

超声引导下射频消融术治疗肝癌疗效及预后影响因素分析

李柱, 乔安意, 王翀, 屈荣荣, 黄经昊, 罗丹东
广州医科大学附属第三医院普外一区, 广东 广州 510150

【摘要】目的:分析超声引导下射频消融术治疗肝癌患者的临床资料,评价治疗效果及其影响因素,为临床应用提供参考依据。**方法:**回顾性分析2010年7月~2012年7月广州医科大学附属第三医院普外一区进行超声引导下经皮穿刺射频消融术(RFA)治疗肝癌80例患者的临床资料,对患者影像学资料进行分析,统计完全消融病例;同时,将可能影响预后的危险因素进行单因素分析,并筛选单因素分析有差异选项进行logistic线性回归分析,旨在明确RFA治疗肝癌的疗效及影响其预后的主要危险因素。**结果:**80例肝癌患者共行94次RFA治疗,其中12例肝癌患者接受RFA治疗的次数 ≥ 2 次,共处理102个病灶,完全消融病灶为84个(82.35%),不完全消融病灶18个(17.65%);完全消融患者术后1、2、3年的生存率分别为79.41%、61.76%、36.76%;且肝功能Child-Pugh分级、肿瘤数目及是否有血管癌栓形成均为影响肝癌患者射频消融术后生存率的独立因素。**结论:**RFA作为局部微创治疗手段,能使肝癌患者取得一定生存获益,但其预后与肝功能Child-Pugh分级、肿瘤数目、血管癌栓形成具高度相关性。

【关键词】肝癌;射频消融术;超声引导;预后

【中图分类号】R735.7

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)10-1058-06

Therapeutic effect of ultrasound-guided radiofrequency ablation on hepatocellular carcinoma and the factors affecting prognosis

LI Zhu, QIAO Anyi, WANG Chong, QU Rongrong, HUANG Jinghao, LUO Dandong

the First Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China

Abstract: Objective To provide some references for the clinical application of ultrasound-guided radiofrequency ablation (RFA) for hepatocellular carcinoma (HCC) by analyzing the clinical data of HCC patients treated with RFA and evaluating the therapeutic effect and the factors affecting the prognosis. **Methods** The clinical data of 80 HCC patients receiving RFA in the Third Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University between July 2010 and July 2012 were analyzed retrospectively. The imaging data of patients were analyzed, and cases receiving complete ablation were statistically analyzed. After the factors that may affect the prognosis were analyzed by univariate analysis, the factors with differences were analyzed with logistic linear regression analysis in order to determine the major factors affecting the prognosis. **Results** All of the 80 HCC patients received a total of 94 times of RFA, of whom there were 12 cases receiving more than twice of RFA. Among the 102 lesions which were treated by RFA, 84 lesions (82.35%) were completely ablated and 18 lesions (17.65%) were incompletely ablated. The 1-year, 2-year and 3-year survival rates of patients receiving complete ablation were 79.41%, 61.76% and 36.76%, respectively. Child-Pugh grade of liver function, number of tumors and vascular tumor thrombus formation were the independent factors affecting the survival rate of patients after RFA for HCC. **Conclusion** As a local minimally invasive treatment, RFA can benefit HCC patients. The prognosis is highly correlated with Child grade of liver function, number of tumors and the formation of vascular tumor thrombus.

Keywords: hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; ultrasound-guided; prognosis

前言

肝癌已成为临床上最常见的恶性肿瘤之一,目前

肝癌的治疗方案有多种,手术根治性切除仍是改善肝癌病人生活质量、提高生存率、延长寿命的最好方法。但临床上受多种因素制约,如手术耐受性差、肝脏储备功能较差、门静脉高压、癌细胞已广泛转移至腹腔和肺等器官组织、凝血功能障碍等,且该病具复发特征,因此,临床采取手术根治切除方式进行治疗的肝癌患者不足20%^[1]。

【收稿日期】2017-05-21

【作者信息】李柱,研究生, E-mail: 3354926401@qq.com

【通信作者】乔安意,博士后,主任医师, E-mail: anyiqiao-md@126.com

超声引导下经皮穿刺射频消融术(Radiofrequency Ablation, RFA)^[2]作为肿瘤治疗新技术,近年来发展十分迅猛。有学者认为RFA局部消融效果较好,且安全性佳、副作用少,极具推广价值,但亦有学者持反对意见,认为RFA的适应证、禁忌证尚不完全明确,其疗效存在不稳定因素。鉴于此,笔者将2010年7月~2012年7月在广州医科大学附属第三医院普外一区行RFA治疗的80例肝癌患者纳入研究范围,并将其临床资料进行查阅分析,明确RFA治疗肝癌患者的临床效果及影响其预后的危险因素,为制定合理的治疗及疗效评价方案提供参考依据,以降低局部复发率,延长患者的生存期。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将2010年7月~2012年7月在广州医科大学附属第三医院普外一区行RFA治疗的80例肝癌患者纳入研究范围,纳入标准:(1)肝功能分级达Child-pugh A或B级,或已经内科规范治疗达到该标准;(2)无脉管癌栓,无肝外转移,无邻近器官侵犯;(3)无顽固性腹水、恶病质等;(4)无严重血象异常,无严重凝血功能异常及出血倾向者;(5)无存在严重的心肺脑肾等多器官脏器功能衰竭;(6)无活动性感染;(7)各种原因不能行手术切除的患者。其中男51人,女29人,年龄24~80岁,中位年龄59岁。共102个结节(单发结节者66例,双结节者6例,3个结节者8例);结节直径为0.9~7.1 cm,平均直径为 (2.69 ± 1.30) cm,56个结节直径<3 cm,34个结节直径为3~5 cm,12个结节直径>5 cm。合并肝硬变者有50例。而按肝功能Child-Pugh分级:A级52例,B级28例。所有病例均经影像学、血清学或者病理证实且资料完整,本次所有研究病例RFA手术均为同一高级职称医师完成,术后若出现复发则采取射频消融或其他措施补救。

1.2 仪器设备及治疗方法

本次研究使用的超声引导设备为德国西门子公司生产的Sequoia512彩色超声仪,射频消融仪器为OLYMPUS公司生产的射频消融治疗仪,应用OLYMPUS-CELON POWER双极射频消融系统,所有患者均给予常规抗感染、止血、护肝等常规治疗,麻醉方式为局部麻醉,均在B超引导下经皮穿刺,明确病灶区域、大小、数量及与周围组织粘连情况后行射频消融术,术中需严格控制高回声灶覆盖区域,需将病变组织完全覆盖并超出边缘5 mm,术毕行消融区超声造影(造影剂为六氟化硫微泡),观察是否存在残余病灶,尽可能完全消融。本研究中,80例肝癌

患者行RFA治疗的次数共为94次,12例肝癌患者接受RFA治疗的次数 ≥ 2 次,94次肝癌射频消融术处理病灶共为102个。其中,每单个肝癌病灶大小为0.9~7.1 cm,癌肿直径平均大小为 (2.69 ± 1.30) cm,<3 cm的病灶56个,3~5 cm的病灶34个,>5 cm的病灶为12个;每单个病灶射频消融时间为20~40 min,平均消融时间约为 (22.4 ± 6.5) min;所有研究均于术后1个月行增强CT复查,对未完全消融病例继续给予RFA或其他补救方案,术后2年内随访频率为1次/3~6个月,自治疗日起随访36个月,以死亡为随访终止事件。

1.3 观察指标

通过查阅临床资料,统计可能影响RFA治疗肝癌患者预后的因素,如年龄、Child-Pugh分级、结节大小、术前甲胎蛋白(AFP)、结节数量、是否伴肝硬化、病灶是否扩散转移至邻近重要器官、是否形成血管癌栓、消融范围是否充足、肿瘤组织是否呈浸润性生长等资料,并依据随访结果统计其中位生存率及6、12、18、24、30、36个月时候的生存情况;同时将以上影响因素进行单因素分析,筛选单因素有差异选项进行多因素logistic回归分析,以明确影响RFA治疗肝癌患者预后的独立危险因素。

1.4 疗效评价

统计患者术后1个月时的影像学资料(如增强CT、超声造影、增强MRI)将疗效分为完全消融(Complete Response, CR)、不完全消融(Incomplete Response, ICR)。CR:原癌肿所在区域表现为低密度,超声表现为高回声,动脉期未见强化,则提示肿瘤病灶完全坏死,已完全消融;ICR:癌肿内部动脉期有强化,考虑癌肿有残留,提示癌肿未完全坏死,为不完全消融。

1.5 统计学处理

利用统计学软件SPSS 21.0软件包进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验,计数资料用百分比标准,行卡方检验,筛选单因素有差异选项进行多因素logistic线性回归前进法分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 RFA治疗肝癌的疗效分析

80例肝癌患者于术后1个月复查上腹部增强CT提示肿瘤完全消融共68例,单发者52例(34例肿瘤病灶直径<3 cm,18例肿瘤病灶直径 ≥ 3 cm),多发者16例,CA率为85.0%;不完全消融病例12例,占比15.0%。经RFA治疗后,所有完全消融患者术后1、2、3年的生存率分别是79.41%、61.76%、36.76%。其中,病灶多发者1、

2、3年的生存率分别是62.50%、37.50%、18.75%；而单发者则为84.62%、61.54%、42.31%。

2.2 不同直径的癌肿消融率对比

依据 GEUS 资料,将 102 个病灶按直径进行分

组,分别为直径<3 cm,直径3~5 cm,直径>5 cm,并统计各组的消融情况发现其 CA 率依次为 87.50%、79.41%、66.67%,102 个病灶 CA 率为 82.35%,见表 1。

表1 不同直径的癌肿消融率对比

Tab.1 Comparison of ablation rates between different diameters of tumors

Diameter/cm	n	Complete ablation (cases)	Incomplete ablation (cases)	Ratio of complete ablation/%
<3	56	49	6	87.50
3-5	34	27	7	79.41
>5	12	8	4	66.67
Total	102	84	17	82.35

2.3 影响 RFA 患者预后生存率的单因素分析

不同年龄阶段、术前 AFP 水平、是否伴有肝炎、肝硬化病史及消融频率等各影响因素下,患者术后生存率差别无统计学意义($P>0.05$)。单发肿瘤、肿瘤直径 ≤ 3 cm、肝功能 Child-Pugh 分级 A 级、邻近不存在重要器官、消融范围充足、无血管癌栓形成、生长方式呈非浸润性的患者生存期明显长于其他患者,且对比差异有统计学意义($P<0.05$),提示多发肿瘤、肿瘤直径>3 cm、肝功能 Child-Pugh 分级 B 级、邻近存重要器官、消融范围不充足、血管癌栓、肿瘤浸润性生长均为影响肝癌患者射频消融术后生存率的独立危险因素,见表 2。

2.4 影响 RFA 患者预后生存率的多因素分析

经多因素分析,肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤数目及是否有血管癌栓形成是影响肝癌患者射频消融术后生存率的独立因素,见表 3。

3 讨论

超声引导下射频消融治疗肝癌是近年来兴起的新型治疗方式,但目前对其预后影响因素的研究仍较少,为进一步研究探索彩超引导下 RFA 治疗的肝癌效果及其影响因素,降低其并发症的发生率及死亡率,从而减少肝癌患者的住院时间及经济负担,本文收集的 80 例患者的临床资料进行回顾性分析,对射频消融治疗肝癌的疗效及射频消融术后预后影响因素进行了分析及探讨。

Livraghi^[3]通过随机对照试验比较得出,直径 ≤ 2 cm 的肝癌患者经皮穿刺射频消融与肝切除 1、3、5 年的总生存率及肿瘤复发率并不能证实肝切除组效果优于 RFA 组,而肝切除组患者术后并发症、创伤、住院时间及费用均明显超过 RFA 组,其认为直径 ≤ 2 cm 的

肝癌应优先选择 RFA 方式,把肝切除、肺动脉化疗栓塞术(Transcatheter Arterial Chemoembolization)、无水酒精瘤内注射疗法(Percutaneous Ethanol Injection)^[4]等治疗手段作为 RFA 失败或不能行 RFA 的补救性治疗。Kudo^[5]曾报道于日本肝癌治疗研究中心行 RFA 术的肝癌患者 5 年总生存率达 57%,而癌肿直径 ≤ 2 cm 或 2~5 cm 且肝功能 Child-Pugh A 级两组的生存率分别为 83.8%、76.3%,与肝切除组疗效相当。本文所研究的患者多为手术禁忌或不可切除者,与放化疗等其他疗法相比较,射频消融对实体瘤的毁损程度有明显的效果,但对于肿瘤直径较大,则难于达到完全消融,故本研究中行 RFA 患者术后一个月复查时完全消融率虽高达 85.0%,但肿瘤直径大小不同,完全消融率也不同,癌肿直径越小,完全消融率就越高,而癌肿直径越大,完全消融率则越低,部分直径大于 5 cm 的肿瘤只能达到部分消融或不完全消融。且笔者将本文所研究的病例瘤体个数按瘤体直径 ≤ 3 cm、3~5 cm、>5 cm 分组后发现,其完全消融率分别为 87.50%、79.41%、66.67%,与有关文献报道^[5]大致相近。入组病例治疗结果显示射频消融治疗后,直径 ≤ 3 cm 的肿瘤经临床证实热凝固性坏死明确,毁损安全范围可以完全达到,而肝癌的原发复发也能得到有效抑制,彩超引导下射频消融治疗小肝癌的疗效已经得到了充分的肯定,这与国内外资料报道相符^[6-7]。

经本研究分析结果显示:患者的肝功能分级、肿瘤大小及数目、血管癌栓形成及肿瘤生长方式等都将作为影响肝癌 RFA 术后生存率及局部复发率的因素,差异均具有统计学意义,同时,我们认为导致肿瘤复发的潜在因素往往也是增加死亡发生的危险因素。而 logistic 多因素回归分析表明,肿瘤数目、肝功

表2 80例肝癌射频消融术后患者生存率的单因素分析

Tab.2 Univariate analysis of the survival rate of 80 patients after RFA for Hepatocellular Carcinoma

Influencing factors		Cases	Median survival time (months)	Postoperative (cases)						χ^2 value	P value
				6 months	12 months	18 months	24 months	30 months	36 months		
Age (years)	≤60	42	26.0	39	35	30	26	18	16	1.262	0.341
	>60	38	29.0	35	27	23	20	17	10		
Liver function	Grade A	52	35.5	51	49	45	42	34	26	20.741	0*
	Grade B	28	11.0	23	13	8	4	1	0		
Tumor size/cm	≤3	38	36.0	38	37	35	33	29	25	36.564	0*
	>3	42	15.5	36	25	18	13	6	1		
Preoperative AFP	≤200	28	29.0	26	21	15	14	10	7	1.105	0.328
	>200	52	22.0	48	41	38	32	25	19		
Number of tumors	Single	65	30.0	62	58	50	46	35	25	5.616	0.029*
	Multiple	15	11.0	12	7	5	2	2	2		
Liver cirrhosis	With	50	20.5	45	35	28	23	16	15	4.301	0.057
	Without	30	36.0	29	27	25	23	19	16		
History of hepatitis	With	34	26.0	31	26	21	19	16	12	0.210	0.810
	Without	46	27.0	43	36	32	27	19	14		
Ablation frequency	1	55	31.0	52	45	37	35	28	25	3.333	0.086
	≥2	25	7.5	22	21	16	11	7	6		
Near important organs	Yes	24	17.5	20	17	12	9	5	4	5.065	0.039*
	No	56	30.5	54	49	41	37	30	22		
Vascular tumor thrombus formation	Yes	13	8.0	9	5	1	0	0	0	7.474	0.007*
	No	67	30.0	65	61	52	46	38	26		
Adequate ablation range	Yes	65	31.0	64	62	52	45	34	26	8.889	0.002*
	No	15	8.0	10	4	1	1	1	0		
Growth patterns of cancer	Noninvasive	56	32.5	53	50	44	40	31	23	6.252	0.018*
	Invasive	24	12.0	21	15	9	6	4	3		

RFA: Radiofrequency ablation; HCC: Hepatocellular carcinoma; *: Statistical differences were found between groups, $P < 0.05$

能 Child-Pugh 分级及是否有血管癌栓形成是影响肝癌患者 RFA 术后生存率的独立因素,这与其他学者的研究报道^[8-9]大概一致。同时,本次研究所纳入患者 1、2、3 年累积生存率分别 79.41%、61.76%、36.76%,肝功能分级为 A 级患者的中位生存时间为 35.5 个月,而肝功能分级为 B 级患者则仅为 11 个月,肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级患者 RFA 术后 1、2、3 年生存率明显高于肝功能 Child-Pugh 分级为 B 级患者,这与患者功能储备能力有关,RFA 虽为微创手术,也对肝功能存在一定损害,肝功能 B 级和 C 级肝

癌患者的肝功能储备功能较差,预后较差,生存期短^[10]。在本研究中,肿瘤大小及数目也是影响预后的重要因素,而多发肿瘤与单发肿瘤相对比,机体在抑制肿瘤生长速度方面更困难,肿瘤细胞侵袭活性更强,而患者免疫力则往往更差,预后亦较差^[11]。肿瘤的分期与肿瘤数量、大小有密切关系,肿瘤大小、数量都均是影响患者预后的重要因素,对于一些癌肿直径较大的患者,很难通过一次性射频消融毁损全部肿瘤组织,大多癌肿需要多次进针或分区进行射频消融,多次穿刺也可导致前次消融所产生的气

表3 80例肝癌射频消融术后患者预后多因素分析

Tab.3 Multivariate analysis of the prognosis of 80 patients after RFA for Hepatocellular Carcinoma

Influencing factors	Regression coefficient β	Standard error	Wald χ^2 value	P value	Odds ratio	95% confidential interval
Child grade of liver function	1.192	0.431	7.653	0.006*	3.294	1.415-7.665
Number of tumors	1.276	0.423	9.096	0.003*	3.581	1.563-8.203
Diameter of tumors	-0.124	0.469	0.070	0.792	0.883	0.352-2.217
Near important organs	-0.087	0.319	0.074	0.785	0.917	0.491-1.713
Vascular tumor thrombus formation	1.571	0.525	8.940	0.003*	4.810	1.718-13.465
Adequate ablation range	-0.456	0.432	1.116	0.291	0.634	0.272-1.477
Growth patterns of cancer	0.585	0.338	2.989	0.084	1.795	0.925-3.483

*: Statistical differences were found between groups, $P < 0.05$

体对肿瘤的边界造成干扰,难以区分边界,从而对再次布针的准确度造成影响^[12]。肝癌病灶数目越多,越是处于病情发展较迅速、分期较晚的阶段,肿瘤复发的机会就越大,预后就越差。肝癌的生长方式多为非浸润性,准确地界定边界对RFA治疗具有重要意义,边界清晰,往往射频消融的范围充足,则患者预后较好,且差异具有统计学意义^[13]。对于一些呈浸润性生长的肝癌癌肿,由于常规B超及肉眼均无法判定肿瘤的浸润范围及程度,消融高回声灶无法对肿瘤组织及其边缘5 mm处进行有效覆盖并消融,导致肿瘤消融不完全,继而引起局部肿瘤复发,所以肿瘤呈浸润性生长的病例往往比非浸润性生长的预后更差。Livaghi等^[14]研究也指出,浸润性肿瘤与非浸润性肿瘤存在显著的疗效差异,浸润性生长更加难以确认安全边缘,因而消融能否覆盖肿瘤边缘>0.5 cm的区域对控制肿瘤复发具有重要意义。而超声造影(Contrastenhancedultrasound)恰恰可以客观评价肿瘤的循环状况、确定肿瘤边界、评估射频消融的方位,为制定合理、有效的射频消融方案提供依据^[15]。肝癌是一种侵袭性较强的肿瘤,对于一些邻近大血管的肿瘤容易侵袭血管,继而发生转移,形成癌栓^[16],在本研究中已形成癌栓的病例中,患者生存期较短,中位生存期仅为8个月,因此,对于肿瘤已经侵犯血管或者已形成血管癌栓的患者,最好在RFA前率先进行肝动脉栓塞化疗;另一方面,当肝癌病灶靠近大血管时,血流较快,可带走其中一部分热量,从而降低RFA效果。

因此,采取标准规范化的RFA治疗肝癌是一种疗效满意的局部微创治疗手段,已广泛应用于临床,具有安全性好、创伤小、疗效显著、定位准确、可重复

治疗的优点;RFA治疗肝癌的疗效确切,能改善不能耐受手术患者的生活质量,延长生存期;同时,肝功能Child-Pugh分级B级、肿瘤数目多、血管癌栓形成是影响肝癌患者术后生存的独立高危因素,临床对此类高危患者应严格综合患者实际情况制定合理治疗方案。

【参考文献】

- [1] 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌诊断与治疗路线图(修订版)[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(6): 505-506.
Society of Hepatic Surgery Group, Chinese Surgery Society of Chinese Medical Association. Roadmap for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (Revised Edition)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2012, 50(6): 505-506.
- [2] RITZ J P, LEHMANN K S, REISSFELDER C, et al. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept[J]. Int J Colorectal Dis, 2006, 21(1): 25-32.
- [3] LIVRAGHI T. Single HCC smaller than 2 cm: surgery or ablation: interventional oncologist's perspective[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4): 425-429.
- [4] 叶永红, 蔡艳, 许莹子. 实时超声引导经皮穿刺消融治疗肝癌的临床研究[J]. 现代医院, 2016, 6(1): 57-58.
YE Y H, CAI Y, XU X Z. Clinical study of percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic carcinoma[J]. Modern Hospital, 2016, 6(1): 57-58.
- [5] KUDO M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010[J]. Oncology, 2010, 78(Suppl 1): 113-124.
- [6] LENEIONI R, CIONI D, DELLA P C, et al. Hepatocellular carcinoma: new options for image-guided ablation[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4): 399.
- [7] 卢冠铭, 龚艺贞, 黎乐群, 等. 经皮射频消融与无水乙醇注射治疗合并肝硬化的小肝癌疗效比较的Meta分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(14): 1805.
LU G M, GONG Y Z, LI L Q, et al. Comparison between RFA with PEI in the treatment of small HCC in cirrhosis: a meta-analysis[J]. Chongqing Medicine, 2010, 39(14): 1805.

- [8] 孔轶, 李科. 原发性肝癌射频治疗后的预后影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(6): 495-498.
- KONG Y, LI K. Prognostic factors of primary hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2012, 19(6): 495-498.
- [9] 吴杰, 陈敏华, 严昆, 等. 射频消融治疗中晚期肝细胞癌患者疗效及影响因素分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(11): 735-738.
- WU J, CHEN M H, YAN K, et al. Effect and prognostic analysis of radiofrequency ablation in treating advanced hepatocellular carcinoma [J]. National Medical Journal of China, 2012, 92(11): 735-738.
- [10] SCHULZ P O, FERREIRA F G, VIEIRA A, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and liver cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(3): 913-918.
- [11] KIM Y, EJAZ A, TAYAL A, et al. Temporal trends in population-based death rates associated with chronic liver disease and liver cancer in the united states over the last 30 years[J]. Cancer, 2015, 120(19): 3058-3065.
- [12] YIP C W, CHEUNG P F, LEUNG I C, et al. Granulin-epothelin precursor interacts with heparin sulfate on live cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(11): 2485-2494.
- [13] KEI S K, RHIM H, CHOI D, et al. Local tumor progression after radiofrequency ablation of liver tumors: analysis of morphologic pattern and site of recurrence[J]. AIR Am J Roentgenol, 2008, 190(6): 1544.
- [14] LIVRAGHI T, GOLDBERG S N, LAZZARONI S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions[J]. Radiology, 2000, 214(3): 761-768.
- [15] 严昆, 陈敏华, 杨薇, 等. 超声造影评价肝恶性肿瘤射频治疗疗效[J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(9): 655-658.
- YAN K, CHEN M H, YANG W, et al. Role of contrast enhanced ultrasonography in evaluating therapeutic response of hepatic malignancies after radiofrequency ablation [J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2005, 14(9): 655-658.
- [16] REVILL K, WANG T, LACHENMAYER A, et al. Genome-wide methylation analysis and epigenetic unmasking identify tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2013, 145(6): 1424-1435.

(编辑:薛泽玲)