

液转移到颈部及全身其他部位如骨组织和肝肺组织^[9]。头颈部肿瘤放射性治疗最严重的副反应则是口腔黏膜反应，目前临床上没有明确的治疗口腔黏膜反应的方法，多为加强日常饮食护理以及抗炎药治疗，但疗效不一，且易复发。生理盐水漱口能够起到消毒、杀菌的作用，借此达到保持口腔清洁，减少病菌滋生的效果。

从中医学角度分析，放射性治疗后口腔黏膜反应的病机主要是热邪入侵，放射线属热邪，可造成机体热盛阴衰，耗伤津液，津少血液黏滞则易成血瘀，因此治法需以清热养阴、活血化痰为主。康复新液具有通利血脉、养阴生肌的功效，正对病机。

本研究结果显示，观察组放射性治疗后口腔黏膜反应程度低于对照组，治疗1周口腔黏膜反应即消失的患者所占比例高

于对照组，疼痛 NRS 评分低于对照组，表明以康复新液漱口能够有效减轻口腔黏膜反应的临床症状，减缓患者的口腔疼痛，缩短病程。但康复新液的作用机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 徐娟, 闫荣, 卓培英, 等. 氧驱雾化吸入防治鼻咽癌患者放射性口腔黏膜反应的效果评价[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(6): 667-670.
- [2] 鲍先握, 林海升, 戴杰. 康复新液治疗化疗后口腔溃疡临床研究[J]. 中成药, 2014, 36(4): 881-882.
- [3] 梁铎, 杨剑, 高婷, 等. 中国鼻咽癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(11): 835-840.

(责任编辑: 吴凌)

体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方治疗晚期肝细胞癌临床研究

周宇姝¹, 招柏明², 张晓轩¹, 龙顺钦¹, 杨小兵¹, 吴万垠¹

1. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 2. 中山大学附属第三医院, 广东 广州 510370

[摘要] 目的: 观察体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方治疗晚期肝细胞癌(HCC)患者的临床疗效。方法: 将41例晚期HCC患者根据是否愿意接受体外高频热疗分为联合治疗组及中药组。联合治疗组采用体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方口服治疗; 中药组单纯采用健脾理气抑瘤方治疗。均接受3周期以上的治疗。观察2组患者的疾病控制率(DCR)、疾病进展时间(TTP)、总体生存期(OS)、美国东部协作组(ECOG)体力状况评分(PS)及不良反应。截至2014年3月31日, 脱落1例, 纳入统计40例, 2组均20例。结果: 2组近期临床疗效联合治疗组DCR为25.0%, 中药组DCR为15.0%。联合治疗组略高于中药组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组TTP为4.5月, 中药组为3.1月, 2组比较, 差异有统计学意义($P<0.01$)。联合治疗组OS为6.6月, 中药组为5.5月, 2组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后, 与本组治疗前比较, 2组PS评分均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。且联合治疗组PS评分降低更明显, 2组间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察过程中, 2组患者均未因不良反应而终止治疗, 未出现明显的血液学、胃肠道及肝肾毒性反应, 未出现治疗相关的死亡。结论: 体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方能够延长晚期HCC患者的疾病进展时间和总体生存期, 同时改善患者的体力状况, 疗效均优于单纯中药健脾理气抑瘤方, 二者联合治疗具有协同作用, 且不良反应小。

[关键词] 晚期肝细胞癌; 体外高频热疗; 健脾理气抑瘤方; 疾病控制率(DCR); 疾病进展时间(TTP); 总体生存期(OS)

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 06-0184-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.054

Clinical Study of External High Frequency Thermotherapy Combined with Jianpi Liqi Yiliu Prescription for Advanced Hepatocellular Carcinoma

ZHOU Yushu, ZHAO Boming, ZHANG Xiaoxuan, LONG Shunqin, YANG Xiaobing, WU Wanyin

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of external high frequency thermotherapy combined with Jianpi Liqi

[收稿日期] 2018-02-23

[基金项目] 广东省科技发展专项资金项目(公益研究与能力建设方向)(2016A020226009)

[作者简介] 周宇姝(1981-), 女, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗恶性肿瘤。

[通信作者] 吴万垠, E-mail: wwanyn@126.com。

Yiliu prescription for advanced hepatocellular carcinoma. **Methods:** Divided 41 cases of patients with advanced HCC into the combination treatment group and the Chinese medicine group according to whether they were willing to receive external high frequency thermotherapy. The combination treatment group adopted external high frequency thermotherapy combined with oral Jianpi Liqi Yiliu prescription, while the Chinese medicine group was given simple Jianpi Liqi Yiliu prescription. Both groups received more than 3 cycles of treatment. Observed the disease control rates(DCR), time to progression(TTP), overall survival(OS), physical condition score(PS) of Eastern Collaborative Oncology Group(ECOG) and adverse reactions in the two groups. As of March 31, 2014, 1 case had fallen off and 40 cases had been included in the statistics with 20 cases in each group. **Results:** The DCR of the recent clinical effect was 25.0% in the combination treatment group and was 15.0% in the Chinese medicine group. The combination treatment group was slightly higher than the Chinese medicine group, but the difference was insignificant($P > 0.05$). The TTP was 4.5 months in the combination treatment group and was 3.1 months in the Chinese medicine group, difference being significant($P < 0.01$). The OS was 6.6 months in the combination treatment group and was 5.5 months in the Chinese medicine group, difference being significant($P < 0.01$). After treatment, the scores of PS in both groups were both decreased when compared with those before treatment, differences being significant($P < 0.05$). The score of PS in the combination treatment group was decreased more obviously, difference being significant($P < 0.05$). During the observation, there was no treatment stopped due to adverse reactions in the two groups, and there were no obvious hematological, gastrointestinal, and hepatic and renal toxicity reactions, and no treatment-related deaths. **Conclusion:** The therapy of external high frequency thermotherapy combined with Jianpi Liqi Yiliu prescription can prolong the disease progression time and overall survival of patients with advanced HCC and improve the physical condition of patients. Its curative effect is better than that of the simple Jianpi Liqi Yiliu prescription in Chinese medicine. The combined treatment of the two has a synergistic effect and a small adverse reaction.

Keywords: Advanced hepatocellular carcinoma; External high frequency thermotherapy; Jianpi Liqi Yiliu prescription; Disease control rates(DCR); Time to progression(TTP); Overall survival(OS)

原发性肝细胞癌(HCC)的发病率和致死率非常高^[1],我国约占全球病例的50%^[2]。肝癌病情进展快,预后不良,大多患者确诊时已属晚期。目前,晚期肝癌的有效治疗选择有限,且疗效欠佳,故探索一种低毒有效的治疗模式成为肿瘤界亟待解决的问题。体外高频热疗具有抑制肿瘤细胞生长与迁移,促进细胞凋亡等的作用,成为除放疗、分子靶向、生物免疫疗法以外的治疗肝癌的重要方法^[3]。健脾理气抑瘤方是省级名中医、广东省中医院肿瘤科吴万垠教授治疗晚期HCC的经验方,被应用于临床十余年,已取得较好疗效^[4]。本研究通过前瞻性的研究方法,对晚期HCC患者采用体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方治疗,评价该治疗方案对患者的近期疗效(疾病控制率)、疾病进展时间及总生存期的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①经影像学或病理确诊为HCC; ②年龄18~80岁; ③拒绝或不能介入、放疗、生物免疫治疗; ④中医辨证分型属肝脾虚型; ⑤2010年国际抗癌联盟(UICC)/美国癌症联合委员会(AJCC)^[5]TNM(Tumor Node Metastasis)分期为Ⅲb~Ⅳ期; ⑥美国东部协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分(Performance status scale, PS)0~3分; ⑦Child-Pugh肝功能评分A级或B级; ⑧预计生存期 ≥ 3 月; ⑨心、肺、肾、骨髓机能基本正常; ⑩签署知情同意书,能配

合随访。

1.2 排除标准 ①哺乳期妇女或妊娠; ②正在接受放疗、化疗、生物免疫治疗; ③合并未控制的活动性结核或严重感染性疾病; ④合并不易控制的精神疾病或精神障碍。

1.3 一般资料 2010年9月—2012年12月广东省中医院肿瘤科共纳入病例41例,联合治疗组20例,年龄32~78岁,中位年龄55岁;男19例,女1例;PS评分1分8例,2分8例,3分4例;Child-Pugh肝功能评分A级13例,B级7例;TNM分期Ⅲb~Ⅲc期10例,Ⅳa~Ⅳb期10例。中药组21例,年龄40~76岁,中位年龄56.5岁;男20例,女1例;PS评分1分11例,2分7例,3分3例;Child-Pugh肝功能评分A级15例,B级6例;TNM分期Ⅲb~Ⅲc期11例,Ⅳa~Ⅳb期10例。2组治疗前年龄、性别、Child-Pugh肝功能评分、TNM分期、PS评分等经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 治疗方法

2.1 中药组 给予健脾理气抑瘤方口服治疗。处方:党参、薏苡仁、八月札、白花蛇舌草、重楼各30g,白术、茯苓、柴胡、法半夏、莪术、山楂各15g,甘草6g。上述药物每剂加水1200mL,煎煮成500mL,早、晚各温服1次,每次250mL,每天1剂,治疗30天为1周期。

2.2 联合治疗组 给予体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方口服治疗。①体外高频热疗治疗方法。设备：体外高频热疗机(珠海和佳公司；型号：HG-2000)，输出功率 Max：1200 W，电磁波频率：13.56 MHz。定位：患者取平卧位，根据患者影像学检查确定肝癌病灶部位。将电极板分别对置于病灶对应的背部和腹部，与体表距离为 3~7 cm，温度为 42.5~43℃，以患者能耐受为度。治疗时间：每次 1 h，至少每周 3 次。②健脾理气抑瘤方治疗同中药组。

2 组均接受 3 周期以上的治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 观察 2 组患者的疾病控制率(Disease control rate, DCR)、疾病进展时间(Time to progression, TTP)、总体生存期(Overall survival, OS)、PS 及不良反应。

3.2 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理与分析。计量资料予正态性检验了解是否符合正态分布，符合正态分布的数据采用配对样本 *t* 检验，不符合正态分布的数据采用非参数检验；采用 Kaplan-Meier 进行生存分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①近期疗效：DCR：在首次治疗 2 月后，根据《实体瘤的疗效评价标准 1.1》^[6]评价。疗效分为疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)和完全缓解(CR)。疾病控制率计算公式： $(CR+PR+SD)/总例数 \times 100\%$ 。②远期疗效：TTP：开始治疗首日至影像学评价为疾病进展的时间；OS：开始治疗首日至死亡或失访的时间。

4.2 体力状况评分标准 根据 ECOG 所订体力状况(PS)评分标准。0 分：正常活动；1 分：有症状，但几乎完全可自由活动；2 分：有时卧床，但白天卧床时间不超过 50%；3 分：需要卧床，卧床时间白天超过 50%；4 分：卧床不起；5 分：死亡。

4.3 不良反应 依据《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)》^[7]进行评价。

4.4 脱落及随访情况 随访截至 2014 年 3 月 31 日，中药组 1 例患者因未遵循治疗方案而出组，实际可进行疗效评估的病例为 40 例，已死亡 31 例。

4.5 2 组近期临床疗效比较 2 组均无 CR、PR 病例。联合治疗组 SD 5 例，PD 15 例，DCR 为 25.0%；中药组 SD 3 例，PD 17 例，DCR 为 15.0%。联合治疗组疾病控制率(DCR)略高于中药组，2 组比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

4.6 2 组 TTP 比较 见表 1，图 1。联合治疗组 TTP 为 4.5 月，中药组为 3.1 月，2 组比较，经 Log-rank 检验，差异有统计学意义(*P* < 0.01)。结合临床可认为体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方能够延缓晚期肝癌患者肿瘤进展时间。

4.7 2 组 OS 比较 见表 2，图 2。联合治疗组 OS 为 6.6 月，中药组为 5.5 月，2 组比较，经 Log-rank 检验，差异有统计学意义(*P* < 0.01)。结果提示体外高频热疗联合健脾理气抑瘤方能

够延长晚期肝癌患者总体生存时间。

表 1 2 组 TTP 比较

组别	中位数(月)	四分位数间距(IQR)(月)	缺失数据	标准误差	95%置信区间
联合治疗组	4.5	3.10	6	0.20	4.10, 4.90
中药组	3.1	1.40	3	0.39	2.34, 3.86

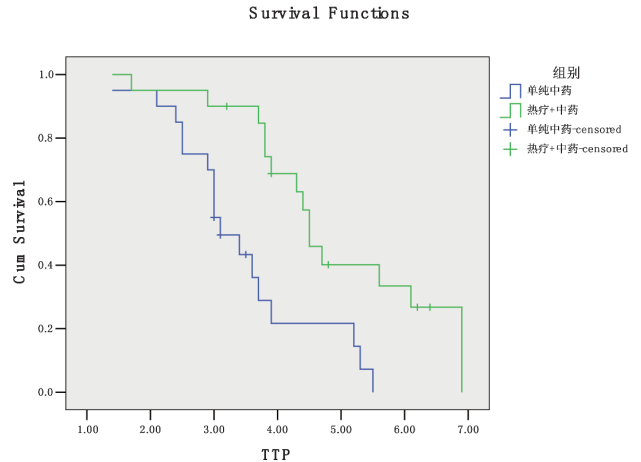


图 1 2 组患者疾病进展时间曲线

表 2 2 组 OS 比较

组别	中位数(月)	四分位数间距(IQR)(月)	缺失数据	标准误差	95%置信区间
联合治疗组	6.6	2.7	6	0.11	6.40, 6.81
中药组	5.5	1.7	3	0.19	5.12, 5.88

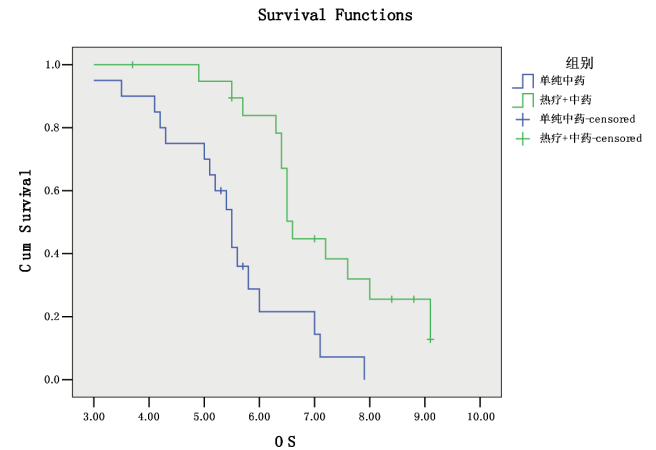


图 2 2 组患者总体生存时间曲线

4.8 2 组治疗前后 PS 评分比较 见表 3。治疗前，联合治疗组 PS 评分与中药组比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)，2 组具有可比性。治疗后，与本组治疗前比较，2 组 PS 评分均降低，差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。且联合治疗组 PS 评分降低更明显，2 组间比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

4.9 不良反应 观察过程中，2 组患者均未因不良反应而终止治疗，未出现明显的血液学、胃肠道及肝肾毒性反应，未

出现治疗相关的死亡。

表3 2组治疗前后PS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
联合治疗组	20	1.89±0.10	1.49±0.08 ^②
中药组	20	1.88±0.08	1.65±0.09 ^①

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与中药组治疗后比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

原发性肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤, 其发病率全球居于第3位^[1], 在我国的恶性肿瘤死亡率位居第3位^[8]。晚期HCC患者的体力状况相对差, 难以耐受介入、化疗的毒副作用。分子靶向药物的价格较昂贵, 故临床应用不具备普适性。体外高频热疗是利用局部加热的方法使肝癌病灶内温度上升超过肿瘤细胞的阈值, 导致癌细胞凋亡的一种物理治疗方法。其机制是利用高频振荡电流作用于人体深部组织, 产生高频电磁振荡效应和内生热使癌细胞内部达到高温, 诱导细胞凋亡^[9]。近年广泛应用于恶性肿瘤的临床治疗。研究表明, 热疗具有提高机体免疫力^[10-11], 与化疗等协同杀伤肿瘤的作用^[12-13]。体外高频热疗治疗耐受性较好, 安全性高, 被誉为肿瘤界的“绿色疗法”之一。

中医药是原发性肝癌综合治疗模式中的重要组成部分, 在配合现代治疗手段增效减毒, 改善患者生活质量等方面的作用不可小觑。肝癌的中医基本病机为肝气郁结, 脾气亏虚, 广东省中医院肿瘤科吴万垠教授针对此病机, 在于尔辛教授的健脾理气方^[14]基础上, 采用“以病为本、证为纲, 病证结合, 佐以对症”的“三位一体”法, 创制了健脾理气抑瘤方。首先辨病(即确立肝癌的诊断和分期), 再辨证(即确立肝癌的中医证型), 最后结合对症(即依据患者目前的主要症状体征)来遣方用药。方中以党参、法半夏、茯苓、白术扶正益气健脾, 燥湿化痰; 甘草益气补中、调和诸药。其意在补益后天之本, 寓有“培土达木”之意; 辨病以重楼、白花蛇舌草散结抑瘤、清热解毒, 八月札、莪术理气消积活血化瘀; 对症以山楂和胃增纳。全方体现了祛邪与扶正兼顾, 辨证与辨病结合的中医特色与优势。攻与补兼施, 标与本兼治, 做到“扶正而不助邪, 消积而不伤正”。临床应用健脾理气抑瘤方治疗晚期肝癌疗效较满意。前期临床研究采用健脾理气抑瘤方与多种现代医学治疗方法相结合治疗晚期肝癌取得了较满意的效果: 健脾理气方药联合亚砷酸治疗能延长晚期HCC患者的总生存期及疾病无进展时间(PFS)^[15]; 联合细胞因子介导的杀伤细胞(CIK)可提高患者体力状况评分^[16], 改善免疫功能和生活质量^[17]。实验研究表明, 健脾理气抑瘤方可抑制肝癌HepG₂细胞的增殖, 诱导肝癌细胞凋亡^[18]。

基于以上的研究背景及研究基础, 本研究运用健脾理气抑瘤方与体外高频热疗结合治疗晚期HCC患者, 在延长患者生

存时间(TTP、OS)方面体现出一定的治疗优势。联合治疗组较单纯健脾理气抑瘤方治疗的中药组患者TTP明显延长, 为4.5月比3.1月; OS亦明显延长, 为6.6月比5.5月。索拉非尼是首个FDA批准用于治疗晚期HCC的分子靶向药物, 其作用机制是通过阻断RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路来抑制肝癌细胞增殖。关于索拉非尼两项著名的国际多中心III期临床研究分别为西方研究(SHARP^[19]试验)和东方亚裔研究(Oriental^[20]试验)。两项研究纳入标准相同, 即患者PS为0~2分, 肝功能Child-Pugh A级。经对患者基线分析发现合并丙肝、PS评分0分是生存获益因素。流行病学证实, 西方国家肝癌患者多合并丙肝, 而中国肝癌患者多合并乙肝^[21], 因此, SHARP^[19]试验中索拉非尼治疗组的mOS和mTTP均较Oriental^[20]试验延长。香港玛丽医院开展一项索拉非尼治疗晚期HCC的临床研究, 结果表明中位生存时间为5月, 劣于上述两项国际研究的结果。通过对患者基线特征分析表明, 该研究所纳入患者合并乙肝感染的比例增高, 合并丙肝感染的比例降低, 且纳入患者的肝功能Child-Pugh分级更差(A级比例降低, B级比例升高, 还纳入了更差的C级)。本研究与香港玛丽医院的研究^[22]在生存获益方面情况相近, 均劣于SHARP研究(mOS 10.7月, mTTP 5.5月)。分析其可能原因与纳入患者80%以上合并乙肝感染, 尤其是与纳入了肝功能Child-Pugh B级和C级、PS评分3分的患者有关。在体力状况评分方面, 本研究发现, 治疗后联合治疗组改善患者体力状况优于单纯健脾理气抑瘤方组, 体力改善情况较优, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示我们欲发挥中医药的最佳疗效一是要注重个体化, 二要结合现代医学。找到中医药治疗的切入点, 适时结合各种西医治疗手段, 才能发挥中医药的协同增效的优势。在近期疗效方面, 本研究2组患者的肿瘤疾病控制率(DCR)与SHARP和Oriental研究比较, 未见优势。考虑与本研究纳入病例数相对较小等缺陷有关, 期待通过增大样本量继续观察以提高客观性。

综上, 在晚期HCC患者的综合治疗中, 体外高频热疗与健脾理气抑瘤方联合应用具有协同的抗肿瘤作用, 较单纯中药的疗效更高, 明显延长了患者的生存期, 改善了患者的体力状况, 且无明显不良反应, 为探索中西医结合治疗晚期HCC提供了临床依据。

[参考文献]

- [1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527.
- [2] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1): 2-12.
- [3] 闫向勇, 刘文超. 热疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 213-216.
- [4] 杜震生. 吴万垠应用健脾益气法治疗原发性肝癌经验[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(8): 1503-1504.

- [5] Thomas W, Rice E. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. New York: Springer-Verlag New York Inc, 2010: 41-45.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] 孙燕. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症, 1992, 11(3): 254.
- [8] 汤钊猷. 肝癌研究的变迁与趋势[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3): 193-196.
- [9] Liu T, Ye YW, Zhu AL. Hyperthermia combined with 5-fluorouracil promoted apoptosis and enhanced thermotolerance in human gastric cancer cell line SGC-7901 [J]. Onco Targets Ther, 2015, 27(8): 1265-1270.
- [10] Toraya-Brown S, Sheen MR, Zhang P, et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8(+) T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors [J]. Nanomedicine, 2014, 10(6): 1273-1285.
- [11] Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30(8): 531-539.
- [12] Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses[J]. Cancer Res, 2013, 73(3): 1128-1141.
- [13] 廖洪, 龚伟, 杨俊, 等. 微波热疗联合放化疗治疗鼻咽癌 N₂ 和 N₃ 期颈部淋巴结转移患者的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(12): 1479-1481.
- [14] 于尔辛. 肝癌的健脾理气方治疗[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(8): 344.
- [15] Wu WY, Chai XS, Huang L, et al. Arsenic trioxide combined with Chinese traditional Jianpiliqi Formula in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an analysis of 32 cases[J]. J US-China Med Sci, 2009, 6(6): 40-47.
- [16] 龙顺钦, 张晓轩, 杨小兵, 等. 健脾理气抑瘤方联合细胞因子介导的杀伤细胞治疗晚期肝细胞癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 160-165.
- [17] 张晓轩, 龙顺钦, 杨小兵, 等. 健脾理气抑瘤方联合 CIK 治疗对晚期肝细胞癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(3): 441-444.
- [18] 张晓轩, 周宇姝, 陈晓, 等. 健脾理气抑瘤方对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(4): 510-512.
- [19] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. New Engl J Med, 2008, 359(23): 2497-2499.
- [20] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34.
- [21] Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, et al. Global Cancer Statistics[J]. Ca Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [22] Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response [J]. Cancer, 2009, 115(2): 428-436.

(责任编辑: 刘淑婷)