

Possible Mechanism and Prophylaxis Strategy of Severe Complication in Radiofrequency Ablation Treatment on Liver Tumor*

Kai Jiang[#], Wanqing Gu

Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese PLA Institute of Hepatobiliary Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing
Email: #jiangk301@126.com

Received: May 8th, 2013; revised: May 19th, 2013; accepted: May 23rd, 2013

Copyright © 2013 Kai Jiang, Wanqing Gu. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: The fundament of real minimally invasive therapy lies on the consistency of minimally invasive approach and anticipatory efficacy, while occurrence of serious complication would heavily shake the base. However, by acquainting with the mechanism in occurrence of serious complications, prevention can be taken during the process of treatment. As one of the effective minimally invasive therapies for liver tumors, the procedure of radiofrequency ablation (RFA) takes both treatment for tumors and prevention of complications in consideration. This article will focus on exploring the possible mechanism and theory of hypothesis of complications during RFA approach, anticipating doing favor to further research on avoiding the serious consequence as far as possible.

Keywords: Minimally Invasive Therapy; Liver Tumor; RFA; Complication; Mechanism; Theory; Hypothesis; Prevention

肝肿瘤射频消融严重并发症的可能机理与预防策略*

姜 凯[#], 顾万清

解放军总医院, 中国人民解放军肝胆外科研究所肝胆外科, 北京
Email: #jiangk301@126.com

收稿日期: 2013年5月8日; 修回日期: 2013年5月19日; 录用日期: 2013年5月23日

摘要: 微创治疗与治疗结果的统一, 才是真正意义上的微创治疗。严重并发症的发生, 将使微创治疗失去本身的意义。肝脏肿瘤射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为有效的微创治疗手段, 它的治疗的实施过程, 同时也是预防并发症的过程, 应该从根本上认识严重并发症的机理, 并在治疗过程随时进行预防。本文就 RFA 治疗的严重并发症, 进行发生机理的探讨与理论假设, 以期待进一步研究与尽最大可能避免它们的发生。

关键词: 微创治疗; 肝肿瘤; 射频消融; 并发症; 机理; 理论; 假设; 预防

1. 引言

微创治疗与治疗结果的统一, 才是真正意义上的微创治疗。严重并发症的发生, 将使微创治疗失去本

身的意义。急性并发症决定近期效果, 慢性并发症与远期效果并行, 若无良好的近期效果, 则无法谈及远期效果, 也更无法谈及安全性。因此, 肝脏肿瘤射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为有效的微创治疗手段, 它的治疗的实施过程, 同时也是预防并发症的过程, 应该从根本上认识严重并发症的机理, 并在

*项目资助: 国家科技部支撑计划项目(编号: 2012BAI06B01)与国家传染病科技重大专项(编号: 2012ZX10002-017)。

[#]通讯作者。

治疗过程随时进行预防。RFA 治疗无任何术后并发症是理想目标, 但为达到肿瘤治疗目的, 又不可避免的并发症时, 则必须权衡并发症与患者受益之间做出抉择, 而且, 这种并发症不能够降低患者生存质量与缩短生存时间为前提。本文就 RFA 治疗的几种严重并发症, 进行发生机理的探讨与理论假设, 以期待进一步研究与尽最大可能避免它们的发生。

2. 针道出血(Needle Tract Bleeding)

RFA 电极穿刺置入, 是对肝脏包膜与结构完整性与连续性的直接破坏, 发生率占 0.2%~3.0%^[1]。电极拔出后, 针道依靠周围组织的回弹挤压与凝血块堵塞的阻力, 对抗针道出血的发生。辅助的外力压迫或针道生物胶注射封堵, 将是有效的防止出血的方法。然而, 当合并严重的肝硬化时, 门静脉高压存在, 凝血状态异常, 肝脏组织因硬化而弹性减低, 使针道的周围挤压力下降, 异常的凝血状态不能及时形成针道血栓, 阻力不足以对抗针道周围门静脉血管与肿瘤丰富动脉血供的压力, 使出血持续发生; 同时凝血因子的持续丢失, 进一步加重凝血状态的异常, 形成出血恶性循环, 如果没有外在的干涉因素, 这种恶性循环将持续下去。因此, 为避免出血的发生, 除输注新鲜冰冻血浆后给予重组人凝血 VIIa, 以及时缩短凝血时间外, 延长针道以尽可能增加阻力^[1,2], 逐段缓慢退针以增加凝血的时间, 使针道血栓得以形成是非常必要的。值得注意的是, RFA 电极持续冷循环(20℃)降低了针道组织的温度, 低温改变了正常凝血状态的环境, 从而延长凝血时间, 因此, RFA 结束时退针前应给予周围组织必要的复温时间。针道加热虽然可以对针道周围组织细小血管的凝固止血^[1,2], 但是, 减低了周围组织的弹性, 形成出血的隧道, 在腹腔镜下观察这种做法发现, 在重度肝硬化与凝血功能异常时是危险的做法。

3. 脏器穿孔(Organ Perforation)

RFA 术后出现结肠、胆囊、胃等空腔脏器与膈肌穿孔是严重的并发症^[3,4], 由此引起的系列全身严重反应, 使本来有效的微创治疗失去意义。这些严重并发症的发生, 一般认为, 与肝脏“特殊位置”(special location)的肿瘤进行 RFA 治疗直接相关, 直接的电极误穿损伤与间接的消融损伤是重要的因素, 虽然人工

腹水可能减少发生的机会^[5]。然而, 我们认为, 肿瘤“特殊位置”概念是相对而言的, 比如对于非外科条件来说, 肝脏脏面与膈面的位置是特殊的, 但在外科条件下, 以腹腔镜的辅助, 这些部位的消融又是安全与容易的^[3,6,7], 在完全隔离与监视的条件下进行 RFA 治疗, 避免结肠、胆囊、胃穿孔急性并发症的发生; 基于外科手术局部切除肿瘤的原则, 我们认为, “特殊位置”应该定义为位于肝内或肝表面毗邻重要血管与胆管, 或与脏器关系密切且无法隔离治疗, 为达到“一次性”(one-off)完全消融, 可能引起严重并发症的部位。特殊的情况存在于肝脏裸区部位与膈肌相连的肿瘤, 因无法观察 RFA 过程中膈肌的变化, 难以避免术后膈肌穿孔的发生。人工胸水在一定程度上保护了膈肌免受严重损伤^[8], 但是, 若在 RFA 治疗过程中, 当电极直接经过肿瘤与膈肌后进入胸腔, 同时, 穿刺或消融对肺包膜损害, 肺泡中细菌得以进入胸腔, 增加了感染环节, 特别是合并肿瘤与膈肌因“热膨胀效应”(heat-expand effect)破裂时, 坏死组织的感染与局部引流不畅, 加重胸腔的感染。因此, 人工胸水对肺脏包膜的隔离, 以及对膈肌胸腔面的保护, 避免电极的直接穿刺损伤, 始终保持肿瘤包膜与膈肌的连续完整, 从而避免膈肌穿孔脓胸的发生。

4. 肿瘤破裂(Tumor Burst)

与位于肝脏内部位置不同, 肝脏表面血供丰富的肝细胞癌, 特别是肿瘤突出表面时, 若快速受热膨胀, 相对脆弱的肿瘤包膜不能抵抗内部高压时, 破裂发生, 使肿瘤包膜连续性受到破坏, 持续的流血过程“热沉降效应”(heat-sink effect), 使肿瘤组织与血管不能及时凝固止血, 同时, 也增加了术后肿瘤细胞种植转移的机会。严重的持续肿瘤出血不得不进行开腹止血或动脉血管栓塞治疗^[7]。“热膨胀效应”的作用取决于组织的密度、受热速度与均匀性, 在肿瘤组织密度低时, 中心部位的急剧升温, 而周围组织与包膜受热不均, 体积不能随之发生体积变化已适应整体的膨胀, 突然增高的压力使本来相等的作用力失去平衡, 导致肿瘤“爆炸”。因此, 术前的经导管动脉栓塞(transcatheter artery embolism, TAE)可以减低肿瘤内部的动脉压力与水分含量, 提高肿瘤组织的密度; 缓慢加热使整体受热均匀, 且使含水量逐渐减少。在加热方法上的认识, 理论上可以减轻“热膨胀效应”的作用。临床实

实践证明,对于较小的肿瘤(直径 ≤ 3 cm)从底部开始消融,缓慢的加热并使热量因“河流效应”(river-flow effect)沿主要的供应动脉血管流入肿瘤,使肿瘤组织内的毛细血管闭塞,达到既使肿瘤压力减低,同时又使整体肿瘤组织受热均匀,水分含量的逐渐减少,组织密度的逐渐增加,始终保持肿瘤包膜的连续完整,反而达到肿瘤体积的缩小结果,避免了肿瘤突然“爆炸”破裂的发生。

5. 肝脓肿(Liver Abscess)

发生的主要环节是细菌的过长时间的局部存留而繁殖,同时不能及时的引流以减少局部细菌的数量与浓度。它是胆肠吻合术后患者进行 RFA 的常见并发症^[1]。细菌与毒素经血流进入全身而引发菌血症或脓毒血症。胆肠吻合术后的肝内胆管是一个因返流导致的有菌环境,正常情况下,因通畅的引流而不能表现出细菌与毒素的引发症状,当吻合口狭窄后,反流的细菌在胆管内存留时间延长,大量的细菌繁殖与毒素产生,出现寒战、高热症状,当感染的胆汁流出后,症状随之减轻。在这种情况下,对位于肝内的肿瘤(直径 < 3 cm, RFA 范围容易超过肿瘤)进行 RFA,由于其远端的细小胆管,不可避免造成完全性梗阻,因此,产生局部脓肿的可能增加,应避免对胆肠吻合术后的肝内肿瘤进行消融。但是,位于肝脏表面的肿瘤,远离较粗胆管,而且不涉及其远端细小胆管的梗阻,我们的临床实践表明,可以进行“一次性”完全消融使组织凝固坏死而无局部脓肿发生。

6. 胆汁瘤(Biloma)

是指消融区域内或其远侧胆汁聚集不能正常流出而导致的储留。它形成的原因可能是与近端较粗胆管的完全梗阻与损伤破溃,其引流肝段正常的肝细胞分泌的胆汁不能正常及时引流排出,梗阻的胆管压力升高后,胆汁经破口流入消融坏死液化区域,它多发生于肝段根部处肿瘤的消融^[1,5]。而段与段之间的肿瘤消融,相对远离较粗的胆管,而且肿瘤两侧的正常肝细胞分泌的胆汁,由于存在细小末梢胆管增生代偿,经各自的段主要胆管正常引流,理论上发生胆汁瘤的可能性小。胆汁瘤的形成是胆管慢性梗阻的过程,对整体肝脏功能的影响小,但是,若胆汁瘤合并感染,则出现局部脓肿而影响全身,使这一慢性过程的较小

影响导致急性过程的全身变化。因此,根据肝脏解剖学肝段与肝叶的特点,位于肝段或肝叶根部的肿瘤,RFA 过程避免胆管的直接穿刺损伤与医源性感染,保持胆管的连续完整或区域肝段的完全消融毁损,从而阻止胆汁瘤与局部脓肿的发生。若没有医源性感染存在,胆汁瘤的慢性过程不会导致肝脏功能的急性变化,且不造成全身危害。

7. 胆管狭窄或梗阻 (Biliary Duct Stricture or Obstruction)

一般在 RFA 术后 6 个月出现^[9],是损伤缓慢形成的慢性过程,远期对肝脏形态与功能的影响类似“肝胆管结石”所引起的“增生-萎缩复合征”(hypertrophy-atrophy complex)肝脏形态与功能变化^[10],不同的是肝胆管结石长期伴随着胆道感染的重要环节,而表现出相应的临床症状。值得注意的是,在胆管狭窄形成的过程中,胆管始终是保持完整与连续的,胆汁的引流是从正常逐步到不畅乃至梗阻的过程。在合并肝脏硬化的情况下,胆管狭窄的危害在于所累及的引流区域大小,以及未累及的肝脏能否缓慢代偿肝脏的功能,如肝脏的多段萎缩,仅尾状叶(I段)增生肥大而代偿整个肝脏功能。根据引流区域范围的大小,左右叶肝管的同时狭窄与单一肝段胆管狭窄相比,前者对整体肝功能的影响是明显的。因此,同时接近第一肝门左右侧胆管的肿瘤 RFA 治疗是应慎重考虑与周密设计的^[2,11]。但是,若左或右胆管壁一侧的不得已的部分损伤,但保持胆管的连续完整,使狭窄不至发展至完全梗阻的程度,这一慢性过程为其他正常区域肝组织的功能获得足够长的增生代偿时间。若肿瘤处于肝段交叉区域,由于可以避免肝段胆管的直接损伤,以及相邻肝段胆管的代偿引流,是可以避免上述并发症的相对安全区域。

8. 肝功能衰竭(Liver Function Failure)

RFA 依靠给予肿瘤细胞足够的高温($> 55^{\circ}\text{C}$ 以上)与时间(> 6 min)达到变性坏死的结果^[12-15]。同样,若过多热量流失到正常的肝脏细胞,持续足够的时间,对肝脏的整体功能产生影响,特别是对处于肝功能处于边缘状态的情况下,甚至出现急性肝功能衰竭。2005 年 3 月,我们对一例肿瘤(原发性肝细胞癌, 4.2×4.0 cm)毗邻右肝门静脉主干 Child-Pugh A 级患者(左

肝较小,右肝较大,重度乙型肝炎后肝硬化,术前 B 级,经保肝治疗评估为 A 级),进行 RFA 治疗时,为达到肿瘤“一次性”完全消融目的,延长了正常作用时间的三倍,术后出现严重的腹水与黄疸,经过近一月的治疗后逐渐好转。这使我们第一次认识到“热沉降效应”的另一面,“河流效应”的重要性,即流失热量如同河流流过需要灌溉的区域一样,热量随门静脉或肝动脉流入区域性肝段或肝叶,对流过区域的肝细胞造成热损伤,持续高热最终影响肝脏功能;随肝静脉流入全身使体温升高,使机体增加代谢与体液消耗。若肿瘤位于肝叶或段的根部,进行 RFA 治疗时,“河流效应”的热量沿肝叶或段门静脉与肝动脉流入相应的肝叶或段;当肿瘤位于肝静脉根部时,流失的大部分热量直接沿肝静脉流入全身;当肿瘤位于第一肝门时,毗邻左右侧门静脉与肝动脉的主干,热量分别流向左右肝叶区域,累及面积广泛,对整体的肝脏功能影响较大。我们的临床研究表明,对深部靠近血管的肿瘤(距离<5mm)消融比表面远离血管的肿瘤(距离>5 mm)RFA 治疗,同样的 RFA 条件下,前者对肝功能的影响明显。因此,对肝内毗邻主要门静脉血管的肿瘤消融,必须术前对肝脏功能与解剖学的充分评估,RFA 操作过程中,预热后短时提高肿瘤局部的温度(如术前给予选择性 TAE 治疗^[10]),以避免过长的治疗时间。

因此,RFA 作为一项有效的微创治疗手段,既要达到肿瘤的“一次性”完全消融目的,同时必须充分认识严重并发症的预防,特别是合并严重肝硬化且肝储备功能差时,对整个治疗过程的每一个环节,进行系统的技术质量控制是非常必要的。

参考文献 (References)

[1] T. Livraghi, L. Solbiati, M. F. Meloni, G. S. Gazelle, E. F. Halpern and S. N. Goldberg. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: Complications en-

countered in a multicenter study. *Radiology*, 2003, 226(2): 441-451.

[2] L. X. Liu, H. C. Jiang and D. X. Piao. Radiofrequency ablation of liver cancers. *World Journal of Gastroenterology*, 2002, 8(3): 393-399.

[3] B. Topal, D. Hompes, R. Aerts, S. Fieuw, M. Thijs and F. Penninckx. Morbidity and mortality of laparoscopic vs. open radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *European Journal of Surgical Oncology*, 2007, 33(5): 603-607.

[4] J. L. Soon, P. R. Jeyaraj and T. Agasthian. Thoracic complications of radiofrequency ablation of recurrent hepatoma. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 2008, 37(1): 75-76.

[5] I. Song, H. Rhim, H. K. Lim, Y. S. Kim and D. Choi. 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. *European Radiology*, 2009, 19(11): 2630-2640.

[6] P. Hildebrand, M. Kleemann, U. Roblick, L. Mirow, M. Birth and H. P. Bruch. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: Indication, limitation and results. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(79): 2069-2072.

[7] P. Hildebrand, T. Leibecke, M. Kleemann, L. Mirow, M. Birth, H. P. Bruch and C. Bürk. Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. *European Journal of Surgical Oncology*, 2006, 32(4): 430-434.

[8] J. L. Soon, P. R. Jeyaraj and T. Agasthian. Thoracic complications of radiofrequency ablation of recurrent hepatoma. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 2008, 37(1): 75-76.

[9] J. Lee, J. M. Lee, J.-H. Yoon, J. Y. Lee, S. H. Kim, J. E. Lee, J. K. Han and B. I. Choi. Percutaneous radiofrequency ablation with multiple electrodes for medium-sized hepatocellular carcinomas. *Korean Journal of Radiology*, 2012, 13(1): 34-43.

[10] Z. Q. Huang. Primary intrahepatic stone and its related problems. Chongqing: The 3rd Military College Press, 1962: 48-59.

[11] K. Jiang, M. Su, Y. Liu, et al. Complete radio frequency ablation of hepatocellular carcinoma adjacent to the main bile duct and blood vessels between the first and the second hepatic portal. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2012, 66(2): 397-402.

[12] S. Rossi, F. Garbagnati, I. De Francesco, F. Accocella, L. Leonardi, P. Quaretti, A. Zangrandi, C. Paties and R. Lencioni. Relationship between the shape and size of radiofrequency induced thermal lesions and hepatic vascularization. *Tumori*, 1999, 85(2): 128-132.

[13] S. N. Goldberg, G. S. Gazelle, S. L. Dawson, W. J. Rittman, P. R. Mueller and D. I. Rosenthal. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol.* 1995, 2(5): 399-404.

[14] S. N. Goldberg, G. S. Gazelle, S. L. Dawson, W. J. Rittman, P. R. Mueller and D. I. Rosenthal. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Academic Radiology*, 1995, 2(8): 670-674.

[15] E. Levit, P. Bruners, R. W. Günther and A. H. Mahnken. Bile aspiration and hydrodissection to prevent complications in hepatic RFA close to the gallbladder. *Academic Radiology*, 2012, 53(9): 1045-1048.