

·综述 General review·

肝癌射频消融后肿瘤残余的研究现状与进展

王东东, 李晓光

【摘要】 射频消融术(RFA)是一种原位灭活肝癌的微创治疗技术,在肝癌的治疗方面取得了普遍认可,已成为除外科手术、放疗和化疗外的另一有效疗法,尤其适用于高龄、体弱、肿瘤不易切除或合并其他严重疾病的患者。肝癌 RFA 治疗后,及时发现有无肿瘤残余决定了治疗效果和预后,具有重要意义。本文就肝癌 RFA 可能造成肿瘤残余危险因素、影像学评估方法、病理特征、免疫学特征和联合治疗方面进行综述。

【关键词】 射频消融; 肝癌; 肿瘤残余

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-08-0800-05

Residual tumor after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: its current situation and research progress WANG Dongdong, LI Xiaoguang. Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Minimally Invasive Therapies Center for Tumors in Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100061, China

Corresponding author: LI Xiaoguang, E-mail: 956678116@qq.com

【Abstract】 Radiofrequency ablation(RFA) is a minimally invasive technique for in situ inactivation of hepatocellular carcinoma(HCC). It has been widely recognized as an alternative method for HCC. RFA has become an effective treatment in addition to surgery, radiotherapy and chemotherapy, and it is especially suitable for the patients who are old, frail and complicated with other serious diseases, or whose tumors are difficult to be resected. After RFA treatment of HCC, it is of great significance to timely discover the residual tumor as it will determine the outcome of the treatment as well as the prognosis of the patients. This article reviews the possible risk factors for tumor residue, the imaging evaluation methods, the pathological features and immunological characteristics, as well as the combination therapy in RFA treatment of HCC. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 800-804)

【Key words】 radiofrequency ablation; hepatocellular carcinoma; residual tumor

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)近年来广泛应用于肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗,由于各种原因导致的消融后肿瘤残余仍是目前的棘手问题。本文就 HCC 经 RFA 后肿瘤残余的研究现状与进展综述。

1 肝癌 RFA 导致肿瘤残余的危险因素

1.1 热沉积效应

邻近较大血管(直径 ≥ 3 mm)的 HCC 在 RFA 中,

血流持续带走部分热量,具有持续降温作用,使邻近血管肿瘤部分难以达到凝固性坏死所需温度,形成肿瘤残余^[1]。Ringe 等^[2]对 108 例离体新鲜猪肝消融后指出邻近模拟血管 15 mm 内部分有明显的热沉积效应,且随着管径及液体流速的增加,热沉积效应更明显。Zorbas 等^[3]研究 RFA 血管所致热沉积效应发现电极针位于大血管 2 mm 范围内时,可使组织温度下降 21.23%。翟渊鹏等^[4]对 315 例老年 HCC 患者 RFA 后指出肿瘤邻近肝内大血管是消融治疗后肿瘤残余的危险因素。

1.2 邻近重要结构

HCC 邻近难以分离的空腔脏器(如胆囊、胃肠道)、膈肌、心脏、肾脏等的病灶,为避免对正常组织

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.08.021

作者单位:100061 北京协和医学院、中国医学科学院(王东东);北京医院肿瘤微创治疗中心、国家老年医学中心(李晓光)

通信作者:李晓光 E-mail: 956678116@qq.com

的伤害,通常难以达到完全消融^[5-7]。

1.3 HCC 形态不规则及浸润性生长方式

形态不规则的 HCC 在制定消融策略时易产生消融盲区,HCC 浸润性生长方式使单纯影像学检查难以明确肿瘤浸润边界并确定消融范围。目前以消融范围大于病变影像学形态 0.5~1.0 cm 认为是完全消融,但仍难以从病理上确保完全消融病灶^[8-9]。

1.4 HCC 较大

增加消融功率及时间可以加大消融范围,但单针、单次消融的体积有限,只能达到直径 3 cm 左右的热损伤区。单针、多次或多针组合消融可以增加消融范围,但对于直径>5 cm 的 HCC 仍难以完全消融^[10]。采用单针多次或多针组合等叠加治疗方法可能同样存在治疗盲区,产生三维立体空间的遗漏而使肿瘤残余^[4,7]。

2 RFA 后肿瘤残余的影像学表现

2.1 超声表现

超声引导下 RFA 是 HCC 微创治疗的常用方法,其消融后形成的微泡影响消融范围的判断,存在三维空间漏治的缺点,易导致肿瘤残余。王健琳等^[11]观察 RFA 兔的肝 VX2 肿瘤残余发现超声声像图增强动脉相有局部增强,至延迟相增强区域廓清,而消融后水肿带表现为早期动脉相呈环状增强,延迟相增强区域未廓清。钟文景等^[12]对兔肝 VX2 肿瘤 RFA 容积超声造影发现,该方法可从多层面观察病灶增强情况,并可多角度旋转,结合容积超声造影早期动脉相血管增强情况能直观显示肿瘤残余的血管位置及走行,形象地观察肿瘤残留的位置及范围。

2.2 CT 表现

CT 平扫可以观察 HCC 消融后出现的密度改变,但对于消融边界的评价缺乏特异性,难以明确评价消融后有无肿瘤残余。常规动态增强 CT 检查是 RFA 后评价 HCC 治疗效果的最便捷方法,肿瘤残余具有与原发 HCC 同步的强化方式或因供血动脉热损伤而导致其短期内强化减弱^[13]。HCC 经 RFA 后周边继发炎症反应,早期与肿瘤残余表现相似,随着时间延长炎症反应带渐消退,而肿瘤残余强化特异性逐渐明显。吴钺等^[14]对兔肝 VX2 肿瘤 RFA 后肿瘤残余与炎症反应行 CT 增强与病理对照研究发现肿瘤残余与消融后炎症反应均可表现为边缘强化,炎症反应强化影由内向外逐渐减弱,2 d 后最强并逐渐减弱,2 周后基本消失,肿瘤残余呈结节状

强化影。CT 灌注成像(CT perfusion,CTP)能够在早期鉴别有无消融后肿瘤残余。张翔等^[15]鉴别 HCC 经 RFA 后肿瘤残余与炎症反应中比较了 RFA 1 d 后动态增强 CT 与 CTP,肝动脉灌注量(hepatic arterial perfusion, HAP)、血容量(blood volume, BV)及血流量(blood fluid, BF)等参数值均具有统计学差异,与病理之间存在一致性。Li 等^[16]采用双源多期增强扫描研究兔肝 VX2 肿瘤残余模型后,发现 RFA 术后 2 周肿瘤残余的标准碘浓度值明显高于炎症反应的碘浓度值。

2.3 MRI 表现

MR 有较高的软组织分辨率且有多个成像参数,可任意角度成像直观显示肝脏肿瘤出血、变性、液化、凝固性坏死及肿瘤残余。曲金荣等^[17-18]发现肿瘤残余表现为不规则状或结节状 T1WI 低信号,T2WI 稍高信号影,且呈“快进快出”强化。肿瘤残余组织细胞具有完整的细胞膜,DWI 水分子扩散受限为高信号影,表观弥散系数(ADC)值减低。而 PWI 具有无创评价组织微循环的特性,可以早期鉴别 RFA 后有无肿瘤残留^[19-20]。MRS 评价 HCC 消融疗效的相关研究还很少,有待进一步研究。Mori 等^[21]利用肝癌细胞与正常肝细胞对铁羧葡胺摄取能力及消融术后肝组织廓清铁羧葡胺能力差异,评估 HCC 经 RFA 后消融灶的边界,对消融区及周边进行特异性显像发现消融后 3~5 d 铁羧葡胺在完全消融区 T2WI 呈高信号区,周边呈连续均匀低信号环,不连续或缺失的低信号环提示肿瘤残留。Okubo 等^[22]研究亦表明铁羧葡胺在 HCC 热消融灶的评估方面具有较高价值,但由于药物潜在的致病性问题,临床应用受到了一定限制。

2.4 PET-CT 特征

肝癌细胞低水平表达 Glut-1 和 Glut-2 或高表达 P-糖蛋白,其葡萄糖-6-磷酸酶能够促使 ¹⁸F-FDG-6 磷酸去磷酸化生成游离 ¹⁸F-FDG 并释放至细胞外,使组织内 ¹⁸F-FDG 含量降低;同时正常肝组织本底 ¹⁸F-FDG 摄取量高,导致肿瘤组织 SUVmax 及肝脏正常本底 SUVmax 对比降低,HCC 的检出率低。姚树展等^[23]研究发现 ¹⁸F-FDG PET-CT 显像对 HCC 的检出率仅为 37.5%。Wang 等^[24]研究显示 ¹⁸F-FDG PET-CT 显像对 HCC 的检出率仅为 40.0%~63.1%,高分化 HCC 的检出率则更低。因此,PET-CT 在 HCC 消融术后早期随访及预后评价中并无特异性表现,其更多的是用来指导 HCC 分期。

3 RFA 后残余肿瘤的病理学改变

肿瘤残余的病理表现^[25]:消融中心依次向外可分穿刺针道、凝固性坏死区、炎症反应带、局部肿瘤残余及正常组织。镜下凝固性坏死区表现为核固缩、碎裂、溶解,细胞质呈空泡状或网状;炎症反应带可见以中性粒细胞和巨噬细胞为主的炎细胞浸润;3 d 后炎症反应达高峰并有炎性肉芽肿形成;2 周后炎性细胞逐渐减少(以淋巴细胞浸润为主),肉芽组织为纤维、胶原组织所替代。不同时间段肿瘤残余表现相似,均有细胞异型性表现;肿瘤残余由于 RFA 可能造成部分肿瘤供血动脉减少,微血管密度减低且以较低水平至术后 2 周,但随着肿瘤残余缺氧微环境的形成,2 周后至第 3 周 VEGF 上调,微血管形成增多。

4 RFA 后肿瘤残余所致免疫反应

HCC 经 RFA 术后可引起局部肿瘤微环境甚至整个机体复杂的免疫功能及内分泌变化。肿瘤残余内高表达缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)及血管内皮生长因子 A(VEGF-A),有利于肿瘤形成新生血管^[26-27],故肿瘤残余多具有高血供特点,这是导致肿瘤进展、侵犯和转移的高危因素。Kong 等^[28]针对肿瘤微环境生化改变的研究中指出肿瘤残余的相关内皮细胞(TAEC)增殖受到明显抑制,其高表达如 tPA、IL-8、IL-6、MCP-1 等细胞因子,从而调控肿瘤微环境的内分泌变化,增加肿瘤转移风险。曾正江等^[29]研究 HCC 不完全 RFA 上皮-间质转化(EMT)相关长链非编码 RNA(LncRNA)差异表达谱变化中,通过 Transwell 迁移及侵袭实验显示 Huh7-H 细胞迁移及侵袭能力明显增强,CCK-8 检测显示 Huh7-H 细胞增殖能力明显增强。Obara 等^[30]研究发现 RFA 后肿瘤残余细胞的增殖能力及耐热性均较亲代细胞提高。Kong 等^[31]发现 RFA 术后肿瘤残余细胞通过各种促增殖因子的形成和 HIF-1 α /VEGF 途径介导的血管生成作用,其生存能力较亲代明显提高。HCC 消融后肿瘤残余过表达增殖细胞核抗原(PCNA)、基质金属蛋白酶(MMP-9)、VEGF、HIF-1 α 及上皮细胞黏附分子(EpCAM)等,从而加快肿瘤增殖进展^[32-34]。不完全 RFA 导致的肝癌细胞 EMT 是肿瘤侵袭转移的关键环节,涉及的信号转导通路包括 ERK1/2、Akt、Wnt/ β -catenin、CaMKII/ERK 等^[35-37]。

5 减少 RFA 后肿瘤残余的辅助治疗方法

5.1 经肝动脉化疗栓塞术(TACE)

“热沉效应”是肿瘤周围丰富的血流灌注引起

的热量丢失导致肿瘤治疗后容易残余或复发。HCC 70% 的血供为肝动脉供血,TACE 能明显减少 HCC 的血供,使肿瘤供血动脉栓塞造成瘤体缺血,从而减少 RFA 治疗时血流带走的热量,提高对肿瘤的消融疗效。同时高热还能还可以提高化疗药物对肿瘤细胞的杀伤毒性,在 TACE 后进行 RFA 治疗可以提高肿瘤的完全坏死率。实验研究显示 TACE 联合应用 RFA 的治疗效果明显优于单独使用 TACE 或 RFA 的治疗效果,对肿瘤直径 >5 cm 的病灶先采取 TACE 治疗后联合 RFA 治疗效果明显优于单纯的 RFA^[38-41]。

5.2 水分离技术

对于邻近空腔脏器、膈肌、肾脏或心脏的肝癌(通常 <5 mm),可以采用 5% 葡萄糖溶液或气体分离,保留安全距离后再消融,以免造成邻近脏器热损伤。如当肿瘤与胃肠道距离 <5 mm 时,使用水分离技术能在肝与胃肠道之间形成液性隔热带,起到隔绝热能传输和降低肝周围温度的作用,既能保护胃肠道免受热损伤,又能达到肿瘤完全消融的效果^[42-43]。Kondo 等^[44]通过人工腹水 RFA 治疗邻近胃肠 HCC 肿瘤坏死率达 99%,术后 1 个月增强 CT 显示肿瘤完全坏死,甲胎蛋白明显下降。

5.3 分子靶向药物

对于不完全消融或者可能消融不彻底的患者,术后加以必要的辅助治疗便于控制肿瘤进展。分子靶向药物是肿瘤治疗的新方向^[45]。索拉菲尼具有抑制肿瘤血管生成的作用并可通过多种机制抑制 HCC 的发生及发展。Gu 等^[46]指出索拉菲尼对肝癌细胞的增殖抑制作用具有时间-浓度依赖性,服药后 2 h 即可通过 MEK/ERK、PI3K/AKT 抑制 STAT-3 磷酸化,并抑制肝癌细胞成瘤性、减少转移。Li 等^[47]发现索拉菲尼通过激活 ERK/AKT 可以抑制 Rapamycin 对 HCC 发挥抗肿瘤作用,并通过抑制 PDGFR- β 起到对 Rapamycin 抑制增敏的作用。乐伐替尼作为新型口服的多靶点络氨酸激酶抑制剂,其主要分子靶点为 VEGFR 1~3、PDGFR- α 、FGFR 1~4、RET 和 KIT。针对晚期肝癌的 III 期多中心 REFLECT 试验结果显示:乐伐替尼一线治疗晚期 HCC 总生存率高于索拉菲尼^[48]。2018 年 8 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准乐伐替尼用于不可切除肝细胞癌患者的一线治疗。

5.4 抑制 p-Akt 及环氧化酶 2 途径

二甲双胍通过 AMPK/PTEN 途径下调不全消融引起的 HepG2 和 SMMC7721 细胞中 p-Akt 的表达

从而抑制肿瘤细胞的增值、迁移和侵袭^[49],其可抑制 RFA 不全后 HCC 细胞的生长,并可用于预防 RFA 后 HCC 进展。有研究发现 RFA 小鼠(Fisher 344)肝脏可以激活环氧化酶-2(COX-2)使远隔皮下 R3230 肿瘤增殖加速^[50]。环氧化酶抑制剂(celecoxib)可以显著抑制 COX-2 的活性,下调 RFA 引起的 c-Met、VEGF 水平升高并抑制巨噬细胞、星状细胞浸润及肝细胞的增殖,从而抑制皮下 R3230 肿瘤增殖。

综上所述,RFA 治疗邻近大血管、空腔脏器等的 HCC 或 HCC 较大时,治疗后肿瘤残余的发生率较高,是目前 RFA 治疗 HCC 存在的主要问题。如何合理联合应用其他治疗方法,提高 RFA 治疗较大和不同部位 HCC 的疗效是一项紧迫的临床研究课题。此外,继国内外相继报道 RFA 不全消融后可能加速局部肿瘤进展这一临床现象,越来越多的学者开始对其发生的原因及机制进行研究,这对如何及时监测、控制 RFA 治疗后肿瘤残余具有重大意义。

[参考文献]

- [1] Poch FG, Rieder C, Ballhausen H, et al. The vascular cooling effect in hepatic multipolar radiofrequency ablation leads to incomplete ablation ex vivo [J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32: 749-756.
- [2] Ringe KI, Lutat C, Rieder C, et al. Experimental evaluation of the heat sink effect in hepatic microwave ablation[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0134301.
- [3] Zorbas G, Samaras T. A study of the sink effect by blood vessels in radiofrequency ablation[J]. *Comput Biol Med*, 2015, 57: 182-186.
- [4] 翟渊鹏,王海英,王雁,等.超声引导射频消融治疗老年肝癌的效果及肿瘤残留的危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37: 2475-2477.
- [5] 张俊超,林苏,朱月永.射频消融治疗临近特殊部位肝癌的并发症及预防[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33: 969-973.
- [6] 吴亚光,徐建,董雪娜,等.射频消融术治疗肝癌 32 例观察[J]. *山东医药*, 2008, 48: 37-38.
- [7] 花永强,陈颢,孟志强,等.超声引导射频消融治疗肝脏恶性肿瘤 302 例肿瘤残留危险因素分析[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24: 119-127.
- [8] 孙文兵.重视病理学完全消融提高肝癌射频消融疗效[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011, 17: 182-185.
- [9] 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: 520-522.
- [10] 国家肿瘤微创治疗产业技术创新战略联盟专家委员会,中国医师协会介入医师分会消融治疗专家工作指导委员会,北京医师协会介入医师分会.影像引导肝脏肿瘤热消融治疗技术临床规范化应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97: 2420-2424.
- [11] 王健琳,刘颖,范秋阳,等.兔肝 VX2 肿瘤 RFA 术后残余瘤的超声表现及新生血管的研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2013, 24: 639-643.
- [12] 钟文景,罗葆明,智慧,等.容积超声造影对兔肝 VX2 肿瘤射频消融效果的评估[J]. *中华医学超声杂志·电子版*, 2009, 6: 92-97.
- [13] 徐守军,杜端明,刘鹏程,等.肝肿瘤射频消融术后 CT 表现及其临床意义[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 69-73.
- [14] 吴钺,张曦彤,宋庆宏,等.CT 鉴别兔肝 VX2 肿瘤射频消融后残余瘤与炎症反应[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13: 203-205.
- [15] 张翔,白人驹,丁建民,等.动态增强与灌注 CT 扫描对肝癌射频消融后疗效评价的临床研究[J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28: 687-691.
- [16] Li Y, Shi G, Wang S, et al. Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with VX2 residual tumour in rabbits after radiofrequency ablation[J]. *Br J Radiol*, 2013, 86: 20130143.
- [17] 曲金荣,刘翠翠,张宏凯,等.CT 和磁共振成像在肝细胞癌射频治疗后射频边缘评价中的作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2012, 34: 480-485.
- [18] 曲金荣,骆俊朋,刘翠翠,等.比较多层螺旋 CT 和 3.0 T MR 成像在肝细胞癌射频治疗疗效评价中的作用[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46: 697-700.
- [19] 胡海,杨东均,王雪梅,等.MRI 评价肝癌热消融疗效的研究进展[J]. *放射学实践*, 2015, 30: 885-887.
- [20] 刘亚珍,曾燕.功能 MRI 评价肝癌微创治疗疗效的研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2015, 38: 131-133.
- [21] Mori K, Fukuda K, Asaoka H, et al. Radiofrequency ablation of the liver: determination of ablative margin at MR imaging with impaired clearance of ferucarbotran: feasibility study[J]. *Radiology*, 2009, 251: 557-565.
- [22] Okubo H, Kokubu S, Komiyama M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: the feasibility of magnetic resonance imaging with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid for evaluating the ablative margin[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40: 1034-1041.
- [23] 姚树展,张成琪,陈静,等.18 F-脱氧葡萄糖结合 PET-CT 显像诊断肝恶性肿瘤[J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23: 1214-1216.
- [24] Wang SB, Wu HB, Wang QS, et al. Combined early dynamic F-18-FDG PET/CT and conventional whole-body F-18-FDG PET/CT provide one-stop imaging for detecting hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39: 324-330.
- [25] 杜端明,邹英华,刘鹏程,等.MRI 评价兔 VX2 肝癌射频消融后改变:与病理对照[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26: 605-608.
- [26] Polosukhin VV, Cates JM, Lawson WE, et al. Hypoxia-inducible factor-1 signalling promotes goblet cell hyperplasia in airway epithelium[J]. *J Pathol*, 2011, 224: 203-211.
- [27] Tammali R, Saxena A, Srivastava SK. Aldose reductase inhibition prevents hypoxia-induced increase in hypoxia-inducible factor-1 alpha(HIF-1 alpha) and vascular endothelial growth factor(VEGF)

- by regulating 26 S proteasome-mediated protein degradation in human colon cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 24089-24100.
- [28] Kong J, Kong LQ, Kong JE, et al. After insufficient radiofrequency ablation, tumor-associated endothelial cells exhibit enhanced angiogenesis and promote invasiveness of residual hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 230.
- [29] 曾江正, 蔡兴锐, 黄 芬, 等. 体外不完全射频消融后肝癌细胞上皮-间质转化相关长链非编码 RNA 差异表达[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 823-829.
- [30] Obara K, Matsumoto N, Okamoto M, et al. Insufficient radiofrequency ablation therapy may induce further malignant transformation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2008, 2: 116-123.
- [31] Kong J, Kong J, Pan B, et al. Insufficient radiofrequency ablation promotes angiogenesis of residual hepatocellular carcinoma via HIF-1 α /VEGFA[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e37266.
- [32] Yamada S, Utsunomiya T, Morine Y, et al. Expressions of hypoxia-inducible factor-1 and epithelial cell adhesion molecule are linked with aggressive local recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21: S436-S442.
- [33] Ke S, Ding XM, Kong J, et al. Low temperature of radiofrequency ablation at the target sites can facilitate rapid progression of residual hepatic VX2 carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2010, 8: 73.
- [34] Zhao Z, Wu JY, Liu XD, et al. Insufficient radiofrequency ablation promotes proliferation of residual hepatocellular carcinoma via autophagy[J]. *Cancer Lett*, 2018, 421: 73-81.
- [35] Dong S, Kong J, Kong F, et al. Insufficient radiofrequency ablation promotes epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells through Akt and ERK signaling pathways[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 273.
- [36] Zhang N, Ma D, Wang L, et al. Insufficient radiofrequency ablation treated hepatocellular carcinoma cells promote metastasis by up-regulation ITGB3[J]. *J Cancer*, 2017, 8: 3742-3754.
- [37] Zhang N, Wang L, Chai ZT, et al. Incomplete radiofrequency ablation enhances invasiveness and metastasis of residual cancer of hepatocellular carcinoma cell HCCLM3 via activating β -catenin signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e115949.
- [38] Yuan HJ, Liu FY, Li X, et al. Clinical efficacy of chemoembolization with simultaneous radiofrequency ablation for treatment of adrenal metastases from hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18: 24-24.
- [39] Wang WD, Zhang LH, Ni JY, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a meta-analysis[J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19: 613-622.
- [40] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 70-76.
- [41] Cao JH, Zhou J, Zhang XL, et al. Meta-analysis on radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34: 692-700.
- [42] 韩 玥, 于 雷, 郝玉芝, 等. 人工胸水技术在经皮射频消融治疗肝脏膈顶肿瘤中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34: 846-849.
- [43] 周 珍, 刘慧亚, 周 涛, 等. 射频消融联合人工腹水治疗特殊区域肝癌临床观察[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18: 450-454.
- [44] Kondo Y, Yoshida H, Shiina S, et al. Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract[J]. *Br J Surg*, 2006, 93: 1277-1282.
- [45] Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33: S11-S19.
- [46] Gu FM, Li QL, Gao Q, et al. Sorafenib inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by blocking STAT3[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 3922-3932.
- [47] Li QL, Gu FM, Wang Z, et al. Activation of PI3K/AKT and MAPK pathway through a PDGFR β -dependent feedback loop is involved in rapamycin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e33379.
- [48] Spallanzani A, Orsi G, Andrikou K, et al. Lenvatinib as a therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18: 1069-1076.
- [49] Zhang Q, Kong J, Dong S, et al. Metformin exhibits the anti-proliferation and anti-invasion effects in hepatocellular carcinoma cells after insufficient radiofrequency ablation[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 48.
- [50] Kumar G, Goldberg SN, Wang Y, et al. Hepatic radiofrequency ablation: markedly reduced systemic effects by modulating periablation inflammation via cyclooxygenase-2 inhibition[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27: 1238-1247.

(收稿日期:2018-09-25)

(本文编辑:俞瑞纲)