

· 综述 ·

射频消融治疗肝癌研究概况

李璟寰 王艳红

根据 BCLC 推荐,早期肝癌除手术切除外,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是其另一种治愈性治疗方法。大规模随机对照试验 Meta 分析显示,射频消融相比其他局部消融治疗具有更多的优势^[1]。然而,射频消融治疗后的局部复发是影响疗效和影响患者生存期的关键因素;扩大消融范围、达到足够的消融安全边缘(safety margin)是解决问题的关键。影响消融范围的因素,除射频消融适应证的选择外,射频仪器及射频针型号的不同、射频参数设置的不同等,也会影响消融范围。本文对近 5 年来国内外关于射频仪器、射频参数与消融范围等方面的临床和实验报道进行综述,旨在进一步了解射频消融治疗的相关基础知识。

一、常用射频仪器的种类

目前临床中使用的射频消融仪器均采用相同的工作原理。主机分为阻抗控制和温度控制;不同仪器电极的配置、监测的指标和射频消融系列消融仪器的最大功率是有差别的。

在肝癌的治疗中,有多种可供选择的射频系统。但经过大量动物实验和临床观察证明有效的主要是以下三种:(1)单极射频消融系统(monopolar radiofrequency ablation),主要包括:cool-tip、RITA 和 Boston 射频系统,依靠穿刺入组织的电极针和体表接地电极片之间的电流来引起组织发热^[2]。因为电流流经了大部分身体,可导致患者出现系统症状,如体温升高或出汗;同时,因为射频针和接地电极板距离远,致使射频能量分散、治疗时间长^[3]。(2)双极射频消融(bipolar radiofrequency ablation),如 CelonPOWER 系统,其射频针远端有两段有效电极,分别为正电极和负电极,无需接地电极片,电流仅在针尖局部循环^[3]。与单极系统相比,其可以将能量集中释放于靶组织,不但减少了患者发生系统热效应的风险,同时也扩大了消融范围^[4,5]。(3)多极射频系统(multipolar radiofrequency ablation)。同时应用 2~3 个双极射频针实施治疗。实验发现,这种模式可以使更多的输出功率作为有效能量作用于靶组织形成凝固性坏死^[6]。最近有学者同时运用 4~6 针电极^[7],大大地增加了靶点毁损的灵活性和可靠性。

二、各型射频电极针及其特点

射频治疗时,针周产生的高温使局部组织碳化,从而导致阻抗增加,这是主要影响消融体积的因素。为实现更大的消融范围,多种射频针应运而生,如,以 LeVein 为代表的扩张型集束针、以 cool-tip 为代表的冷循环针、以 CelonPro Surge 为代表的双极射频系统电极针。此外,在射频针的基础上组合其他不同的功能,如生理盐水局部灌注功能、可调整射频针长度的功能等。

(一)冷循环电极针

目前,广泛应用的冷循环电极针主要有单针型(single cool-tip)和三针集束型(triple cluster-cooled needle electrode)。其优点是,针内有冷循环存在,不仅能防止因针轴过热而产生的皮肤烫

伤,同时减缓了针周组织碳化,降低了组织的阻抗,使得更多的能量沉积在治疗靶区^[6]。单针的消融灶形态为呈卵圆形^[8];三针集束型射频针的消融灶形态为三个部分重叠的卵圆形。消融范围的大小与射频针型号有关。如,消融 12 min,有效针长为 2 cm 的单极针,其消融范围的长径在 2.3~3.1 cm,3 cm 单极针则为 3.7~4.7 cm;两者的长短径比约 1.22~1.33^[9-12];有效针长为 2.5 cm 的集束针所形成的消融范围,长径 4.1~4.6 cm,短径 3.0~3.6 cm;长短径比为 1.13~1.50^[13-14]。

(二)非冷循环电极针

亦可分为单针型(single needle electrode)和集束扩张型电极(expandable needle electrode)。单针电极单点消融形态为椭圆形;而集束电极的为近似圆形。当单束针和集束针的有效长度一样时,两者消融体积的比值在 0.5~0.8^[6,11],消融体积与针的数量、形状和射频系统参数的选择有关。有临床研究显示,对于直径 2.5~4.0 cm 的病灶,分别采用相同有效针长的集束针一次布针消融,或单极针在同一次消融过程中重叠消融,观察 1~3 年肿瘤局部进展的发生率,结果显示,集束针的发生率为 18.8%,明显低于单针组(42.2%)^[15]。临床经验显示,肿瘤直径 ≤ 2.0 cm 时,推荐使用单针电极单点消融;当肿瘤直径 > 3.0 cm 时,集束电极针可降低肿瘤局部进展发生的风险^[11]。

此外,集束型电极根据其扩张形状主要有“圣诞树型”集束电极(Christmas-tree-shaped expandable electrode)和“伞状扩张型”集束电极(umbrella-shaped expandable electrode)。前者主要是 Starburst 电极(14 G, 9tines);后者包括传统的 LeVein 电极(15 G, 10 tines)、改进的 SuperSlim(17G, 10 tines)电极和 CoAccess(15 G, 10 tines)电极。SuperSlim 因针体较细而易于实施穿刺,但治疗时无论一次布针或多次布针,均较早出现阻抗增加;损毁范围小于其他型号集束针、且毁损灶形状变异较大。LeVein 针和 CoAccess 针消融灶近似球体,可重复性好;而形状与传统 LeVein 一致的 CoAccess 因配套有 14 G 的同轴绝缘穿刺套管在穿刺上也更加方便^[16]。

(三)双极射频系统电极针

主要应用的是内冷循环双极针(Celon Pro Surge, Celon AG),针直径 1.8 mm,前端有效电极长度 4 cm,分为前后两段各长 1.8 cm。应用双极射频针时无需皮肤接地电极片,其余操作过程与 cool-tip 相似。治疗时电流局限在两段电极之间流动,形成长椭圆形消融灶。体外实验中长短径比约 1.3~3.6^[6,17]。虽然局限于针尖的电流循环使射频能量更集中地作用于靶病灶,但因局部阻抗骤升的提早出现从而限制消融灶的扩大^[17]。目前资料显示,Celon ProSurge 双极针对 < 4 cm 的肝癌病灶完全消融率高、射频相关不良反应少,但并未明显优于 cool-tip 的临床疗效^[3,5]。在多极射频系统下,同时应用多根双极针可对 5~9 cm 肝癌灶完全消融,对于直径 > 4.9 cm 的肝癌病灶,一次完全消融率可达 81%^[18-19];但其远期效果有待进一步研究。

(四)具备其他特性的射频电极针

1. 可调整长度(active-tip)的电极针:可调整长度的电极针,

有单极针和多极针。应用多极针时,根据病灶大小及治疗需要,在治疗过程中或者一次性将电极完全扩张开,或者分次、逐渐张大。

实验研究结果显示,在离体牛肝和在体猪肝中,可调整有效长度的单冷针与传统单冷针,在同等有效长度的情况下,两者消融效果与消融稳定性一致^[12]。另有临床结果显示,应用多极针进行射频治疗,无论是一次完全张开电极,还是分次逐渐张开,消融灶体积无明显差别。如,CoAccess(3 cm-tip)针,一次布针和分次毁损(分4次治疗,每次伸出针长分别15、20、25、30 mm),最终消融灶体积分别为 $(22.6 \pm 9.1) \text{ cm}^3$ 和 $(21.1 \pm 4.1) \text{ cm}^3$;同样条件下,SuperSlim(3 cm-tip)针的消融灶体积分别为 $(14.8 \pm 5.9) \text{ cm}^3$ 和 $(15.7 \pm 4.8) \text{ cm}^3$ ^[16]。

此外,另有报道,射频治疗会引起消融局部压力的增高,这一现象被认为是射频治疗后病灶局部进展的促进因素。为检测可调整长度的多极针治疗时对局部所造成的压力,有学者设计了体外和体内实验。体外实验中^[20],将体积为 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ 的牛肝密封在体积为 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$ 的塑料外壳中,压力感受器的探头置于塑料外壳长轴的一端,射频针从另一端刺入组织直至针尖距压力感受器探头3 cm处,记录消融过程中的最大压力。第一组为LeVeen集束针(3 cm-tip)多次毁损(分10次消融,初次30 W、针尖张开1/10、治疗至roll-off或15 min,以后每次在上次基础上功率增加10 W、针尖再张大1/10,功率增加到75 W后不再增加),第二组为LeVeen集束针一次连续毁损(起始治疗功率40 W,以10 W/min增加至75 W维持治疗至roll-off,或一次连续射频消融达15 min),第三组为cool-tip(3 cm-tip)一次连续毁损(初始40 W,以10 W/min增加到120 W后维持至roll-off)。结果显示,消融灶周边压力分别为:第一组 $(27.4 \pm 13.8) \text{ kPa}$,第二组 $(279.1 \pm 29.6) \text{ kPa}$,第三组 $(416.3 \pm 108.4) \text{ kPa}$;一次连续毁损所致毁损灶周边压力大于多次毁损者。应用活体牛肝的实验中^[9],在距射频针尖2 mm置21-G的经皮无水乙醇注射针,用RMC3100有创血压监测系统(Nihon Kohden)和DTXTM PlusDT-4812压力传感器测量射频前后的压力;结果显示,多次毁损模式(分8次治疗,每次将LeVeen针的开合度增加1/8,消融至阻抗最大后停机;以此类推)射频治疗后的压力增量为 24.1 mm Hg ,远小于一次连续射频在局部产生的压力(154.5 mm Hg)。体内外试验结果均提示,电极分次张开毁损所引起的消融局部压力增量较小。其原因可能为,一次连续治疗中,靶灶中细胞同时受热膨大造成压力突增;而多次治疗中,每次受热膨大的细胞数相对有限,并且膨大压力可以向中间已毁损坏死的部位分散。有学者认为,射频后肿瘤局部进展常表现为生长快速和定位分散,这可能与射频中消融灶内压力大和小爆破的发生有关;分次扩张、多次毁损的方式可能降低射频后局部肿瘤进展的发生率;但目前缺少临床证据^[21]。

2. 可进行灌注的电极针(perfused electrode):单冷循环湿电极(internally cooled wet, ICW);ICW是在单冷循环电极的基础上,在电极针的侧壁上打孔。治疗时,针内循环的生理盐水可以按设置的速率溢入靶病灶,通过减弱组织阻抗的增加来实现更大的消融范围。但由于其消融灶形态不规则且变异度大、可预测性低,从而一定程度上限制了临床应用。

三、参数的选择对消融范围的影响

1. 功率对消融范围的影响:动物体内研究显示,当输出功率在30~90 W的范围内时,多次消融模式可以扩大消融体积^[9,22]。如,由50 W起始单相毁损完成后间歇30 s,继以70 W

继续治疗^[9];或者单项功率30 W或70 W每次治疗至阻抗最大后间歇30 s,反复进行8次^[22]。此外,在低功率范围内(20~75 W),Celon ProSurge双极针的最大消融体积 $(61 \pm 15) \text{ cm}^3$ 出现在20 W维持54 min时,且随着功率的增加,消融灶的长短径比值逐渐增大(由20 W时的1.3增加至75 W时的4.6)^[17];在高功率范围内(70~225 W),CelonLab Power多极针的最大毁损范围出现在75 W^[23]。而在动物离体肝中,Cool-tip针(17 G, 3 cm-tip)分别于80 W、120 W各治疗10 min所获得的消融灶大小没有明显差别;其长径分别为 (5.12 ± 0.34) 和 $(5.08 \pm 0.36) \text{ cm}$,短径分别为 (3.36 ± 0.23) 和 $(3.5 \pm 0.25) \text{ cm}$ ^[13]。

因此提示我们,起始采用中低功率(40~70 W)有利于获得较大消融体积。当功率大于80 W时,增大输出功率并不能明显增加消融体积,这可能是由于高功率引起局部热量迅速聚集,较早出现的导致组织碳化、阻抗增加限制了电流和热量传递。低功率(30 W)虽然可以延迟阻抗急剧增大的发生,但此时输出能量低,产生的热量易被循环缓冲而不能有效聚集,从而在单次射频消融循环中难以得到较大消融灶,此时可以通过增加消融循环次数、延长总的消融时间增大消融范围。

2. 消融时间对消融范围的影响:目前,无论动物实验或临床应用,单冷循环电极针(Cool-tip)消融的预设时间广泛采用12 min^[10,24-25]。动物实验结果提示,当功率小于80 W、消融时间不足12 min时,消融体积显著地随消融时间的缩短而缩小,尤其短径的缩小最为明显。而对于高输出功率(大于120 W),即使延长消融时间也不能获得更大的消融范围。如,离体猪肝应用Cool-tip(17 G, 3 cm-tip),分别固定功率80 W和120 W,消融时间不同(5、8、10 min),所获得消融灶长径分别为 $(3.72 \pm 0.22) \text{ cm}$ 、 $(4.72 \pm 0.28) \text{ cm}$ 、 $(5.12 \pm 0.34) \text{ cm}$ ($P < 0.05$)和 $(4.82 \pm 0.33) \text{ cm}$ 、 $(5.02 \pm 0.37) \text{ cm}$ 、 $(5.08 \pm 0.36) \text{ cm}$ ($P > 0.05$);另外,当120 W时,10 min与12 min的消融时间所获得的结果,其差异无统计学意义^[13]。而在体猪肝、120 W,分别消融5 min和12 min,获得毁损长径分别为 $(34.6 \pm 2.4) \text{ mm}$ 和 $(46.0 \pm 2.0) \text{ mm}$,短径分别为 $(18.6 \pm 0.9) \text{ mm}$ 和 $(30.2 \pm 2.0) \text{ mm}$ ^[14];30 W治疗时间从10 min延长到15 min后的消融灶更接近球体^[6]。临床研究结果显示^[20],cool-tip射频针,对直径 $(2.08 \pm 0.31) \text{ cm}$ 的肝癌进行消融(功率由50 W逐渐增加至120 W维持),需时间 $(15.4 \pm 1.1) \text{ min}$,可获得 $(3.58 \pm 0.37) \text{ cm}$ 毁损灶;LeVeen射频针、直径 $(2.23 \pm 0.23) \text{ cm}$ 的肝癌,若进行一次连续消融,需时间 $(22.1 \pm 1.9) \text{ min}$,可获得长径 $(3.21 \pm 0.26) \text{ cm}$ 的毁损灶;若进行多次消融,需时间 $(10.9 \pm 2.5) \text{ min}$,可获得 $(3.42 \pm 0.27) \text{ cm}$ 毁损灶。

3. 消融温度对消融范围的影响:射频主要通过高频交流电使组织产热以导致细胞发生凝固性坏死。一般认为,40~55℃维持4 min即可对细胞造成不可逆的损伤^[8,26-27]。单独热效应对体外HepG2肝癌细胞的损伤效应显示,65℃、15 min或75℃、5 min处理后细胞完全坏死;而65℃、10 min或55℃、15 min处理后细胞不能被完全灭活^[28]。动物体内实验,检测距射频针(Celon ProSurge)针轴5 mm处的最高温度:当功率30 W时,温度达 $(68.15 \pm 4.55) \text{ }^\circ\text{C}$,40 W时达 $(80.53 \pm 8.45) \text{ }^\circ\text{C}$;若使两者温度达到54℃,则分别用时 $(60.2 \pm 27.42) \text{ s}$ 和 $(48.63 \pm 17.79) \text{ s}$ ^[6]。提示,要达到所需的毁损温度,功率低者用时长,功率高者用时短。但不推荐功率为30 W的治疗,因此时毁损灶的短径小(可能小于1 cm)。此外,有学者认为,射频针针尖温度上升慢是不良预后的预测因素^[29]。

4. 能量对消融范围的影响:目前,在肝癌的临床射频治疗中,尚不能获得治疗靶区消融能量的信息。而在体外实验中,无论是单极、双极或多极射频系统,消融体积与能量均呈近似直线相关关系,直线相关系数波动在 $0.87 \sim 0.954$ ^[17,23,30]。高度提示,可通过能量大致估计消融灶的大小;计算公式为 $V = C1 \times E + C2$ (V :消融体积; E :消融能量; C :常数)。尽管不同的射频治疗系统中,各参数对效应的影响不同,但在设定治疗参数后,消融能量在靶组织中的沉积量主要和组织抗性相关^[31]。有研究报告,治疗时间和组织阻抗成正比;有效消融能量和输出功率成反比^[17];在小于30 W时组织阻抗基本不增加^[22]。如果通过实验分别拟合出输出功率与时间关于组织阻抗的函数关系,那么,可在术前根据病灶大小预设出更精准的射频参数。据最新报道,有研究者已经尝试在多种影像的辅助下,在射频术前对患者靶组织的修订热容量进行预测,以便建立更加个体化的射频参数方程^[31]。此外,在临床实际运用时应考虑到,循环、电极放置位置与深度均能影响能量的靶向沉积,参数的选择应该比计算所得值大。

四、在体肝消融与离体肝消融的实验研究

体内猪肝实验结果显示,在设置同样射频参数的情况下,动物体重越大、肝内靶灶位置越深,获得的消融灶范围越小^[22]。其次,无论何种型号射频针,动物在体肝的消融灶范围均明显小于离体肝,且离体肝消融灶更接近球体^[8]。例如,在活体猪肝和离体猪肝中,Cool-tip(17 G,3 cm-tip)单针、120 W、12 min消融后,长径分别为 (3.46 ± 2.4) cm和 (5.08 ± 0.36) cm,短径分别为 (1.86 ± 0.9) cm和 (3.5 ± 0.25) cm^[13-14]。Cool-tip集束针(2.5 cm-tip)消融后,长径分别为 (4.16 ± 0.6) cm和 (5.56 ± 0.72) cm,短径分别为 (3.62 ± 0.41) cm和 (4.69 ± 0.62) cm,短长径比分别为 0.88 ± 0.09 和 0.84 ± 0.06 ,消融灶体积分别为 (29 ± 11) cm³和 (66 ± 20) cm³^[8]。Starburst XL集束针,长径分别为 (4.3 ± 0.29) cm和 (5.94 ± 0.62) cm,短径分别为 (4.15 ± 0.23) cm和 (4.61 ± 0.45) cm,短长径比分别为 0.97 ± 0.1 和 0.78 ± 0.03 ^[8]。ICW射频针,长径分别为 (6.4 ± 1.9) cm和 (5.42 ± 1.2) cm,短径分别为 (3.4 ± 0.75) cm和 (4.63 ± 0.62) cm,短长径比分别为 0.65 ± 0.39 和 0.89 ± 0.16 ^[8]。

五、射频消融灶的病理表现

离体动物肝脏消融灶大体观见中央为灰褐色、质硬,有许多微细小孔;周边区呈红色,与周围组织分界清楚。HE染色,中心区表现为细胞松解、变性,失去小叶结构,可见残存结缔组织及网架结构,胞核表现为核浓缩,有不规则裸核,小叶中央小静脉血液凝固、肝血窦红细胞凝固、变形^[32-33];周边区表现为肝细胞索离断、细胞坏死伴有活细胞斑片状分布、血窦增宽、广泛出血^[6,33]。超微结构观察见中央区肝细胞核碎裂、染色质颗粒状或块状,核膜增厚、破裂,细胞质颗粒化,细胞器结构消失,细胞膜边界不清;周边区见肝细胞固缩,核染色质膜聚,核膜增厚,胞质颗粒化,少数细胞器如线粒体轮廓可见,胞膜不规则。肝血窦增宽有破碎压缩的红细胞及气泡^[33]。

有学者认为,HE染色对中央区、出血区和正常区的划分模糊,而酶组织化学NADH染色对肝细胞活力的判定直观、准确:中央区完全失活无染色,可见肝组织轮廓,结构致密;周围区肝索离断,部分肝细胞内见少量蓝紫色颗粒,即尚存部分活力^[33]。在体猪肝射频消融后,即时NADH染色显示,距凝固灶中心1 cm范围内,基本无活性细胞,2~3 cm活性细胞递增,近门静脉肝窦内皮细胞最先显示着色^[34];而常规HE染色较难判定细胞是否

坏死^[35]。新近,有学者用NADH染色来评价影像学对消融灶诊断的准确度^[36],结果显示,术后一个月进行增强CT扫描所提示的完全损毁范围和病理结果高度一致^[37];而术后即时超声所示的强回声区与病理结果吻合度不高,尤其超声所测纵径多数大于实际^[13]。

六、射频消融与预后

1. 布针方式、消融安全边缘(safety margin)与预后:如果可以实现精准的空间布针(如扇形、球体覆盖模型),对于直径小于8 cm的肝细胞癌病灶可以达到完全消融^[32]。为确保重叠消融效果,不论是单针或是集束针,同一平面的布针间距应当小于单次消融直径的 $2/3$ ^[11]。

据报道,射频消融后肿瘤局部进展率高达2%~53%^[38];尤其是直径 >2.5 cm的病灶发生率高^[39]。研究报告,与射频消融后2.5年内的肿瘤局部进展密切相关的主要因素为病灶邻近大血管和消融安全边缘(safety margin)小于5 mm;而病灶大小、是否有包膜、病灶是否邻近肝包膜与之无关^[38]。

目前,0.5~1 cm的安全边缘(safety margin)仍被广泛接受^[37,40-41]。研究显示,针尖(cool-tip,3 cm单针和2.5 cm的三针集束电极)到达肿瘤底部消融,可获得超出针尖前方1.0 cm的安全边缘;而后方凝固边缘距离一般小于0.5 cm^[11];阻抗控制模式治疗12 min,消融灶电极中点横截面最小短径 (0.93 ± 0.22) cm^[39]。但临床实际能达到的数值可能会有所减小,应增大安全边缘的期望值。

新近报道^[42],运用融合CT对110例肝癌患者进行射频前与射频后即时的影像检查以评估病灶消融的安全边缘范围。病灶大小为2~5 cm;射频消融治疗原则为:病灶小于2.5 cm者用单针(3 cm cool-tip)一次置针消融; ≥ 2.5 cm者采用单针重叠消融或集束针(2.5 cm cool-tip)治疗。结果显示,107例(97.3%)未达到5 mm的安全边缘消融带;其中47.3%缘于邻近血管的影响。对这些病例进行了平均28.1个月的随访,发生肿瘤局部进展者占27.3%;其中,安全边缘分别为 ≥ 0 mm, ≥ 1 mm, ≥ 2 mm, ≥ 3 mm时,肿瘤局部进展的发生率分别为22.7%(25/110),18.9%(10/53),5.9%(2/34),0%(0/15)。认为,术后融合CT3D影像下,安全边缘 ≥ 3 mm时,即可降低肿瘤局部进展的发生率,否则应密切随访。

2. 肿瘤消融的彻底性与预后:根据各家报道,目前临床上射频消融可用于治疗直径为0.5~8 cm的肝癌。但是,大量临床数据显示,当肝癌直径 ≤ 3 cm时,射频治疗后完全消融率可达80%~100%;当肿瘤直径为3~5 cm时,完全消融率为50%~80%;而当肿瘤直径 > 5 cm时,完全消融率仅为25%^[24,29,37,43-44]。研究报告,肿瘤分化良好和肿瘤直径 ≤ 3 cm是完全消融的独立预测因子;而肿瘤达到完全消融是患者长期生存率的重要影响因子,完全消融组和未完全消融组,在中位生存期、5年生存率、无瘤生存期方面,均存在显著性差异^[37,43]。提示,射频消融治疗要严格选择适应证,最佳适应证为直径 ≤ 3 cm的肿瘤;治疗时要达到肿瘤的完全消融才有意义。

3. 射频针进路、手术治疗、肿瘤位置与预后:根据临床资料,有大约15%甚至更多的病灶因其边缘5 mm内有重要脏器或直径大于3 mm的血管而不合适射频消融^[37,45-46]。对于此类危险区病灶,大量临床报道显示,射频消融治疗的有效性和安全性良好。如,有学者运用超声引导下辅助生理盐水注射,形成人工腹水或人工胸水,将肝脏和其他脏器隔离开后进行射频消融^[37,47-48];对于肝功能Child-Pugh A级肝硬化患者的危险区单发

小肝癌(<3 cm),经射频消融与外科手术切除比较,局部肿瘤进展和术后1~3年的生存率没有明显差别^[49];经皮射频消融治疗1.5~6 cm肝癌病灶,危险区和低危区比较,两者的完全消融率、术后1~3年生存率及局部肿瘤进展率,均无显著差异^[25,45]。值得注意的是,射频消融治疗危险区域病灶能否成功,取决于术者的经验和能力以及对患者具体情况综合分析判断。

七、射频模拟操作系统

多年来,研究者们陆续提出了多种射频模拟操作系统以便能直观、简便地观察消融灶情况。早年有人提出了利用蛋白质作为指示剂的可视化体模,但因其与人体情况的相似度低,应用受到限制^[50]。最近的计算机模拟射频操作系统,可以模拟循环对热场分布的影响和组织阻抗随温度、电压的变化,在布针方案、射频参数选择和预计实体操作可达到的实际消融范围等方面均展现出较高的参考价值。这些系统普遍基于 Pennes 生物热传导系统和 Arrhenius 损毁动力模型,在临床和体外灌注肝的实验结果中证实了这些模拟系统的精确预测性^[51-55]。计算机模拟数据可以帮助我们更准确地认识射频物理量(时间,功率)在体内引起的生物学效应,并指导临床操作。如果能更进一步模拟出不同个体的生物学复杂性,例如,不同程度的肝硬化、加热血流的全身效应等,那么在计算机程序的定量指导和监测下,射频参数的选择和射频仪器的设计都将得到进一步的规范与完善。

八、小结

肝癌的射频消融治疗因其对肝功能损伤小、对病灶治疗的彻底性好而在临床广泛应用;对于小肝癌的疗效可与手术切除相媲美。但如何达到肿瘤的完全消融、减少术后肿瘤局部进展是射频治疗的主要问题。

大量的动物体内外实验和临床试验结果显示,射频系统、射频针型号、射频参数(功率、时间、温度、阻抗等)、射频针布针方式、射频消融灶体积以及消融安全边缘范围等都是影响射频疗效的关键因素,而这些因素所造成的结果最终会对患者的长期生存有直接影响。

肝癌的治疗方法有很多,没有“最好”的方法,只有相对“最适合”患者具体病情的方法。依据患者的具体情况选择最适合于患者病情的治疗才是最好的方法。综合治疗、延长生存时间、提升患者生活质量是肝癌治疗的惟一目标。

参 考 文 献

- [1] Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 2012, 262: 43-58.
- [2] Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation; Standardization of terminology and reporting criteria. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2005, 16: 765-778.
- [3] Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, et al. Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers. *J Gastroenterol*, 2012.
- [4] Lee JM, Han JK, Lee JY, et al. Hepatic radiofrequency ablation using multiple probes; Ex vivo and in vivo comparative studies of monopolar versus multipolar modes. *Korean Journal of Radiology*, 2006, 7: 106-117.
- [5] Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, et al. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes; initial clinical experience. *Eur J Radiol*, 2011, 77: 167-171.
- [6] Yu J, Liang P, Yu XL, et al. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: Results in ex vivo and in vivo porcine livers. *European Journal of Radiology*, 2011, 79: 124-130.
- [7] Stoffner R, Kremser C, Schullian P, et al. Multipolar radiofrequency ablation using 4-6 applicators simultaneously; a study in the ex vivo bovine liver. *Eur J Radiol*, 2012, 81: 2568-2575.
- [8] Denys AL, De Baere T, Kuoch V, et al. Radio-frequency tissue ablation of the liver; in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *Eur Radiol*, 2003, 13: 2346-2352.
- [9] Kawamoto C, Yamauchi A, Baba Y, et al. Measurement of intrahepatic pressure during radiofrequency ablation in porcine liver. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45: 435-442.
- [10] Cha J, Choi D, Lee MW, et al. Radiofrequency ablation zones in ex vivo bovine and in vivo porcine livers; comparison of the use of internally cooled electrodes and internally cooled wet electrodes. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 2009, 32: 1235-1240.
- [11] 徐作峰, 谢晓燕, 吕明德, 等. 运用 Cool-tip 射频电极肝脏复合消融的实验研究. *中国超声医学杂志*, 2008, 24: 588-591.
- [12] Cha J, Kim YS, Rhim H, et al. Radiofrequency ablation using a new type of internally cooled electrode with an adjustable active tip: An experimental study in ex vivo bovine and in vivo porcine livers. *European Journal of Radiology*, 2011, 77: 516-521.
- [13] 赵冰, 王绮, 范国延, 等. 多因素影响冷循环射频消融疗效的体外实验研究 [J/CD]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2010, 7: 2047-2054.
- [14] Umehara H, Seki T, Inokuchi R, et al. Microwave coagulation using a perfusion microwave electrode; Preliminary experimental study using ex vivo and in vivo liver. *Exp Ther Med*, 2012, 3: 214-220.
- [15] Park MJ, Kim YS, Rhim H, et al. A Comparison of US-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Medium-sized Hepatocellular Carcinoma with a Cluster Electrode or a Single Electrode with a Multiple Overlapping Ablation Technique. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2011, 22: 771-779.
- [16] Koda M, Tokunaga S, Matono T, et al. Comparison between different thickness umbrella-shaped expandable radiofrequency electrodes (SuperSlim and CoAccess): Experimental and clinical study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2011, 2: 1215-1220.
- [17] Clasen S, Schmidt D, Dietz K, et al. Bipolar Radiofrequency ablation using internally cooled electrodes in ex vivo bovine liver-Prediction of coagulation volume from applied energy. *Investigative Radiology*, 2007, 42: 29-36.
- [18] Clasen S. Multipolar radiofrequency ablation with internally cooled electrodes; experimental study in ex vivo bovine liver with mathematic modeling. *Radiology*, 2006, 238: 881-890.
- [19] Seror O, N' Kontchou G, Ibraheem M, et al. Large (> or = 5.0 cm) HCCs; multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology*, 2008, 248: 288-296.
- [20] Nakamuta M, Kohjima M, Morizono S, et al. Comparison of tissue pressure and ablation time between the LeVeen and cool-tip needle methods. *Comp Hepatol*, 2006, 5: 10.
- [21] Kotoh K, Nakamuta M, Morizono S, et al. A multi-step, incremental expansion method for radio frequency ablation; optimization of the procedure to prevent increases in intra-tumor pressure and to reduce the ablation time. *Liver Int*, 2005, 25: 542-547.
- [22] 王春平, 彭晓君, 任永强, 等. 植入式射频毁损活体猪肝实验研究. *世界华人消化杂志*, 2000, 8: 1003-1008.
- [23] Clasen S, Rempff H, Schmidt D, et al. Multipolar radiofrequency ablation using internally cooled electrodes in ex vivo bovine liver; Correlation between volume of coagulation and amount of applied energy. *European Journal of Radiology*, 2012, 81: 111-113.
- [24] Qian GJ, Wang N, Shen Q, et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma; experimental and clinical studies. *Eur Radiol*, 2012, 22: 1983-1990.
- [25] Tang Z, Fang HQ, Kang MX, et al. Percutaneous radiofrequency abla-

- tion for liver tumors: Is it safer and more effective in low-risk areas than in high-risk areas?. *Hepatology Research*, 2011, 41: 635-640.
- [26] 阙雪锋, 郑传胜. 射频消融治疗肝癌的进展. *临床放射学杂志*, 2011, 30: 1227-1229.
- [27] 孙登华, 钱锋, 孙光, 等. 射频消融技术的临床应用进展. *吉林医学*, 2012, 33: 2823-2825.
- [28] Leber B, Mayrhauser U, Leopold B, et al. Impact of temperature on cell death in a cell-culture model of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 2012, 32: 915-921.
- [29] Paulet E, Aube C, Pessaux P, et al. Factors limiting complete tumor ablation by radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31: 107-115.
- [30] Brieger J, Pereira PL, Trubenbach J, et al. In vivo efficiency of four commercial monopolar radiofrequency ablation systems-A comparative experimental study in pig liver. *Investigative Radiology*, 2003, 38: 609-616.
- [31] Sheiman RG, Mullan C, Ahmed M. In vivo determination of a modified heat capacity of small hepatocellular carcinomas prior to radiofrequency ablation: correlation with adjacent vasculature and tumour recurrence. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28: 122-131.
- [32] 李丹丹, 黄进, 李文伦, 等. 超声引导扇形立体定位单极冷循环射频消融离体猪肝实验研究. *中国超声医学杂志*, 2011, 27: 392-395.
- [33] 王春平, 李明英, 彭晓君, 等. 射频凝固肝组织的酶组织化学研究. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2009, 18: 352-354.
- [34] Wiersinga WJ, Jansen MC, Straatsburg IH, et al. Lesion progression with time and the effect of vascular occlusion following radiofrequency ablation of the liver. *Br J Surg*, 2003, 90: 306-312.
- [35] Topp SA, McClurken M, Lipson D, et al. Saline-linked surface radiofrequency ablation: factors affecting steam popping and depth of injury in the pig liver. *Ann Surg*, 2004, 239: 518-527.
- [36] Burns SK, Dodd GR, McManus LM, et al. 3T magnetic resonance imaging accurately depicts radiofrequency ablation zones in a blood-perfused bovine liver model. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 801-808.
- [37] Lin SM. Recent advances in radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancers. *Chang Gung Med J*, 2009, 32: 22-32.
- [38] 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: 480-488.
- [39] Burdío F, Tobajas P, Quesada-Diez R, et al. Distant infusion of saline may enlarge coagulation volume during radiofrequency ablation of liver tissue using cool-tip electrodes without impairing predictability. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196: W837-W843.
- [40] 赵艳萍, 齐玲俊, 刘文亚, 等. CT评价兔 VX2 肝癌射频消融后局部肿瘤进展模式及部位. *中国医学影像技术*, 2011, 27: 474-478.
- [41] Wiggermann P, Jung EM, Glockner S, et al. Real-Time Elastography of Hepatic Thermal Lesions In Vitro: Histopathological Correlation. *Ultraschall in Der Medizin*, 2012, 33: 170-174.
- [42] Kim YS, Lee WJ, Rhim H, et al. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (>2 and <5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195: 758-765.
- [43] Wiggermann P, Puls R, Vasilj A, et al. Thermal ablation of unresectable liver tumors: factors associated with partial ablation and the impact on long-term survival. *Med Sci Monit*, 2012, 18: R88-R92.
- [44] 张建平, 郑宝珍, 倪家连, 等. 射频消融与肝动脉化疗栓塞不同联合方案治疗肝癌近远期疗效比较[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5: 5443-5445.
- [45] Kelogrigoris M, Laspas F, Kyrkou K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for malignant liver tumours in challenging locations. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56: 48-54.
- [46] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 肝癌局部消融治疗规范的专家共识. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19: 257-259.
- [47] 韩玥, 郝玉芝, 蔡建强, 等. 经皮射频消融治疗肝脏恶性肿瘤中辅助注入等渗盐水技术的应用价值. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20: 266-269.
- [48] Nishimura M, Nouse K, Kariyama K, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama*, 2012, 66: 279-284.
- [49] El-Gendi A, El-Shafei M, Abdel-Aziz F, et al. Intraoperative ablation for small HCC not amenable for percutaneous radiofrequency ablation in child a cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg*, 2012.
- [50] 黄瑛, 胡兵, 姜立新. 采用可视化仿组织体模评价射频消融对实时温度监控的影响. *临床超声医学杂志*, 2010, 12: 361-364.
- [51] Schutt DJ, Haemmerich D. Effects of variation in perfusion rates and of perfusion models in computational models of radio frequency tumor ablation. *Medical Physics*, 2008, 35: 3462-3470.
- [52] Fuentes D, Cardan R, Stafford RJ, et al. High-fidelity computer models for prospective treatment planning of radiofrequency ablation with in vitro experimental correlation. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 1725-1732.
- [53] Feng Y, Oden JT, Rylander MN. A Statistical Thermodynamics Based Model for Cell Damage and its Validation in Vitro. *J Biomed Eng*, 2008, 130: 1-10.
- [54] Gonzalez-Suarez A, Alba J, Trujillo M, et al. Experimental and theoretical study of an internally cooled bipolar electrode for RF coagulation of biological tissues. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2011: 6878-6881.
- [55] Payne S, Flanagan R, Pollari M, et al. Image-based multi-scale modelling and validation of radio-frequency ablation in liver tumours. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2011, 369: 4233-4254.

(收稿日期: 2013-01-09)

(本文编辑: 马超)

李璟寰, 王艳红. 射频消融治疗肝癌研究概况[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(8): 3526-3530.