

·综述 General review·

肝细胞癌 TACE 术后残留病灶的早期诊断现状与进展

李 臻, 张恒辉, 韩新巍, 王家祥

【摘要】 肝细胞癌(HCC,以下简称肝癌)是最常见的肝原发恶性肿瘤,多数患者确诊时已为肿瘤晚期或进展期,手术切除难度大,且存在切除不彻底、易复发等问题。术后 5 年内出现复发、转移的风险仍然较高。经肝动脉化疗栓塞术(TACE)以微创、明确的疗效已成为临床公认的非手术治疗中主流治疗方法。但 TACE 术后残留病灶已成为影响疗效的主要因素。如何早期诊断术后残留病灶以提高疗效、改善预后是临床面临的关键问题。

【关键词】 肝细胞癌; 残留病灶; 介入治疗; 早期诊断

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-11-1016-05

The early diagnosis of the residual lesions of HCC after transarterial chemoembolization treatment: present situation and research progress LI Zhen, ZHANG Heng-hui, HAN Xin-wei, WANG Jia-xiang.

Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: WANG Jia-xiang, E-mail: wjiaxiang@zzu.edu.cn

【Abstract】 Clinically, hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary hepatic malignant tumor. In most patients the disease is already in its advanced stage when the diagnosis of HCC is confirmed. Surgical resection of the lesion is difficult, and clinically the surgical treatment has some problems such as incomplete resection, easy to recur, etc. Besides, the risk of recurrence and metastasis is usually higher within 5 years after surgery. Being a minimally-invasive technique with definite clinical efficacy, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has become the clinically-recognized mainstream treatment among non-surgical therapies. However, the residual lesions after TACE have been the main factor that will affect the curative effect. In order to improve the curative effect and prognosis, how to make early diagnosis of the residual lesions is the key issue for clinical practice.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 1016-1020)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; residual lesion; interventional therapy; early diagnosis

肝细胞癌(肝癌)是最常见的肝原发恶性肿瘤,居世界肿瘤相关死因第 3 位,其发病率在全球仍持续上升^[1-2]。中国是世界肝癌高发区。全国第 3 次死因调查报告分析显示,中国肝癌患者死亡居恶性肿瘤死亡分类构成比第 2 位,占全部恶性肿瘤死亡总数的 19.33%^[3]。外科切除、肝移植术和局部消融是肝癌可能治愈的方法。但因患者早期症状不典型,确诊时多已为肿瘤晚期或进展期,手术切除难度

大,存在切除不彻底、易复发等问题。术后 5 年内出现复发、转移的风险仍然高达 70%^[4-5]。再次手术困难及风险较大,预后差。因此对于晚期或进展期肝癌患者,主张以非手术治疗为主。经肝动脉化疗栓塞术(TACE)以微创、明确的疗效已成为临床非手术治疗首选的治疗方法。但 TACE 术后的残留病灶及复发已成为影响疗效的主要因素。如何早期诊断术后残留病灶及复发以提高疗效、改善预后是临床面临的严峻问题^[6]。现就残留病灶的早期诊断现状与进展作一综述。

残留病灶及复发转移是肝癌患者的主要死因,即使早期癌灶也可有高转移潜能,复发率高与肿瘤大小、类型、生物学特性、肿瘤营养血管的侧支循环及栓塞技术、栓塞方式和栓塞程度等有关^[7]。因影像

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.11.021

基金项目: 河南省卫生科技攻关重点项目(201402011)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院放射介入科(李 臻、韩新巍)、外科(王家祥);北京大学人民医院肝病研究所(张恒辉)

通信作者: 王家祥 E-mail: wjiaxiang@zzu.edu.cn

学尚未发现的微卫星灶及微血管侵犯的存在,大部分肝癌很难达到所谓的“根治性切除”。原发灶被切除后,残留病灶中癌细胞可能获得转移潜能,形成复发、转移灶或转移至新的组织器官^[5]。TACE 造成残留病灶缺氧加重,细胞侵袭转移潜能增强,同时结构异常的新生血管更有利于残留病灶细胞侵犯血管及种植。缺氧、热休克蛋白和炎性细胞等因素亦促进术后残留病灶进展^[8]。目前针对残留病灶的判断及随访主要依靠血清学检测(如 AFP)和影像学检查(如超声、CT、MRI、核素显像、DSA 等),其中以影像学检查为主。各种检查方法利弊共存,应综合发挥其优势。

1 影像学检查

1.1 超声诊断

超声作为肝癌的筛查手段虽广泛应用于临床,但对于直径小、位置深或者低流速、乏血供病灶的诊断精确性较差。超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)量化分析技术的问世和以 Sonazoid 为代表的声学对比剂的改进使得这一诊断现状有所改善,即使对于未完全阻断的血流、治疗不彻底的病灶,该技术也能通过分析单位时间内残留灶血供总量(曲线下面积)的方式,间接评价治疗效果。但仍存在检查依赖性大、误诊等问题。目前,CEUS 主要用于肝癌的早期诊断,可与动态增强 CT 相媲美,但监测灵敏度受肿瘤位置的影响^[9-11]。

1.2 CT

CT 作为传统的、重要的肝癌检查和随访工具,临床应用广泛。动态增强 CT 扫描是主要检查方法,具有检查时间短、分辨率高,图像清晰稳定等特点。但仍存在诸多不足:①肝硬化引起的肝血流动力学变化、扫描层厚较大导致部分容积效应及肝内医源性高密度改变,容易引起误诊和漏诊;②对乏血供肿瘤显示差;③治疗后局部炎症、水肿、坏死和纤维增生等炎性反应常干扰增强 CT 的诊断。

为提高诊断率,CT 灌注成像问世,它通过静脉团注对比剂,对选定层面进行同层动态扫描。获取层内每一像素的时间密度曲线,进一步利用数学模型计算出各种灌注参数(肝动脉灌注量、门静脉灌注量、平均通过时间和肝动脉灌注指数等),评价组织血流灌注状态,间接反映肿瘤血管生成情况,判断疗效;并能很好鉴别 TACE 术后肿瘤坏死情况,对肿瘤血流动力学变化进行定量分析,检测灵敏度达 73%~87%,特异度达 75%~80%^[12-13]。但因受癌灶和

非瘤区肝组织所取兴趣区大小、图像噪声等影响,易遗漏边缘甚至部分远离肝门的病灶^[14]。此外,全肝 CT 灌注成像虽能对癌灶提供较高的时间、空间分辨力影像,但扫描时患者接受的射线量为常规三期扫描的 3~6 倍。故不推荐常规应用全肝 CT 灌注成像检测残留病灶。

CT 肝动脉造影(CT hepatic arteriography, CTHA)和经动脉门静脉 CT 成像(CT during arterial portography, CTAP)是经典的 CT 与血管造影相结合的影像学检查方法。高速螺旋扫描技术的临床应用消除了伪影的影响,使 CTHA 的技术实施简便可靠,临床研究再度增多^[15]。其肿瘤检测的主要病理学基础是正常肝实质与肿瘤之间血流动力学的差异,研究的关键是肝脏靶病灶血流动力学变化:CTAP 与门脉血供有关,而 CTHA 则反映动脉血供情况。CTHA-CTAP 对于各种病变表现不同的血流动力学影像改变正是诊断病变的依据所在^[16]。

CTHA 检测肝肿瘤具有高灵敏度,但因非肿瘤性灌注发生率高,单独应用受限。CTAP 检出肝小肿瘤的价值已得到临床肯定,对小肝癌(≤ 1 cm)的检出率达 97%,其中对直径大于 1 cm 的肝癌检出率达 100%;尤其对周边残余病灶的诊断具有重要意义,是目前检测肝微小病灶最灵敏的方法之一(灵敏度达 80%~95%),并成为术前评价可切除性及术式选择的重要依据^[17-18]。但假阳性率较高。鉴于此,Chazmar 等^[20]于 1993 年首先提出 CTHA 与 CTAP 联合应用优势互补以提高诊断准确率。Kanematsu 等^[21]进一步证实了 Chazmar 的发现,强调联合应用在诊断肝肿瘤中的重要性。但影像学发现的灌注异常区并不一定是肿瘤,也可能是非肿瘤性灌注异常,又称为假阳性病变。发生原因包括肝纤维化、局灶性脂肪浸润、变性结节、肝静脉未强化、解剖变异、门静脉栓塞等。因此了解非肿瘤灌注异常的原因在诊断中尤为重要。

1.3 MRI

MRI 组织分辨率高,信号强度受碘油影响较小,多序列扫描可间接反映 TACE 术后病灶不同的病理变化,对 TACE 术后残留病灶的诊断价值优于 CT。一般认为 T2WI 等、低信号代表凝固性坏死,高信号提示肿瘤残存、凝固性坏死伴出血以及液化性坏死^[22]。残留病灶或复发灶在增强动脉期明显强化,动态增强 MRI 能鉴别无血供的坏死、出血区和有血供的残留病灶区。值得注意的是,在增强门脉期和延迟期,残留病灶、纤维包膜和肿瘤内纤维间

隔均可强化, MRI 难以区分包膜下、纤维分隔包裹中的少量癌灶和纤维组织增生以及炎性反应。增强前 T1WI 即为高信号的病灶亦不适宜用增强 MRI 评价 TACE 术后疗效, 存在一定假阴性及假阳性率^[12,23]。

随着肝癌 MRI 诊断研究进展, MR 弥散加权成像(DWI)、MR 波谱分析(MRS)等技术逐步应用于临床。DWI 是目前唯一能检测活组织内水分子扩散运动的影像技术, 通过表观弥散系数(ADC)可反映活组织微观结构, 既能进行组织功能和形态的双重成像, 又具有 ADC 量化值, 对复发灶的显示率为 100%, 高于 T1WI(90.91%)、T2WI(95.45%)、动态增强(81.82%), 为 TACE 术后 MRI 随访不可缺少的序列^[13]。Kamel 等^[24]研究认为, 动态增强 MRI 结合 DWI 有利于残留病灶的早期检出。但影响 ADC 值的因素较多, 且癌灶与坏死区部分 ADC 信号有一定重叠, 干扰诊断。MRS 可用以检测肝内代谢物, 如胆碱、脂质等。研究表明胆碱含量与肿瘤恶性程度呈正相关, 据此判断肿瘤细胞的活性。同时认为其治疗前后的变化可反映肿瘤内部代谢过程和细胞活性的改变, 可以评价疗效^[25]。但在不同肿瘤类型和不同治疗方法中, 各化合物的变化情况不定, 其评价或预测疗效的标准也并不统一。

磁共振灌注成像是另一种为提高肝脏疾病诊断率的新方法。目前最常用的方法为动态对比增强磁敏感加权灌注 MRI。相对 CT 而言, 具有无辐射的特点。血氧水平依赖(BOLD)MRI 是无需对比剂的灌注成像, 成像基础是因血红蛋白的氧化或去氧化状态的磁化特征不同, 周围水分子的 T2 值不同, 故 T2WI 信号不同。利用 BOLD 监测肝癌 TACE 治疗前后的脱氧血红蛋白水平目前尚处于实验阶段。此外, 磁共振增强剂(Gd-EOB-DTPA)的改进具有特殊的临床意义, 与多排 CT、动态 MRI、超顺磁性铁氧化物 MRI 比较, Gd-EOB-DTPA-MRI 可以更可靠地鉴别肝脏结节性质, 有望推广应用^[26]。

1.4 PET-CT

PET-CT 是集分子功能、解剖成像于一体的成像方法, 能反映组织代谢情况, ¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)作为示踪剂被癌细胞摄取后在己糖激酶的作用下不再进一步参与代谢, 而是滞留在癌细胞内而表现为异常放射性浓聚。¹⁸F-FDG 的浓聚程度与细胞内的葡萄糖代谢水平呈正相关, 可反映癌细胞的代谢情况: 肿瘤坏死区因无瘤细胞存活, 表现为放射性缺损, 而残留病灶或复发灶内仍有放射性浓聚。高分化肝癌细胞内葡萄糖-6-磷酸酶浓度较高,

甚至接近正常肝组织, 可致癌组织内 ¹⁸F-FDG 的含量相对较低, 在显像上表现为与肝脏本底接近, 无法鉴别是否存在残留癌细胞, 导致假阴性结果。故高分化肝细胞癌不宜用 ¹⁸F-FDG PET 显像来判断残留病灶情况。PET 亦存在假阳性, 主要是因炎性细胞代谢旺盛或增殖性病变使 FDG 摄取增高, 出现异常放射性浓聚, 因此诊断有必要结合其他客观检查, 也可行延迟显像加以鉴别^[27-28]。若肝内残留病灶或复发灶太小, 超出 PET-CT 分辨力, 则会出现漏诊^[29]。多数研究结果显示, ¹⁸F-FDG PET 对残留病灶及复发灶检出率明显高于对原发肝癌的检出率, 对 TACE 术后 CT 表现不典型的癌灶, 诊断灵敏度达 89.47%^[30-31]。在诊断残留病灶复发方面优于 CT 及其他常规影像学方法^[32], 但对局部结构的分辨力和解剖定位远不如 CT、MRI。因此只有将多种影像学检查方法相结合, 才能够为临床提供更准确的诊断依据^[33]。

1.5 DSA

肝动脉造影是目前诊断肝癌最灵敏、准确的方法, 可通过观察肿瘤血管及肿瘤染色准确评价肝内残留病灶的性质, 而且可以同时进行血管内栓塞治疗。通常认为 DSA 是评价 TACE 疗效最有价值的检测手段, 但 DSA 属有创性检查, 术后监测单纯依靠反复 DSA 检查并不现实^[34]。

2 实验室及其他检查方法

甲胎蛋白(AFP)是临床诊断肝癌的重要实验室指标, 动态监测 AFP 也是判断肿瘤残余复发或转移的较为灵敏的参数, 但阳性率仅为 50%~70%; 其并不能完全反映是否有肿瘤残存或复发, 亦不能指导治疗。研究表明, AFP-L3 作为肝癌患者血清中最主要的 AFP 异质体, 可明显提高诊断特异性(95%), 但其对于直径较小的癌灶以及当总 AFP 水平较低时的检测灵敏度尚显不足。高尔基蛋白-73(GP-73)是目前研究较多的肝癌诊断标志物, 其检测灵敏度明显高于 AFP; 但有关 GP-73 的生物学特性和作用研究尚处于研究阶段, 且该检测方法耗时, 难以精确定量, 故临床应用受限^[35-36]。其他肝癌标志物如: α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、 α -抗胰蛋白酶(AAT)、异常凝血酶原(DCP)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(GPC)-3、M2 型丙酮酸激酶(M2PYK)及碱性磷酸酶同工酶 I、血管内皮生长因子等, 在肝癌诊断灵敏度、特异度方面也有了提高。多种标志物联合检测具有互补性, 提高了 AFP 阴性肝癌的诊断。如 AFP、AAT 及

ALP-I 联合检测阳性率可达 98.0%, 以 AFU 及 γ -GT II 及 AAT 联合诊断肝癌的阳性率 91.7%。Miura 等^[37]报道人端粒酶反转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)mRNA 在早期诊断肝癌及复发方面优于传统肿瘤标记物, 但尚未应用于临床。

肝癌的发生、发展并非生物学通路中单一因子决定的, 而是多基因、蛋白和微小 RNA 相互作用的结果, 单一的高特异度和高灵敏度生物标志物不可能检测所有肝癌患者。与单一标志物相比, 基因表达谱显示有更多的与肝癌相关的基因群, 对早期检测肝癌更有优势, 具备良好的研究前景。直接以细胞作为靶标筛选获得疾病分子图谱的新方法已经建立, 以活肝癌细胞为靶分子, 筛选并验证能和肝癌细胞特异性结合的核酸适配体, 为肝癌早期诊断提供了另一思路^[35]。

3 分子影像学有望实现 TACE 术后残留病灶的早期诊断

分子影像学以影像学方法显示组织、细胞和亚细胞水平的特定分子, 通过影像进行定性、定量研究其生物学行为, 有助于肿瘤早期检测及治疗。迄今用于分子影像学的成像方式主要有放射性核素、MRI、光学成像等, 其中 MRI 以其无创、无辐射、高空间和软组织分辨力、直观三维成像等特点已成为分子影像学重要分支, 但其缺点是敏感度、特异度差。在分子影像实施过程中, 较为关键的环节在于成像靶点的选择和高效特异性分子探针的合成。

以活细胞纳米检测技术为代表的分子生物学方法为解决这一难题带来了希望。纳米材料具有独特的声、光、电、热、磁和力学性能。基于纳米粒子的早期肿瘤标志物检测、活体动态多模式影像诊断以及纳米缓释药物、纳米药物支架等技术已成为研究热点, 可行性已得到初步实验证实。基于纳米技术的肝癌诊治方法, 为肝癌的预警与个性化治疗带来了曙光, 有望成为攻克肝癌早期诊断的有效手段^[38-39]。

总之, 各种影像学方法利弊不同。MRI、PET-CT、DSA 均能较好地早期诊断 TACE 后残留病灶及复发灶; 联合应用能进一步提高诊断率。虽然 PET-CT 对 TACE 后残留病灶的显示具有高灵敏度, 但受肿瘤分化程度影响较大, 存在诊断误差。随着各种微创介入治疗技术应用的多元化, 其整体疗效得到提高的同时使术后肝癌组织成分变得更加复杂, 且患者多合并肝硬化、脂肪肝等, 使残留病灶及复发

灶, 特别是微小病灶以及乏血供、低分化病灶的早期诊断更加困难^[36]。纵观现有的检查方法, 基本停留在形态学诊断水平, 难以发现亚临床病灶。分子影像学有望为解决这一问题带来曙光, 有待于进一步研究和临床转化。

[参考文献]

- [1] Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools[J]. *Biologics*, 2012, 6: 207-219.
- [2] Czaja AJ. Current management strategies for hepatocellular carcinoma[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2013, 59: 143-159.
- [3] 赵平, 孔灵芝. 中国肿瘤死亡报告——全国第三次死因回顾抽样调查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 37.
- [4] Luk JM, Liu AM. Proteomics of hepatocellular carcinoma in Chinese patients[J]. *OMICS*, 2011, 15: 261-266.
- [5] 张宁, 王鲁, 汤钊猷. 肝癌行射频消融术后残留侵袭转移潜能及机体免疫功能变化的相关研究[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42: 152-154.
- [6] Yang Z, Miao R, Li G, et al. Identification of recurrence related microRNAs in hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 1105-1118.
- [7] 邵泽锋, 何仕诚, 邓钢, 等. 肝动脉化疗栓塞联合介入治疗经导管肝动脉化疗栓塞术后残留及复发肝癌的疗效观察[J]. *中华临床医师杂志·电子版*, 2012, 6: 202-203.
- [8] Kroeze SG, Van Melick HH, Nijkamp MW, et al. Incomplete thermal ablation stimulates proliferation of residual renal carcinoma cells in a translational murine model[J]. *BJU Int*, 2012, 110: E281-E286.
- [9] 韩峰, 邹如海, 裴小青, 等. 超声造影定量分析鉴别富血供转移性肝癌与肝细胞肝癌[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27: 2079-2082.
- [10] 王坤坤, 张峰, 郑雅茹, 等. 超声造影量化分析在原发性肝细胞癌介入治疗后残存血供评价中的应用研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2012, 46: 379-381.
- [11] Mandai M, Koda M, Matono T, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT[J]. *Br J Radiol*, 2011, 84: 499-507.
- [12] 冯峰, 施裕新, 夏淦林. TACE 术后残留肝癌的影像学研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2009, 32: 250-254.
- [13] 黄渊全, 贾中芝, 冯耀良, 等. CT 灌注成像在肝癌 TACE 术后疗效评价中的应用价值[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 437-441.
- [14] 彭辽河, 胡晓燕, 李杰, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在肝细胞癌 TACE 术后残留或复发病灶检出中的应用价值[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 636-640.
- [15] Ichikawa T, Kumazaki T. Clinical usefulness of computed tomography arteriography and computed tomography during arterial portography for the diagnosis of early and early advanced

- hepatocellular carcinoma[J]. J Nippon Med Sch, 2000, 67: 105-109.
- [16] 魏 玮, 郑 敏, 市川太郎, 等. CTAP、CTA 联合应用诊断肝小肿瘤的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2001, 9: 342-344.
- [17] Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions[J]. Semin Liver Dis, 1999, 19: 297-309.
- [18] Soyer P, Bluemke DA, Fishman EK. CT during arterial portography for the preoperative evaluation of hepatic tumors: how, when, and why? [J]. AJR Am J Roentgenol, 1994, 163: 1325-1331.
- [19] Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, et al. Radiologic detectability of minute portal venous invasion in hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190: 81-87.
- [20] Chezmar JL, Bernardino ME, Kaufman SH, et al. Combined CT arterial portography and CT hepatic angiography for evaluation of the hepatic resection candidate. Work in progress[J]. Radiology, 1993, 189: 407-410.
- [21] Kanematsu M, Hoshi H, Imaeda T, et al. Detection and characterization of hepatic tumors: value of combined helical CT hepatic arteriography and CT during arterial portography[J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 168: 1193-1198.
- [22] Yan FH, Zhou KR, Cheng JM, et al. Role and limitation of FMPSR dynamic contrast scanning in the follow-up of patients with hepatocellular carcinoma treated by TACE[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 658-662.
- [23] 朱光宇, 滕皋军, 郭金和, 等. 正电子发射计算机断层成像 CT 在监测甲胎蛋白阳性肝癌介入治疗后残留病灶和肝外转移病灶中的作用[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 726-730.
- [24] Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181: 708-710.
- [25] Mahon MM, Williams AD, Soutter WP, et al. ¹H magnetic resonance spectroscopy of invasive cervical cancer: an in vivo study with ex vivo corroboration[J]. NMR Biomed, 2004, 17: 1-9.
- [26] Kudo M. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: recent progress[J]. Oncology, 2011, 81: 73-85.
- [27] Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, et al. Dual time point ¹⁸F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules[J]. J Nucl Med, 2002, 43: 871-875.
- [28] Ahn SG, Kim SH, Jeon TJ, et al. The role of preoperative ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting early recurrence after curative resection of hepatocellular carcinomas[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15: 2044-2052.
- [29] 陈志丰, 梁 宏, 张祥松, 等. 肝癌治疗后甲胎蛋白增高患者的 ¹⁸F-FDG PET/CT 与增强 CT 对照研究[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32: 1615-1619.
- [30] Lin CY, Chert JH, Liang JA, et al. ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Radiol, 2012, 81: 2417-2422.
- [31] 陈耀庭, 许林峰, 孙宏亮. 介入治疗后 CT 表现不典型的肝癌残留和复发灶的早期诊断[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28: 948-952.
- [32] Cheng MF, Wu YW, Tzen KY, et al. Whole-body ¹⁸F-FDG PET for hepatocellular carcinoma patients after interventional treatment [J]. Neoplasma, 2007, 54: 342-347.
- [33] 商健彪, 刘方颖, 李彦豪, 等. ¹⁸F-FDG PET、CT 和血管造影在原发性肝癌 TACE 后随访的对比研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2004, 15: 509-512.
- [34] Lu X, Zhao H, Yang H, et al. A prospective clinical study on early recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. J Surg Oncol, 2009, 100: 488-493.
- [35] 王红阳. 肝癌诊断与预后判断的分子标志物[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 241-243.
- [36] Shi YL. Early Diagnosis value of primary hepatic carcinoma combined detection serum AFP-L3, GP73[J]. Beihua Univ (Nat Sci), 2013, 14: 569-571.
- [37] Miura N, Osaki Y, Nagashima M, et al. A novel biomarker TERT mRNA is applicable for early detection of hepatoma [J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 46.
- [38] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer[J]. Cell Stem Cell, 2007, 1: 313-323.
- [39] Huang C, Wang Y, Liu S, et al. Quantitative proteomic analysis identified paraoxonase 1 as a novel serum biomarker for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. J Proteome Res, 2013, 12: 1838-1846.
- [40] 杨正汉, 周 诚, 杨大为. 肝细胞癌局部微创治疗后的 CT、MRI 评价[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 1239-1243.

(收稿日期:2015-02-06)

(本文编辑:俞瑞纲)