病理性完全消融,

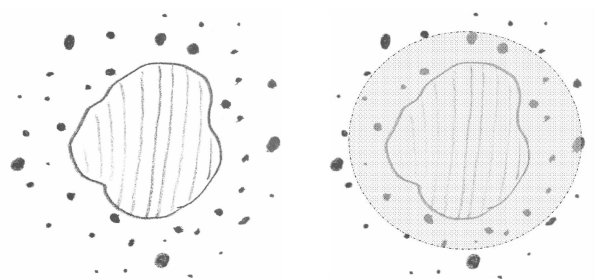


图 1 HCC 病理特点示意。主癌灶周围存在着一定宽度的微血管浸润区(小点)和无数个卫星灶(大点)

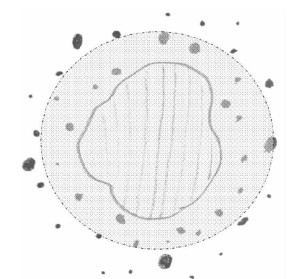


图 2 第 1 次 RFA 后, 示消融灶(阴影区域)周围仍有多量的癌灶残留, 此时在临床上显示为影像学完全消融, 但不是病理性完全消融

2. 重复 RFA 还可能显著增强机体特异性抗肿瘤免疫: 尽管 HCC RFA 治疗可提高机体的抗肿瘤免疫应答反应, 但 HCC 单次 RFA 后肿瘤特异性 T 淋巴细胞活性仅是一过性的升高, 其原因可能包括: ①初次刺激, 不足以激发有效的抗肿瘤免疫反应^[10~14]; ②随着 RFA 后组织的吸收和机化, 吸收入血抗原物质逐

三、重复 RFA 是获得病理性完全消融的最佳策略

顾名思义, 即以 RFA 为主要治疗手段, 对 HCC 灶进行反复、序贯的治疗。重复 RFA 获得病理性完全消融的机制主要有: ①机械性叠加机制; ②免疫增强机制。

1. 重复 RFA 可有效地增加消融体积: 重复 RFA 的策略是将所需要的消融总量化整为零, 采取“治疗-评估-再治疗-再评估”的策略, 既不过多地增加单次 RFA 的时间和创伤量, 还能够通过疗效评估, 使重复治疗有的放矢。在两次治疗的间隔内, 由于消融灶常有一定程度的缩小, 其周围的残留灶会有一定程度的集中, 有利于完全消融。重复 RFA 的消融策略见图 1~图 4。从理论上讲, 两次或更多次 RFA 治疗的并发症发生率应该高于单次 RFA, 但我们的研究资料(待发表)显示, 两次 RFA 治疗组与单次 RFA 治疗组的并发症发生率无明显差异, 两次 RFA 治疗组仅有 1 例发生了一过性肝功能不全, 无穿刺相关性并发症发生。这可能是因为, 首次 RFA 后, 穿刺路径周围组因热损伤等原因, 会发生血管栓塞、组织粘连等病理性改变, 再次 RFA 时, 穿刺路径与首次 RFA 的穿刺路径基本相同, 发生气胸、血气胸、出血、胆瘘等穿刺相关性并发症的概率明显降低。

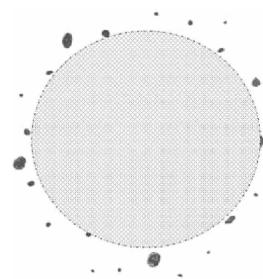


图 3 第 1RFA 后 2 周或更长的时间, 消融灶有一定程度的缩小, 周围癌灶有不同程度的集中

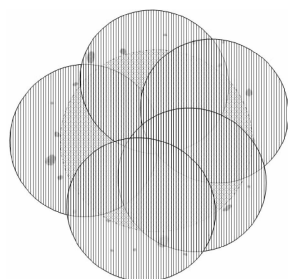


图 4 第 2 次 RFA 后获得病理性完全消融

渐减少, 淋巴细胞缺少持续的抗原刺激。随着重复 RFA 越来越多地应用于 HCC 的治疗, 以反复应用 RFA 为主要手段获得了满意的疗效。特别是一些难以手术切除, 更难以用 RFA 清除的巨大肝癌, 通过反复应用 RFA, 获得了意料之外的满意疗效, 让人不由得联想到重复 RFA 引发了更强的抗肿瘤免疫机制的

可能性^[6,24]。

根据现代免疫学理论,初始 T 细胞识别抗原后,在抗原与其他辅助因素的作用下,T 细胞活化、扩增,有些增生分化为效应 T 细胞(即 CD4⁺ Th1 细胞和 CD8⁺ 效应 CTL 细胞),有些成为静止的记忆 T 细胞。当抗原特异性记忆 T 细胞再次与相应抗原接触时,可迅速增生分化为效应 T 细胞,从而激发更为强烈的再次免疫应答。根据上述理论,我们似乎有理由推测,即第 1 次 RFA 时,肿瘤细胞变性、坏死的同时肿瘤抗原性增强,激活肿瘤特异性 T 淋巴细胞反应,并产生特异的记忆性 T 淋巴细胞。短期内重复 RFA 时,肿瘤抗原再次大量暴露,记忆性 T 淋巴细胞大量增生,激发更强和更久的抗肿瘤免疫应答反应,对残留癌有明显的清除作用。随着 RFA 次数的增多,这种肿瘤特异性免疫反应会明显增强。

总之,如将 RFA 作为 HCC 的治愈性手段,其目标应为病理性完全消融;目前临床上常用的安全边界标准并不安全,需要进一步完善和修正;重复 RFA 是提高局部控制疗效、获得病理性完全消融的有效和安全的措施。当然,重复 RFA 的最佳应用时机,以及重复 RFA 对机体免疫系统功能、肝脏功能产生的影响等一系列问题均需要进行深入的研究。

参考文献

- 1 WB Sun. How is radiofrequency ablation going in treating hepatocellular carcinoma in China? Austral - Asian J Cancer, 2008, 7: 221 - 224
- 2 Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, *et al.* Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end - stage liver. Hepatol Res, 2009, 39(2): 143 - 148
- 3 Cha CH, Saif MW, Yamane BH, *et al.* Hepatocellular carcinoma: current management. Curr Probl Surg, 2010, 47(1): 10 - 67
- 4 Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma. Med Clin North Am, 2009, 93(4): 885 - 900
- 5 孙文兵. 优化细节, 进一步提高射频消融治疗肝癌的疗效. 中国医刊, 2007, 42(11): 8 - 10
- 6 柯山, 丁雪梅, 高君, 等. 以射频消融为主要手段救治巨大肝癌自发性破裂出血. 中华外科杂志, 2010, 48(5): 393 - 395
- 7 孙文兵, 高君, 柯山. 肝癌重复射频消融的必要性和适应证. 中国医刊, 2009, 44(3): 4 - 6
- 8 Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, *et al.* Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol, 2009, 104(11): 2747 - 2753
- 9 Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. J Surg Res, 2005, 127(2): 208 - 223
- 10 Gravante G, Sconocchia G, Ong SL, *et al.* Immunoregulatory effects of liver ablation therapies for the treatment of primary and metastatic liver

malignancies. Liver Int, 2009, 29(1): 18 - 24

- 11 den Brok MH, Suttmuller RP, van der Voort R, *et al.* In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. Cancer Res, 2004, 64(11): 4024 - 4029
- 12 Zerbini A, Pilli M, Penna A, *et al.* Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor - specific T - cell responses. Cancer Res, 2006, 66: 1139 - 1146
- 13 周忠信, 吕明德, 殷晓煜, 等. 微波消融后瘤内注射未成熟树突状细胞对细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤活性的影响. 中国病理生理杂志, 2008, 24(4): 772 - 776
- 14 Wissniowski TT, Hnsler J, Neureiter D, *et al.* Activation of tumor - specific T lymphocytes by radio - frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. Cancer Res, 2003, 63(19): 6496 - 6500
- 15 Lai EC, You KT, Ng IO, Shek TW. The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma. World J Surg, 1993, 17(6): 786 - 790
- 16 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, *et al.* Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. Radiology, 2000, 214(3): 761 - 768
- 17 Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, *et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(2): 480 - 488
- 18 Thanos L, Mylona S, Galani P, *et al.* Overcoming the heat - sink phenomenon: successful radiofrequency thermal ablation of liver tumors in contact with blood vessels. Diagn Interv Radiol, 2008, 14(1): 51 - 56
- 19 Chen MH, Yang W, Yan K, *et al.* Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients - - mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. Radiology, 2004, 232(1): 260 - 271
- 20 孙文兵, 王振元, 张延峰, 等. 单肺通气条件下经皮经肝射频消融治疗肝顶部肝癌. 中华外科杂志, 2007, 45(17): 1179 - 1181
- 21 Rodríguez - Sanjuán JC, González F, Juanco C, *et al.* Radiological and pathological assessment of hepatocellular carcinoma response to radiofrequency. A study on removed liver after transplantation. World J Surg, 2008, 32(7): 1489 - 1494
- 22 Lam VW, Ng KK, Chok KS, *et al.* Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors. Ann Surg Oncol, 2008, 15(3): 782 - 790
- 23 Peng ZW, Chen MS, Liang HH, *et al.* A case - control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(3): 257 - 263
- 24 SUN Wen - bing, DING Xue - mei, KE Shan, *et al.* Repeated radiofrequency ablation as both salvage solution and curative treatment for spontaneous rupture of giant medial lobe hepatocellular carcinoma. Chin Med J, 2009, 122(17): 2067 - 2070

(收稿: 2010 - 03 - 16)