

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.36.015

IMRT 联合 HIFU 治疗手术及 TACE 术后复发原发性肝癌的临床研究*

许涛¹,景红霞^{2△},李林均¹,张军¹,余建云¹,程雄飞¹,焦娇¹

(湖北医药学院附属人民医院:1.肿瘤中心;2.超声科,湖北十堰 442000)

[摘要] **目的** 探讨调强放疗(IMRT)联合高强度聚焦超声(HIFU)治疗手术及肝动脉化疗栓塞术(TACE)后复发的原发性肝癌的临床疗效及毒副反应。**方法** 60例手术及TACE术后复发原发性肝癌患者,分为对照组和观察组各30例,观察组行IMRT联合HIFU同步治疗,对照组仅行IMRT治疗。两组均采用6MV-X射线IMRT,总剂量54~70 Gy/6~7周。观察组于放疗第1天开始行HIFU,5次/周,共6~7周。**结果** 观察组和对照组近期疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组在急性放射性毒副反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组和观察组1年、2年总生存率分别为72.8%、36.2%和89.9%、78.9%,1、2年无进展生存率分别为64.3%、28.1%和85.9%、50.9%,比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组和观察组中位生存时间为24个月和36个月,中位无进展生存时间为17个月和27个月。**结论** 对于不能手术或拒绝手术的术后TACE复发原发性肝癌患者,IMRT联合HIFU治疗疗效确切,毒副反应可以耐受,有一定应用价值。

[关键词] 原发性肝癌;放射疗法;调强适形;高强度聚焦超声**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)36-5088-03

Clinical research of IMRT combined with HIFU for inoperable recurrent primary hepatic carcinoma after operation and TACE

Xu Tao¹, Jing Hongxia^{2△}, Li Linjun¹, Zhang Jun¹, Yu Jianyun¹, Cheng Xiongfei¹, Jiao Jiao¹

(1. Department of Oncology; 2. Department of Ultrasound, People's Hospital of Hubei Medical University, Shiyan, Hubei 442000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and toxicity of intensity modulated radiation therapy(IMRT) combined with high intensity focused ultrasound(HIFU) for inoperable recurrent hepatic carcinoma after operation and TACE. **Methods** Total 60 patients with inoperable recurrent hepatic carcinoma after operation and TACE were randomly divided into two group, 30 patients in observation group received IMRT and HIFU, while 30 patients in control group received only IMRT. For both groups, the same radiotherapy technic was given with IMRT in 6 MV X-ray, the total dose was 54-70 Gy/6-7 weeks. In observation group, HIFU was carried out concurrently with IMRT (5 days/week, 6-7 weeks). **Results** The difference of the short-term efficacy between the observation group and the control group was statistically significant($P<0.05$), there was no significant difference in acute radioactive toxicity between the two groups($P>0.05$). The one and two year overall survival rate 89.9%, 78.9% in observation group, while 72.8%, 36.2% in control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the one and two year progression-free survival rate were 85.9% and 50.9% in observation group, while 64.3% and 28.1% in control group, the differences between two groups were statistically significant($P<0.05$). The medium survival time was 36 months in observation group, and 24 months in control group; the medium progression-free survival was 27 months in observation group, and 17 months in control group. **Conclusion** For recurrent unresectable or reject surgery after TACE in patients with primary hepatic carcinoma, the efficacy of IMRT combined with HIFU treatment is effective, the toxicity can be tolerated, and has certain application value.

[Key words] hepatic carcinoma; radiotherapy, intensity-modulated; high intensity focused ultrasound

我国是原发性肝癌高发国,发病率和病死率均居世界首位。手术切除是治疗早期原发性肝癌的首选方法,术后行肝动脉化疗栓塞术(TACE)可预防肝内复发和转移。但术后复发率仍较高,大肝癌术后5年复发率高达80%,即使是小肝癌,术后5年复发率仍有40%~60%^[1]。本研究通过联合调强放疗(IMRT)和高强度聚焦超声(HIFU)治疗早期肝癌手术及TACE术后复发不能或拒绝手术的患者,探讨IMRT、HIFU联合治疗的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年6月至2013年6月,共60例入组。入组标准:早期原发性肝癌(分期为I、II期)患者行手术和TACE术后复发,无远处转移;术后病检确诊为肝细胞癌或肝内胆管癌;肝功能Child-Pugh分级A~B级;造血系统、肾、心脏、肺功能正常;请肝胆外科会诊无手术适应证或有适应证但

拒绝手术的患者;卡氏评分大于或等于70分;年龄30~62岁;有可测量或评估病灶。排除标准:不能完成整个治疗过程;不能耐受的毒副反应。按I型错误(α 值)=0.05,检验效能($1-\beta$)=0.8,采用双侧有效性检验,入组患者样本量需大于27例。60例患者按随机数字法分为观察组(30例)和对照组(30例),观察组行IMRT和HIFU联合治疗,对照组行IMRT治疗。两组年龄、性别、病理类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者入组前均签署知情同意书和治疗同意书。

1.2 方法

1.2.1 IMRT治疗方案 IMRT采用瓦里安(型号:Viana-600)直线加速器,能量为6-MV X射线,TPS为Eclipse计划系统。患者仰卧位,在激光灯下摆位,体表标记,体膜固定,行增强CT扫描时在体膜上标记,保持每次治疗摆位位置一致,行

平静呼吸下的增强 CT 扫描。CT 扫描范围:气管隆突至坐骨结节,扫描层厚 3 mm。根据 ICRU50 号报告勾画靶区。GTV 为 CT 所见大体肿瘤体积,PTV 为 GTV 在前后及左右方向均外扩 1 cm,头脚方向外扩 1.0~1.5 cm,处方剂量 54~70 Gy/27~33 F,2.0~2.3 Gy/F,周一至周五放疗,每日 1 次。勾画肝脏、胃、小肠、脊髓、肾脏等重要危及器官,危及器官受照剂量不超过其耐受剂量。

1.2.2 HIFU 治疗方案 HIFU 治疗设备为上海交大新地实业公司生产的 HIFU-2001 高强度聚焦超声肿瘤治疗系统(编号:国食药监械(准)字 2004 第 3230631 号)。主要治疗参数:超声波频率(1.00±0.05)MHZ,水介质中焦点处最大声强 2 000 W/cm²,焦域尺寸 5 mm×5 mm×8 mm,最大有效治疗深度 150 mm,焦点定位精度误差小于 1.5 mm。治疗前行 B 超测定靶皮距,并在皮肤标记肿瘤位置,治疗体位为俯卧位。在机载 B 超探头的监控下,将焦点移至肿瘤病灶最深处,圈定治疗区域,采用点累积治疗方式,通过治疗盆的位移,使焦点呈点点成线、线线成面、面面成体的方式覆盖治疗区域。HIFU 治疗时的参数:单点发射 70~100 次,发射时间 100~120 ms,间歇时间 60~120 ms,治疗功率 800~1 600 W,列距、行距、层距分别不超过 5 mm、5 mm、8 mm。必要时分层治疗,前后两次治疗必须重叠一层,或圈定靶区时必须重叠部分靶区,防止病灶漏靶。HIFU 和 IMRT 同步治疗,观察组于放疗第 1 天开始行 HIFU,5 次/周,连用 6~7 周。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 治疗结束后 1 个月采用 RECIST 标准评价近期疗效,测量指标为肿瘤的最长径的总和。

1.3.2 近期毒副反应 按照美国放射治疗肿瘤协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)对急性放射反应进行评价。

1.3.3 远期疗效 所有入组病例在治疗结束后 2 年内至少每 3 月随访 1 次,生存大于 2 年至少每 6 个月随访 1 次。随访内容包括血常规、甲胎蛋白(AFP)、胸部 CT、肝胆脾胰及腹膜后彩超、全腹部增强 CT 等。评价以下指标:主要观察终点为无进展生存率,次要观察终点为总生存率。随访截止日期:2015 年 6 月 30 日,全部病例随访满 2 年,随访率 100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件,临床资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验;近期疗效、毒副反应按单向有序等级资料比较,采用 Mann-Whitney U 检验;生存率和无进展生存率采用 Kaplan-Meier 法计算,Log-rank 检验其差异,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效 对照组和观察组总有效率分别为 40.0% 和 63.4%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 毒副反应 所有患者均可以评价毒副反应,观察组和对照组在急性放射性肝损伤、急性放射性胃肠道损伤及急性放射性肾脏损伤发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。观察组因行 HIFU 治疗有 2 例患者出现超声通路皮肤 I° 烫伤,1 例出现 II° 烫伤;8 例治疗过程中出现治疗区域轻微疼痛,调整

治疗功率后缓解。

2.3 远期疗效 对照组和观察组 1 年、2 年总生存率分别为 72.8%、36.2% 和 89.9%、78.9%,中位生存时间为 24 个月和 36 个月,总生存率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.126, P=0.024$),见图 1。对照组和观察组 1、2 年无进展生存率为 64.3%、28.1% 和 85.9%、50.9%,中位无进展生存时间为 17 个月和 27 个月,差异有统计学意义($\chi^2=4.829, P=0.028$),见图 2。

表 1 两组患者近期疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	Z	P
		[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	(%)		
对照组	30	2(6.7)	10(33.3)	12(40.0)	6(20.0)	40.0	-2.054	0.040
观察组	30	5(16.7)	14(46.7)	9(30.0)	2(6.6)	63.4		

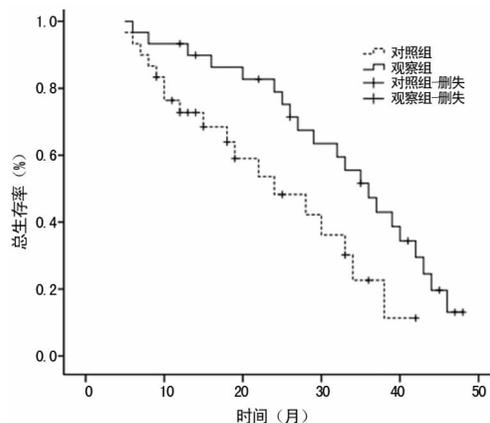


图 1 对照组与观察组总生存率的比较

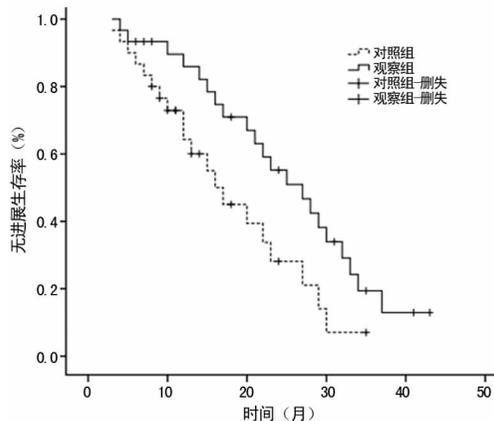


图 2 对照组与观察组无进展生存率的比较

2.4 失败原因 对照组失败 22 例,其中局部未控或复发 15 例(50.0%),远处转移 10 例(33.3%);观察组失败 15 例,其中局部未控或复发 10 例(33.3%),远处转移 7 例(23.3%)。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者毒副反应比较[n(%)]

毒副反应	对照组					观察组					Z	P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV		
骨髓抑制	10(33.3)	10(33.3)	5(16.7)	5(16.7)	0	9(30.0)	11(36.7)	6(20.0)	4(13.3)	0	-0.077	0.938
急性放射性肝损伤	15(50.0)	8(26.7)	6(20.0)	1(0.03)	0	16(53.3)	8(26.7)	4(13.3)	2(6.7)	0	-0.242	0.809
急性放射性肾脏损伤	29(96.7)	1(3.3)	0	0	0	28(93.3)	2(6.7)	0	0	0	-0.587	0.557
急性放射性胃肠道损伤	15(50.0)	10(33.3)	5(16.7)	0	0	14(46.7)	10(33.3)	6(20.0)	0	0	-0.322	0.748

3 讨 论

原发性肝癌术后治疗失败模式最常见为局部复发和肝内转移,因此术后需行 TACE 预防复发和肝内转移,但大部分患者疗效欠佳。术后复发仍首选手术切除,但我国原发性肝癌患者均有乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)慢性肝病或肝硬化背景,同时经过首次手术和术后 TACE 等一系列治疗后肝功能进一步受损,再次手术风险较大^[2]。除手术外,还可选择局部消融术包括射频消融、微波消融、无水乙醇注射、冷冻治疗、放疗和 HIFU 等^[1,3-5],但 IMRT、HIFU 较其他消融技术局部无创,更容易被患者接受。

既往由于认识的局限性和放疗技术的缺陷,原发性肝癌一度被认为仅能行姑息性放射治疗。现代放射生物学研究证实,肝细胞性肝癌的放射敏感性相当于低分化癌。同时,近年来随着放疗技术进步,三维适形放射治疗(3DRT)、IMRT 及立体定向放射治疗(SBRT)成为肝癌放疗领域的主流技术。SBRT 主要适用于瘤体直径小,数目少,适应证较 3DRT 和 IMRT 控制严格,同时需配备图形引导、呼吸门控及瘤体标记植入等技术,技术准入门槛较高^[1,6-7]。3DRT 和 IMRT 较普通二维放疗靶区适形度更高,可提高靶区放疗剂量,减轻周围危及器官损伤。与 3DRT 相比,IMRT 有较高剂量的靶区覆盖和更均匀的剂量分布,且正常肝脏的高剂量范围明显降低^[8-10]。HIFU 是 20 世纪 90 年代兴起的一种新的肿瘤治疗方法,以低频超声波穿过人体组织,在体内聚集,通过其热效应、机械效应、空化效应、对微小血管损伤及免疫效应等,达到消融肿瘤的目的。其目前主要应用于肝癌、前列腺癌、肾癌、胰腺癌、乳腺癌的治疗^[11-14],且取得了广泛的应用前景。HIFU 较其他消融技术有如下优势:无创,无需经皮穿刺,无针道种植转移风险^[15]。

原发性肝癌由肝动脉和门静脉双重供血,中央区域主要由肝动脉供血,周边区域主要由门静脉供血,且有肝动脉和门静脉侧支循环形成,肿瘤周边区域血供较中央区域丰富^[16]。因肿瘤中央区域血供较差,乏氧细胞较多,放射敏感性欠佳,但行 HIFU 治疗时能量容易沉积,疗效更好;肿瘤周边区域血供相对丰富,乏氧细胞较少,放疗敏感,但 HIFU 治疗时能量沉积困难,疗效欠佳。同时当病灶靠近肋骨、膈顶或胃肠道时,因肋骨遮挡超声不能穿透或因气体导致超声散射时疗效欠佳;但放射线穿透性强,不会受肋骨或气体干扰。因此,IMRT 和 HIFU 联合应用可起到扬长避短、优势互补的作用^[1]。Ni 等^[17]回顾性分析 TACE、3DRT 及 HIFU 序贯治疗 120 例无法手术或不能手术局部晚期肝癌患者,其近期疗效部分缓解 23 例(19.9%),稳定 83 例(69.2%),病情进展 14 例(11.7%);1 年、3 年和 5 年总生存率为 70%、35% 和 15%,中位生存期 26 个月,中位无进展生存时间为 9.5 个月,Child-Pugh 分级和放疗剂量为独立预后因素;急性放射性肝损伤 I° 8 例,II° 1 例,III° 6 例。与本研究相比,上述研究近期疗效及远期生存要差,急性放射性肝损伤发生率较高,究其原因可能有以下几点:其入组患者虽为初次治疗,但均为局部晚期患者,肿瘤直径较大(5~18 cm,中位直径 7.8 cm),且合并有多发病灶或门脉癌栓,整体分期偏晚;因瘤体负荷较大,考虑正常肝脏耐受剂量,肿瘤处方剂量偏低(<45 GY 62 例),正常肝脏受照剂量偏高;序贯治疗与同步治疗疗效有差异。国内有学者进行了 3DRT 与 HIFU 联合治疗与根治性手术治疗早期肝癌的对比研究,联合治疗组总有效率为 97.06%,1 年、2 年、3 年总生存率分别为 91.18%、85.29%、58.82%,近期及远期疗效均优于本研究,考虑与以下因素有关:该研究入组对象为初治早期肝癌患者(I、II 期),肿瘤负荷小,94.1% 患者肿瘤直径小于 5 cm;放疗采用

大分割方式^[18]。国内还有学者回顾性分析了 SBRT 与 HIFU 联合治疗原发性肝癌,总有效率 90.6%,1 年、2 年、3 年生存率分别为 79.7%、53.1%、46.1%,近期疗效优于本研究,考虑与该研究采用 SBRT 技术有关,远期疗效稍差可能与该研究入组患者年龄偏大、Child-Pugh 分级较差影响其预后^[19]。

综上所述,IMRT 联合 HIFU 治疗术后复发原发性肝癌患者疗效确切,毒副反应可以耐受,对于不能手术或拒接手术患者有一定应用价值。但从其失败模式发现仍有近半数患者会出现远处转移,因此局部联合治疗结束后行辅助化疗或靶向治疗是否可减少远处转移率尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Li D, Kang J, Golas BJ, et al. Minimally invasive local therapies for liver cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2014, 11(4):217-236.
- [2] Chok KSh. Management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(8):1142-1148.
- [3] Nishikawa H, Osaki Y. Comparison of high-intensity focused ultrasound therapy and radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2(3):168-170.
- [4] Liao M, Huang J, Zhang T, et al. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68453.
- [5] 张泉成, 潘国政, 李国强, 等. DC-CIK 细胞治疗联合 TACE 及 RFA 治疗小肝癌的疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(16):2237-2242.
- [6] Song JH, Son SH, Kay CS, et al. Reducing the probability of radiation-induced hepatic toxicity by changing the treatment modality from helical tomotherapy to fixed-beam intensity-modulated radiotherapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):33952-33960.
- [7] Kim SH, Kang MK, Yea JW, et al. The impact of beam angle configuration of intensity-modulated radiotherapy in the hepatocellular carcinoma[J]. *Radiat Oncol J*, 2012, 30(3):146-151.
- [8] 周媛媛, 张思杏, 郑青平, 等. 三维适形放疗与调强放疗治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的剂量学比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(3):245-248.
- [9] Kong M, Hong SE, Choi WS, et al. Treatment outcomes of helical intensity-modulated radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Gut Liver*, 2013, 7(3):343-351.
- [10] Chen D, Wang R, Meng X, et al. A comparison of liver protection among 3-D conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and RapidArc for hepatocellular carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(1):48.
- [11] Fornage BD, Hwang RF. Current status of imaging-guided percutaneous ablation of breast cancer[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(2):442-448.
- [12] Zavaglia C, Mancuso A, Foschi A, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of hepatocellular carcinoma: is it time to abandon(下转第 5094 页)

验证,他们对胶质瘤细胞引入外源性 Cx43,可逆转胶质瘤细胞的恶性表现,甚至可逆转胶质瘤干细胞的恶性表现。调控 miRNA 识别特定的目标 mRNA 和转录后水平促进 Cx43 翻译从而抑制胶质瘤发生,那么假设抑制或阻滞 Cx43 磷酸化是否可以减缓胶质瘤的生长甚至抑制其发生,miRNA 是否参与 P-Cx43 基因表达,它们之间存在怎么样的联系,种种假设和疑问还有待进一步研究。

综上所述,P-Cx43 水平变化与人胶质瘤细胞增殖性密切相关,这可能是由于多种致癌因素协同参与了肿瘤的发生、发展。在这一领域深入研究,可以进一步了解胶质瘤生物学病因提供重要途径。

参考文献

[1] Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors[J]. *Neurol Clin*, 2007, 25(4): 867-890.

[2] Vinken M, Vanhaecke T, Papeleu P, et al. Connexins and their channels in cell growth and cell death[J]. *Cell Signal*, 2006, 18(5): 592-600.

[3] Mesnil M, Crespin S, Avanzo JL, et al. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1719(1/2): 125-145.

[4] Elzarrad MK, Haroon A, Wiilecke K, et al. Connexin-43 upregulation in tumor cell and tumor vasculature and its role attachment to pulmonary endothelium [J]. *BMC Med*, 2008, 6: 20.

[5] Mclachlan E, Shao Q, Laird DW. Connexins and gap junctions in mammary gland development and breast cancer progression[J]. *J Membr Biol*, 2007, 218(1/2/3): 107-121.

[6] Ozog MA, Bechberger JF, Naus CC. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) in combination with its soluble receptor (CNTFRalpha) increases connexin43 expression and sup-

presses growth of C6 glioma cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(12): 3544-3548.

[7] 宋国智,李利敏,焦保华,等. 人脑胶质瘤 Cx43 基因表达及其与肿瘤细胞增殖关系的研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9(5): 489-493.

[8] 邱吉庆,闫世军,赵刚,等. Ki-67 表达强度对人脑胶质瘤恶性度的评价[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2001, 18(2): 17-19.

[9] 武文浩,马俊艳,万虹,等. β -catenin 和 Ki-67 在脑干胶质瘤中的表达及意义[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2010, 15(4): 172-174.

[10] 范高福,童旭辉,陶亮. 缝隙连接:一个潜在的肿瘤治疗新靶点[J]. *蚌埠医学院学报*, 2012, 37(2): 234-237.

[11] Tang B, Peng ZH, Yu PW, et al. Expression and significance of Cx43 and E-cadherin in gastric cancer and metastatic lymph nodes [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(2): 502-508.

[12] 徐灿霞,贾燕,杨文斌,等. 胃癌和癌前病变患者 Cx32, Cx43 表达与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(22): 1523-1527.

[13] 马向东,马兴,隋延仿,等. 肝细胞肝癌和正常肝细胞间隙连接蛋白 Connexin32, Connexin43 蛋白质酪氨酸磷酸化分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2002, 8(8): 45-47.

[14] 李醒,廖秦平. 间隙连接蛋白 43 的磷酸化调节在卵巢上皮性癌化疗耐药中的作用[J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(1): 50-55.

[15] Jin Z, Xu S, Yu H, et al. miR-125b inhibits connexin43 and promotes glioma growth[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(8): 1143-1148.

[16] Yu SC, Xiao HL, Jiang XF, et al. Connexin 43 reverses malignant phenotypes of glioma stem cells by modulating E-cadherin[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(2): 108-120.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-09-06)

(上接第 5090 页)

standard ablative percutaneous treatments? [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2(4): 184-187.

[13] Cheung TT, Fan ST, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound ablation; an effective bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(20): 3083-3089.

[14] Cheung TT, Fan ST, Chu FS, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(8): 567-573.

[15] Zhu J, Zhu H, Mei Z, et al. High-intensity focused ultrasound ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and hypersplenism: preliminary study [J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(10): 1855-1862.

[16] Cui L, Liu XX, Jiang Y, et al. Comparative study on transcatheter arterial chemoembolization, portal vein embol-

ization and high intensity focused ultrasound sequential therapy for patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(12): 6257-6261.

[17] Ni S, Liu L, Shu Y. Sequential transcatheter arterial chemoembolization, three-dimensional conformal radiotherapy, and high-intensity focused ultrasound treatment for unresectable hepatocellular carcinoma patients [J]. *J Biomed Res*, 2012, 26(4): 260-267.

[18] 柯庆华,苏小岩,周世琼,等. 超声聚焦刀联合三维适形放疗治疗原发性肝癌的疗效分析[J]. *实用癌症杂志*, 2011, 26(2): 184-187.

[19] 姚晖,龚金兰,李莉,等. 立体定向放疗联合高强度聚焦超声治疗原发性肝癌的临床研究[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(1): 29-32, 50.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-10-06)