

原发性肝癌非手术治疗的研究进展

刘蒙, 董卫国

■背景资料

原发性肝癌是严重危害人类生命健康的疾病之一, 也是我国常见恶性肿瘤之一。近20年来, 原发性肝癌的病死亡率有上升趋势。其发病与病毒性肝炎、肝硬化、黄曲霉素等密切相关。近年来原发性肝癌在非手术治疗方面取得了突破进展。

刘蒙, 董卫国, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市430062

作者贡献分布: 此文写作由刘蒙完成; 董卫国审阅。

通讯作者: 董卫国, 430062, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院消化内科. dongwg66@yahoo.com.cn
电话: 027-88081919

收稿日期: 2009-02-25 修回日期: 2009-03-12

接受日期: 2009-03-16 在线出版日期: 2009-04-28

Progress in non-surgical treatment of primary hepatic carcinoma

Meng Liu, Wei-Guo Dong

Meng Liu, Wei-Guo Dong, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 43062, Hubei Province, China

Correspondence to: Wei-Guo Dong, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Street, Wuhan 43062, Hubei Province, China. dongwg66@yahoo.com.cn

Received: 2009-02-25 Revised: 2009-03-12

Accepted: 2009-03-16 Published online: 2009-04-28

Abstract

At present, surgery-based comprehensive therapy plays a dominant role in the treatment of primary hepatic carcinoma. But the majority of patients had lost their opportunities of surgical treatment when diagnosis was confirmed. Moreover, only 15% patients may benefit from surgical excision. Therefore, non-surgical approaches still hold an important position in primary hepatic carcinoma treatment. The purpose of this article is to review the progress in non-surgical treatments of primary hepatic carcinoma such as micro-invasive therapy, radiotherapy, chemotherapy and biotherapy.

Key Words: primary hepatic carcinoma; Interventional therapy; Biotherapy

Liu M, Dong WG. Progress in non-surgical treatment of primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(12): 1224-1228

摘要

原发性肝癌的治疗目前仍采用手术为主的综

合模式。但是, 由于原发性肝癌起病隐匿, 多数患者在临床诊断时已失去了手术治疗的机会, 且手术切除只能让15%的患者受益。因此, 非手术途径在原发性肝癌的治疗中占据重要地位。近年来, 原发性肝癌的非手术治疗在微创治疗、放疗、化疗、生物治疗方面取得突破。本文就原发性肝癌的非手术治疗的主要进展作一综述。

关键词: 原发性肝癌; 介入治疗; 生物治疗

刘蒙, 董卫国. 原发性肝癌非手术治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(12): 1224-1228

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1224.asp>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是严重危害人类生命健康的重大疾病之一, 每年全球新患PHC人数为62.6万人, 因PHC死亡者高达59.8万人, 位居全球恶性肿瘤发病率第6位, 死亡原因第3位^[1]。而新发PHC病例中50%发生于中国, 我国的PHC诊治形势十分严峻^[2]。手术切除及肝移植被认为是PHC可能的治愈方法, 但只有约15%的患者能够受益^[3]。本文就近年来国内外PHC非手术治疗的主要进展作简要叙述。

1 微创治疗

1.1 经动脉栓塞或经动脉化学性栓塞 自1976年Goldstain *et al*^[4]首先报道了经导管肝动脉栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗肝脏恶性肿瘤后, TACE在全世界范围内开展起来, 并得到了进一步发展。目前, TACE是肿瘤局限在患者肝内且不能切除的首选标准方案, 主要适应证: PHC不能根治性切除且肝功能尚好, 无门脉主干完全栓塞; 肿瘤体积不大于全肝70%; 巨大PHC术前应用使肿瘤缩小以期二期切除者; 姑息性控制肿瘤所致疼痛、出血及动静脉瘘; PHC切除后的预防性治疗等^[5]。

1.1.1 TACE对大PHC的治疗: 不能手术切除大PHC而肝功尚好者, 如正确操作及严格掌握指征,

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

大多数患者症状缓解,肿瘤稳定或缩小^[6-7]. TACE治疗后的生存率各报道明显不同. Varela *et al*^[8]报道采用TACE治疗的患者,其1、2年的生存率分别是92.5%、88.9%. Takayasu *et al*^[9]报8510例患者经TACE治疗后,1、3、5、7年生存率为82%、47%、26%、16%,平均为34 mo. 国内的文献中, TACE联合碘剂肝动脉灌注可使PHC晚期患者1年生存率达61.13%^[10-12]. 文献所报道生存率的不同可能与多种因素相关,如不能手术治疗判断标准的不同、患者全身状况及肝功的差异等. 对可切除的大PHC术前或术后是否行TACE的观点已趋于一致,大多数学者认为弊大于利而持否定态度.

1.1.2 TACE对小PHC的治疗:手术根治性切除是小PHC治疗的首选疗法,但我国87%的原发性PHC都伴有不同程度的肝硬化,麻醉和手术的创伤会加速肝硬化的发展,缩短生存期,降低生存质量,且PHC的复发率和转移率均很高. 但是,通过栓塞和化疗双重杀灭癌细胞,效果不佳. 现主要应用在以下三个方面:小PHC术后预防性TACE^[12]、与经皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)和射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等微创治疗联合运用^[13]及有肝移植适应证的小PHC患者,术前可行TACE,抑制癌细胞的生长延缓患者等待供肝时间^[14]. 但也有文献肯定TACE对小PHC治疗效果^[15].

1.1.3 TACE对合并门静脉和胆管癌栓的治疗:PHC患者常合并门静脉癌栓,发生率为62.2%-90.2%^[16],大多数学者认为PHC伴门静脉癌栓已不是TACE的禁忌证. 在一般情况下,门静脉三级以下的癌栓并不影响TACE的疗效. 1年生存率可达25%-73%^[17-18]. PHC合并胆管癌栓较少见,但近年来患病率有所提高. 行TACE者平均生存期较胆道引流术者明显增加.

1.2 PEI PEI的机制是利用无水乙醇对肿瘤组织的迅速脱水固定作用,使肿瘤内血管收缩,血管壁变性及内皮细胞破坏,局部血栓形成,导致组织坏死同时可使肿瘤细胞破坏,并引起中性粒细胞、淋巴细胞浸润和成纤维细胞增生,而发生纤维化,达到最大程度灭活癌细胞的治疗目的. PEI主要适于肿瘤直径<5 cm、特别是<3 cm、数目≤3个、肝功能处于Child A、B级及术后复发的PHC. PEI治疗1、3、5年生存率为89%、54%、43%^[19]. 由于乙醇弥散能力局限且分布不均,易被瘤组织内的纤维间隔阻挡,故需反复多次治疗.

Lin *et al*提出注射无水乙醇需超过肿瘤结节直径1-2 cm,且2-3 d间隔注射的概念,并总结除每次注射量的回归方程,明显提高疗效^[20]. Daniele *et al*^[21]回顾性分析比较了PEI和手术切除治疗PHC 1、3年生存率分别为91%、82%和65%、63%,小PHC行PEI和手术切除的生存率相近.

近年来,PEI技术也进行了许多改进,其中包括PEI专用针具、采用冷冻或TACE联合治疗方案、加热后注射提高酒精杀瘤能力及扩散力等. PEI常见的并发症有腹痛,主要是酒精沿针道外溢刺激腹膜所致,部分患者可出现颈面部灼热感及酒醉现象. 同时,往往需要多次注射,大量酒精逸入肝实质可造成累积性肝硬化.

1.3 经皮微波凝固 经皮微波凝固(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)是在B超引导下将穿刺针经皮插入PHC组织内,然后将微波电极通过穿刺针植入癌灶内,在一定的外加磁场作用下,微波能转变热能. 因为肿瘤内部及周边血流较丰富,容易引起明显的“热沉降效应”,将热量带走而不能产生损伤,因此疗效较为理想. PMCT具有热效率高、凝固坏死面积稳定、疗效好等特点,对治疗3 cm以上的较大PHC更为适宜^[22].

PMCT并发症较少,主要有皮肤灼伤、包膜少量出血、剧烈疼痛等,且对直径>5 cm患者,治疗后存活的癌细胞可能出现耐热,受刺激后处于增生活跃状态,易导致肿瘤的转移与复发.

1.4 RFA RFA是一种有效安全的高温物理方法, RFA借助射频治疗仪发出的交流电磁波,使肿瘤细胞发生热凝固性坏死和变性. 适用于不能手术的PHC,理想的消融对象是单发病灶小于5 cm或3-4个多发小于3 cm的PHC结节,较大的癌灶毁损不彻底的机会较多. 吴孟超总结的100例PHC患者,进行RFA治疗. 其中小PHC甲胎蛋白转阴由75.0%明显下降为21.4%; B超复查提示肿瘤缩小, MRI或CT提示直径<5cm的肿瘤坏死率达85.9%. Lu *et al*^[23]研究患者52例,共87个PHC结节,经RFA后影像学检查发现其中有74个肿瘤组织完全凝固.

RFA的主要不良反应有肝区局部疼痛、发热、短暂性转氨酶升高,极个别患者出现气胸、胆瘘等. 但利弊权衡而言, RFA无论是生存率、复发率还是操作简便程度、并发症等都是最值得推广的非手术治疗方法^[22].

1.5 氩氦刀冷冻 氩氦刀冷冻是一种只在刀尖冷冻,刀柄保持常温,唯一可用氦气解冻的微创靶

■研发前沿

临床上对于原发性肝癌的治疗多以手术为主,但近几年来随着介入、基因、免疫等相关治疗的发展,非手术综合治疗逐渐占重要位置,成为临床热点.

■创新盘点

本文着重对原发性肝癌的非手术治疗进行阐述,综述了原发性肝癌在介入、放疗、化疗、基因治疗、免疫治疗等方面的最新进展,总结了研究成果.

■应用要点

本文总结了原发性肝癌在介入、放疗、化疗、基因治疗、免疫治疗等方面的最新进展,对于临床治疗有一定的指导意义。

向冷冻仪器。刀尖在几秒钟内温度降至 -140°C ,借助氦气又可使温度回升至 20°C – 45°C ,这种冷热逆转疗法对肿瘤摧毁更为彻底,并可调控肿瘤抗原、激活机体抗肿瘤免疫反应。氦氖刀冷冻治疗主要通过细胞损伤和血管损伤两个机制产生肿瘤组织坏死效应^[24]。细胞损伤在冻-融过程中即时产生,血管损伤是进一步的微循环衰竭,最终血液停滞引起延迟坏死。曹建民 *et al*^[25]选取2005-12/2007-08的68例PHC患者。其中肿瘤 $\leq 5\text{ cm}$ 的患者,术中已完全消融,术后无残留及复发;肿瘤介于 $5\text{--}10\text{ cm}$ 者,术前行TACE者术后肝动脉造影证实完全消融,个别患者周边有残留。

影响氦氖刀冷冻治疗靶组织损伤的因素诸多,包括靶组织损伤温度和冷冻速率、复温速率、重复冻-融次数等。超低温冷冻治疗PHC不仅能有效地杀灭冷冻区内所有的肿瘤细胞,还最大限度地保存了正常肝组织。据国外长期随访资料结果显示冷冻手术后生存率与肝切除生存率相当,但降低了综合死亡率,提高了生存质量^[26]。

1.6 高功率聚焦超声 高强度聚焦超声(*high intensity focused ultrasound*, *HIFU*)是近年来发展起来的一种用局部高温治疗肿瘤的新技术,其作用机制是利用超声波的可视性、软组织穿透性和聚焦等物理特点,将体外低能量超声聚焦在体内肿瘤病灶处,通过焦点区高能量超声产生瞬态高温的热效应、空化效应和机械效应杀死肿瘤细胞,从而达治疗目的^[27]。国内学者已充分肯定HIFU的疗效,认为HIFU在一定程度上减轻患者症状,改善患者的生存质量,延长了患者生存时间^[28-29]。但是,由于肋骨的遮挡,限制了在某些部位的使用。

上述各种方法均存在不足,应尽可能的综合治疗,包括:TACE联合放、化疗,TACE联合消融,TACE联合基因治疗等手段。

2 化疗及放疗

化疗及放疗作为一种较早的PHC治疗方法,现临床上常联合其他方法使用。与早期的化疗及放疗相比,现临床进展如下:临床上PHC常用的化疗药有:铂类药物顺铂、氟尿嘧啶及其衍生物,蒽环类药物阿霉素、表阿霉素和吡喃阿霉素、羟基喜树碱、卡铂、丝裂霉素。近年来用于临床的新药如拓普替康、紫杉醇、草酸铂和吉西他滨等。目前认为化疗总体上处于探索阶段,需要寻找更有效的药物,更合理的联合治疗方案和用药途径,更好的护肝和抑制肿

瘤的多重耐药^[30]。

继1965年首次报道PHC的放射治疗效果后,放疗在PHC中的作用受到重视。放疗在经历了局部放疗、全肝放疗和全肝移动照射等探索后,随着放射物理学和生物学的发展,三维适形放射治疗(*3-dimensional conformal radiotherapy*, *3DCRT*)已成为PHC根治性或姑息性的重要疗法^[31]。传统的放疗多采用Co、X线等作为外放射源,因其操作简易无创,并且不受解剖位置和肿瘤是否局限的限制而较早应用于PHC的临床治疗,并有一定疗效。但随着放射剂量的增大,对正常肝脏组织的损害也随之增大,甚至出现放射性肝损、肝功能衰竭等并发症。故目前临床上多采用3DCRT。3DCRT是通过非共面高能射线束入射形状的调整,形成与靶区三维空间体积形状相符合的、剂量分布均匀的射线体积,而在这一体积外则为相对低剂量区,实现了精确治疗,减少了周围正常组织的受照剂量。目前多主张3DCRT加介入治疗或其他治疗手段联合应用,既可互补各自的不足,又可取得协同抗癌效应^[32]。国内外学者均已证实3DCRT联合运用的疗效明显增加^[33-34]。目前关于外放射治疗剂量上尚无统一标准,如何根据患者肝硬化程度、受照肝体积等情况估计最高耐受量,如何在可耐受的范围内给予最高剂量,提供最佳治疗方案,临床尚待进一步深入研究。

另外,内放射治疗由于其简单、安全、有效等特征逐渐成为一种新型治疗方法。内放射治疗是将放射性物质直接注入肝动脉或将放射性物质植入瘤体内,加强了放疗的靶向性和治疗效果。目前用于临床治疗PHC核素主要有 ^{133}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{32}P 等。

3 生物治疗

生物治疗是建立于现代免疫学和分子生物学基础上,使用生物大分子、基因以及其他天然或化学合成药物,通过调节机体自身内在免疫防御机制达到治疗和预防肿瘤目的的一种全新治疗方式。主要方法有免疫治疗、基因治疗、靶向治疗等。以上三种治疗方法具体机制尚待了解,现仍处于临床摸索阶段。

3.1 免疫治疗 免疫治疗包括主动免疫治疗和过继免疫治疗。Tungpradabkul *et al*^[35]利用来源于肿瘤相关单克隆抗体的单链抗体可变区基因片段(scFv)研究表明scFv有抗肿瘤的作用。Bertelli *et al*^[36]用淋巴免疫治疗31位PHC患者,结果患者

生存期明显延长.近年来免疫治疗的热点是PHC疫苗的研究,现主要有导入细胞因子、树突状细胞疫苗等方法、导入PHC相关基因,目前I-III期PHC疫苗临床试验正在全球进行中^[37].

3.2 基因治疗 基因治疗的基本含义是通过遗传或分子生物学技术在基因水平上治疗各种疾病.基因治疗的方式有两类,一类为基因矫正和置换,即将缺陷基因的异常序列进行校正,对缺陷基因行精确的原位修复;另一类为基因增补,不去除异常基因,而是通过外源基因的非定点整合,使其表达正常产物,从而补偿缺陷基因的功能.近年来PHC基因治疗研究的热点有:反义基因;自杀基因;抑癌基因中有内抑素基因;凋亡基因中有Caspase-3、TRAIL、Survivin;免疫增强基因中有干扰素、白介素、TNF等. Won *et al*^[38]通过单纯疱疹病毒将AFP反转剪接靶RNA构成酶导入PHC细胞,取代肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)高效表达AFP的RNA残基,结果明显延缓肿瘤细胞生长并降低了细胞中表达AFP的RNA水平.

3.3 靶向治疗 新近报道以口服长双歧杆菌为靶向载体,利用内抑素治疗PHC^[39].

临床实践表明综合治疗的设计至关重要.治疗原则为:(1)注意各种治疗疗效的互补或叠加,如TACE与免疫治疗的综合,一方面保证前两者的有效性,另一方面可弥补对机体免疫功能损害;(2)避免疗效的拮抗或副作用叠加,两种以上对肝功能、免疫功能、造血功能均有较严重损伤的治疗在短时间内反复施行,则必须高度警惕不良反应对脏器功能恢复的影响.

另外中医药的积极参与有助于提高PHC的临床疗效.特别是配合微创介入、放疗、化疗等方法,可改善患者临床症状、减轻不良反应、延长生存期等.

总之,当前PHC的治疗仍然存在的不少问题,未来对于PHC的治疗研究方向仍需强调早期预防、早期诊断、早期治疗.临床治疗上应针对病例个体化策略结合3DCRT、手术或微创介入疗法的综合治疗方案,且PHC的治疗研究仍需不断加强.

4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576
- 3 Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection

versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019-1021

- 4 Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C. Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology* 1976; 120: 539-545
- 5 Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, Nabil M, Abdelkader A. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol* 2008 Oct 1. [Epub ahead of print]
- 6 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469
- 7 Molinari M, Kachura JR, Dixon E, Rajan DK, Hayeems EB, Asch MR, Benjamin MS, Sherman M, Gallinger S, Burnett B, Feld R, Chen E, Greig PD, Grant DR, Knox JJ. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 684-692
- 8 Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474-481
- 9 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469
- 10 刘连新, 朱安龙, 姜洪池, 陈炜, 郭化鑫, 王秀琴, 刘芝华, 张亭栋, 姜洪池, 吴旻. 三氧化二砷对原发性肝癌的作用及其机理研究. *中华外科杂志* 2005; 43: 33-36
- 11 庄学龙, 吴秀浅, 吴文岳. 肝动脉化疗栓塞联合灌注三氧化二砷治疗原发性肝癌初步观察. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1106-1107
- 12 Addario L, Di Costanzo GG, Tritto G, Cavaglia E, Angrisani B, Ascione A. Fatal ischemic acute pancreatitis complicating trans-catheter arterial embolization of small hepatocellular carcinoma: do the risks outweigh the benefits? *J Hepatol* 2008; 49: 149-152
- 13 Petrowsky H, Busuttil RW. Resection or ablation of small hepatocellular carcinoma: what is the better treatment? *J Hepatol* 2008; 49: 502-504
- 14 Tournoux C, Paoletti X, Barbare JC. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 762-763
- 15 Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, Getrajdman GI, Jarnagin W, Dematteo R, Blumgart LH, Fong Y, Brown KT. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 862-869
- 16 Shirabe K, Shimada M, Tanaka S, Maeda T, Maehara Y. [Current therapeutic strategy of hepatocellular carcinoma with extensive portal thrombus] *Fukuoka Igaku Zasshi* 2002; 93: 197-203
- 17 Ishikura S, Ogino T, Furuse J, Satake M, Baba

■名词解释

靶向治疗:指通过基因阻断肿瘤的生长刺激因子,让肿瘤得不到足够的营养,限制他的发展,最终“饿死肿瘤”.并将人的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞,直接针对疾病的根源-异常的基因本身而发挥治疗作用,从而达到治疗疾病的目的.

■同行评价

本文重点突出,文笔流畅,能够较全面叙述当今的肝癌非手术治疗现状,有参考价值。

- 18 Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, Yamane M, Ohbayashi H, Kakinuma S, Miyasaka Y, Nagayama K, Enomoto N, Sato C. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 660-665
- 19 Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Liang HH, Li JQ, Zhang YQ, Lau WY. Risk factors of survival after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol* 2008; 17: 23-31
- 20 Lin LW, Lin XY, He YM, Gao SD, Xue ES, Lin XD, Yu LY. Experimental and clinical assessment of percutaneous hepatic quantified ethanol injection in treatment of hepatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3112-3117
- 21 Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, Aiello A, Vallone P, Fiore F, Gaeta GB, Perrone F, Pignata S, Gallo C. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 63-67
- 22 汤雨, 周晓东. 超声介入治疗原发性肝癌的研究进展. *第四军医大学学报* 2008; 29: 89-92
- 23 Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, Durazo F, Saab S, Han S, Finn R, Hiatt JR, Busuttil RW. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130-1137
- 24 Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW. Management of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 761-780
- 25 曹建民, 史东宏, 许建, 孔伟冻, 李成朗, 高大志, 卢光明. 肝癌的氩氦刀冷冻治疗近期疗效的探讨. *介入放射学杂志* 2008; 17: 258-261
- 26 Kerker S, Carlin AM, Sohn RL, Steffes C, Tyburski J, Littrup P, Weaver D. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery* 2004; 136: 770-779
- 27 Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 321-327
- 28 张卫星, 邓卫萍, 黄耀. 高强度聚焦超声治疗中晚期肝癌. *中国临床医学* 2007; 14: 491-492
- 29 危安, 刘冀宁, 吴金术, 周启昌. 超声评价高强度聚焦超声治疗肝癌疗效的应用价值. *临床超声医学杂志* 2007; 9: 282-284
- 30 简志祥. 原发性肝癌治疗的进展及展望. *实用医学杂志* 2007; 23: 773-775
- 31 孙爱民, 陈龙华. 三维适形放疗在原发性肝癌中的应用. *国外医学·肿瘤分册* 2005; 32: 788-790
- 32 石洁, 程树群. 放射治疗肝癌门静脉癌栓的现状 & 展望. *中国微创外科杂志* 2005; 5: 125-126
- 33 Zhao JD, Xu ZY, Zhu J, Qiu JJ, Hu WG, Cheng LF, Zhang XJ, Jiang GL. Application of active breathing control in 3-dimensional conformal radiation therapy for hepatocellular carcinoma: the feasibility and benefit. *Radiother Oncol* 2008; 87: 439-444
- 34 苏学峰, 戴建平. 肝动脉化疗栓塞加三维适形放疗治疗肝癌38例临床观察. *中国药物与临床* 2008; 8: 318-319
- 35 Tungpradabkul S, Sandee D, Puthong S, Laohathai K. Construction of scFv derived from a tumor-associated monoclonal antibody having tumoricidal activity on human hepatocellular carcinoma. *Mol Immunol* 2005; 42: 713-719
- 36 Bertelli R, Neri F, Tsivian M, Ruhrman N, Cavallari G, Beltempo P, Puviani L, DeVinci C, Pizza G, Nardo B. Endolymphatic immunotherapy in inoperable hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2008; 40: 1913-1915
- 37 Peng BG, Liang LJ, He Q, Kuang M, Lia JM, Lu MD, Huang JF. Tumor vaccine against recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 700-704
- 38 Won YS, Lee SW. Targeted retardation of hepatocarcinoma cells by specific replacement of alpha-fetoprotein RNA. *J Biotechnol* 2007; 129: 614-619
- 39 Fu GF, Li X, Hou YY, Fan YR, Liu WH, Xu GX. Bifidobacterium longum as an oral delivery system of endostatin for gene therapy on solid liver cancer. *Cancer Gene Ther* 2005; 12: 133-140

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2009-04-28)