

肝动脉化疗栓塞术早期序贯经皮射频消融术在合并乙型肝炎肝硬化的大肝癌中的疗效和安全性分析

孙巍, 丁晓燕, 陈京龙, 李文东, 郭晓笛, 王湘漪, 李丽 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤科, 北京 100015)

摘要: 目的 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)早期序贯经皮射频消融(RFA)术治疗合并乙型肝炎肝硬化的大肝癌中的临床效果及安全性。方法 选取2010年10月至2013年12月诊治的合并乙型肝炎肝硬化大肝癌患者, 患者至少有1个肿瘤最大径 ≥ 5 cm。D1行TACE术。D5 \pm 2行RFA术。其中主要观察终点为至疾病进展时间(TTP); 次要观察终点为客观有效率(ORR)、总生存期(OS)和安全性。结果 共45例患者入组, 分为Child-Pugh A级25例(A组)、Child-Pugh B级20例(B组)。患者中位年龄为56岁(39~78岁)。中位随访期为746天(90~1410天)。TACE联合RFA治疗相关的不良事件多为轻至中度, 最常见的包括ALT升高(88.9%)、发热(86.7%), AST升高(84.4%)。两组患者安全性方面比较, 差异无统计学意义。两组患者近期疗效TTP及ORR比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。A组较B组OS有延长趋势, 中位OS分别为532、302天, 差异无统计学意义($P = 0.211$)。多因素结果分析显示, 治疗有效为TTP独立预后良好因素($P = 0.011$); HBeAg阳性显著增加疾病进展风险($HR = 2.741, P = 0.023$)。结论 采取TACE早期序贯RFA治疗合并乙型肝炎肝硬化的大肝癌是安全、有效的治疗方法, 肝脏损害并未因肝功能基线差异而有显著差异。近期疗效是决定大肝癌患者预后的重要因素。

关键词: 肝炎, 乙型; 肝硬化; 肝肿瘤; 导管消融术

Safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization plus early sequential percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of large primary liver cancer with hepatitis B cirrhosis: a single-center experience

SUN Wei, DING Xiao-yan, CHEN Jing-long, LI Wen-dong, GUO Xiao-di, WANG Xiang-yi, Li Li (Department of Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To assess the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) plus early sequential percutaneous CT-guided radiofrequency ablation (RFA) in large primary liver cancer (PLC) with hepatitis B cirrhosis. **Methods** From October 2010 to September 2013, PLC with hepatitis B cirrhosis patients (at least one tumor ≥ 5 cm in diameter) received lipiodol-based TACE on D1. Then CT-guided RFA was done on D5 \pm 2. The primary end point was time to progression (TTP). The secondary end points included objective response rate (ORR), overall survival (OS) and safety. **Results** Total of 45 patients were divided into group A (Child-Pugh A, 25 cases) and group B (Child-Pugh B, 20 cases). The median age of the cohort was 56 years (39-78 years). Median follow-up time was 746 days (90-1410 days). TACE plus RFA treatment-related adverse events were mainly mild to moderate, with 40 cases of ALT elevation (88.9%), 39 cases of fever (86.7%), 38 cases of AST elevation (84.4%). The two groups had similar treatment-emergent safety profiles. The differences in TTP and ORR between two groups were statistically insignificant ($P >$

0.05). The median OS time of group A was longer than that of group B, 532 and 302 days, respectively, but no significant difference was found ($P = 0.211$). Multivariate analysis revealed that tumor response was identified as an independent favorable prognostic factor for TTP ($P = 0.011$). However, cases with HBeAg positive had increased risk of disease progression, HR = 2.741 ($P = 0.023$). **Conclusions** TACE plus early sequential RFA combined hepatitis B cirrhosis of the liver is safe and effective treatment of liver cancer. No significant differences in liver damage caused by sequential treatment was demonstrated based on different baseline liver function. The short-term curative effect is an important factor to determine the prognostic of patients with large liver cancer.

Key words: Hepatitis B; Liver cirrhosis; Liver neoplasms; Catheter ablation

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国第四位常见恶性肿瘤,位于恶性肿瘤病死率的第二位,达26.04/10万^[1]。在我国,超过80%的PLC发生于肝硬化患者中,而导致肝硬化的病因,约60%为乙型肝炎,80%以上因肝功能基础差、分期晚无法手术^[2,3]。肝动脉化疗栓塞术(TACE)已广泛应用于中晚期肝癌,但单独应用TACE治疗肿瘤晚期,其缓解率较低,对于>5 cm的原发性肝癌疗效更差^[4-6]。部分研究提示与单纯TACE相比,TACE联合射频消融术(RFA)可提高大肝癌治疗有效率,延长生存期^[7-10]。但是这些研究并未说明合并乙型肝炎肝硬化情况;而TACE联合RFA术可使患者转氨酶明显升高、增加感染几率,合并乙型肝炎肝硬化患者联合治疗的安全性尚无全面报道^[11-14]。本研究旨在评价TACE早期序贯RFA治疗在合并乙型肝炎肝硬化的大肝癌中的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年10月至2013年9月本院收治的PLC患者45例,根据Child-Pugh肝功能分级标准分为肝功能Child-Pugh A级或Child-Pugh B级。

1.2 入组标准 ①经病理组织学或临床确诊的原发性肝癌患者,符合2011年原发性肝癌诊疗规范的诊断标准^[15];②年龄≥18岁;③合并乙型肝炎肝硬化;④至少1个病灶经CT或MRI证实最长径≤5 cm;⑤结节≤3个或4个但位于肝脏一叶;⑥经相关检查除外门静脉主干、下腔静脉癌栓及肝外转移;⑦不能手术或患者不愿接受手术;⑧无TACE或RFA治疗的禁忌证。

该研究经过了医院伦理委员会的批准,所有患者在入组时均对整个治疗过程清楚了解并签署治疗

知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 TACE法 所有患者D1接受TACE术,采用Seldinger技术于肝动脉选择性造影,明确肿瘤位置、供血动脉、大小、数目、性质等情况,再用微导管超选择肿瘤供血动脉,注入化疗药物及碘油混合乳剂,采用统一的动脉化疗方案,吡柔比星15 mg/m²、羟基喜树碱10 mg/m²。栓塞剂剂量根据术中肿瘤染色的情况决定;后根据供血动脉情况给予固态栓塞剂embosphere(300~500 μm)。

1.3.2 RFA方法 应用Simens Emotion 16CT机,局部麻醉下,选择北京Welfare多极适形射频治疗针或日本OLMPUS Celon冷极射频治疗针,D5±2行CT引导下肝脏肿瘤RFA术(病灶数目1个或2个、均在射频消融范围内),如病灶数目为3个或4个则在W5~6针对未消融病变再次进行RFA。

TACE或RFA术前允许预防性使用止痛药物和微创治疗期间可合并使用保肝药物。

1.4 判定标准 采用修订后的mRECIST标准评价治疗疗效,疗效定义为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)^[16]。安全性评价采用CTC-AE 3.0标准^[17],统计常见不良事件和严重不良事件发生率(严重不良事件定义:致死或致残性,导致患者再次住院、住院时间延长)。

1.5 随访及资料评价 主要观察指标为至肿瘤进展时间(TTP:自随机化开始至肿瘤进展的时间间隔),次要观察指标为客观有效率[ORR、完全缓解+部分缓解率(CR+PR)%]、总生存期(自随机化开始至死亡的时间间隔,OS)和安全性。每8周行增强扫描CT或增强扫描MRI,同时检测AFP。

D0、D5、D9及之后每4周查血常规、肝功能、肾功能、凝血功能,基线期和疗效评价时行十二导联心电图、体格检查;其他检查根据临床医师的判断完成。每3个月随访生存信息1次。

1.6 统计学处理 使用SPSS 16.0软件进行数据处理。两组的基础资料采用 t 检验和 χ^2 检验进行分析。两组不良事件的比较亦采用 χ^2 检验。生存率的计算采用Kaplan-Meier法,组间差异采用log-rank检验。与TTP相关的危险因素分析采用Cox比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 本研究共收治患者45例,分为Child-Pugh A级25例(A组),Child-Pugh B级20例(B组),B组中大部分评分为6~7分(65.0%)。45例患者中,绝大多数为代偿期肝硬化患者(36例,80.0%)。入组患者中位年龄为56岁(39~78岁)。A组患者一般情况优于B组,A组中ECOG 1分的患者为96%,B组仅为50.0%, $P = 0.001$ 。此外A组患者基线ALB、TBil、AST显著低于B组(P 均 < 0.05)。两组患者的肿瘤负荷情况(肿瘤分期、肿瘤个数和肿瘤结节最长径、基线期AFP值)类似。患者一般资料及肿瘤情况见表1。

2.2 安全性 两组患者不良事件发生率以及程度类似($P > 0.05$),最常见的不良事件是ALT升高(88.9%)、发热(86.7%)和AST升高(84.4%),多数为轻-中度或一过性,对症治疗后在2周内缓解且无后遗症。两组严重不良事件的发生率差异无统计学意义。A组Ⅲ度疼痛发生率(20.0%)高于B组(0.0%),差异无统计学意义($P = 0.056$)。B组Ⅲ度ALT、Ⅲ度AST升高的比例较A组高(25.0% vs 8.0%、15.0% vs 4.0%),差异均无统计学意义;两组患者ALT、AST、TBil升高幅度差异亦无统计学意义;两组严重不良事件(serious adverse event, SAE)发生率差异亦无统计学意义,见表2。

2.3 疗效及预后 本研究的中位随访时间746天(90.0~1410.0天)。45例患者的中位TTP为164天(95%CI 113.3~214.7),总ORR为77.8%;估

算1年生存率为60.8%。A组和B组在TTP及ORR方面,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);A组较B组OS有延长趋势,中位OS分别为532天和302天,但差异亦无统计学意义($P = 0.211$),见图1。治疗有效组(CR + PR)组较无效组(SD + PD)组OS显著改善,1年生存率分别为71.1%和22.5%($P < 0.0001$),见图2。

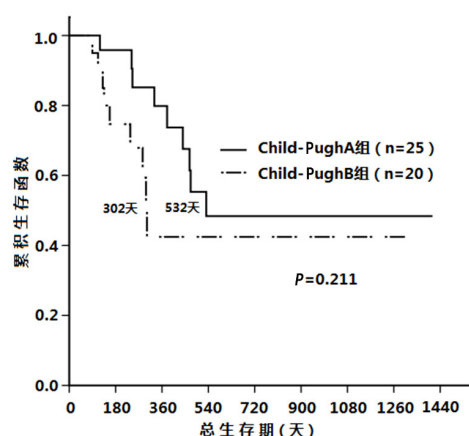


图1 A组和B组OS生存曲线

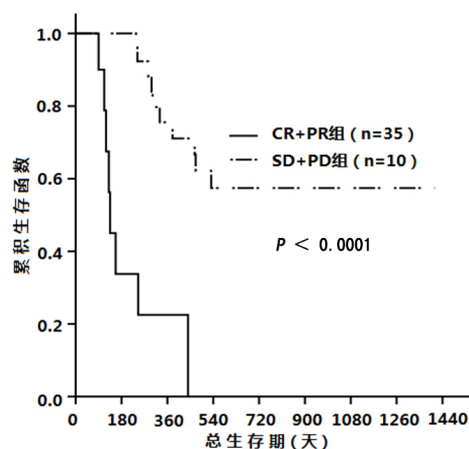


图2 治疗有效组和治疗无效组OS生存曲线

2.4 TTP单因素和多因素分析 COX单因素分析发现,男性患者、HBeAg阴性、肿瘤个数 < 3 个以及治疗有效患者TTP明显延长(P 均 < 0.05)。进一步做多因素分析,治疗有效为疾病进展独立预后良好因素($P = 0.011$);HBeAg阳性显著增加疾病进展风险,HR = 2.741 ($P = 0.023$)。肝内肿瘤个数 ≥ 3 个虽能增加疾病进展风险,HR = 2.168,但差异无统计学意义,见表3、4。

3 讨论

我国原发性肝癌患者多合并肝硬化,其中约

表 1 入组患者人口学特征及一般临床特征

特征	A组 (n = 25)	B组 (n = 20)	统计值	P
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.6 \pm 10.9	56.4 \pm 7.5	$t = 0.073$	0.942
HBeAg (例, 阳性/阴性)	4/21	7/13	$\chi^2 = 2.172$	0.176
HBV DNA				
< 500拷贝/ml/ \geq 500拷贝/ml	13/12	7/13	$\chi^2 = 1.301$	0.367
> 500拷贝/ml且 $\leq 10^4$ 拷贝/ml	2	5	$\chi^2 = 2.445$	0.214
> 10^4 拷贝/ml且 $\leq 10^7$ 拷贝/ml	9	8	$\chi^2 = 0.076$	1.000
> 10^7 拷贝/ml	1	0	$\chi^2 = 1.020$	1.000
Child-Pugh评分 (例, 5分/6~7分/8~9分)	25/0/0	0/13/7	$\chi^2 = 45.000$	< 0.001
基线ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	40.7 \pm 3.0	33.4 \pm 6.0	$t = 5.398$	< 0.001
基线TBil (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	13.1 \pm 5.2	27.3 \pm 19.7	$t = -3.443$	0.001
基线ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	50.0 \pm 26.1	37.8 \pm 18.7	$t = 1.040$	0.304
基线AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	35.1 \pm 10.3	56.0 \pm 32.7	$t = -3.022$	0.004
ECOG (分, 1分/2分)	24/1	10/10	$\chi^2 = 12.730$	0.001
合并糖尿病 (例, 有/无)	3/22	3/17	$\chi^2 = 0.087$	1.000
TNM分期 (例, I / II / III)	2/11/12	4/8/8	$\chi^2 = 1.402$	0.496
BCLC分期 (例, B期/C期)	20/5	16/4	$\chi^2 = 0.000$	1.000
个数 (个, < 3个/ \geq 3个)	18/7	11/9	$\chi^2 = 1.401$	0.348
肿瘤大小				
最大径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	6.9 \pm 2.1	7.5 \pm 2.8	$t = -0.838$	0.407
最大径 (例, ≥ 7 cm / < 7 cm)	5/20	12/8	$\chi^2 = 7.563$	0.012
门脉分支癌栓 (例, 有/无)	9/16	5/15	$\chi^2 = 0.627$	0.525
治疗前AFP (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	2393.0 \pm 6191.6	939.5 \pm 1584.3	$t = 1.026$	0.311
治疗前AFP (例, ≥ 200 ng/ml / < 200 ng/ml)	11/14	11/9	$\chi^2 = 0.538$	0.554

表 4 两组患者TTP多因素分析

因素	HR	95%CI	P
男性	0.418	0.096 ~ 1.822	0.245
HBeAg阳性	2.741	1.147 ~ 6.550	0.023
肿瘤数 ≥ 3 个	2.168	0.983 ~ 4.786	0.055
治疗有效 (CR + PR)	0.223	0.091 ~ 0.549	0.001

注: HR: 风险比 (hazard ratio); CR + PR: 完全缓解 + 部分缓解

60%为乙型肝炎, 多数发现时因肝功能基础差及分期晚已丧失手术机会^[2,3]。迄今为止, 全球范围内尚未制定针对大肝癌的标准治疗方案^[18,19]。既往小样本研究^[10,20]提示, TACE联合RFA较单用TACE或单用RFA能提高大肝癌治疗有效率, 越来越多的基础研究也证实了TACE与RFA之间存在协同作用, 其可能原因如下: ①TACE通过栓塞动脉来降低血流带来的冷却效应, 同时动脉注入碘油及固体栓塞剂可通过大量的动门静脉交通支达到栓塞肿瘤周边门静脉的目的^[20], 进而RFA可获得更大的消融范围; ②局部化疗药物与RFA带来的高热量可相互协同; ③TACE可破坏瘤内纤维分隔, 促进热量传导^[21];

④TACE可标记并治疗消融范围外的卫星病灶。此外, 目前TACE和RFA联合治疗的最佳时间流程尚无定论, 多数主张TACE术后1至4周行RFA术^[11,12]。Wang等^[13,14]小样本研究提示TACE术后早期进行RFA甚至两者同时联合治疗疗效更佳。考虑大肝癌血供丰富, 碘油廓清能力明显高于小肝癌, 前期临床经验提示TACE术后急性并发症多在1~3天内发生, 故本研究采用TACE术后D5~7行RFA术。

但是联合治疗可导致转氨酶明显升高、可能出现严重不良事件; 但既往研究未特别说明患者乙型肝炎肝硬化情况, 亦未全面细致阐述联合治疗的安全性^[7-12,20]。因此, 开展本研究的主要目的在于观察合并乙型肝炎肝硬化患者TACE联合RFA治疗大肝癌的安全性和疗效。本研究全组有效率为77.8%, 1年生存率为60.8%, 疗效、预后和既往研究联合TACE、RFA的结果类似。

TACE及RFA均可造成肝功能损害, 主要与肝细胞坏死及毛细胆管损伤有关, 表现为转氨酶升高

表 2 两组患者发生不良反应情况

不良反应	A组 (n = 25)	B组 (n = 20)	统计值	P
ALT升高幅度 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	126.5 \pm 151.7	81.9 \pm 80.2	$t = 1.187$	0.242
AST升高幅度 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	95.4 \pm 96.8	161.1 \pm 178.2	$t = -1.578$	0.122
TBil升高幅度 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	13.7 \pm 13.8	19.0 \pm 16.5	$t = -1.166$	0.250
ALB下降[例 (%)]	7 (28.0)	5 (25.0)	$\chi^2 = 0.051$	1.000
I / II	7 (28.0)	5 (25.0)	—	—
III/IV	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
疼痛[例 (%)]	19 (76.0)	11 (55.0)	$\chi^2 = 2.205$	0.205
I / II	14 (56.0)	11 (55.0)	$\chi^2 = 0.004$	1.000
III	5 (20.0)	0 (0.0)	$\chi^2 = 4.500$	0.056
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
发热[例 (%)]	22 (88.0)	17 (85.0)	$\chi^2 = 0.087$	1.000
I / II	22 (88.0)	17 (85.0)	$\chi^2 = 0.087$	1.000
III/IV	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
ALT升高[例 (%)]	23 (92.0)	17 (85.0)	$\chi^2 = 0.551$	0.642
I / II	21 (84.0)	12 (60.0)	$\chi^2 = 3.273$	0.096
III	2 (8.0)	5 (25.0)	$\chi^2 = 2.445$	0.214
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
AST升高[例 (%)]	22 (88.0)	16 (80.0)	$\chi^2 = 0.541$	0.682
I / II	21 (82.0)	13 (65.0)	$\chi^2 = 2.172$	0.176
III	1 (4.0)	3 (15.0)	$\chi^2 = 1.660$	0.309
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
TBil升高[例 (%)]	19 (76.0)	17 (85.0)	$\chi^2 = 0.563$	0.710
I / II	19 (76.0)	16 (80.0)	$\chi^2 = 0.103$	1.000
III/IV	0 (0.0)	1 (5.0)	$\chi^2 = 1.278$	0.444
SAE[例 (%)]	1 (4.0)	2 (10.0)	$\chi^2 = 0.643$	0.577
败血症[例 (%)]	1 (4.0)	1 (5.0)	$\chi^2 = 0.026$	1.000
肝内感染[例 (%)]	0 (0.0)	1 (5.0)	$\chi^2 = 1.278$	0.444

注：SAE：严重不良事件。"为临床诊断

等，与既往研究类似^[10, 22]。本研究中常见术后不良事件是ALT升高（88.9%）、发热（86.7%）和AST升高（84.4%），转氨酶升高多数为轻-中度、一过性，经积极保肝等对症支持治疗后在2周内均缓解无后遗症。Child-Pugh A、Child-Pugh B级两组在ALT、AST、TBil及其升高程度方面差异均无统计学意义，提示肝功能损害并未因Child-Pugh分级基线差异带来显著不同。原因可能在于转氨酶以及TBil升高分别与炎症损伤程度和胆管损伤有关，本研究主要纳入的代偿期肝硬化患者占80.0%、肝功能储备良好，且两组人群采用的抗病毒治疗以及保肝治疗药物未进行统一，可能造成干扰。而这两者均主要与联合治疗本身造成的肿瘤细胞坏死有关，而在肝功能代偿范围内不取决于基线肝功能分级。

本研究全组严重不良事件发生率为6.7%，无肝功能衰竭等致死性并发症，与既往研究^[4, 13, 14]的严重并发症亦主要为肝脓肿等严重感染、发生率在0~6.7%的结果一致。进一步分析显示，两组严重不良事件发生率亦无差异，虽然B组发生率显著高于A级组，分别为10%和4%，但差异无统计学意义。A组为1例败血症，B组为1例肝内感染、1例败血症，接受针对性抗感染治疗均很快恢复。提示B组未较A组显著增加感染几率。

在疗效方面，A组虽然较B组OS有延长趋势，分别为532天和302天，但差异无统计学意义；两组患者在TTP和ORR方面亦无差异，可见疗效可能与肝功能基线状态无关，既往研究亦未发现肝功能对大肝癌预后的影响^[4, 10-14]。本研究发现，男性

表 3 两组患者TTP单因素分析（n = 45）

因素		进展事件数[例（%）]	HR	95%CI	P
年龄≥ 60岁		26/32（81.2）	1.053	0.502 ~ 2.207	0.891
年龄< 60岁		10/13（76.9）			
男性		33/42（78.6）	0.215	0.061 ~ 0.759	0.017
女性		3/3（100.0）			
Child-Pugh分级	A级	20/25（80.0）	1.017	0.518 ~ 1.997	0.961
	B级	16/20（80.0）			
HBeAg	阳性	9/11（81.8）	2.693	1.227 ~ 5.913	0.014
	阴性	27/34（79.4）			
ECOG评分	1分	27/34（79.4）	1.700	0.789 ~ 3.662	0.176
	2分	9/11（81.8）			
合并DM		4/6（66.7）	1.606	0.477 ~ 2.067	0.394
不合并DM		31/39（79.5）			
肿瘤个数	< 3个	23/34（67.6）	2.409	1.167 ~ 4.977	0.017
	≥ 3个	12/13（92.3）			
肿瘤直径	< 7 cm	13/17（76.5）	0.672	0.333 ~ 1.357	0.268
	≥ 7 cm	23/28（82.1）			
伴门脉分支癌栓		9/12（75.0）	1.074	0.500 ~ 2.307	0.855
不伴门脉分支癌栓		26/33（78.8）			
BCLC-C期		7/9（77.8）	1.035	0.449 ~ 2.385	0.936
BCLC-B期		28/36（77.8）			
AFP基线< 200 ng/ml		15/22（68.2）	1.031	0.533 ~ 1.994	0.929
AFP基线≥ 200 ng/ml		20/23（87.0）			
CR + PR		27/35（77.1）	0.203	0.090 ~ 0.457	< 0.0001
SD + PD		9/10（90.0）			

注：HR：风险比（hazard ratio）；CR + PR：完全缓解 + 部分缓解；SD + PD：稳定 + 进展



图 3 患者大肝癌治疗前后影像对比图

注：A：治疗前MR示肝右叶原发性肝癌，AFP > 500 ng/ml；B：TACE后第3天行RFA治疗肝癌；C：治疗后3个月复查，原病灶坏死，活性消失，AFP < 13.4 ng/ml，疗效评价CR。图中白色箭头指向肿瘤位置

患者、HBeAg阴性、肿瘤数< 3个及治疗有效患者TTP明显延长，多因素分析提示治疗有效为疾病独立预后良好因素（ $P = 0.011$ ），因此临床治疗中针对大肝癌患者应采取最佳治疗方案，提高治疗有效率，才能进一步改善大肝癌患者预后。此外本研究还发现肝内肿瘤数≥ 3个增加疾病进展风险， $HR = 2.168$ ；日本的Takaki等^[4]也在研究中指出肝内肿瘤数≥ 2个是独立的预后不良因子。本研究结果显

示，其差异虽无统计学意义，但是存在与上述研究相似的明显趋势。

综上所述，采取TACE早期序贯RFA治疗合并乙型肝炎肝硬化的大肝癌是安全、有效的治疗方法，多因素分析提示治疗有效为疾病独立预后良好因素。此结论需进一步扩大病例研究论证。

参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of incidence and mortality in

- China cancer registries, 2009[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25:10-21.
- [2] Gao J, Xie L, Yang WS, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma-current status and perspectives[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13: 743-752.
- [3] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2012, 142:1264-1273.e1.
- [4] Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20:217-224.
- [5] Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Radiofrequency ablation and chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer J, 2008, 14:117-122.
- [6] Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Chemoembolization for the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21:1226-1234.
- [7] Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13:1225-1232.
- [8] Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2010, 30:741-749.
- [9] 孟庆雯, 李勇, 胡宝山, 等. 经肝动脉化疗栓塞与射频消融和无水乙醇注入对大肝癌的疗效评价及预后分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:646-649.
- [10] Yamanaka T, Yamakado K, Takaki H, et al. Ablative zone size created by radiofrequency ablation with and without chemoembolization in small hepatocellular carcinomas[J]. Jpn J Radiol, 2012, 30:553-559.
- [11] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31:426-432.
- [12] Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Subphrenic versus nonsubphrenic hepatocellular carcinoma: combined therapy with chemoembolization and radiofrequency ablation[J]. Am J Roentgenol, 2010, 194:530-535.
- [13] Wang ZJ, Wang MQ, Duan F, et al. Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization combined with synchronous C-arm cone-beam CT guided radiofrequency ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14:1649-1654.
- [14] Wang ZJ, Wang MQ, Duan F, et al. Transcatheter arterial chemoembolization followed by immediate radiofrequency ablation for large solitary hepatocellular carcinomas[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19:4192-4199.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16:929-946.
- [16] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36:2495-2501.
- [17] de Lima Lopes G Jr, Dicksey JS, Peters WP, et al. Final results of a prematurely discontinued phase 1/2 study of eniluracil with escalating doses of 5-fluorouracil administered orally in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68:1067-1073.
- [18] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. Gastroenterology, 2006, 131:461-469.
- [19] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2006, 243:321-328.
- [20] Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2000, 89:1245-1251.
- [21] Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC, et al. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation[J]. Liver, 1999, 19:12-18.
- [22] Metzger J, Dore SP, Lauterburg BH. Oxidant stress during reperfusion of ischemic liver: no evidence for a role of xanthine oxidase[J]. Hepatology, 1988, 8:580-584.

收稿日期: 2014-05-26