

## 肝癌经皮穿刺射频消融治疗中消融边缘的测量与控制

兰川胜<sup>1</sup>,程云章<sup>1</sup>,蔡克尧<sup>2</sup>

1.上海理工大学医疗器械与食品学院,上海 200093; 2.上海爱立峰医疗科技有限公司,上海 200120

**【摘要】**肝癌经皮穿刺射频消融(PRFA)治疗,简化了手术流程,减少了手术对患者的损伤。在射频消融(RFA)治疗过程中,消融范围易出现不均匀情况,即未完全消融肝癌或消融边缘(AM)不足的情况,会提高肝癌复发率。本文对肝癌PRFA治疗中AM的测量与控制展开研究。首先阐述RFA治疗原理及AM的概念,然后对AM的测量方法进行分类,分为二维和三维的测量介绍AM在手术中实时控制的重要性。通过对术中实时控制AM的方法介绍并分析优缺点,提出基于RFA治疗前后的三维重建融合图像的自动精确测量最小AM的方法,达到控制AM实现降低肝癌复发率的目的。最后分析指出在肝癌PRFA术中,AM如何实现精确的测量以及未来发展趋势。

**【关键字】**肝癌;射频消融;消融边缘;图像配准

**【中图分类号】**R318;R730.56

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)08-0972-06

## Quantitative measurement and real-time control of ablation margins during percutaneous radiofrequency ablation therapy of liver cancer

LAN Chuansheng<sup>1</sup>, CHENG Yunzhang<sup>1</sup>, CAI Keyao<sup>2</sup>

1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. Shanghai Elephant Medical Technology Company Limited, Shanghai 200120

**Abstract:** Percutaneous radiofrequency ablation (PRFA) therapy of liver cancer simplifies the surgical procedure and reduces the injuries caused by surgery. However, during RFA therapy, there may be a non-uniform ablation range, which may lead to an increase in tumor recurrence if liver cancer is not completely ablated or the ablation margin (AM) is insufficient. Herein the measurement and control of AM in RFA of liver cancer are investigated. Firstly, the principle of RFA therapy and the concept of AM are introduced. Then the methods for measuring AM are classified into two-dimensional and three-dimensional measurements, and the importance of real-time control of AM during surgery is evaluated. After introducing the method of real-time control of AM during the surgery and analyzing their advantages and disadvantages, a method of automatically and accurately measuring the minimum AM based on three-dimensional reconstruction fusion image before and after RFA therapy is proposed to achieve the control of AM, thus reducing the recurrence rate of liver cancer. Finally, the methods to achieve accurate measurement of AM in RFA therapy of liver cancer are put forward and the future development of RFA therapy is prospected.

**Keywords:** liver cancer; radiofrequency ablation; ablation margin; image registration

### 前言

2016年1月25日,《CA: A Cancer Journal for Clinicians》刊登了中国癌症中心公布的2015年癌症

统计数据,国家癌症中心主任陈万青指出2015年中国癌症总发病429.16万例,总死亡281.42万例<sup>[1]</sup>。也就是说每天大约1.2万人被确诊为患癌,7 500名患者因癌症死亡。因此肿瘤患者早诊断、早治疗是非常有必要的,肿瘤治疗方式有手术切除、化疗、放疗、射频消融(Radiofrequency Ablation, RFA)等<sup>[2]</sup>。医学成像设备和计算机处理技术的发展,为医生提供更加直观、精确、便捷、定性和定量的诊断和治疗肿瘤的手段。

在恶性肿瘤中,肝脏肿瘤的死亡率位居前列。

**【收稿日期】**2018-03-22

**【作者简介】**兰川胜,硕士,研究方向:精准医疗科学与工程, E-mail: chuanshenglan@163.com

**【通信作者】**程云章,教授,博士生导师,研究方向:血流动力学及其临床应用、精准医疗科学与工程、医疗器械大数据应用等, E-mail: cyz2008@usst.edu.cn

其中,对于肝细胞癌治疗的常规手段有肝移植术、肝切除术、RFA、微波消融(Microwave Ablation, MWA)以及经动脉介入化疗栓塞和经动脉介入栓塞。RFA因对肝脏损伤小、安全性高、应用难度不大且住院时间短和费用低等特点<sup>[3]</sup>,被广泛的应用于早期肝细胞癌的综合治疗之中<sup>[4-5]</sup>。RFA治疗肝细胞癌中消融边缘(Ablation Margin, AM)的大小是影响预后的重要因素之一<sup>[5-6]</sup>,AM定义为术前肿瘤轮廓和消融后坏死之间空间中的最短距离。在过去十年的研究中,AM被认为是肝细胞癌复发和患者生存率相关的独立预后因素之一<sup>[6-7]</sup>。目前针对AM测量的研究方向,主要分为二维平面的测量和三维空间的测量。二维平面的测量是依据医生在医学图像上直接勾勒出肿瘤区域和治疗后射频区域之间的最小距离,进行手动测量,优点是测量准确,缺点是依赖于医生的主观性;三维空间测量是针对肿瘤三维重建和治疗后射频区域三维重建进行图像的三维融合,之后在其融合后的图像上进行测量,优点是简单和三维可视化,缺点是不同视角测量结果不一致。由于大多数关于AM的测量是在介入手术后且患者病情稳定时进行增强CT检查,再进行的AM的测量,有可能会造成RFA消融不彻底造成二次手术(即术后因复发再次手术)的风险。因此,最有效的方案为在经皮穿刺射频消融(Percutaneous Radiofrequency Ablation, PRFA)治疗肝细胞癌时,在其治疗前后进行AM自动精确的测量与控制。

## 1 RFA治疗肝细胞癌原理及AM的概念

### 1.1 RFA治疗肝细胞癌原理

自20世纪90年代初以来,RFA已被临床应用并迅速发展成为首选的局部治疗方法<sup>[8]</sup>。由于RFA治疗肝细胞癌对肝脏损伤小、安全性高且能较大程度保护肝脏功能,已被广泛用作肝细胞癌局部治疗的代表<sup>[9]</sup>。RFA治疗肝细胞癌的原理是利用射频电流

促使癌组织中的正负离子产生高速震荡,摩擦产热,产生的热量使得局部温度高达105~115℃,导致肿瘤细胞生物膜结构和功能改变、细胞器破坏、癌组织细胞脱水以及凝固性坏死等一系列变化<sup>[10]</sup>。且经RFA治疗之后,正常血液进入肿瘤组织中,可以作为内源性肿瘤抗原,激发机体的免疫,从而提高机体的抗肿瘤免疫应答反应<sup>[11]</sup>。

### 1.2 AM的概念

从肝细胞癌病理特点来看,其病理范围通常由主癌灶、卫星转移灶和癌周微静脉浸润灶(Microvascular Invasion, MVI)组成;一般来说,肝细胞癌分化程度越低、癌灶越大,则MVI的范围越宽、卫星灶越多且距主癌灶越远<sup>[10]</sup>。在RFA治疗肝细胞癌中,为了获得病理学完全消融,其消融范围应完全覆盖主癌灶、MVI、卫星灶,即是在主体癌灶周围需要消融多量、甚至是远远多于主体癌灶体积的消融体积,以此来形成足够的AM——肝细胞癌PRFA治疗中术前肿瘤轮廓和消融后坏死之间空间中的最短距离。AM足够大,则残留的癌组织就越少。并且相关文献研究表明,在RFA治疗中不足的AM会影响局部肿瘤复发率(Local Tumor Progression, LTP)<sup>[12-14]</sup>。表1中总结了Tang等<sup>[15]</sup>对75名肝细胞癌患者以AM 5 mm为分组标准,对患者的总生存率和无进展生存期率的统计。

在表1中AM≥5 mm的患者总生存率与无进展生存期率均高于消融边缘<5 mm的患者,侧面印证了足够的AM可以有效的提高病人的生存率且能有效的杀死足够多的癌灶。因而,在肝癌PRFA治疗中AM的测量与控制就显得尤为重要了,获得足够的AM能降低肝癌术后复发的可能。并且术中测量与控制AM就更能体现其临床的价值意义。准确的术中测量和有效的控制AM不仅能够降低复发的可能,还能极大地减少因复发造成的二次手术(即术后因复发再次手术)减轻患者身体的损伤以及经济负担。

表1 射频消融治疗肝细胞癌中不同消融边缘的总生存率和无进展生存期率(%)  
Tab.1 Overall survival and progression-free survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by RFA with different AM (%)

AM/mm	Overall survival			Progression-free survival		
	1-year	3-year	5-year	1-year	3-year	5-year
≥5 (n=36)	87.6	63.2	50.6	94.3	73.8	64.6
<5 (n=39)	77.2	51.5	35.6	86.2	60.5	47.6

RFA: Radiofrequency ablation; AM: Ablation margin

## 2 RFA治疗中AM测量

RFA治疗中AM是一个重要的因素,如何在临床治疗中准确地估计出AM的大小是非常重要的,AM过小则可能造成RFA治疗效果不理想,易出现复发情况,过大则可能造成正常组织受损严重丧失部分功能,因而RFA手术治疗过程中,合理的AM可以提高手术的治疗效果。图像融合技术的迅速发展提高了RFA治疗评估的准确性。通过相关文献可知RFA前后的CT融合成像能够准确的评估治疗手术效果<sup>[6,16-18]</sup>。在融合图像上肿瘤覆盖在消融区域上,可以定量测量最小的AM。近几年以来,相关文献证实了最小AM是影响LTP的重要因素。因此,精确的测量出最小AM对于预防LTP是必不可少的<sup>[5,13,19-20]</sup>。

Makino等<sup>[21]</sup>对92例肝细胞癌患者进行RFA治疗评估研究,发现RFA治疗后,CT与MRI对不同患者AM的测量数据统计结果具有一定的偏差。针对CT与MRI中关于AM的测量数据,如表2所示。

表2 射频消融治疗中的最小消融边缘和中位对位误差(mm)  
Tab.2 Minimal AM and median registration error in RFA (mm)

Equipment	Minimal ablative margin	Median registration error
CT	2.10 (-7.90-6.70)	1.50 (0.27-2.92)
MRI	1.80 (-13.90-9.70)	1.20 (0.26-3.00)

CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging

表2列出了RFA治疗后CT和MRI图像的中位对位误差与最小AM的均值及范围。通过以上数据可得,在RFA治疗中得到准确的AM是非常关键的,这有助于提高RFA治疗肝癌细胞的手术效果。

医学图像的配准是实现图像融合和AM测量的前提,其主要的方法有刚性配准和非刚性配准两大类<sup>[22]</sup>,刚性配准适用于不存在形变的配准中,非刚性配准则适用于图像之间具有较大形变的情形。目前对于RFA前后的图像配准方法有仿射配准、非刚性B样条配准以及刚性配准<sup>[16,21,23-24]</sup>。关于肝细胞癌的磁共振图像配准尽管很早之前就已经提出来了,但首次运用于大量的临床试验研究是由日本研究人员Makino等<sup>[21]</sup>采用与他们之前研究CT图像配准方法一样的刚性配准方法,并证明了MR融合成像在RFA治疗评估中的可行性。非刚性配准技术可以补偿两次检查之间的解剖结构的形变,并且比传统的刚性配准技术可以提供更好的配准精度<sup>[25-26]</sup>。Kim等<sup>[16]</sup>在临床研究中成功地运用非刚性配准技术来评估

AM,可变性的配准使他们不仅可以检查整体AM,而且可以定位肿瘤最薄边缘,并将其与局部复发相关联。Tani等<sup>[24]</sup>采用非刚性B样条配准技术对RFA治疗肝癌前后的图像进行配准,为了对齐感兴趣区域中心,采用了刚性配准、仿射配准和非刚性B样条配准等配准方法,主要以非刚性B样条配准为主;采用分级配准的方法进行配准<sup>[27]</sup>。非刚性配准技术相较于刚性配准技术可以补偿两次检查之间的解剖学形变,提供更好的配准精度<sup>[25-26]</sup>,所以非刚性配准技术将会是以后关于RFA治疗肝细胞癌前后图像配准方面的研究方向。

### 2.1 AM的距离测量

现阶段研究表明AM应该延伸至 $\geq 5$  mm才具有潜在治疗意义<sup>[6,28-29]</sup>,但也有研究表明AM应延伸至 $\geq 10$  mm才能有效的降低肝脏肿瘤的LTP<sup>[30-31]</sup>。因此对于RFA治疗后AM的测量数据是非常重要的参考。对于AM测量方法,本文对相关文献总结可以得出关于AM的测量方法两种,分别为二维平面的测量和三维空间的测量<sup>[15,17,30,32]</sup>。

**2.1.1 二维平面测量** 目前对于AM的测量通过在RFA治疗前后的图像融合和配准,使得肿瘤区域与射频区域具有明显的分界线。在二维测量中,大部分由经验丰富的放射科医生在冠状面、横截面以及矢状平面对最小的AM进行测量。AM计算的普遍方法是欧几里德距离(Euclidean Distance),其公式在二维坐标系中表示如下:

$$d = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2} \quad (1)$$

其中, $d$ 是关于二维空间中 $p_1(x_1, y_1)$ 与 $p_2(x_2, y_2)$ 两点之间的距离, $p_1$ 与 $p_2$ 分别表示为图像中肿瘤边缘与消融边缘之间最短的两点, $d$ 为最小的AM。Liao等<sup>[30]</sup>在对肝细胞癌的RFA治疗中采用实时的超声引导RFA治疗并把AM分为两种情况即 $5 \text{ mm} \leq \text{AM} < 10 \text{ mm}$ 或 $\text{AM} \geq 10 \text{ mm}$ ,在患者结束RFA治疗后的24 h以内进行增强CT扫描检查,把治疗前后的CT图像三维重建并进行配准,AM定义为术前肿瘤合并轮廓和消融后坏死之间的最短距离,在冠状面、横断面以及矢状面3个平面中分别采取标记测量的方法,利用欧几里德距离计算得出最小的AM。Kim等<sup>[6]</sup>和Nakazawa等<sup>[5]</sup>也是利用基于欧几里德离的二维测量方法来获取的。但由于这种二维测量法比较依赖于医生的主观性,会出现些许误差,造成测量数据的偏差。因而三维平面测量的方法被应用于测量AM中,其可以在三维空间中更加直观的体现出最小AM位于具体的什么位置,解决了二维中逐层查找的



繁琐。

**2.1.2 三维平面测量** 在三维放射治疗计划系统(Radiation Treatment Planning System, RTPS)中实现三维肝脏肿瘤模型中任意两点之间距离的测量,需要有两个关键的步骤<sup>[33-34]</sup>: ① 屏幕上任意二维坐标到三维坐标的转换; ② 三维模型的任意转换。基于二维屏幕中的坐标点到世界坐标的转换需要通过三维交互旋转算法,在三维模型上选取两点<sup>[35]</sup>,之后应用两点间的欧几里德算法测量三维距离计算公式求得三维空间中两点之间的距离,即

$$D_{ab} = \sqrt{(a_x - b_x)^2 + (a_y - b_y)^2 + (a_z - b_z)^2} \quad (2)$$

在RFA治疗肝细胞癌的三维测量中,Hocquelet等<sup>[36]</sup>利用基于磁共振成像的后处理技术来测量RFA治疗的AM,后处理技术包括RFA治疗前后的自动配准,以及肿瘤与RFA消融区域的半自动分割技术。然而Tani等<sup>[24]</sup>对于AM的测量,先进行非刚性B样条配准之后,采用由Maurer等<sup>[37]</sup>提出的Euclidian距离图,使用叠加在消融体的3D表面模型上的3D距离图来识别AM不足的区域。距离图是针对给定肿瘤区域计算的体积图像;每个体素表示从体素到该区域的最小欧几里德距离。通过计算肿瘤区域的距离图并将其叠加在消融区域的表面上,可以估计从消融体积表面上的每个点到肿瘤表面的最小距离。因此,叠加的距离图表示消融余量厚度的分布。将距离小于定义大小的边际表示为不足的区域。其最小AM距离值被记录为最薄边缘。

三维平面测量有助于解决二维平面中难以直观区分病变与周围组织之间关系的缺点,特别是肝脏中脉管系统复杂多变。相较于二维,扩大了观察肿瘤的整体视野,显示任意平面的信息以及其三维立体轮廓和曲面信息。

## 2.2 术中AM的实时控制

据文献<sup>[38]</sup>报道,肝细胞癌RFA治疗后2~3年的LTP为1.7%~41%,LTP明显不同,这主要取决于AM是否满足 $\geq 5$  mm,因为对于消融区内必须包括肿瘤和足够的AM(至少5 mm),RFA手术才被认为技术上成功的<sup>[39]</sup>。然而,对于AM在手术中的预估是非常困难,通常情况下进行手术时都会有超声引导来治疗,利用超声进行AM的预估判断,而因AM不足是导致肝细胞癌的残余或复发的重要因素之一。通常情况下,RFA术后立即采用B型US或者超声造影(CEUS)进行检查,不能精确评估AM,因为消融引起的气泡隐藏了肿瘤和周围环境,很可能会导致医生对AM预估的不足。

据报道,基于超声引导的CT或MRI图像融合指导RFA治疗肝脏恶性肿瘤是有效的<sup>[40-41]</sup>。近年来,随着图像融合的发展使得可视化超声的消融边缘成为可能<sup>[42]</sup>,Minami等<sup>[43]</sup>利用超声术前和术中的图像融合,肿瘤图像可以实时地投射到消融区域中,实现在RFA过程中显示AM。这种US-US图像融合的方法具有实时监测消融区域以及指导RFA治疗中获得足够的消融范围的优点。但也有文献研究CEUS-CT/MR图像融合方法,将DICOM格式的CT/MR图像序列转移到导航系统中,生成三维图像体积<sup>[44-45]</sup>。使用手动方法勾勒出肿瘤和5 mm AM。平面配准后,通过进一步的细化获得更精确的融合。然后CEUS图像与CT/MR图像重叠,观察CEUS区域是否覆盖肿瘤及AM区域。由于现阶段没有针对AM范围界定,在学术上并无统一的认识。外科医师通常将其定为10 mm,放射科医师通常将其界定为5 mm<sup>[5]</sup>。在术中采用二维或三维测量AM,再由医生依据经验判断AM是否不足;如果AM不足,需要调整射频针的角度即其偏向最小的AM处或可以更换具有消融范围更广的射频针从而使得RFA的方位偏移达到要求的AM。

以上两种针对RFA过程中的测量方法,均可以达到实时监测出AM,以满足获取足够AM的目的,但都是粗略的给出大概的范围并没有精确计算出实际的最小AM,因而在实际操作中会存在误差导致术中不能得到足够的AM,进而加大了二次手术(即术后因复发再次手术)的风险。因而实现更为准确地测量AM显得很重要,由于现阶段针对AM测量的方法通常是由经验丰富的医生主观依据二维图像或三维图像在肿瘤与消融区域间选定最短距离的两点标记计算距离大小,容易出现偏差导致AM不足;基于计算机自动测量AM则可以避免因主观感觉导致的AM不足,进而可以有效的避免术后再次手术的风险。所以术中如何精确的得到AM是目前研究的方向,现阶段通常是结合图像引导的导航系统进行研究。

## 3 总结与讨论

本文总结了RFA治疗肝脏肿瘤AM的二维测量方法和三维测量方法以及在RFA治疗手术过程对于AM的监测,分析和比较了它们的优势和相应的缺点。在RFA治疗术中准确而快速地得出最小AM,对于降低术后LTP及减少二次手术风险是很有必要的。现阶段多数的AM无论是术后还是术中都是人工手动测量,可能会导致AM的不足。本文提出基于

RFA治疗前后的三维重建融合图像进行自动精确测量最小AM的方法。目前有刚性配准、仿射配准和非刚性B样条配准等配准方法能较好的实现CT或MRI图像融合,为后续自动测量AM提供了条件。由于AM术中自动测量的相关临床商用产品未应用到实践中,笔者未来的研究方向:一、实现在介入导航系统中整合自动测量AM的功能,并在三维模型中显示出来;二、对AM测量的速度以精确性加以提高。

## 【参考文献】

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 赵丽亚. 肿瘤手术导航中图像分割与配准方法研究[D]. 北京: 北京工业大学, 2016.  
ZHAO L Y. Research on image segmentation and registration in tumor surgery navigation [D]. Beijing: Beijing University of Technology, 2016.
- [3] HUANG J, YAN L, WU H, et al. Is radiofrequency ablation applicable for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation?[J]. J Surg Res, 2016, 200(1): 122-130.
- [4] LAM V W, NG K K, CHOK K S, 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.
- [5] NAKAZAWA T, KOKUBU S, SHIBUYA A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(2): 480-488.
- [6] KIM Y S, LEE W J, 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[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(3): 758-765.
- [7] KODA M, TOKUNAGA S, MIYOSHI K, et al. Ablative margin states by magnetic resonance imaging with ferucarbotran in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma can predict local tumor progression[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(11): 1283-1292.
- [8] YAMAKADO K, TAKAKI H, NAKATSUKA A, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. Gastrointest Interv, 2014, 3(1): 35-39.
- [9] SCHWARZ R E, SMITH D D. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population[J]. Am J Surg, 2008, 195(6): 829-836.
- [10] 孙文兵. 重视安全边界, 提高肝癌射频消融的疗效[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(7): 520-522.  
SUN W B. To pay attention to safety ablative margin in radiofrequency ablation for liver cancer to improve treatment efficacy[J]. Journal of Oncology, 2010, 16(7): 520-522.
- [11] ZERBINI A, PILLI M, LACCABUE D, et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response[J]. Gastroenterology, 2010, 138(5): 1931-1942.
- [12] ZYTOON A A, ISHII H, MURAKAMI K, et al. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(9): 658-672.
- [13] PENG Z W, ZHANG Y J, CHEN M S, et al. Risk factors of survival after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. Surg Oncol, 2008, 17(1): 23-31.
- [14] LIU Z, ZHOU Y, ZHANG P, et al. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2010, 20(3): 130-140.
- [15] TANG H, TANG Y, HONG J, et al. A measure to assess the ablative margin using 3D-CT image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(4): 318-325.
- [16] KIM K W, LEE J M, KLOTZ E, et al. Safety margin assessment after radiofrequency ablation of the liver using registration of preprocedure and postprocedure CT images[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(5): 565-572.
- [17] TOMONARI A, TSUJI K, YAMAZAKI H, et al. Feasibility of fused imaging for the evaluation of radiofrequency ablative margin for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2013, 43(7): 728-734.
- [18] PASSERA K, SELVAGGI S, SCARAMUZZA D, et al. Radiofrequency ablation of liver tumors: quantitative assessment of tumor coverage through CT image processing[J]. BMC Med Imaging, 2013, 13(1): 1-10.
- [19] YOUSSEF M A, SALEM F M, ABUDEWAN K A, et al. Role of percutaneous ultrasonographic guided radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma[J]. Egypt J Radio Nucl Med, 2014, 45(2): 423-430.
- [20] LI L, ZHANG J, LIU X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(1): 51-58.
- [21] MAKINO Y, IMAI Y, IGURA T, et al. Comparative evaluation of three-dimensional Gd-EOB-DTPA-enhanced MR fusion imaging with CT fusion imaging in the assessment of treatment effect of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(1): 102-111.
- [22] 汪军, 梁凤梅. 基于P样条和局部互信息的非刚性医学图像配准[J]. 计算机应用研究, 2017, 34(8): 2538-2541.  
WANG J, LIANG F M. Nonrigid medical image registration based on P-spline and regional mutual information[J]. Application Research of Computers, 2017, 34(8): 2538-2541.
- [23] MAKINO Y, IMAI Y, IGURA T, et al. Utility of computed tomography fusion imaging for the evaluation of the ablative margin of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and the correlation to local tumor progression[J]. Hepatol Res, 2013, 43(9): 950-958.
- [24] TANI S, TATLI S, HATA N, et al. Three-dimensional quantitative assessment of ablation margins based on registration of pre- and post-procedural MRI and distance map[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2016, 11(6): 1133-1142.
- [25] ELHAWARY H, OGURO S, TUNCALI K, et al. Multimodality non-rigid image registration for planning, targeting and monitoring during CT guided percutaneous liver tumor cryoablation[J]. Acad Radiol, 2010, 17(11): 1334-1344.
- [26] OGURO S, TOKUDA J, ELHAWARY H, et al. MRI signal intensity based B-spline nonrigid registration for pre-and intraoperative imaging during prostate brachytherapy[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 30(5): 1052-1058.
- [27] FEDOROV A, TUNCALI K, FENNESSY F M, et al. Image registration for targeted MRI-guided transperineal prostate biopsy [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(4): 987-992.
- [28] NISHIKAWA H, OSAKI Y, IGUCHI E, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes [J]. J Gastroenterol, 2012, 48(8): 951-965.

- [29] NISHIKAWA H, INUZUKA T, TAKEDA H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(12): 1418-1426.
- [30] LIAO M, ZHONG X, ZHANG J, et al. Radiofrequency ablation using a 10-mm target margin for small hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis: a prospective randomized trial[J]. J Surg Oncol, 2017, 115(8): 971-979.
- [31] KE S, DING X M, QIAN X J, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma sized  $>3$  and  $\leq 5$  cm: is ablative margin of more than 1 cm justified?[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(42): 7389-7398.
- [32] ZHONG Z S, KAI L, RONG Q Z, et al. A feasibility study for determining ablative margin with 3D-CEUS-CT/MR image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. Ultraschall Med, 2012, 33(7): 250-255.
- [33] 耿国华, 李小群, 周明全. 交互式空间三维距离测量[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2000, 30(4): 296-299.  
GENG G H, LI X Q, ZHOU M Q. Interactive space 3D distance measurement[J]. Journal of Northwest University (Natural Science Edition), 2000, 30(4): 296-299.
- [34] 苏国中, 郑顺义, 张剑清, 等. OpenGL 模拟摄影测量方法研究[J]. 中国图象图形学报, 2006, 11(4): 540-544.  
SU G Z, ZHENG S Y, ZHANG J Q, et al. How to relate the OpenGL imaging process with exterior and interior parameters of photogrammetry[J]. Journal of Image and Graphics, 2006, 11(4): 540-544.
- [35] 王阳萍, 党建武, 李莎, 等. 三维适形放疗计划系统中的交互式测量方法[J]. 计算机工程, 2009, 35(23): 7-9.  
WANG Y P, DANG J B, LI S, et al. Interactive measurement method in 3-D conformal radiotherapy planning system [J]. Computer Engineering, 2009, 35(23): 7-9.
- [36] HOCQUELET A, TRILLAUD H, FRULIO N, et al. Three-dimensional measurement of hepatocellular carcinoma ablation zones and margins for predicting local tumor progression [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(7): 1038-1045.
- [37] MAURER C R, QI R, RAGHAVAN V. A linear time algorithm for computing exact Euclidean distance transforms of binary images in arbitrary dimensions[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2003, 25(2): 265-270.
- [38] MINAMI Y, KUDO M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: current status[J]. World J Radiol, 2010, 2(11): 417-424.
- [39] GOLDBERG S N, GRASSI C J, CARDELLA J F, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria [J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25(11): 1691-1705.
- [40] KITADA T, MURAKAMI T, KUZUSHITA N, et al. Effectiveness of real-time virtual sonography-guided radiofrequency ablation treatment for patients with hepatocellular carcinomas[J]. Hepatol Res, 2008, 38(6): 565.
- [41] MAKINO Y, IMAI Y, IGURA T, et al. Feasibility of extracted-overlay fusion imaging for intraoperative treatment evaluation of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. Liver Cancer, 2016, 5(4): 269-279.
- [42] MINAMI Y, MINAMI T, CHISHINA H, et al. US-US fusion imaging in radiofrequency ablation for liver metastases[J]. Dig Dis, 2016, 34(6): 687-691.
- [43] MINAMI Y, MINAMI T, HAGIWARA S, et al. Ultrasound-ultrasound image overlay fusion improves real-time control of radiofrequency ablation margin in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2018, 28(5): 1986-1993.
- [44] LI K, SU Z, XU E, et al. Evaluation of the ablation margin of hepatocellular carcinoma using CEUS-CT/MR image fusion in a phantom model and in patients[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 61.
- [45] LI K, SU Z Z, XU E J, et al. Improvement of ablative margins by the intraoperative use of CEUS-CT/MR image fusion in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 1-9.

(编辑:薛泽玲)