

射频消融技术及骨水泥成形术在骨转移瘤治疗中的应用

陈源 李晓群

[关键词] 射频消融; 骨肿瘤; 骨水泥成形术

Radiofrequency ablation technique as well as bone cement plasty in the application of treatment of bone tumors.

CHEN Yuan, LI Xiao-qun,

Department of Interventional People's Hospital of Zhongshan Guangdong 528403 China

[Key Words] Radiofrequency ablation

一、骨肿瘤射频消融术

具体来说射频消融(radiofrequency ablation,英文简称RFA)是在影像学的准确定位引导下经皮穿刺到达病灶,使用可双重调控温度和产热功率的小电极,根据病灶所在部位及病灶大小调整电极的伸展直径,达到以最小创伤最大限度的杀灭肿瘤细胞的目的,从而治疗和缓解肿瘤引起的疼痛及相应的并发症,减轻患者的痛苦,提高患者的生活质量,相关的实验数据表明RFA技术也是一种有效的、安全的、创伤小的治疗骨肿瘤的新方法^[2]。

(一) 发展背景: RFA是一种热凝固疗法^[3]。1891年Arsonval等发现射频电流可以穿过肝组织并引起肝组织局部温度升高,而并不引起神经肌肉兴奋,能用于治疗肝脏疾病。随后射频消融又用于心脏及神经系统等,在治疗恶性肿瘤方面,1990年Rossi等^[4]采用神经外科手术的消融模式,用RFA对肝脏原发性和继发性恶性肿瘤的治疗。1992年Rosenthal等^[5]发表文章首次报道经皮RFA成功治疗骨样骨瘤。2002年以后经皮RFA应用到骨转移瘤治疗的报道逐渐增多。目前的RFA所用电极已从过去的单极式探针发展到多极立体式探针,可以将热量传到病灶中,能够充分灭活瘤细胞。

(二) 工作方法和作用机理:

1. 工作方法: 在X线、CT、MRI等影像的准确引导下,经皮骨活检针穿刺进入病灶,将一个或数个可伸缩的小电极置入病灶中心,并通过测控仪和一个有1500瓦特的功率发射器以及计算机相连,根据病灶大小和范围调节电极的伸展直径,根据病灶周围的温度变化调节产热功率的大小^[6]。RFA是采用高频率(450-500kHz)的交流电,通过针尖电极将能量传到周围病变组织,利用肿瘤组织中的导电离子和极化分子按照射频及交流电的方向做快速变化,使病变组织摩擦生热,从而导致肿瘤组织和细胞坏死^[7]。

2. 作用机理: 当温度达到60℃以上时,调控发射器使该电极保持这个能量值并持续5分钟或相应的治疗时间。一般来

说,电极要达到这个最大能量值需要5到15分钟才可以使肿瘤细胞发生不可逆性的凝固性坏死。坏死组织和细胞部分吸收,不能吸收的组织机化,周围形成纤维包膜,在坏死组织及细胞周围形成一个反应水肿带,对防止肿瘤转移起到了一定的屏障作用。多种不同机制可以解释由RFA治疗的骨肿瘤疼痛可以减轻。感觉传入神经末梢位于骨皮质和骨膜及周围软组织,其刺激最终涉及到疼痛的传递过程。RFA产生的强热可毁坏局部感觉神经,因此阻断疼痛的传递^[8]。此外,有证据表明肿瘤细胞可产生细胞因子和肿瘤来源因子如肿瘤坏死因子、干扰素和内皮素,它们可以增加感觉神经的敏感性^[9,10],某些肿瘤来源的因子促进疼痛性的溶骨活动。通过毁坏和杀灭肿瘤细胞,RFA可以降低细胞因子和肿瘤因子的产生并通过抑制肿瘤生长入骨膜和周围组织,阻止骨的疼痛性微小骨折和大骨折的进展以及阻止病变进展的疼痛性结果。

(三) 临床研究:

1. 适应证和禁忌证:

适应证: 手术无法切除的恶性骨肿瘤常引起顽固性疼痛,严重影响患者的生活质量的患者;骨肿瘤引起骨折的患者;关节运动功能障碍以及瘫痪所致的临床恶病质以及对放疗化疗及药物治疗无效或效果不佳的伴有剧烈疼痛的患者。

禁忌证: 严重的神经系统疾患或全身情况差难以耐受手术及麻醉的患者;有严重出血倾向或有严重的凝血功能障碍的患者;病灶所在部位邻近重要脏器、血管、神经;手术部位附近有隐性感染灶或有活动性感染的患者。

2. 疗效评价: 目前我们对疗效的评价是基于患者自身对疼痛的感觉来评估的,多采用直观模拟标度尺评分(VAS)。与传统治疗方法相比,RFA有以下优点:可以对病灶进行精确定位,精确控制治疗范围,可以迅速灭活肿瘤组织和细胞,治疗周期短,患者可以在清醒或局麻状态下完成整个操作。Dupuy等^[11]首先报道了RFA治疗骨转移瘤可以缓解疼痛。在这些研究的基础上,他们进行了可行性研究,以确定RFA在治疗骨转移病人中的安全性和优势,他们的初步研究数据显示这一过程是安全的。一项最新的可行性临床试验以及相关的大规模多中心临床试验表明对伴有严重疼痛的骨转移瘤患者实施RFA治疗是安全的而且可以明显缓解疼痛^[12]。但是RFA只对

作者单位: 广东 528403 广东省中山市人民医院介入科(陈源 李晓群)

通讯作者: 陈源 E-mail: 759321908@qq.com

局部病灶进行治疗,治疗本身并没有改变肿瘤的生物特性,无法从根本上治愈肿瘤,仅仅是缓解肿瘤患者的临床症状,因此RFA只是一种姑息性的治疗方法,相当于外科手术的减瘤术,当然RFA在提高患者的生存质量,缓解剧烈疼痛方面则有其独特的优势。但是RFA治疗往往受病灶大小、所在解剖部位、数量等因素的限制,单个消融电极使组织坏死区域最多为1.5厘米^[13],对于大的直径超过5厘米、邻近重要血管和神经的病灶,单纯的消融很难达到理想的治疗效果,虽然多极式射频探针使得组织凝固坏死区域达到3.5~7厘米,但为了让热传导能够达到足够的范围,RFA治疗区域需要包括周边的部分正常组织,目前认为RFA治疗的范围以不超过6厘米为宜。Dietrich H.W.等借助一个可展开的芯片电极对10个椎体转移瘤患者进行RFA治疗并随访了14个月,以此观察结果总结后认为RFA是一种安全的治疗方法,而且在治疗骨转移瘤方面可以发挥很重要的作用^[11,14]。Callstrom等搜集12个经过RFA治疗的患者的资料后总结RFA是治疗伴有剧痛的转移性骨肿瘤是一种有效安全的方法。综上可以认为RFA是治疗伴有剧烈疼痛的骨转移瘤比较理想的安全、有效、微创的姑息性方法。

3.并发症:Atsuhiko Nakatsuka等^[15]在2004年通过对17个实施RFA治疗的患者进行观察,这17个患者中有4个患者发生了神经损伤(24%),神经损害作为主要的并发症发生在4个椎体转移的患者身上,占有患者(17个)的24%。这4个患者在RFA过程中都有下肢放射痛。虽然在患者感觉疼痛的时候,立即停止RFA治疗,但还是发生了神经损伤。4个患者中有3个病人椎体后皮质受侵犯,1个患者神经根受损。3个椎体后皮质受损的患者后来发展成了不完全型截瘫,经过康复治疗症状有所恢复,神经根受损的病人最后发展成神经根刺激痛,经过康复治疗未见改善,治疗过程中未出现与治疗本身有直接联系的其他并发症。有报道说为了保证足够的安全,电极针与重要神经、血管的间距至少为1厘米^[16]。临床应用中涉及重要神经组织的温度也尽可能控制在42℃以下,不宜超过43℃,对于包裹神经组织的肿瘤进行RFA治疗时,以上温度参数为避免出现神经损伤等并发症提供了比较可靠的参考数据^[17]。

二、骨水泥成形术

骨水泥成形术相比较于RFA术的临床应用则起步较晚,但早于骨肿瘤的RFA,近十余年才较广泛应用。骨水泥成形术是经皮将骨水泥注入病灶部位,以达到稳定骨折、减轻疼痛或治疗肿瘤的作用,根据治疗的部位不同包括经皮椎体成形术、后凸成形术、骨盆成形术及四肢骨转移瘤的骨水泥的灌注等一系列微创方法。骨水泥成形术以其创伤小、手术时间短、能明显改善骨转移瘤的临床症状已成为治疗骨肿瘤的有效的、安全的、微创的治疗方法。目前认为其发挥镇痛的机理可能是稳定了我们肉眼无法看见的微小病理性骨折、骨水泥聚合时产生的热量阻断痛觉传递以及骨水泥的注入增加了椎体的稳定性等因素有关^[18]。但是此技术仍缺乏更多的病例和远期的随访资料,而且对复杂部位转移病灶的治疗仍需要深入研究。

三、综合评价

近些年,有两种对骨肿瘤的微创治疗正引起人们的关注。

正如上面所述第一种方法经皮穿刺后行RFA术;第二种方法是骨水泥成形术,无论是第一种方法还是第二种方法,它们都有各自的局限性,于是人们很自然的想到了把上述两种方法结合起来进行研究。Salvatore Masala^[2]等通过研究认为之所以采用两种方法的联合主要是因为RFA和骨水泥成形术治疗效果可以相互叠加,具有协同效应。在椎体成形术前施行RFA引起局部的组织离子激发及随后的摩擦生热,导致局部凝血性坏死,达到破坏肿瘤组织的目的,消融所形成的血栓栓塞了椎旁静脉丛,减少了骨水泥渗漏的机会,同时也减少了相关的并发症。他们的初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效从而减少了各自的并发症。Tsuhiro Nakatsuka等^[15]在2004年采取上述联合治疗方法后,随访4周患者疼痛的缓解率分别为82%~97%与90%~100%,他们的初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效。但在2005年之前有关RFA及RFA联合骨水泥成形术分别治疗骨转移瘤患者后对疼痛进行VAS评分,统计学上却未见显著性差异^[19]。Toyota等在2005年报道RFA联合骨水泥成形术在缓解骨肿瘤患者疼痛方面较单纯应用RFA术的疗效更明显^[20]。Oliver schaefer等^[21,22]通过研究则认为采用RFA术和骨水泥成形术的联合治疗可以使骨水泥在瘤骨内的分布更均匀,从而引起肿瘤细胞的凝固性坏死,骨水泥的沉积更符合骨的力学结构,由于在注射骨水泥之前选择了RFA治疗,消融所产生的热量可以促使骨水泥弥散分布更均匀。我们都知道脊柱椎体是容易罹患转移性肿瘤的部位^[23],这些部位的转移性肿瘤尤其适于RFA治疗。当然在采取治疗之前也应当充分考虑到病灶周围的组织结构。Ralf Thorsten Hoffmann,MD^[24]等也基本持相同的观点,他们通过对22个患不同原发瘤的骨转移瘤患者的长达5年的随访观察后指出:RFA联合骨水泥成形术对疼痛的缓解率基本达100%,比单纯应用骨水泥成形术的缓解率(50~97%)要高的多。我们对Ralf Thorsten Hoffmann,MD提供的数据持保留态度,根据我们自己的经验来说,单纯应用骨水泥的有效率约为81.5%(84/103)^[25],正如Gronemeyer^[15]等学者所说,采用骨水泥填充取代肿瘤细胞可以有助于稳定受损伤部位并且防止病理性骨折的发生,其安全性取决于肿瘤发生部位,只有当肿瘤位于脊髓附近,神经损伤风险才明显增加。Dupuy^[26]等在研究中认为在进行RFA之前应当准确了解所治疗部位周围的结构,如邻近软组织、神经及血管等,然后应当保证一个相对安全的区域,以病灶为中心,防止消融产生的热量损伤邻近重要结构,如在进行椎体肿瘤消融时,椎体后缘骨皮质就成为了一道天然的热绝缘体,其对保护椎体周围的重要结构起了非常关键的作用,治疗前如果能够充分认识到其重要性,就可以减轻肿瘤负荷、稳定病骨的同时又可以大大地减少并发症的发生率。以上联合治疗的前提要求是确保椎体后缘骨皮质的完整性,才有可能防止注入的骨水泥向椎体后缘渗漏所引起的并发症,这也限制了联合治疗的使用范围。随着人们对并发症认识的不断提高以及操作技术的不断改进,也有学者作出一些新的尝试,Edwin van der Linden, MD^[27]等通过对12个伴有椎体后缘骨皮质破坏的骨肿瘤患者的联合治疗中得出结论,RFA联合骨水泥治疗这样的患者同样也可以获得良好的治疗效果,他们之所以能取得如此好

的效果可能与他们选取的患者条件及操作有密切关系: 所选择的患者椎体后缘被破坏的区域不超过椎管外缘的1/3; 操作时采用计算机控制电极释放的能量和热量, 并且还有一个局部温度传感装置与计算机连接, 这样就可以实时监控电极的热量, 从而根据反馈的数据准确的调整热量, 保证了治疗的同时减少了对周围组织和神经的误伤。通过以上研究的综合, Dupuy^[26]等人总结后认为RFA术联合骨水泥成形术的治疗是有希望、可行的治疗手段。Masala S^[28]等通过对一位66岁的乳腺癌并胸椎转移的患者的联合治疗后认为RFA联合骨水泥成形术是可行的也是卓有成效的, 未来作为伴有严重疼痛的骨转移瘤患者治疗是一个理想的选择。G Carrafidllo^[29]等则通过对一位82岁的结肠癌并腰椎转移的患者进行联合治疗后认为此联合治疗对失去手术机会以及对化疗效果不好的伴有剧烈疼痛的患者可供选择的方法。以上学者的研究表明对骨肿瘤采取消融治疗后再注入骨水泥的方法是可以稳定治疗过的病骨和预防继发性骨折, 此方法是合理有效的。

四、问题与展望:

综上所述RFA技术联合骨水泥成形术在治疗骨肿瘤缓解疼痛方面的应用很有价值, 尤其是对于杀死肿瘤细胞和稳定受损伤的部位起很大作用, 但此联合治疗尚需理论和技术上的进一步论证和完善同样也需要长期随访评估。正如Ralf Thorsten Hoffmann, MD^[30]等所说目前还缺少相关的数据, 比如还未进行系统的随机对照来证明此联合治疗比单纯应用RFA或单纯应用骨水泥成形术更有优势; 比如由于患者的原发肿瘤性质和部位不同, 导致研究人员很难找到同质的病例对照组等等因素。而且从技术方面来说RFA术联合骨水泥成形术治疗骨肿瘤也并不是是一种简单无风险的手术, 可能由于治疗本身及手术者的操作不当出现一些并发症, 因而手术者应该经过严格的训练, 必须配置高质量的放射影像设备同时要有即刻处理并发症的准备; 在以前的研究中, 经过射频治疗和骨水泥治疗或射频治疗后, 由于缺乏中长期随访时间和治疗严重损伤的经验, 目前还没有或者仅有少量关于肿瘤复发引起疼痛的报道, 其中有关少数肿瘤复发的报道多半是原发肿瘤附近的组织, 而非治疗的原发病灶。这种联合治疗方法的临床实用性在其它个别研究中有类似报道, 如Belfiore G, Tedeschi E^[28]等报道RFA联合骨水泥成形术治疗骨肿瘤可以取得快速良好的镇痛效果, 而且在他们的病例的大多数患者随访一年后治疗效果仍然不错, 这些患者不仅疼痛得到有效长期缓解, 其生活质量也明显改善。但是采用这种方法所做的实验还很有限, 仍需要在基础研究和临床长期随访过程中不断总结。

参考文献

- [1] Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al: Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol* 2006;35:1-15.
- [2] Salvatore Masala, Mario Roselli, et al: Radiofrequency Heat Ablation and Vertebroplasty in the Treatment of Neoplastic Vertebral Body Fractures. *Anticancer Research* 24:3129-3134(2004).
- [3] Moroz P, Jones SK, Gray BN. *J Spine Oncol*, 2001;77(4):259-269.
- [4] Rossi S, Fornari F, Pathies C, et al. *Tumori*, 1990;7(6):54-57.
- [5] Rosenthal DI, Alexander A, Rwenberg AE, Springfried D:

Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode :A new proceure. *Radiology* 183:29-33, 1992.

[6] Gangi A, Guth S, et al: Radiofrequency ablation of bone metastases. *ECR* 2003 Cum Laude.

[7] 郑龙坡, 蔡郑东: 射频消融技术在骨肿瘤治疗中的应用。国际骨科学杂志 2006年7月 第27卷 第4期。

[8] Thanos L, Mylona S, et al: Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol*: 2008 Mar ;37(3):189-194.

[9] Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al: Percutaneous Image-Guided Radiofrequency Ablation of Painful Mdtastases Involving Bone: A Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2004;22:300-306.

[10] A. Stang, H. Keles, et al: Minimal-invasive Lokalthherapie einer symptomatischen Sitzbeinmetastase durch Radiofrequenzablation und Osteoplastie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:1195-1198.

[11] Hector Manuel Barragan-Campos, MD, MSc, Jean-Noel Vallee, MD, PhD, et al: Percutaneous Vertebroplasty for Spinal Metastases : complication. *Radiology*: volume 238: number1-January 2006.

[12] Goetz MP, Rubin J, Callstrom MR, et al: Percutaneous US and CT-guided radiofrequency of painful metastases involving bone (abstract 1544). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:378a, 2002.

[13] Image-guided ablation of bone tumors: revue of current techniques. *J Radiol* 2008;89:461-70? Editions Francaises de Radiologie, Paris, 2008.

[14] Dietrich H.W. Gronemeyer, MD, et al: Image-Guided Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors: Preliminary Experience with an Expandable Array Electrode. *Cancer J* 2002;8:33-39.

[15] Nakatsuka A, Yamakado K, et al: Radiofrequency ablation Combined with Bone Cement Injection for the Treatment of Bone Malignancies. *JVIR* 2004;15:707-712.

[16] Rosenthal DI, Hornicek FJ; et al: Osteoid Osteoma: 9 percutaneous Treatment with Radiofrequency Energy. *Radiology* 2003;229:171-175.

[17] Mannion RJ, Woolf CJ, Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain* 2000;16:S144-S156.

[18] Lieberman IH, Togawa D, Kavanja MM. Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *Spine J* 2005; 5:305S-316S.

[19] Hiroyuki Kojima, Noboru Tanigawa, Shuji Kariya, et al: Clinical Assessment of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Painful Metastatic Bone Trmors. *Cardiovasc intervent Radiol* 2006; 29 :1022-1026.

[20] Naoyuki Toyota, Akira Naito, Hideaki Kakizawa, et al: Radiofrequency Ablation Therapy Combined with Cementoplasty for Painful Bone Metastases: Initial Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28:578-583.

[21] Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al: Combined Treatment of a Spinal Metastases with Radiofrequency Heat Ablation and Vertebroplast. *AJR* 2003;180:1075-1077.

[22] Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al : Combined Radiofrequency Thermal Ablation and Percutaneous Cementoplasty Treatment of a Pathologic Fracture. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1047-1050.

[23] BOHM P, HUBER J: The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br* 84:521-529, 2002.

[24] Ralf Thorsten Hoffmann MD, Tobias F. Jakobs MD. et al: Radiofrequency Ablation in Combination with osteoplasty in the Treatment of Painful Metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:419-425.

[25] 李晓群, 张健:经皮椎体成形术临床应用—附295例553节椎体报告。介入放射学杂志 2008年2月第17卷第2期。

[26] Dupuy DE, Hong R, et al: Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors: temperture distrition in the spinal canal. AJR2000 ;175:1263-1266.

[27] Edwin van der Linden, MD, Lucia J.M.Kroft, MD et al: Treatment of Vertebral Tumor with Posterior Wall Defect Using Image-guided Radiofrequency Ablation Combined with Vertebroplasty:Preliminary Results in 12 Patients. J Vasc Interv Radiol 2007;18:741-748.

[28] Masala S, et al: Percutaneous combined therapy for painful sternal

metastases: a radiofrequency thermal ablation (RFTA) and cementoplasty protocol. Anticancer Res .2007 Nov-Dec;27(6C):4259-62.

[29] G Carrafidllo, D Lagana, C Recaldini. et al: Combined treatment of ablative therpy with percutaneous radiofrequency and cementoplasty of a symptomatic metastatic lesion of the acetabulum. 2007 The Authors Journal compilation ?2007 Royal Australian and New Zwaland College of Radiologists.

[30] Belfiore G, Tedeschi E, et al: Radiofrequency ablation of bone metastases induces long-lasting palliation in patients with untreatable cancer. Singapore Med J. 2008 Jul;49(7):565-570.