肝癌射频消融个体化治疗进展

徐　栋，钱超文，陈丽羽
(浙江省肿瘤医院，浙江 杭州 310022)

摘　要：射频消融治疗已成为肝癌最常用的非手术治疗方法，其创伤小、见效快，可以重复治疗，在临床有很好的应用前景，但射频消融术后较高的复发率仍是临床关注的焦点。肝癌射频消融治疗要进行充分的术前评估，通过三维适形、数字建模及多种疗法的联合应用，制定个体化的治疗方案及策略，从而有效降低复发，提高疗效。

关键词：肝癌；射频消融；个体化治疗
中图分类号：R735.7　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1004-0242(2013)12-0961-05
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.12.A004

Research Progress in Individized Treatment of Radiofrequency Ablation for Liver Cancer

XU Dong，QIAN Chao-wen，CHEN Li-yu
(Zhejiang Cancer Hospital，Hangzhou 310022，China)

Abstract: Radiofrequency ablation has become the common non-operation treatment for liver cancer. Due to small trauma，quick response and repeatalle treatment it has a good prospect in clinic. But radiofrequency ablation still has a higher recurrence rate. It is the focus of attention.Preoperative full evaluation is very important.Through combination radiofrequency ablation and three-dimensional conformal，digital modeling and multiple modalities treatment and individized treatment strategy，the recurrence rate is expected to reduce.

Key words: liver cancer；radiofrequency ablation；individized treatment

近年来，各类恶性肿瘤患者在临床呈增长的态势，对于恶性肿瘤合理治疗方案的探讨，一直是临床努力研究的方向。肝癌作为世界范围内最多见、高死亡率的恶性肿瘤之一，提高其治疗方法的有效性，降低复发率，是目前临床致力于研究的领域。

全球每年新发肝癌超过 150 万例，其中约 45% 在中国大陆地区[1,2]，而肝癌的一些典型症状只有疾病发展到中晚期才会出现，建立在早期诊断基础上的根治性手术无法很好地开展。因此，寻求有效的治疗方法是确保疗效的关键，临床常采用的治疗方式是手术切除、射频消融、肝移植、肝动脉灌注化疗栓塞、局部放疗及全身化疗等，超声引导下射频消融术(radiofrequency ablation，RFA)由于对患者创伤小、治疗时间短，见效快，且可以重复治疗，已成为目前公认的较好的非手术疗法。浙江省肿瘤医院开展超声引导下肝癌 RFA 治疗 13 年多来，成功治疗患者数千例，其技术成熟，微创、安全、疗效可靠，已得到医患双方的广泛认可。

收稿日期：2013-07-19；修回日期：2013-08-27
E-mail: xudnj@163.com

RFA 局部热消融疗法能直接杀灭肿瘤组织，具有很好的靶向性，对难治性肿瘤及部分中晚期肿瘤有一定的疗效[3]，甚至可以作为治疗小肝癌的首选方法[4,5]。但在临床实际应用中，超声引导下 RFA 术后复发率仍然较高，陈敏华等[6]报道有 38.7%~44.6% 接受 RFA 治疗的病例会因肿瘤复发转移而需再次治疗。虽然多种治疗手段的联合应用，从不同角度改进了肝癌的射频治疗，提高了局部消融成功率[7]，但如何进一步优化治疗策略，减低 RFA 术后复发一直是临床关注的焦点。有研究[8]对 RFA 术后局部肿瘤进展的相关因素分析显示，肿瘤大小、是否邻近血管及 RFA 前是否行超声造影(contrast-enhanced ultrasound，CEUS)与射频后局部肿瘤进展相关。本文通过对这些相关影响因素的综合阐述，探讨更优化的治疗方案及策略，以期提高 RFA 的疗效。

1 RFA 术前准确评估的重要性

完善的 RFA 术前评估，直接关系到术后的疗效，并与近、远期的局部肿瘤进展呈正相关。多数肝癌有肝硬化的背景，肝脏内部回声紊乱，肿瘤与较大的肝硬化结节难以分辨，而且多数中晚期肝癌的生长方式呈浸润性生长，瘤体周边与正常肝组织之间交错复杂，肿瘤边界很难完全显示。但准确界定肿瘤的边界及范围是提高肝癌局部疗效的先决条件[9]，更有研究表明，术前超声的精确定位与术后肿瘤残留率密切相关，对于清晰定位者，术后残留率约6%，而定位不清者可达到约 20%[10]。

随着超声技术的发展，超声造影、三维超声及虚拟导航等被广泛应用于肝癌的诊断及治疗，成为灰阶超声及彩色多普勒血流显像的进一步补充，有助于病灶的准确显示。三维超声可以提供病灶的立体结构，帮助判断病灶与周围组织的空间位置关系，更可以提供容积信息，通过三维能量定量分析，进行肿瘤内微血管的评估。但三维超声还是依赖组织本身的影像学特征显像，灰阶图像的质量直接影响到三维的成像效果，使三维的应用存在局限性。虚拟导航结合了超声实时性与 CT 或 MRI 高分辨率的优点，可以更好地显示肿瘤的边界及范围，其引导下实施肝癌 RFA，是肝癌微创介入技术的进步，但该技术也需借助于组织本身的影像学显像，对于不同密度、不同血供的肿瘤组织，甚至是同一肿瘤的不同部分都会存在显示差异，具有不确定性。

超声造影为肿瘤病灶的准确显示带来了可喜的发展，造影能显示由于血管或组织病变而造成的异常灌注区域，确定病变位置及新生血管的分布，有效判断病灶与周边组织的关系，提高对中晚期肿瘤边界的界定。陈敏华等[11]研究发现 RFA 之前 CEUS 有助于显示肿瘤浸润范围及卫星灶的情况，特别是对于边界不清晰、不规则的肿瘤更需要根据超声造影确定浸润范围，从而准确制定个体化的消融方案及策略，有效减少复发。

2 基于大肿瘤的个体化治疗方案

肿瘤大小直接影响 RFA 术后局部肿瘤的进展，肿瘤直径越大，局部肿瘤进展的发生率越高，韩浩等[8]报道肝内肿瘤<3cm、3~5cm、≥5cm 者的局部肿瘤进展发生率分别为 4.0%、13.0%和 30.4%。这可能与大肿瘤消融时需要多点布针，在各个球形的损毁区间可能会留下无法重叠的盲区，致使肿瘤损毁不彻底，无法达到整个肿瘤区域的完全凝固坏死。因此，根据肿瘤的大小、位置及形态，制定个体化的治疗方案及策略是关键，对于提高 RFA 的疗效及降低术后局部肿瘤的进展有重要的临床意义。

2.1 三维立体适形技术

RFA 一次性损毁的肿瘤最大直径只能达到4cm，为了保证达到手术切除的效果，还需损毁病灶周围 0.5~1.0cm 的癌旁组织，对于直径>5cm 以上的病灶需要多点、多次、多方向、多角度的烧灼，才能完全覆盖病灶及周边的安全区域，但 RFA 大多是以二维影像为基础进行引导，凭经验定位，效果无法确定，而且在实施 RFA 烧灼时局部会产生蒸汽，影响对病灶的观察，很难区分坏死或残留的癌组织，使后续 RFA 的电极布针难以有效实施，在治疗上会形成三维空间的漏空，造成病灶消融不彻底，局部复发，无法取得预期的疗效[12]。

三维立体适形技术是在增强影像扫描的基础上，利用数字重建方式将平面图像构建成立体图像，显示其位置与毗邻关系，可以用于肝癌的定位，很好地显示肝肿瘤的位置、形态及与周边正常肝组织的关系，模拟测算射频消融进针的数目、线路、角度、深度等一系列信息，使损毁区与癌灶的立体结构区相吻合，力求完全损毁肿瘤病灶，最大限度地减少残留病灶[13]。

更有三维立体适形技术已经开始通过实时三维超声来实现，实时三维克服了二维超声空间显像的不足，可以精确计算出肿瘤的体积，并对不规则的瘤体及其周边的解剖结构进行立体的观察及定位。有学者应用实时三维超声引导成功实施 RFA 治疗[14]，虽然报道的例数比较少，还无法评价及比较其在治疗效果上的提高，但其为超声引导下的三维立体适形技术的开展提供了新思路。

2.2 数字化建模

根据报道[8]，对于>3.5cm 的肿瘤，采用 5.0cm 球形消融灶进行多灶重叠消融，布针定点的准确性很重要，可以保证肿瘤完全被覆盖于消融范围内，有效

提高治愈率。因此,对于大肿瘤的消融,需要建立合适的数学模型,通过数字化建模,可以为不同大小形状的肿瘤设计精确的消融治疗方案。

基于数学球体覆盖的原理,为 RFA 过程设计布针框架,根据治疗范围的不同,可以使用正棱柱体和正多面体两种方式进行布针[15]。这两种方式都是球体内接多面体的类型,可以建立肿瘤治疗范围、伞径与布针次数的计算公式,对于 5.0cm 伞径的射频针,通过此公式可以直接得到治疗范围与布针次数的关系。杨薇等[15]的研究表明,基于正棱柱体或正多面体的计算公式,直径大于 4.0cm 的肝肿瘤,均可以得到其相应的布针次数,只有按准确的次数布针,才能较彻底地覆盖整个肿瘤区域,方能达到完全灭活的效果。

数学建模前需要充分考虑到肿瘤的不规则性,结合 CT 或 MRI 及三维超声等多种影像学检查明确肿瘤的大小及形态。数学模式的建立也是相当灵活的,需要根据实际的需求加以改进,当肿瘤显示为椭球体或不规则体时,扩展类球体的计算方法,对于明显不规则的病灶,可将肿瘤的大部分包括在类球体中,剩下的不规则突出部分,用小范围的球补充治疗。

根据将数学模型用于实际的临床案例报道[15]中,对 32 个 3.5~6.6cm 的肝脏恶性肿瘤进行治疗,肿瘤灭活率达到 84.4%。这种数学建模的治疗方案对于 RFA 治疗中不能一次覆盖的较大肿瘤,可以实施分区布针,有利于增加对肿瘤灭活区域的覆盖,提高了 RFA 对肿瘤的灭活率,减少残留的复发。

当然在临床实际操作中,由于受肿瘤形态的影响,或者肿瘤邻近重要脏器或大血管,进针角度受限,穿刺定位偏移等多种因素的综合作用,根据数学建模的理论计算设计可能与具体的布针方案有偏差,需要强调的是数学建模的计算结果是重要的参考指标,把握住理论的方向,但在实际穿刺治疗的环节,还需要进行及时的纠正或补针,以达到有效灭活的目的[15]。

近年来,数字化建模的另一个研究方向是重建数字人体模型,使用临床影像学手段对病灶进行扫描,组织分割及重建,建立数字模型,使用电磁场专用计算软件,分别计算靶目标及相邻部位的电磁能量吸收水平,进行射频切除肝肿瘤剂量的精确评估,保证能量的有效聚集。

因此,建立数学模型可为不同大小形态的肝肿瘤设计精确的消融方案及重建数字人体模型有效评估病灶区域所需的射频剂量,这两方面很好地结合应用,才是真正切实可行的临床手术预方案,为 RFA 的开展提供有力的保障。

2.3 RFA 联合其他疗法的个体化治疗方案

对于肝癌,单一的疗法往往存在局限性,术后癌细胞残留率较高[16,17]。针对肿瘤的位置及内部的组织构成,联合多种疗法,建立个体化的治疗方案,提高局部的疗效,也是目前研究的方向。经动脉灌注化疗栓塞、经皮无水酒精注射和 RFA 是目前公认的最佳非手术疗法,这三者的两两结合,可以不同程度地提高对肿瘤局部杀伤和治疗的效果[18,19],其中经动脉灌注化疗栓塞联合 RFA 因复发率最低而被广泛应用[19,20],这种疗法不仅可以减少肿瘤内血供对射频升温的冷却作用,还能破坏肿瘤内的纤维间隔加强热量在肿瘤内部的传导[19,20],此外,RFA 产生的高温也可以提高化疗的敏感性。另外,RFA 使得肿瘤的体积减小,减轻对周边组织的浸润,并可带来手术切除的机会,这种综合治疗的思路,可以作为一种提高疗效的方法[21]。

腹腔镜或开腹时联合应用 RFA 治疗肝癌,可以减少膈顶或肺气等周围组织的干扰,避免重要位置的损伤或遗漏,还可以阻断肿瘤的血供以增强消融的效果,也可以获得一定的治疗效果[22]。

通过三维适形及数字化建模在术前建立合理完善的治疗预方案,同时考虑病灶本身的特性,选择合适的治疗方法,这两者的结合,才是真正有效可行的个体化治疗方案,可以有效地提高肿瘤的局部疗效、减少残留复发,延长患者的生存期。

浙江省肿瘤医院超声科近年来采用三维适形技术,通过术前超声造影、增强 MR 并三维重建以及采用影像融合导航等技术,完善了肝癌射频消融治疗的术前计划,做到了肿瘤的精确治疗;同时广泛开展了射频消融联合 TACE、无水酒精注射、经皮穿刺选择性门静脉栓塞术[23]等技术,使肝癌消融治疗疗效大大提高。关于建立肝癌射频消融合适的数学模型,也在作进一步的基础与临床科学研究。

3 特殊部位肝癌的治疗

有报道[8]表明肿瘤是否位于被膜下与局部肿瘤

进展无明显关系，这主要在于对被膜下的肿瘤实施了特殊部位个体化治疗方案及策略。而邻近血管的肿瘤治疗后与局部肿瘤进展相关的原因可能为：①血流带走 RFA 产生的部分热量，形成“热传导效应”；②消融不彻底，安全范围未达到肿瘤边缘 5~10mm；③癌细胞血道转移。因此，邻近血管的肿瘤在消融时可考虑 RFA 联合经动脉灌注化疗栓塞或经皮肿瘤供血动脉栓塞[24]，阻断或减少瘤体的血供，降低“热传导效应”，提高 RFA 肿瘤灭活率，从而有效降低复发。也有学者[25,26]通过基础与临床研究肝门部大胆管旁肝组织或肿瘤的射频消融，来评价胆管旁 RFA 治疗的安全性和安全距离极限，结果提示距胆管距离小于 3mm 行射频消融，胆管损毁严重，并出现严重并发症，但距胆管距离大于 5mm，射频消融未出现并发症，胆管上皮细胞和胆管上皮下腺体在病理学检查中未见明显变化；其临床资料亦表明，射频消融针远端距离胆管 5~10mm，射频消融治疗肝癌具有较高的安全性，无大血管的损伤、胆漏、胆管出血和胆管狭窄等严重并发症的发生。针对肝癌的位置与邻近组织的关系，选择合理的治疗方案，联合其他疗法，这也是个体化治疗方案实施的临床实例。

浙江省肿瘤医院大量的临床实践及研究表明[27]，对于靠近胆囊、大血管及近腹壁、腹腔处肝包膜下等特殊部位的肝肿瘤，做到治疗前对各种可能出现的损伤考虑周全，治疗布针时周密细致，整个治疗过程在超声的监视下进行，则射频消融治疗仍是一种可行的、有效的治疗方法。

4 结 语

RFA 在我国有着广泛的应用前景，尽管 RFA 的技术及术前的方案制定一直在改进，并取得一定的成果，但针对 RFA 术后复发率高的现状，目前临床的焦点还是持续地改善 RFA 的治疗过程，有效地保证肿瘤的消融范围，对于如何制定个体化的治疗方案及优化治疗的策略，值得进一步深入研究。

参考文献：

[1] Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(1-2): 130-143.

[2] Liu YY, Lai JX. Progress of treatment of liver cancers[J]. J Clin Surg, 2007, 15(1): 2-6. [刘允怡，赖俊雄. 肝癌治疗新进展[J].临床外科杂志，2007，15(1)：2-6.]

[3] Chen MH, Yang W, Yan K, et al. Treatment strategy to optimize radiofrequency ablation for liver malignancies [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(4): 671-683.

[4] Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors[J]. Arch Surg, 2006, 141(6): 581-587.

[5] Machi J, Bueno RS, Wong LL. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. World J Surg, 2005, 29(11): 1364-1373.

[6] Chen MH, Yang W, Yan K, et al. Standard treatment of liver malignancies with radiofrequency ablation [J].Natl Med J China, 2005, 85(25): 1741-1746. [陈敏华，杨薇，严昆，等. 应用射频消融法对肝肿瘤患者进行规范化治疗[J].中华医学杂志，2005，85(25)：1741-1746.]

[7] Zhang WW, Kong WT, Ding YT, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: our perspectives on patient selection and curative results[J].Chin J Hepatobiliary Surg, 2011, 17(7): 531-533. [张炜炜，孔文韬，丁义涛，等.射频技术在肝细胞癌临床应用中的选择、疗效与思考[J].中华肝胆外科杂志，2011，17(7)：531-533.]

[8] Han H, Chen MH, Yang W, et al. Analysis of risk factors for local tumor progression after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J].Chin J Ultrasonogr, 2012, 21(2): 128-132. [韩浩，陈敏华，杨薇，等. 肝细胞癌射频消融后局部肿瘤进展多因素分析 [J]. 中华超声影像学杂志，2012，21(2)：128-132.]

[9] Chen MH, Yang W, Yan K, et al. Clinical value of contrast enhanced ultrasound for identifying ablation range and designing treatment protocol of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Ultrasonogr, 2006, 15(3): 193-197.[陈敏华，杨薇，严昆，等. 超声造影对确定肝癌射频消融范围及治疗策略的应用价值[J].中华超声影像学杂志，2006，15(3)：193-197.]

[10] Zhai B, Chen Y, Liu S, et al. Risk factors of partial response of primary liver cancer after percutaneous radiofrequency ablation [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2009, 15(4): 254-261. [翟博，陈夷，刘晟，等. 原发性肝癌射频消融后肿瘤残留分析[J].中华肝胆外科杂志，2009，15(4)：254-261.]

[11] Chen MH, Yang W, Yan K, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in planning treatment protocols for hepatocellular carcinoma before radiofrequency ablation[J]. Clin Radiol, 2007, 62(8): 752-760.

[12] Jia KD,Yang JY,Lai QT,et al. The short-term effect of RF treating primary hepatic carcinoma [J].J Clin Hepatol, 2007,10(6):413-416. [贾克东,杨建英,赖全图,等. 射频消融治疗肝癌的近期疗效观察 [J]. 实用肝胆病杂志, 2007,10(6):413-416.]

[13] Xiong K,Kuang JR,Li C. Application of 3 dimension conformal technology in treatment of primary carcinoma of liver with radiofrequency ablation [J].Cancer Research on Prevention and Treatment,2005,32(8):513-515. [熊奎, 况建荣,李超. 三维适形技术在射频消融治疗原发性肝癌中的应用[J]. 肿瘤防治研究,2005,32(8): 513-515.]

[14] Hotta N,Yamada S,Murase K,et al. Usefulness of real-time 4D ultrasonography during radiofrequency ablation in a case of hepatocellular carcinoma[J].Case Rep Gastroenterol,2011,5(1):82-87.

[15] Yang W,Chen MH,Yan K,et al. Study of calculating method for ablation area and program for electrode placement by ultrasound-guided radio-frequency ablation of large liver tumors[J]. Chin J Ultrasonogr,2002,11(4):244-247. [杨薇,陈敏华,严昆,等. 射频消融对较大肝肿瘤治疗范围与布针方案计算的研究 [J]. 中华超声影像学杂志,2002,11(4):244-247.]

[16] Lam VW,Ng KK,Chok KS,et al. Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors [J].Ann Surg Oncol,2008,15(3):782-790.

[17] Nouso K,Matsumoto E,Kobayashi Y,et al. Risk factors for local and distant recurrence of hepatocellular carcinomas after local ablation therapies[J].J Gastroenterol Hepatol,2008,23(3):453-458.

[18] Lin JJ,Wu W,Jiang XF,et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a single-center experience [J].Chin J Oncol, 2013,35(2):144-147.[林介军,吴伟,蒋晓芬,等.射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. 中华肿瘤杂志,2013,35(2):144-147.]

[19] Kang SG,Yoon CJ,Jeong SH,et al. Single-session combined therapy with chemoembolization and radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma less than or equal to 5 cm:a preliminary study [J].J Vasc Interv Radiol, 2009,20(12):1570-1577.

[20] 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[J].Eur J Surg Oncol,2010,36(3): 257-263.

[21] Ng KK,Poon RT,Lo CM,et al. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J].J Gastrointest Surg,2008,12(1):183-191.

[22] Simo KA,Sereika SE,Newton KN,et al.Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation[J].J Surg Oncol,2011,104(7):822-829.

[23] Chen LY,Qian CW,Chen JY,et al.Primary experience of improving effectiveness of radiofrequency ablation for liver tumor by selective portal vein embolization [J]. Chin J Ultrasonogr,2013,22(4):329-332.[陈丽羽,钱超文,陈俊英,等.经皮穿刺选择性门静脉栓塞术对增强肝恶性肿瘤射频消融作用的初步研究[J].中华超声影像学杂志, 2013,22(4):329-332.]

[24] Hou YB,Chen MH,Yan K,et al. Feasibility of improving radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma by percutaneously blocking tumor-feeding vessels [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae,2008,30 (4):448-454.[候毅斌,陈敏华,严昆,等. 经皮阻断肝癌血供对提高射频消融疗效的可行性 [J]. 中国医学科学院学报,2008,30 (4):448-454.]

[25] Liu NZ,Ma KS,Gao J,et al. Pathologic study of biliary tract injury following radiofrequency ablation[J]. Journal of Digestive Surgery,2006,5(3):223-226.[刘念洲,马宽生, 高峻,等. 射频消融术后胆管损伤的病理学研究[J].消化外科,2006,5(3): 223-226.]

[26] Ma KS,Dong JH. Radiofrequency ablation for particular-location liver tumor [J].Journal of Hepatobiliary Surgery, 2007,15(5):321-323.[马宽生,董家鸿.特殊部位肝脏肿瘤的射频消融术[J].肝胆外科杂志,2007,15(5):321-323.]

[27] Qian CW,Chen LY,Chen JY,et al.Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation for particular-location liver malignancies [J]. Chin J Ultrasonogr,2005,14 (9): 659-663.[钱超文,陈丽羽,陈俊英,等. 部分特殊部位肝恶性肿瘤的超声引导下冷循环射频消融治疗[J].中华超声影像学杂志,2005,14(9):659-663.]