

## 影像引导射频消融治疗较大肝癌的现状与前景

杨薇

杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

杨薇, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 主要从事肿瘤疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对超声诊断、纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤热消融疗效的机制及临床应用方面进行系列研究。

国家自然科学基金面上基金资助项目, No. 81471768

北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金资助项目, No. 2013-3-086

作者贡献分布: 本文由杨薇独立完成。

通讯作者: 杨薇, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 13681408183@163.com

电话: 010-88196141

收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-02

接受日期: 2015-06-10 在线出版日期: 2015-10-28

### Current status and prospective of imaging guided radiofrequency ablation in medium to large sized hepatocellular carcinomas

Wei Yang

Wei Yang, Department of Ultrasound, Beijing Cancer Institute, Peking University Cancer Hospital; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768; and Beijing Municipal Health System Special Funds of High-Level Medical Personnel Construction, No. 2013-3-086

Correspondence to: Wei Yang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Beijing Cancer Institute, Peking University Cancer Hospital; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2015-04-27 Revised: 2015-06-02

Accepted: 2015-06-10 Published online: 2015-10-28

### Abstract

The incidence of liver cancer is high in China and effective treatments are required. Recently, imaging guided radiofrequency ablation (RFA) has become increasingly accepted in treating solid tumors because of minimal invasiveness, easy operation and effectiveness. The outcome of RFA in small liver tumors is even comparable to that of surgery. However, the RFA efficacy in larger (> 3.0 cm) liver tumors is not satisfactory and recurrence after treatment is common. The development of basic research and RFA device has provided more opportunities for us to treat > 3.0 cm liver tumors. The successful ablation of solid tumors relies on three key components, the technology (*i.e.*, the RFA generator and electrodes selected), the biology of the tumor and background tissue, and operator factors. The current development and prospective of the three main elements will be the focus in this review.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radiofrequency ablation; Hepatocellular carcinoma; Medium to large tumor; Outcome

Yang W. Current status and prospective of imaging guided radiofrequency ablation in medium to large sized hepatocellular carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(30): 4771-4777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4771.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4771>

### 摘要

肝癌在中国的发病率较高, 需要有效的

### 背景资料

肝癌在中国的发病率较高, 需要有效的治疗手段。近年来影像引导经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为非手术治疗因其安全有效、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗小肝癌, 甚至可以手术相媲美。然而, >3.0 cm的肿瘤往往易发生肿瘤残留复发而影响疗效。

### 同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

## ■ 研发前沿

随着基础研究的开展和消融技术的进步, 为RFA治疗较大肿瘤提供了更多机会, 其中联合治疗将成为治疗较大肝癌的重要方向。

治疗手段. 近年来影像引导经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为非手术治疗因其安全有效、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗小肝癌, 甚至可以与手术相媲美. 然而, >3.0 cm的肿瘤往往易发生肿瘤残留复发而影响疗效. 随着基础研究的开展和消融技术的进步, 为RFA治疗较大肿瘤提供了更多机会. 成功消融较大肝肿瘤的重要因素包括消融的技术设备、肿瘤的生物学特征及操作者手法经验等方面的结合. 本文将根据这三个重要方面探讨较大肝肿瘤的治疗现状及前景.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 射频消融; 肝癌; 较大肿瘤; 疗效

**核心提示:** 影像引导成功消融较大肝肿瘤的重要因素包括消融的技术设备、肿瘤的生物学特征及操作者手法经验等方面的结合. 本文将根据这三个重要方面探讨较大肝肿瘤的治疗现状及前景.

杨薇. 影像引导射频消融治疗较大肝癌的现状 & 前景. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4771-4777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4771.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i30.4771>

## 0 引言

肝癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 至今为止, 手术切除仍为治疗肝癌的首选方法. 但多数肝癌患者出现临床症状时已中晚期, 多因肝功能储备不足、肿瘤解剖位置等原因不能接受手术治疗. 近年来超声引导经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为非手术治疗因其安全有效、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗小肝癌, 甚至可以与手术相媲美<sup>[1,2]</sup>. 然而, 较大肝癌(>3.0 cm)往往易发生肿瘤残留复发而影响疗效<sup>[3-5]</sup>. 随着基础研究的开展和消融技术的进步, 为RFA治疗较大肿瘤提供了更多机会. 在此基础上, 陈敏华等<sup>[6]</sup>提出, 影像引导成功消融较大肝肿瘤的重要因素包括消融的技术设备、肿瘤的生物学特征及操作者手法经验等方面的结合. 本文将根据这三个重要方面探讨较大肝肿瘤的治疗现状及前景.

## 1 技术设备

提高较大肝肿瘤消融的主要措施是增加RFA

发生器的能量输出和改善电极针的设计. 目前市场上四种主要RFA发生器按不同运算方式使能量传递与组织特性相匹配, 分别是ValleyLab、RITA、Radiotherapeutics以及Celon发生器及电极针, 他们运用不同指标结束治疗, 但目前还没有一种终点指标和运算方式在多种生物组织中被充分评价.

扩大消融范围最简单的方法是延长RFA电极针尖的长度, 但这种方法产生的消融灶为圆柱形, 不适合大多数肿瘤的类型<sup>[7]</sup>. 因此, 改善RFA电极针的设计对大肿瘤的消融尤为重要. 对电极针的设计主要有以下几种: (1)多针阵列. 已有研究<sup>[7]</sup>证实同时应用多根传统的单极射频针可扩大消融范围而不延长治疗时间. 运用合理的电极针空间分布、数目及阵列的形状可使RFA的疗效明显增大, 消融体积较传统的单根电极针扩大8倍; (2)多针尖电极针. 多针尖电极针克服了多根电极针需多个穿刺点的不足的困难, 可形成伞状或更复杂的几何形状, 从而产生较大的、可重复性的坏死灶; (3)内冷却电极针. 限制射频能量沉积的一个因素是活动电极针周围过热产生组织炭化, 而阻抗提高导致射频电流中断<sup>[8,9]</sup>. 内冷却电极针克服了此难题, 此技术可减少紧贴电极针处的热能, 避免组织炭化, 使肿瘤内沉积更多的射频能量, 产生更大凝固区<sup>[10]</sup>; (4)集束电极针. 集束电极针使用多支单电极针和内冷却设备增加了坏死体积, 目前标准系统包括3根2 cm针尖的内冷却电极针, 相距0.5 cm, 可在有血流灌注的肝内产生可重复的>3 cm的消融灶<sup>[11]</sup>; (5)灌注电极针. 灌注电极针的活动针尖有小缝允许液体进出, 可提高热能弥散度及组织电传导和热传导性, 可改善射频消融的质量, 具有较好的应用前景<sup>[12]</sup>.

随着技术的进步, 新的RFA设备逐渐被研发使用<sup>[13,14]</sup>. Brace等<sup>[15]</sup>通过活体的肝脏模型的研究, 报道大功率发生器与阻抗转换装置的联合使用比同等产能器下的单电极针、集束电极针的消融范围显著增加. 另外, 双电极针的动物实验及临床应用治疗较大肝肿瘤均获得较满意的疗效<sup>[16-18]</sup>. 近年来, 市场有诸多用于消融治疗的新产品, 通过1次消融即可达到5-7 cm消融灶, 今后较大肿瘤的治疗更有望得以实现, 但仍应重视患者体能及肝功能的承受力, 防止灼伤周围重要脏器组织.

## 2 肿瘤的生物特征

由于肿瘤的形成多因素性, 根据肝癌的生物学特征进行RFA联合治疗已成为提高疗效的主要方向, 联合治疗模式包括: RFA联合经动脉导管化疗栓塞(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)、RFA联合化疗、RFA联合生物治疗等。

**2.1 TACE联合RFA** TACE作为肝癌的微创治疗手段, 已成为国内外肝癌晚期患者的姑息性治疗方法之一。化疗药物和超液化碘油混合剂能够破坏肿瘤供血, 导致其缺血坏死, 但对正常的肝脏组织没有严重影响<sup>[19]</sup>。并且, 治疗时选择性动脉给药可延缓肿瘤的进一步恶化及血管浸润导致的肝内转移。但由于肿瘤丰富的侧枝供血动脉和肝脏双重供血的特点, 单纯的TACE治疗常会导致碘化油沉积不佳, 影响了治疗的效果, 术后肿瘤残余导致肝癌复发的可能性较大<sup>[20]</sup>。

Goldberg等<sup>[21]</sup>研究证实肝肿瘤邻近大血管或肿瘤区域血流灌注丰富所致热流损失即“热沉效应”(heat sink effect), 是影响RFA效果、导致肿瘤易残留复发的重要原因, 这也是目前RFA未解决的难题之一。动物实验及临床研究均证实RFA前TACE有助于减少血流“热沉效果”, 提高富血供肝癌的疗效。Veltri等<sup>[22]</sup>报道的56例TACE+RFA治疗不可切除3-8 cm大肝癌的患者1、2年生存率分别为89.7%和67.1%, 较单纯RFA疗效有显著的提高。Cheng等<sup>[23]</sup>对于291例>3 cm肝癌的治疗结果显示: 在平均28.5 mo的随访中, TACE组的平均生存时间是24 mo, RFA组的平均生存时间是22 mo, 而TACE-RFA联合治疗组的平均生存时间明显延长达37 mo。Kurokohchi等<sup>[24]</sup>曾报道对于肝储备功能较差的大肿瘤患者, TACE后联合经皮乙醇-碘化油注射治疗与RFA, 效果优于单独治疗, 且不损伤肝的储备功能。Morimoto等<sup>[25]</sup>报道了随机对照临床研究, 比较RFA联合TACE和单独RFA治疗37例单发的3.1-5.0 cm肝癌。中期结果显示3年局部肿瘤进展的发生率联合组由于RFA组(39% vs 6%,  $P = 0.012$ ), 而3年生存率无差异(80% vs 93%,  $P = 0.369$ )。研究结果还提示RFA前TACE有助于扩大消融区的短径, 更有效治疗类球体的肝癌。

**2.2 RFA联合化疗** 当热消融小肿瘤的效果被证实后, 研究发现RFA联合其他细胞毒性辅助治

疗如化疗, 可以增加对肿瘤的破坏性, 改善治疗较大肿瘤的疗效。Ahamed等<sup>[26]</sup>报道了局部高热可以通过增加血液的流动性、细胞膜的通透性以及药物在肿瘤细胞中的代谢来增加化疗的有效性。热疗与化疗在杀伤肿瘤上具有协同作用, 加热可使药物作用增强3-10倍<sup>[27]</sup>。而且, 化疗药物可有效降低肿瘤组织的耐氧程度, 提高对热损伤的敏感。近年来, 国外报道2项RFA联合脂质体或微球阿霉素的初期临床应用, 采用静脉注射或导管导入阿霉素(20.0-60.2 mg)的联合方式治疗>3 cm肝癌, 结果显示联合治疗较单独RFA, 可显著提高肿瘤坏死体积(32%-61%)并导致更完全彻底的肿瘤破坏<sup>[28,29]</sup>。

由于致癌的多因素性质和不同癌症对抗肿瘤药物反应的差异性, 提示没有一种辅助化疗方案能对所有疾病有效。对协同作用的机制及作用通路尚不明确。因此, 我们仍需进一步理解和掌握热消融治疗的物理原理和与不同药物相互作用的病理及分子机制, 在此基础上研究开展更多有效治疗方案, 改善整体疗效。

**2.3 RFA联合生物治疗** 肝癌生物细胞免疫治疗在抑杀癌细胞的同时会提高免疫力, 保护机体正常机能, 改善患者的临床症状, 对延长其生存期可能具有重要作用。细胞水平的靶向治疗利用某些细胞具有靶向肿瘤部位的特性, 可直接实施免疫攻击, 也可作为受体细胞携带病毒载体和/或外源基因进行治疗。这类细胞包括一些免疫细胞, 如巨噬细胞、T细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、肿瘤浸润淋巴细胞等, 以及仍在探索的干细胞。细胞因子激活的杀伤细胞(cytokines-induced killer cells, CIK)为多种细胞因子[白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-4、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等]诱导的具有较强杀伤活性的淋巴细胞。Takayama等<sup>[30]</sup>报道对肝癌手术切除后的76例患者进行CIK随机治疗, 随访4.4年, 接受免疫治疗组患者复发危险性降低41%, 与对照组相比, 3年时首次复发率分别为38%和22%, 且免疫治疗组生存率明显优于对照组( $P = 0.01$ ), 认为CIK细胞具有肝癌等多种实体瘤的治疗潜能。Cui等<sup>[31]</sup>等探讨RFA联合细胞免疫治疗(自然杀伤细胞、T细胞和CIK细胞)肝癌的临床效果及安全性。初步结果

### ■ 相关报道

既往相关述评多数探讨肝肿瘤消融的概况, 或重点介绍小肝癌的RFA疗效分析。本文重点介绍较大肝癌的RFA治疗策略方法, 疗效以及展望。

### ■ 创新盘点

近年来影像引导经皮射频消融已被广泛应用于治疗小肝癌,报道较多。然而, >3.0 cm 的肝肿瘤既往认为不适宜局部消融治疗。本文重点介绍随着仪器, 基础研究及治疗经验的改善, RFA 治疗较大肝癌的策略及展望。

显示细胞免疫治疗辅助RFA治疗肝癌, 有助改善患者的无肿瘤进展生存时间, 未增加不良反应。

总之, 尽管应用肝癌生物免疫治疗近几年已取得一些成绩, 但就免疫治疗而言, 其免疫细胞数量与质量、抗原负载系统、患者免疫状态等多种因素影响免疫治疗效果, 应用于临床尚需进一步探讨与优化, 以及大规模的随机对照临床试验验证。

## 3 操作者的手法经验

即使应用相同的RFA仪器, 不同研究中心治疗的结果也会不同。操作者的经验及操作技巧, 会对最终结果产生很大影响。

由于现有的RFA仪器产生的消融灶大小有限, 对较大肿瘤需多灶重叠覆盖消融, 不能准确判断完全灭活大肿瘤所需的消融次数和布针位置是导致治疗失败的重要原因。2001年Dodd等<sup>[32]</sup>首先应用计算机模拟计算覆盖类球体肿瘤所需消融灶数目, 结果显示, 对4-6 cm 大肿瘤可用6个或14个球灶覆盖消融, 提出随着消融灶数增加, 重叠消融的区域相对小, 所以, 强调科学的布针方案非常重要; 2002年杨薇等<sup>[33]</sup>报告了通过数学模型计算获得覆盖大肿瘤所需最少消融灶数目, 计算出了对于4.1-4.3 cm、4.4-5.6 cm 的肿瘤分别采用正四面体法、正棱柱法、三层重叠法等布阵方法, 为覆盖消融较大肿瘤提出具体数据。2004年Chen等<sup>[34]</sup>进一步根据数学计算及临床经验, 设定相应定位模式及消融程序, 从而为覆盖灭活大肿瘤提出规范的消融方案, 经过临床实践, 对>3.5 cm 肝癌可以获得88%的治疗成功率。

继而, Chen等<sup>[35]</sup>研究对于较大的富血供肝肿瘤, 在RFA前先采用彩超探测肿瘤的血供并找出肿瘤滋养动脉的入口, 采用高功率小消融灶, 快速凝固肿瘤供血动脉的入口区域, 以垒加重叠的消融方式阻挡入瘤血流, 即经皮消融阻断肿瘤血管(percutaneous artery ablation, PAA), 然后再整体消融灭活肿瘤的治疗模式, 并取得了良好的疗效。侯毅斌等<sup>[36]</sup>报道采用PAA+RFA治疗>3 cm 肝癌, 1 mo和6 mo的肿瘤坏死率分别为92.6%和85.2%, 单纯RFA组为65.2%, 56.5% ( $P = 0.030$ ,  $P = 0.024$ )。

除了超声引导肝癌的消融方法外, 对于超声显示不清晰或膈顶的肝肿瘤, CT或MRI引导

可清晰的观察肿瘤的边界, 不受肺气等干扰, 具有较好的应用价值<sup>[37,38]</sup>。Kamei等<sup>[39]</sup>研究者对CT引导治疗肝癌的引导技术进行改良, 采用肝癌的多切面重建引导的头-足斜位进针模式, 治疗超声显示不清的19例肝肿瘤, 获得较好的疗效, 随访28 mo未见局部进展及严重并发症。Wang等<sup>[40]</sup>报道TACE 联合同步C-臂CT引导RFA治疗21例大肝癌。随访结果显示总体6、12、18 mo的生存率为100%。

## 4 治疗效果

对于RFA治疗>3 cm肝癌而言, 仍存在一定的争议。2000年Livraghi等<sup>[41]</sup>曾报道RFA治疗中大肝癌的疗效, 80个3.1-5.0 cm肝癌的完全坏死率为61%, 46个5.1-9.5 cm肝癌的完全坏死率仅为24%。近年来, 随着RFA仪器设备的进展及治疗者经验的积累, RFA治疗较大肝癌的疗效明显提高。Chen等<sup>[42]</sup>报道了分别应用RFA为主和手术切除治疗≤5.0 cm 的肝癌71例和90例(RFA组有21例联合PEI治疗, 2例联合TACE)的前瞻性临床随机对照研究, 结果术后1、2、3、4年生生存率分别为95.8%、82.1%、71.4%、67.9%和93.3%、82.3%、73.4%、64.0%, 两组间差异没有统计学意义。多项非随机对照研究亦显示两种方法的疗效无显著差别。Lupo等<sup>[43]</sup>的非随机对照研究以手术切除( $n = 42$ )和RFA( $n = 60$ )治疗肝癌(病灶直径3-5 cm), 发现3年、5年总生存率分别为57% vs 53%和43% vs 32%, 3年、5年无瘤生存率分别为35% vs 18%和14% vs 0%, 两种方法的疗效无显著差别。Hong等<sup>[44]</sup>的非随机对照研究以手术切除( $n = 93$ )和RFA( $n = 55$ )治疗肝癌(单个病灶直径≤4 cm)的患者, 发现1年、3年总生存率分别为97.9% vs 100%和83.9% vs 72.7%, 1年、3年无瘤生存率分别为75.9% vs 74.1%和54.7% vs 40.2%, 两种方法的疗效无显著差别。但是, Guglielmi等<sup>[45]</sup>的非随机对照研究以手术切除( $n = 91$ )和RFA( $n = 109$ )治疗肝癌(病灶直径≤6 cm、数目≤3个), 发现3年总生存率分别为64% vs 42%, 5年总生存率分别为48% vs 20%, 手术组明显比RFA组高。在子群分析中, 差别特别表现在病灶直径>3 cm者。而对Child B级、多个病灶、直径<3 cm者的病例, 两种方法的疗效无显著差别。目前多项RFA与手术切除的比较研究显示手术获得更低的局部复发率, 而肿瘤消融并发症低, 对肝功能

的损伤小<sup>[46-49]</sup>.

Yin等<sup>[50]</sup>报道了经皮RFA或微波消融109例HCC患者, 肿瘤大小3-7 cm. 其中58例患者接受热消融作为一线治疗, 余51例为手术后复发HCC的再次治疗. 结果显示肿瘤完全消融率达92%, 1、3、5年生存率为75.8%、30.9%、15.4%, 提示经皮RFA治疗3-7 cm肝癌能够获得可接受的疗效. 本中心早期报道<sup>[51]</sup>RFA治疗266例HCC的5年生存率, <3或≥3 cm肿瘤之间的生存率未见显著性差异, 提示应用优化的治疗方案及策略可以有效治疗3-5 cm肝癌, 缩小疗效差异. 近年来, 本中心总结了以RFA为一线治疗的316例肝癌患者的长期疗效, <3 cm或3-5 cm肿瘤之间的10年总生存率未见显著性差异, 而3-5 cm肿瘤的10年无局部进展生存率降低. 提示肿瘤的大小一定程度上影响了治疗后的局部复发率, 但对于总生存率的影响远远低于肝功能等因素.

## 5 结论

RFA治疗小肝癌疗效不断提高, 已经成为继手术切除和肝脏移植术之后的根治性治疗手段. 对于治疗≤3 cm的肝癌, 尤其对于合并严重肝硬化并要求微创治疗的患者, 可以作为一线治疗手段. 对于RFA治疗3-5 cm的肝癌, 目前仍存在一定的争议, 越来越多的临床研究正在探讨其有效性. 而治疗>5 cm的肝癌, 手术切除或手术联合RFA仍是治疗的首选方案. 目前对RFA治疗较大肝癌的应用, 众多研究者不断进行着深入的研究, 探索联合治疗的更佳模式. 今后大规模的临床随机对照试验仍是验证疗效的重要发展方向.

## 6 参考文献

- 1 Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003; 237: 171-179 [PMID: 12560774 DOI: 10.1097/01.SLA.0000048443.71734.BF]
- 2 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
- 3 Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW. Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 897-908 [PMID: 25260316 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.011]
- 4 陈敏华, 刘吉斌, 严昆, 武金玉, 霍苓, 杨仁杰, 张晓鹏, 黄信孚. 超声引导射频消融治疗肝脏恶性肿瘤. *中华超声影像学杂志* 2001; 10: 404-407
- 5 Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP,

- Marchianò A, Fornari F, Quaretti P, Tolla GD, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-126 [PMID: 11012432 DOI: 10.1148/radiology.217.1.r00se02119]
- 6 陈敏华, Goldberg SN. 肝癌射频消融—基础与临床. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 16-23
- 7 Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 1995; 2: 670-674 [PMID: 9419623]
- 8 de Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, Menu Y, Roche A. Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 187-192 [PMID: 11133564 DOI: 10.2214/ajr.176.1.1760187]
- 9 Burdío F, Navarro A, Berjano EJ, Burdío JM, Gonzalez A, Güemes A, Sousa R, Rufas M, Cruz I, Castiella T, Lozano R, Lequerica JL, Grande L. Radiofrequency hepatic ablation with internally cooled electrodes and hybrid applicators with distant saline infusion using an in vivo porcine model. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 822-830 [PMID: 18042500 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.029]
- 10 Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 1996; 3: 636-644 [PMID: 8796727]
- 11 Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF, Cosman E, Conrad JE, Fogle R, Gazelle GS. Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998; 209: 371-379 [PMID: 9807561 DOI: 10.1148/radiology.209.2.9807561]
- 12 Ahmed M, Lobo SM, Weinstein J, Kruskal JB, Gazelle GS, Halpern EF, Afzal SK, Lenkinski RE, Goldberg SN. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 717-724 [PMID: 12119331 DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61850-8]
- 13 Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, Ajavon Y, Barrucand C, Ganne N, Coderc E, Trinchet JC, Beaugrand M, Sellier N. Large (>5.0-cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes—initial experience in 26 patients. *Radiology* 2008; 248: 288-296 [PMID: 18483229 DOI: 10.1148/radiol.2481071101]
- 14 Burdío F, Güemes A, Burdío JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O, Guirao X, Lozano R. Large hepatic ablation with bipolar saline-enhanced radiofrequency: an experimental study in in vivo porcine liver with a novel approach. *J Surg Res* 2003; 110: 193-201 [PMID: 12697400 DOI: 10.1016/S0022-4804(02)00091-4]
- 15 Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, Mukherjee R, Lee FT. Radiofrequency ablation with a high-power generator: device efficacy in an in vivo porcine liver model. *Int J Hyperthermia* 2007; 23: 387-394 [PMID: 17558738 DOI: 10.1080/02656730701397858]
- 16 Lee JM, Han JK, Kim SH, Sohn KL, Choi SH, Choi

## ■应用要点

RFA对于治疗≤3 cm的肝癌, 尤其对于合并严重肝硬化并要求微创治疗的患者, 可以作为一线治疗手段. 对于RFA治疗3-5 cm的肝癌, 目前仍存在一定的争议, 其中RFA的效果日益改善. 而治疗>5 cm的肝癌, 手术切除或手术联合RFA仍是治疗的首选方案.

## ■ 名词解释

较大肝癌: 对经皮肿瘤消融而言, 一般指肝癌直径为 3.1-5.0 cm; 大肝癌: 一般指肝癌直径 > 5 cm; 血流“热沉效应”: 指的是消融组织被加热时, 相邻区域肉眼可见血管(直径 > 1 mm)血流会带走热量, 所以消融灶的外形会因为血管而改变, 消融灶的范围也会相应缩小。

- BI. Bipolar radiofrequency ablation in ex vivo bovine liver with the open-perfused system versus the cooled-wet system. *Eur Radiol* 2005; 15: 759-764 [PMID: 15248081]
- 17 Burdío F, Güemes A, Burdío JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O, Lozano R. Bipolar saline-enhanced electrode for radiofrequency ablation: results of experimental study of in vivo porcine liver. *Radiology* 2003; 229: 447-456 [PMID: 14512509 DOI: 10.1148/radiol.2292020978]
- 18 Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, van Waesberghe JH, Meijer S, van Kuijk C. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: initial clinical experience. *Eur J Radiol* 2011; 77: 167-171 [PMID: 19616911 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.06.025]
- 19 石长青, 王伟中, 郝春志. 肝癌血流动力学变化与介入治疗. *肝胆胰外科杂志* 1995; 7: 24-26
- 20 李为民, 邹一平, 萧荫祺, 杜继东, 刘浩润, 郑方, 黄辉, 王瑞官, 崔洪涛, 曹兵生. 肝脏超声造影在原发性肝癌导管栓塞治疗效果评价中的应用研究. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 513-515
- 21 Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 101-111 [PMID: 9468403]
- 22 Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-669 [PMID: 16228211]
- 23 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1669-1677 [PMID: 18398079 DOI: 10.1001/jama.299.14.1669]
- 24 Kurokohchi K, Hosomi N, Yoshitake A, Ohgi T, Ono M, Maeta T, Kiuchi T, Matsumoto I, Masaki T, Yoneyama H, Kohi F, Kuriyama S. Successful treatment of large-size advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemoembolization followed by the combination therapy of percutaneous ethanol-lipiodol injection and radiofrequency ablation. *Oncol Rep* 2006; 16: 1067-1070 [PMID: 17016594 DOI: 10.3892/or.16.5.1067]
- 25 Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-5460 [PMID: 20672352 DOI: 10.1002/cncr.25314]
- 26 Ahmed M, Liu Z, Lukyanov AN, Signoretti S, Horkan C, Monsky WL, Torchilin VP, Goldberg SN. Combination radiofrequency ablation with intratumoral liposomal doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals. *Radiology* 2005; 235: 469-477 [PMID: 15858089 DOI: 10.1148/radiol.2352031856]
- 27 李鼎九. 临床肿瘤热疗的新动向. *中华放射肿瘤学杂志* 1995; 4: 207-208
- 28 Goldberg SN, Kamel IR, Kruskal JB, Reynolds K, Monsky WL, Stuart KE, Ahmed M, Raptopoulos V. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 93-101 [PMID: 12076912]
- 29 Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, Vignali C, Bozzi E, Della Pina C, Bargellini I, Cioni D, Oliveri F, De Simone P, Bartolozzi C, Brunetto M, Filippini F. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol* 2008; 49: 217-222 [PMID: 18486261 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.021]
- 30 Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802-807 [PMID: 11022927 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02654-4]
- 31 Cui J, Wang N, Zhao H, Jin H, Wang G, Niu C, Terunuma H, He H, Li W. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134: 342-351 [PMID: 23825037 DOI: 10.1002/ijc.28372]
- 32 Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, Chopra S, Chintapalli KN. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 777-782 [PMID: 11566672]
- 33 杨薇, 陈敏华, 严昆, 武金玉, 霍冬, 张晖, 戴莹, 邹明武. 射频消融对较大肝肿瘤治疗范围与布针方案计算的研究. *中华超声影像学杂志* 2002; 4: 244-247
- 34 Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB, Dai Y. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004; 232: 260-271 [PMID: 15166323 DOI: 10.1148/radiol.2321030821]
- 35 Chen MH, Yang W, Yan K, Hou YB, Dai Y, Gao W, Zhang H, Wu W. Radiofrequency ablation of problematically located hepatocellular carcinoma: tailored approach. *Abdom Imaging* 2008; 33: 428-436 [PMID: 17639375]
- 36 侯毅斌, 陈敏华, 严昆, 武金玉, 张晖, 杨薇, 吴薇. 经皮阻断肝癌血供对提高射频消融疗效的可行性. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 448-454
- 37 de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S75-S87 [PMID: 22300468 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60009-9]
- 38 Zangos S, Eichler K, Balzer JO, Straub R, Hammerstingl R, Herzog C, Lehnert T, Heller M, Thalhammer A, Mack MG, Vogl TJ. Large-sized hepatocellular carcinoma (HCC): a neoadjuvant treatment protocol with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) before percutaneous

- MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT). *Eur Radiol* 2007; 17: 553-563 [PMID: 16896704]
- 39 Kamei S, Matsuda J, Hagihara M, Kitagawa A, Izumi Y, Katsuda E, Oshima Y, Ikeda S, Kimura J, Ota T, Kawamura T, Ishiguchi T. Oblique approach for CT-guided liver radiofrequency ablation using multiplanar reformation images in hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 533-539 [PMID: 22528338 DOI: 10.1007/s11604-012-0074-7]
  - 40 Wang ZJ, Wang MQ, Duan F, Song P, Liu FY, Wang Y, Yan JY, Li K, Yuan K. Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization combined with synchronous C-arm cone-beam CT guided radiofrequency ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1649-1654 [PMID: 23679250]
  - 41 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-768 [PMID: 10715043 DOI: 10.1148/radiology.214.3.r00mr02761]
  - 42 Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328 [PMID: 16495695 DOI: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8]
  - 43 Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB (Oxford)* 2007; 9: 429-434 [PMID: 18345289 DOI: 10.1080/13651820701713758]
  - 44 Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Choi D, Lim HK, Lee KW, Joh JW. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 247-252 [PMID: 15718869]
  - 45 Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio M, Martone E, Nicoli P, Iacono C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 192-198 [PMID: 17999123]
  - 46 Gravante G, Overton J, Sorge R, Bhardwaj N, Metcalfe MS, Lloyd DM, Dennison AR. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 378-387 [PMID: 21061179 DOI: 10.1007/s11605-010-1377-6]
  - 47 Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 190 [PMID: 23941614 DOI: 10.1186/1477-7819-11-190]
  - 48 Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78 [PMID: 20618937 DOI: 10.1186/1471-230X-10-78]
  - 49 Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 51-58 [PMID: 22004366 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x]
  - 50 Yin XY, Xie XY, Lu MD, Xu HX, Xu ZF, Kuang M, Liu GJ, Liang JY, Lau WY. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009; 115: 1914-1923 [PMID: 19241423 DOI: 10.1002/cncr.24196]
  - 51 Yan K, Chen MH, Yang W, Wang YB, Gao W, Hao CY, Xing BC, Huang XF. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur J Radiol* 2008; 67: 336-347 [PMID: 17765421 DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.07.007]

#### 同行评价

本文分析射频消融治疗较大肝癌的现状 & 前景, 对临床应用有较好借鉴作用。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

