

· 综述 ·

经皮微波凝固疗法治疗肝癌的现状分析

姚连昌 杨仁杰

目前临床上经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是不适于手术切除肝癌患者的首选治疗方案之一,但部分存在肝动脉-门静脉瘘、肝动脉-肝静脉瘘、肝动脉及门静脉双重血供或栓塞后有广泛侧支循环建立的患者对 TACE 疗法具有明显的耐药性,临床上往往治疗困难,疗效也不够理想。为了弥补 TACE 治疗肝癌的不足,近年来肝癌治疗领域又相继出现了一些新方法、新技术,其中微波凝固疗法(microwave coagulation therapy, MCT)就是其中之一。微波组织凝固术最早于上世纪 70 年代用于外科手术止血及组织切割,80 年代末期即开始用于肝癌治疗。其中治疗肝癌的关键技术之一是微波天线的合理置入,目前置入方式多样,包括外科手术、内镜直视下置入或在超声、CT 引导下经皮穿刺置入(即经皮微波凝固疗法:percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)等等。由于经皮微波凝固疗法具有杀瘤彻底、对肝脏及机体损伤较小、操作简便、可重复进行等优点,倍受临床关注,已成为肝癌及其它一些脏器肿瘤的主要治疗方法。现就目前经皮微波凝固疗法在肝癌临床应用中的技术参数、疗效、存在问题及发展方向拟作一综述。

一、微波凝固疗法治疗肿瘤的生物物理学原理及技术参数选择

微波凝固疗法同射频、激光疗法一样,也属于肿瘤热消融技术。微波凝固疗法的主要作用原理是利用微波使肿瘤组织中的极性分子高速旋转,并同时产生高热效应,使相对不耐热的肿瘤组织发生变性或凝固性坏死,从而达到肿瘤治疗目的。一般认为,正常肝组织在 55℃ 时就可发生不可逆性凝固性坏死,而肝癌组织更为敏感,温度达 50℃ 时即可发生坏死^[1]。因此,微波治疗只要使肿瘤组织的温度达到 50℃ 以上,即可凝固性消融肿瘤组织。

经皮微波凝固治疗仪主要由主机(可产生微波)、专用导线(供传输微波用)及微波聚能刀头(即天线)3 部分组成,另外还应具有刀杆冷却及高精度测温系统等必需辅助设备。目前国内临床所采用的 PMCT 治疗仪,其规格性能大体相同,即微波频率为 915 ~ 2 450 MHz,一般多用 2 450 MHz,输出功率可在 0 ~ 150 W 间任意调整,治疗时间可由 0 ~ 十几分钟甚至几十分钟间随意变换,微波天线的直径多为 1.6 ~ 2.8 mm,因此天线的置入至少须用 14 ~ 16 G 的穿刺套管针配合。经皮微波凝固治疗多在 B 超、CT 或 MR 引导下进行,以便能及时指导穿刺和观察疗效,所以在进行治疗时,还必须配备相应的影像观察设备。

治疗肝癌微波所选能量以微波输出功率与治疗持续时间的乘积表示,单位为焦耳,如微波发射功率越大,作用时间越长,则所产生的热效能就越强。经过反复的动物及临床实验发现,采用 60 W × 300 s 的输出能量,单点作用可形成直径 3 cm 左右

的凝固性坏死结节;若功率偏低,如 40 W 或以下时,则很难克服机体的散热效应(血液循环时可带走热能),使组织升温缓慢,影响凝固范围;若功率增至 80 W 或以上时,则微波天线杆升温明显,易灼伤皮肤,而且也未发现肿瘤组织的凝固性坏死范围相应增大。尽管肿瘤坏死范围在一定限度内与微波治疗时间长短相关,但由于微波在组织中传导具有明显的衰减效应,如肿瘤已发生凝固性坏死,若继续延长微波作用时间,其凝固性坏死范围一般也不会再明显增大。因此,并不是微波输出功率越大、治疗时间越长,则治疗效果就越佳。

经皮微波凝固疗法的关键是如何使凝固性坏死范围覆盖整个肿瘤,对肝癌病灶结节直径小于 3 cm 者,经皮微波凝固疗法可一次性消融;若病灶直径大于 3 cm 者,还需行多点穿刺治疗。多点治疗的关键是使两相邻治疗点间形成的凝固性坏死区域呈理想的椭圆形而非哑铃形,因为后者易遗留病灶。相关实验及临床实践均已证实^[2],若肿瘤直径为 D,凝固范围为 D + 1 cm 时才能有效避免肿瘤组织残留,因此两穿刺点间的距离以 2.5 cm 最为理想。理论上微波作用穿刺点越多,则凝固范围越广,所能治疗的肿瘤病灶也越大,但实际上第一针穿刺后往往影响第二针穿刺治疗,因为微波治疗所造成的团片状损害在超声下呈强回声图像,从而妨碍超声的引导效果。

二、经皮微波凝固疗法的临床应用现状

近年来,有关经皮微波凝固疗法治疗肝癌的报道逐渐增多,总体来说,其肝癌治疗效果肯定。若其凝固性坏死范围能覆盖整个肿瘤,则疗效与手术完整切除的效果大体相当,在治疗小肝癌方面的疗效也明显优于瘤内酒精注射。Dong 等^[3]报道 41 例接受经皮微波凝固疗法的肝癌患者中,其临床有效率为 84%。王精兵等^[4]对 44 例肝肿瘤患者(共有 52 个直径为 2.3 ~ 8.6 cm 的癌结节)一共进行了 116 次(共有 323 个作用点)经皮微波凝固治疗,发现经治疗后,CT 或 MRI 增强扫描提示有 67.3% (35/52) 的病灶明显缩小,肿瘤区完全无强化者占 69.2% (36/52),其中直径 ≤ 5 cm 者共有 34 个,所有患者术后肝功能均轻度损伤,其它几组报道的有效率也与上述结果类似^[5,6]。

从相关报道可以得出,经皮微波凝固疗法对肝癌结节直径 < 3 cm 的患者疗效较佳。如 Lu 等^[7]将 50 例肝癌患者的 107 个肝癌结节按大小分组(肿瘤直径范围为 0.8 ~ 6.4 cm,平均直径 2.7 cm)后发现,肿瘤直径 ≤ 2 cm 组的一次微波消融成功率为 98% (45/46),肿瘤直径 > 2 cm 组为 92% (56/61);经 9 个月以上的随访后发现,肿瘤直径 ≤ 2 cm 组仅有 1 例(2%)局部复发(该例患者的肿瘤直径为 1.8 cm),而肿瘤直径 > 2 cm 组则有 5 例(8%)复发。Asahara 等^[8]采用经皮微波凝固疗法治疗 19 例肝癌患者后发现,经皮微波凝固疗法对肝癌结节 < 3 cm 者疗效较好。国内陈夷等^[9]对 52 例肝癌患者的 97 个瘤体进行经皮微波凝固治疗,发现其中 61 个瘤灶直径 < 3 cm 者(62.9%)均一次性热凝损毁,经 6 ~ 12 个月的随访,共有 4 个瘤灶(6.6%)复发(经 CT 或 MRI 检查后确诊);对 36 个直径 3 ~ 5 cm 的瘤灶

作者单位:264000 烟台,山东青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院肿瘤科(姚连昌);北京大学临床肿瘤学院(杨仁杰)

(37.1%) 进行 2 次微波热凝固治疗, 术后半年行 CT 或 MRI 检查, 发现共有 27 个瘤灶热凝固损毁 (75.0%), 9 个大部分热凝固损毁 (25.0%)。因而认为, 经皮微波凝固疗法对直径 < 3 cm 的肝癌瘤体疗效可靠, 但对 3.5 cm $<$ 直径 < 5.0 cm 的瘤体仍具有大部分或完全热凝固作用。一般认为, 经皮微波凝固疗法对肿瘤直径 < 3.0 cm 的患者疗效较好, 局部复发率也较低。

另外还有资料表明^[6], 肝癌分化程度与经皮微波凝固疗效有关, 如肝癌细胞高分化者较中、低分化者疗效要好。但无论肿瘤的分化程度、血供及结构如何, 经皮微波凝固疗法都可以使置入天线周围的肿瘤组织发生完全凝固性坏死, 这也是该疗法的主要特点之一; 同时经皮微波凝固疗法的副反应较少, 主要表现为发热及局部疼痛, 对肝功能的影响也相对较小, 因此经皮微波凝固疗法也适用于肝功能相对较差的肝癌患者, 如那些等待肝移植的患者等。

如上所述, 经皮微波凝固疗法基本上达到了与外科手术切除肝癌相似的近期疗效。不仅如此, 相关研究还发现经皮微波凝固疗法对肝癌患者还有其它方面的治疗作用, 如近年来国内郑云等^[10]通过动物实验发现, 将接受过经皮微波凝固治疗的小鼠与接受单纯手术治疗的小鼠进行比较, 发现前者更有能力抑制再接种癌细胞的生长, 其机理可能是由于遭经皮微波凝固的肿瘤组织仍残留于体内, 会不断分解、释放出多种免疫源性物质, 刺激并增强机体对肿瘤的免疫反应; 而且经皮微波凝固疗法对患者的创伤打击较手术要小得多, 这也有利于机体的免疫功能早日恢复。可见经皮微波凝固疗法在治疗较小体积肝癌方面较手术有更好的优越性。总的说来, 经皮微波凝固疗法是治疗肝癌的一种较新方法, 它可以在不改变肝脏血流的情况下实施对肝脏肿瘤的凝固性切除, 并且不影响其它肝组织的血供, 同时术中出血较少, 减少了手术输血量及术后并发症, 降低了手术难度, 尤其对有多个肿瘤结节或某些部位难以切除瘤体的患者可行姑息治疗; 另外经皮微波凝固疗法还可增强机体针对肿瘤组织的免疫反应, 抑制或减慢肿瘤的生长过程, 减少远处转移的发生率。

三、经皮微波凝固疗法在临床应用中存在的问题

应用经皮微波凝固疗法治疗肝癌时, 肝癌病灶的大小直接影响其疗效, 肿瘤直径越大, 疗效相对越差。一般认为, 对瘤灶直径小于 3 cm 者, 经皮微波凝固疗法能使瘤灶完全凝固性坏死, 疗效确切; 而对直径大于 3 cm 者疗效较差。这是因为微波在组织中的传导具有明显衰减效应, 插入组织中的单根微波天线能够导致肿瘤坏死的有效范围一般为 2.5 ~ 3.0 cm。尽管理论上认为可通过插入多根天线来扩大凝固性坏死区域, 但在患者病变体表肋间或肋下有限区域内多次插入 14 G 甚至 16 G 的穿刺针并非易事; 而且经微波治疗后所引起的强回声效应也会影响超声引导效果, 使第二次及以后的微波天线置入准确率显著降低。因此, 对于直径 > 3 cm 的肿瘤病灶原则上不适于采用经皮微波凝固进行治疗。

使用较细的穿刺套管针可减少穿刺对胸腹壁及肝组织的损伤, 降低破裂出血及大量气泡进入血液的可能性, 而且置入的微波发射天线也应尽量纤细, 如使用外径 1.6 mm 左右的天线。不过由此引发的问题是: 天线越细, 则电阻越大, 天线杆温升高显著, 尤其在微波功率较大及作用时间较长时最为明显, 易导致胸壁组织烫伤, 故微波天线的改进也是目前亟待解决的问题之

一。由于相对丰富的肿瘤灌注血流会带走经皮微波凝固疗法所产生的部分热能, 从而影响组织凝固范围。有研究已发现, 当进行微波治疗时, 若实时检测治疗区域内的组织温度, 可发现大血管附近区域的温度最低, 如果能设法阻断肿瘤组织的血流, 则可使组织凝固范围增大 50% 以上^[11]。在经皮微波凝固过程中, 实时监测加热区域温度在 50℃ 以上是保证疗效的关键环节之一, 但测温元件及连接导线也会干扰微波消融效果, 如连接导线可反射微波致使导线附近组织过热或导线自热等, 从而影响热场分布。

微波治疗仪的另一关键部件是微波发射器 (天线末端裸露区域), 由于该部件设计较为复杂, 可供选择的规格或型号有限, 往往不能与复杂多样的病灶适时组成最佳匹配, 还有天线边缘效应及组织边界区域电场的不可控性等, 可使微波凝固区域出现拖尾现象或其它不规则形状, 影响了经皮微波凝固疗法的效果。另外, 经皮微波凝固疗法必须在 B 超、CT 或 MR 等影像设备指导下进行, 这也显著增加了治疗成本, 对操作者也提出了更高要求, 即必须熟悉病变在这些检测仪器上的影像学特点后才能进行手术, 这些均在一定程度上影响了经皮微波凝固疗法在临床上的推广。

采用经皮微波凝固疗法治疗肿瘤时, 基本不用担心电磁场的泄漏, 因为电极在机体组织间治疗时, 电磁波可被组织完全吸收, 不需要额外的屏蔽防护; 但还是应当注意对微波传输系统的防护。尽管经皮微波凝固疗法的副作用相对较小, 但对于存在严重心、肺、肝、肾功能障碍、严重感染或凝血功能障碍者应当禁用, 如晚期肝癌患者, 合并严重肝硬化、大量腹水及门静脉高度曲张者等等。当患者肝癌肿块较大时 (尤其是直径大于 3 cm) 时, 往往难以获得明确疗效, 应首先选择 TACE 治疗; 当患者肿瘤组织邻近大血管、肝门、胆管或肠管时, 由于微波辐射可能导致严重并发症, 也应尽量避免采用经皮微波凝固疗法。

四、经皮微波凝固疗法的发展方向

经皮微波凝固疗法要进一步发展和推广, 必须克服上述不足, 具体包括改进目前设备的技术性能, 增强肿瘤组织局部的产热效能, 减少热能耗散, 扩大肿瘤凝固性坏死区域, 以及尽量减少与治疗相关的各种不良反应等。值得高兴的是, 近年来国内外学者已进行了大量工作, 一些问题已得到较好解决, 如 Lu 等^[7]应用特制的天线对肿瘤组织行经皮微波凝固治疗 (多点穿刺插入), 使肿瘤凝固区域增加到了 6 cm。Sato 等^[12]则设计了一种盘式插入器, 能一次准确置入多根天线, 可精确扩大微波凝固范围。关于减少肿瘤局部的热能损耗方面, 目前也取得了一些成果, 如 Murakami 等^[13]采用球囊导管阻断靶器官血流后, 再行经皮微波凝固治疗, 可显著增强微波凝固疗效。国内学者联合 TACE 及经皮微波凝固疗法治疗肝癌患者, 取得了显著疗效, 推测 TACE 疗法所使用的栓塞碘油具有多项增强杀灭肿瘤细胞的功效, 如它可通过肝动脉及门静脉间的交通支进入门静脉, 使门静脉的冷却效应降低; 同时栓塞组织由于缺血、炎症反应等可导致局部水肿, 有利于热量的产生及传导, 促使凝固区域扩大; 另外由于栓塞使肿瘤组织血供减少, 瘤内 pH 值下降, 对热的敏感性增加, 也增强了微波凝固疗法的肿瘤杀伤效应。因此在条件允许的情况下, 建议尽可能联合采用 TACE 与经皮微波凝固疗法治疗肿瘤患者。至于测温元件及连接导线干扰微波消融的问题, 目前也已有较好的解决办法, 如尽量设计精细的测温元

件,当从穿刺针套管或天线杆壁内走导线时,可最大限度减少其对微波作用场的干扰,但对于解决行多点凝固或较大区域内测温时的微波干扰问题目前尚无较好的解决方法,还需进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Inversson K, Olsrud J, Stresson C, et al. Feedback interstitial diode laser (805nm) thermotherapy system ex vivo evaluation and mathematical modeling with one and four fibers. *Lasers Surg Med*, 1998, 22:86-96.
- 2 陈俊伟, 吕明德, 谢晓燕, 等. 改进经皮微波凝固治疗大肝癌技术的研究. *癌症*, 2001, 20:604-607.
- 3 Dong BW, Liang P, Yu XL, et al. Sonographically guided microwave coagulation treatment of liver cancer: an experimental and clinical study. *AJR*, 1998, 171:449-454.
- 4 王精兵, 冯敢生, 梁惠民, 等. 经皮微波凝固治疗恶性肝肿瘤的初步观察. *放射学实践*, 2003, 18:52-55.
- 5 Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer*, 1999, 85:1694-1702.
- 6 Itamoto T, Asahara T, Kohashi T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1999, 26:1841-1844.
- 7 Lu MD, Chen JW, Xie XY, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*, 2001, 221:167-172.
- 8 Asahara T, Nakahara H, Fukuda T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hiroshima J Med Sci*, 1998, 47:151-155.
- 9 陈夷, 陈汉, 吴孟超, 等. 经皮微波热凝治疗肝癌的疗效观察. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24:65-67.
- 10 郑云, 吕明德, 陈俊伟, 等. 微波固化治疗肝癌抗肿瘤再生长的实验研究. *癌症*, 2000, 19:646-648.
- 11 Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, et al. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effect of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg*, 1998, 227:559-565.
- 12 Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, et al. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg*, 1998, 175:322-324.
- 13 Murakami T, Shibata T, Ishida T, et al. Percutaneous microwave hepatic tumor coagulation with segmental hepatic blood flow occlusion in seven patients. *AJR*, 1999, 172:637-640.

(收稿日期:2004-04-20)

(本文编辑:易 浩)

· 研究快报 ·

亚低温对脑缺血再灌注大鼠的 ICAM-1 表达、MPO 活性和脑梗死体积的影响

叶心国 余绍祖 李承晏

近年来亚低温对脑缺血组织的保护作用已成为研究的热点,但亚低温对脑缺血再灌注损伤后炎症反应的影响未引起足够的重视。因此,我们观察了亚低温对实验大鼠脑缺血区的细胞间粘附分子(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)活性和脑梗死体积的影响,探讨亚低温在大鼠脑缺血病理损伤中的作用及其机制。

材料与方法

一、实验动物

由武汉大学医学院实验动物中心提供的健康雄性 SD 大鼠 130 只,鼠龄 2~3 个月,体重 200~300 g。随机分成 3 组:假手术组 10 只,常温组 60 只,亚低温组 60 只,其中后 2 组又根据观察时间点分为 6 个亚组,即缺血 3 h 再灌注 6, 12, 24, 48, 72 h 和 7 d 亚组,每亚组 10 只,亚低温组动物在缺血开始前即施行亚低温,当肛温达到 32~33℃后开始脑缺血过程,缺血结束后立即自然复温,常温组肛温均保持在 37℃左右。假手术组取脑缺血 3 h 再灌注 24 h 作为其观察时间点。

二、方法

1. 缺血再灌注动物模型的制备:采用改良线栓法建立可逆的大鼠左侧大脑中动脉线栓模型。按文献[1]的方法实施全身亚低温处理,术中及缺血期用电子温度计监测肛温,采用灯泡照射及热水袋升温、冰袋降温的方法使假手术组及常温组缺血期肛温稳定在 37℃左右。亚低温组缺血期间将冰块置于大鼠的头部、颈部、肩部及躯干两侧,使肛温保持在 32~33℃,当肛温低于 32℃时,应用 60 W 白炽灯照射大鼠躯干部以增温。缺血 3 h 后再灌注过程开始,撤去冰块及白炽灯,使体温自然恢复正常。成功的模型动物清醒后出现对侧肢体运动障碍,自发向对侧打转、同侧霍纳氏征,随时补充大鼠只数,保证每组各个时间观察点均有 10 只大鼠数量不变。

2. 标本及切片的制取及 ICAM-1 的测定:在缺血再灌注的不同时间点,随机选取 5 只大鼠,腹腔内注射 10% 水合氯醛(350 mg/kg 体重)深麻醉后,迅速打开胸腔,由左心耳灌注生理盐水 60 ml 快速冲洗,再用 10% 福尔马林内固定后断头取脑。标本浸于 10% 中性福尔马林内固定 72 h 后,自额极开始向后取冠状切片,石蜡包埋,最后在切片机上连续切片,片厚 3 μm,进行 ICAM-1 免疫组织化学染色(兔抗大鼠 ICAM-1 单克隆抗体及 SABC 免疫组化试剂盒均购于武汉博士德生物技术有限公司)。每只大鼠连续取 4 张切片,在 10×40 倍显微镜下分别随机选取缺血区内的 4 个视野,进行 ICAM-1 阳性微血管

基金项目:湖北省科技厅十五重点攻关项目资助(No. 2001AA307B)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经内科