

· 论 著 ·

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*

卢冠铭¹, 龚艺贞², 黎乐群^{2Δ}

(1. 右江民族医学院附属医院肝胆外科, 广西百色 533000;

2. 广西医科大学第一附属医院肝胆外科, 南宁 530021)

摘要:目的 评价经皮射频消融(RFA)与经皮无水乙醇注射(PEI)治疗合并肝硬化的小肝癌(SHCC)的疗效。方法 计算机检索 PubMed 数据库(1966~), EMBASE (1989~), 中国生物医学文献数据库(1980~)和 Cochrane 2008 图书馆临床对照试验资料库, 检索截止日期为 2009 年 6 月。纳入比较 RFA 与 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 疗效的文献并进行质量评价, 应用 Stata 9.0 软件对肿瘤坏死率、1 年和 3 年局部复发率进行统计分析, 应用 Hazard Ratio 工作表计算生存率曲线中的死亡危险比。结果 共纳入 5 项 RCT, 包括 754 例合并肝硬化的 SHCC(其中 RFA 组 354 例, PEI 组 400 例)。Meta 分析结果显示, RFA 较 PEI 能提高对单个直径小于或等于 5 cm 或肿瘤数目 1~3 个且直径小于 3 cm 的合并肝硬化的 SHCC 坏死率($P < 0.001$)、降低死亡风险($P = 0.001$)、并减少 1 年($P = 0.004$)和 3 年局部复发率($P = 0.001$)。结论 RFA 治疗单个直径小于或等于 5 cm 或肿瘤数目 1~3 个且直径小于 3 cm 的合并肝硬化的 SHCC 总体疗效优于 PEI。

关键词:小肝癌;肝硬化;射频消融;无水乙醇注射;肿瘤坏死率;局部复发率;死亡风险;Meta 分析

中图分类号:R735.7;R195.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)14-1805-03

Comparison between RFA with PEI in the treatment of small HCC in cirrhosis: a meta-analysis*

LU Guan-ming¹, GONG Yi-zhen², LI Le-qun^{2Δ}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College,

Baise, Guangxi 533000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi

Medical College, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of radio frequency ablation (RFA) in the treatment of small hepatocellular carcinoma (HCC) (≤ 5 cm in diameter and/or 1-3 HCCs) in Cirrhosis patients when comparing with percutaneous ethanol injection (PEI). **Methods** We searched PubMed(1966-2008), Cochrane Library 2008, EMBASE databases(1989-2008) and Chinese Biomedicine databases(1980-2008). We selected the randomized clinical trials evaluating RFA vs. PEI and their data. Outcomes were overall survival or death Hazard ratio, local recurrence and complete tumour necrosis. Meta-analysis software was used odds ratio(OR) and Hazard ratio (HR) or Relative risk(RR) and their 95% confidence intervals and Q-test for heterogeneity were calculated. **Results** Five Prospective RCTs were identified including 754 patients(354 in RFA group, 400 in PEI group). The complete tumour necrosis was significantly higher in patients treated with RFA than in those treated with PEI ($P < 0.001$). The death Hazard ratio was significantly lower in patients treated with RFA than in those treated with PEI ($P = 0.001$). The 1 and 3 years local recurrence rate is significantly lower in patients treated with RFA than in those treated with PEI ($P = 0.004$, $P = 0.001$). **Conclusion** RFA is superior to PEI in the treatment of small HCC in Cirrhosis with respect to overall survival and tumor response. RFA shows a significantly smaller risk of death Hazard and local recurrence.

Key words: small hepatocellular carcinoma(SHCC); cirrhosis; radio frequency thermal ablation (RFA); percutaneous ethanol injection (PEI); tumour necrosis rate; local recurrence rate; risk of death Hazard; Meta-analysis

近 5 年来,有研究证明射频消融(radio frequency thermal ablation, RFA)治疗合并肝硬化的小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)优于无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI),对小于或等于 2 cm SHCC 治疗, RFA 与 PEI 疗效相似;而大于 2 cm SHCC 治疗 RFA 优于 PEI;能取得很高的肿瘤坏死率、生存率并减少局部肿瘤复发率^[1-5]。那么, RFA 治疗合并肝硬化的 SHCC 的疗效是否优于 PEI,且这种优势主要发生于直径为多大的肿瘤? RFA 能否完全取代 PEI? 为此作者收集了最近 5 年 RFA 与经皮 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 疗效比较的随机对照试验文献,并采用 Meta 分析评价

两种治疗方法的疗效。

1 方 法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed(1966~)、EMBASE (1989~)、中国生物医学文献数据库(1980~)和 Cochrane 2008 图书馆临床对照试验资料库,检索截止日期为 2009 年 6 月,中、英文文献;英文数据库的主要检索词为“radiofrequency thermal ablation”、“catheter ablation”、“ethanol administration”、“percutaneous ethanol injection”、“liver neoplasms”、“hepatocellular carcinoma”、“ablation”;中文数据库主要检索词为“无水乙醇注射”、“经皮射频消融治疗”、“肝细胞癌”、“肝癌”、“肝

* 基金项目:广西卫生厅重点课题资助项目(200110);广西自然科学基金资助项目(0640101)。 Δ 通讯作者,电话:13807716079;E-mail: li_lequn@263.net。

肿瘤”。此外,作者还对原文及综述所列出的参考文献进行手工检索。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)入选研究主题和方法相似,比较 PEI 和 RFA 治疗合并肝硬化的 SHCC 疗效的 RCT;对于样本人群有重叠的则选择最近发表的一篇,研究对象的性别、年龄、肿瘤大小、肝功能情况及肿瘤标记物 AFP 水平差异均无统计学意义,治疗周期至少 4 周,总病例数至少 30 例;(2)合并肝硬化的 SHCC 诊断依据为病理诊断和 CT 或 MRI 诊断;入选标准包括肝肿瘤数目 1~3 个且直径小于 3 cm 或单个小于或等于 5 cm,肿瘤部位离门静脉主干或胆囊 1 cm 以上,无血管侵犯或远处转移,肝功能 Child-pugh 分级为 A 或 B 级,PLT $>50 \times 10^9$ /L,两组患者术前均未接受其他肿瘤治疗;(3)入选研究 PEI 和 RFA 的短期疗效评定通过 B 超或 CT 检查评估其肿瘤坏死情况,长期结果评定应包括总体生存率、局部肿瘤复发情况、无瘤生存情况和并发症;(4)入选所有文章的随访情况文献直接或间接提供综合的统计指标,入选研究有明确的随访截尾时的存活例数或有清晰的局部肿瘤复发曲线或生存曲线。

排除标准:(1)非随机对照试验(not randomized controlled trials, NRCTs);(2)研究中患者具有以下特点:肝功能 Child-pugh 分级为 C 级;既往有 HCC 治疗史;肝肿瘤数目大于 3 个或单个直径大于 5 cm,肿瘤部位离门静脉主干或胆囊 1 cm 以内,有血管侵犯或远处转移;严重的肝肾功能不全;心肺功能不全及终末期肿瘤患者;(3)从文章中无法得到统计指标者。

1.3 文献评价与资料提取及分析 由 2 名评价者独立根据预定的纳入标准筛选文献。纳入研究的方法学质量采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0 RCT 的 6 条质量评价标准。资料提取包括:研究作者、发表时间、平均年龄、例数、是否具有连续性、是否使用盲法、干预措施及其结果等将 PEI 与 RFA 作过独立的对比研究。对生存率曲线数据采用 grafula3.0 软件收集。

Meta 分析使用 Hazard Ratio 工作表计算研究的生存率曲线中的危险比(hazard ratio, HR)对死亡风险进行分析,使用

Stata9.0 统计软件中的比值比(odds ratio, OR)、相对危险度(Relative risk, RR)及其 95% 可信区间(confidence intervals, CI)表示合并统计量分别对肿瘤死亡率、肿瘤局部复发率进行分析。用 χ^2 检验来检测研究间的异质性,若异质性检验结果 $P > 0.10$,说明没有异质性,采用固定效应模型;若 $P \leq 0.10$,则研究间存在异质性。当试验结果存在异质性时,采用随机效应模型,进行敏感性分析,分析其造成异质性的原因,如某些可能影响结果的重要因素,如研究设计类型的不同、研究质量的差异等,通过剔除一些可信度差的项目,以观察同质性和合并结果是否发生变化,从而判断结果的稳定性和强度。由于入选研究少于 8 个,不再绘制漏斗图分析有无发表偏倚。

2 结 果

2.1 研究的特点、质量评价 初检相关文章 77 篇(英文 43 篇,中文 34 篇),按纳入标准共纳入 5 个 RCTs^[4-8],共 754 例合并肝硬化的 SHCC 患者(其中 RFA 组 354 例,PEI 组 400 例),RFA 组与 PEI 组患者的年龄、性别、肝功能、AFP 水平、肿瘤直径及数目等差异均无统计学意义。其研究特点、采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0 RCT 的 6 条质量评价标准量表进行评分:所有入选研究的分配序列生成、分配隐藏、盲法设定均恰当,结局数据完整并选择性报告,但没有提供其他偏倚来源,评分均为 4 分。其中 Lin2004 采用了高剂量和常规剂量 PEI 与射频治疗比较,认为高剂量和常规剂量 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 疗效无差别^[6,8],为增加样本含量,将常规剂量和高剂量两组纳入 PEI 组分别与 RFA 组对比。Lin2005 比较了 RFA、PEI 及经皮醋酸注射 3 种方法治疗 SHCC,本文只选取了 RFA 与 PEI 比较的相关资料。纳入研究的 5 个 RCTs 都提供了肿瘤死亡率,4 个 RCTs 提供 1、3 年无瘤生存率曲线和(或)1、3 年局部肿瘤复发率曲线,其中 Lin2004、Lin2005、Shiina2005、Brunello 2008 四个研究提供了总的生存率曲线图, Lin2004、Lin2005、Brunello 2008 3 个研究还比较了 RFA 与 PEI 治疗不同直径肿瘤的生存率及肿瘤复发率或危险比, Shiina2005 还比较了 RFA 与 PEI 治疗单发或多发肿瘤的生存率及肿瘤复发率。纳入研究患者基本情况具体见表 1、2。

表 1 纳入研究基线及干预措施

项目	Lencioni 2003 ¹		Lin 2004 ²			Lin 2005 ³		Shiina 2005 ⁴		Brunello 2008 ⁵	
	RFA	PEI	RFA	PEI(H)	PEI(C)	RFA	PEI	RAF	PEI	RFA	PEI
患者数	52	50	52	53	52	62	62	118	114	70	69
年龄(岁)	67±6	69±7.4	62±11	61±12	59±10	61±10	60±8	44/74e	41/73e	69±7.7	70.3±8.1
男/女(例)	36/16	20/30	35/17	36/17	34/18	40/22	39/23	79/39	87/27	43/27	49/20
Child A/B(例)	35/15	45/7	41/11	39/14	39/13	46/16	47/15	85/32	85/29	39/31	39/30
HCV/HBV/其他	35/19/11	32/21/9	16/35/1	16/37/1	14/37/1	20/41/1	19/42/1	90/18/10	98/11/5	44/6/20	47/0/22
肝硬化患者(%)	100	100	100	100	100	100	100	82	89	100	100
ALB(g/L)	41±7d	37±6	37±8	38±11	38±10	40±6	39±4	51/49b	43/57b	34.5±6.9	34.2±5.5
TBIL(μ mol/L)	19±8	26±26	ND	ND	ND	ND	ND	71/29c	75/25 c	15.5±8.8	14.1±7.3
中位 AFP(μ g/L)	27	54	85/15a	83/17 a	83/17 a	84/16a	86/14a	95/5 a	94/6 a	22±159	16.5±101.5
肿瘤 数目(%) 1/≥2	77/23	62/38	73/27	77/23	77/23	79/21	79/21	61/39	52/48	77.1/22.9	78.7/21.3
大小(cm) ≤3/4~5	88/12	84/16	71/29	74/26	73/27	100/0	100/0	100/0	100/0	100/0	100/0
治疗周期	1.1±0.5	5.4±1.6	1.6±0.4	2.7±1.1	2.7±1.1	1.3±0.3	4.9±1.3	2.1±1.3	6.4±2.6	1~2	1~4
随访时间(月)	22.9±9.4	22.4±8.6	24.9±10.7	25.1±10.1	24.4±9.8	28±11	27±12	37.2	34.8	26.1	25.3

ND 为未描述(Not described);a 为 AFP ≤ 400 / $>400 \mu$ g/L 患者数百分比;b 为 ALB ≤ 3.5 / >3.5 g/L 患者数百分比;c 为 TBIL ≤ 1 mg/ >1 mg 患者数百分比;d 为 \pm s;e 为年龄 ≤ 65 / >65 的例数比;G 为计量(gauge);失访率 Lin2005 RFA、PEI 分别为 3.2%,Brunello 2008 分别为 1.4%和 11.4%,其他研究为 0 或未提及。

表 2 纳入研究干预结果情况

研究	治疗方法	肿瘤坏死率 (%)	生存率 (%)			肿瘤复发率 (%)			无瘤生存率 (%)		
			1 年	2 年	3 年	1 年	2 年	3 年	1 年	2 年	3 年
Lencioni2003	RFA	98.6	100.0	98.1	ND	2.0	4.0	ND	86.0	64.0	ND
	PEI	94.5	96.0	88.0	ND	17.0	48.0	ND	77.0	43.0	ND
Lin 2004	RFA	96.2	90.4	78.8	71.2	9.6	17.3	17.3	76.9	54.0	40.4
	PEI(H)	94.3	86.8	71.7	60.4	18.6	27.7	27.7	64.1	49.1	30.2
	PEI(C)	88.5	86.5	69.0	57.7	18.4	33.7	33.7	63.5	50.0	28.8
Lin 2005	RFA	96.8	93.5	80.6	74.2	8.0	14.0	14.0	77.4	61.3	43.5
	PEI	88.7	88.7	66.1	51.6	14.0	30.0	30.0	71.0	43.5	22.6
Shiina 2005	RFA	100.0	96.6	91.5	81.4	2.5	ND	66.1	ND	ND	33.9
	PEI	100.0	93.9	81.6	66.7	8.2	ND	78.9	ND	ND	21.1
Brunello 2008	RFA	95.7	94.3	ND	62.9	4.3	ND	45.7	ND	ND	ND
	PEI	65.6	87.0	ND	59.4	5.8	ND	50.7	ND	ND	ND

ND, H 和 C 标示同表 1。

2.2 疗效及安全性比较

2.2.1 肿瘤的坏死率比较 本课题纳入的 5 个 RCTs 都进行了 RFA 和 PEI 引起肿瘤坏死率,采用 OR 固定效应模型(异质性检验 $P=0.281$)分析;RFA 和 PEI 治疗合并肝硬化 SHCC 坏死率比较,差异有统计学意义 (OR5.21,95%CI 2.670~10.169, $P=0.000$),见图 1。说明 RFA 组坏死率高于 PEI 组。

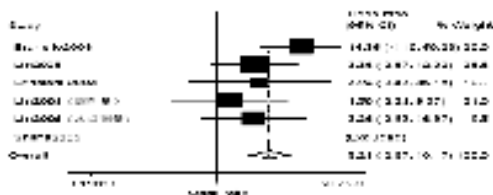


图 1 RFA 与 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 肿瘤坏死率比较

2.2.2 生存、死亡风险情况的比较 纳入的 5 个 RCTs 中 Lin2004、Lin2005、Shiina2005、Brunello 2008 4 个 RCTs 提供了总的生存率曲线图。对生存率曲线采用 Hazard Ratio Microsoft Excel 工作表计算研究的 HR,采用固定效应模型(异质性检验 $P=0.591$)分析,RFA 和 PEI 两种方法治疗合并肝硬化的 SHCC 后死亡风险比的合并效应量,结果显示两种方法治疗后死亡风险比较差异有统计学意义,死亡风险比分析(HR 0.635,95%CI 0.483~0.835, $P=0.001$)。说明 RFA 组死亡风险比 PEI 组低,而生存情况与死亡风险成反比,说明 RFA 组生存情况比 PEI 组好。

2.2.3 1 年和 3 年局部肿瘤复发率比较 本研究纳入的 5 个 RCTs 都进行了 RFA 和 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 1 年和 3 年局部肿瘤复发率情况(其中 Lencioni2003 只提供 1 年和 2 年复发率);对 1 年局部肿瘤复发率采用 RR 固定效应模型(异质性检验, $P=0.510$)分析,两种方法治疗合并肝硬化的 SHCC 1 年局部肿瘤复发率合并效应量,结果显示两者合并效应量比较差异有统计学意义 (RR 0.620,95%CI 0.447~0.859, $P=0.004$)。说明 RFA 组局部复发风险率比 PEI 组低。同样,对 3 年局部肿瘤复发率采用 RR 固定效应模型(异质性检验, $P=0.875$)分析,两种方法治疗合并肝硬化的 SHCC 的 3 年局部肿瘤复发率合并效应量,结果显示两者合并

效应量比较差异有统计学意义 (RR 0.823,95%CI 0.737~0.919, $P=0.001$)。说明 RFA 组局部复发风险率比 PEI 组低。

2.2.4 并发症和死亡原因 RFA 比 PEI 并发症发生率稍高,与文献报道相符^[5-6]。因样本量极少,未进一步统计分析。死亡原因与疾病本身有关,与操作无关,主要为肿瘤进展、肝功能衰竭、食管胃底静脉曲张出血等。

3 讨论

PEI 最早只用于治疗不能耐受手术的合并肝硬化的 SHCC 患者,然而部分 NRCTs 证明 PEI 治疗 SHCC 尤其是小于或等于 2 cm 者能获得与 RFA 相似甚至更好的疗效^[7-8]。最近 Huang 等^[9]证明了 PEI 能取得与手术治疗相似疗效。当然 PEI 在局部治疗肝癌方面有一些缺陷:如不能使直径大于 3 cm SHCC 瘤内间膜破裂而降低灭瘤力,在有微转移灶时 PEI 不能完全提供在肿瘤的周围约 2 cm 以上的安全环^[8];而且不易控制无水乙醇的流向,易损害门脉、胆管等结构。而射频治疗通过产生能量诱导肿瘤发生凝固性坏死,在肿瘤周围的血管组织可凝固形成一个直径为 3.5~5 cm 的反应带,使之不能继续向肿瘤供血,这可能有助于消灭未发现的微转移灶,又能防止肿瘤细胞转移。同时,对针道进行高能量快速烧灼,避免了肿瘤细胞沿针道转移播散和穿刺引起的出血。这正好弥补 PEI 治疗的不足。

本课题通过对 5 个 RCTs^[1-5] 的肿瘤坏死率、死亡风险率、局部肿瘤复发率进行 Meta 分析显示,RFA 比 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 疗效更佳,表现为两组引起的肿瘤局部完全坏死率均大于 90%,RFA 组坏死率高于 PEI 组;同时 RFA 组死亡风险率比 PEI 组低,证明 RFA 较 PEI 提高了 1~3 年生存率;并且 RFA 组局部复发风险率比 PEI 组低。另外纳入研究中有 Lin2004、Lin2005 2 篇按不同的肿瘤直径进行了疗效比较,作者认为 RFA 比 PEI 治疗合并肝硬化的 SHCC 疗效优势可能发生在对肿瘤直径为 2~3 cm 合并肝硬化的 SHCC 的治疗^[2-3],结合美国肝病研究协会(AASLD)2005 年^[7]和美国国家综合癌症网络(NCCN)2008 年肿瘤临床实践指导推荐:对小于 2 cm SHCC 治疗,选择 RFA 与 PEI 均可;而大于 2 cm SHCC 治疗 RFA 优先于 PEI 使用。因样本量小,未进一步对并发症、死亡原因以及肿瘤直径小于或等于 2 cm、单发或多发肿瘤合并肝硬化的 SHCC 的疗效进行合并(下转第 1810 页)

而且可以通过下调单核细胞表面 MHC-II 类抗原分子和 T 淋巴细胞激活所必需的共刺激分子的表达而实现其抑制抗原递呈的功能^[13]。因此,上调 IL-10 的表达可以诱导移植耐受,研究结果也证实,受体转染重组 IL-10 可以明显降低移植排斥反应的发生率并延长移植体生存时间。但本实验结果发现,3 组血清 IL-10 含量和移植心肌 IL-10 mRNA 表达水平无明显差别,提示受体诱导 CO 延长移植体存活时间并不是通过上调 IL-10 的表达而实现的。

综上所述,受体小鼠诱导 CO 明显延长同种移植体的存活时间,其主要机制可能与 CO 降低受体血清 TNF- α 含量和下调移植心肌 TNF- α mRNA 表达有关。

参考文献:

- [1] Schnickel GT, Hsieh GR, Kachikwu EL, et al. Cytoprotective gene HO-1 and chronic rejection in heart transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(10): 3259.
- [2] Nakao A, Choi AM, Murase N. Protective effect of carbon monoxide in transplantation[J]. *J Cell Mol Med*, 2006, 10(3): 650.
- [3] 肖亚, 张良甫, 黄赤兵, 等. 改良法建立小鼠颈部异位心脏移植模型[J]. *重庆医学*, 2006, 35(16): 1471.
- [4] Martins PN, Reutzel-Selke A, Jurisch A, et al. Induction of carbon monoxide in donor animals prior to organ procurement reduces graft immunogenicity and inhibits chronic allograft dysfunction[J]. *Transplantation*, 2006, 82(7): 938.
- [5] Overbergh L, Giulietti A, Valckx D, et al. The use of real-time reverse transcriptase PCR for the quantification of cytokine gene expression[J]. *J Biomol Tech*, 2003, 14(1): 33.
- [6] Chauveau C, Bouchet D, Roussel JC, et al. Gene transfer of heme oxygenase-1 and carbon monoxide delivery inhibit chronic rejection[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(7): 581.
- [7] Song R, Kubo M, Morse D, et al. Carbon monoxide induces cytoprotection in rat orthotopic lung transplantation via anti-inflammatory and anti-apoptotic effects[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(1): 231.
- [8] Wang H, Lee SS, Gao W, et al. Donor treatment with carbon monoxide can yield islet allograft survival and tolerance[J]. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1400.
- [9] Xia J, Xu L, Yang C. Expression of cytokines in acute heart transplantation rejection[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol(Med Sci)*, 2006, 26(5): 583.
- [10] Pascher A, Klupp J, Langrehr JM, et al. Anti-TNF-alpha therapy for acute rejection in intestinal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(3): 1635.
- [11] Kaizu T, Ikeda A, Nakao A, et al. Protection of transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury with carbon monoxide via MEK/ERK1/2 pathway downregulation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(1): G236.
- [12] Zhou H, Ding W, Cui X, et al. Carbon monoxide inhalation ameliorates conditions of lung grafts from rat brain death donors[J]. *Chin Med J*, 2008, 121(15): 1411.
- [13] 张波, 府伟灵, 王璐, 等. 血清 IL-10 和 TNF- α 水平的动态检测在早期预测肝移植术后急性排斥反应中的作用[J]. *重庆医学*, 2003, 32(12): 1634.

(收稿日期: 2009-12-01 修回日期: 2010-04-20)

(上接第 1807 页)

比较和 Meta 分析或系统评价。对直径小于或等于 2 cm 肝硬化 SHCC, RFA 与 PEI 治疗总体效果可能相似的结果需谨慎对待。作者认为对单个肿瘤直径小于或等于 5 cm 或肿瘤数目 1~3 个且直径小于 3 cm 的 SHCC 尤其是伴肝硬化者、不适合手术者的治疗 RFA 应优先 PEI 使用。

参考文献:

- [1] Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection[J]. *Radiology*, 2003, 228: 235.
- [2] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127: 1714.
- [3] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less[J]. *Gut*, 2005, 54: 1151.
- [4] Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129: 122.
- [5] Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(6): 727.
- [6] 周可. B 超引导经皮肝穿射频治疗肝癌 46 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1223.
- [7] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1208.
- [8] Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 1998, 27: 67.
- [9] Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(1): 36.

(收稿日期: 2009-09-16 修回日期: 2009-12-20)