

Outcome of percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation for liver metastases from gastric cancer

JIANG Binbin, ZHANG Zhongyi, YAN Kun*, YANG Wei, WU Wei, Lung-Chieh Lee, CHEN Minhua

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education], Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and prognostic factors of percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation (RFA) for liver metastases from gastric cancer. **Methods** Clinical and imaging data of 55 patients with liver metastasis from gastric cancer who underwent percutaneous ultrasound-guided RFA were retrospectively analyzed, and the overall survival rates and prognostic factors were assessed. **Results** The overall survival rates of 1-, 2-, 3- and 5-year was 70.45%, 42.90%, 20.32% and 10.16%, respectively. The ablation rate was 94.12% (96/102) 1 month after RFA, and the local recurrent rate was 15.69% (16/102), the new metastasis rate was 52.73% (29/55). Age ($P=0.015$), tumor number ($P=0.011$), extrahepatic metastasis before RFA ($P=0.026$) and chemotherapy after RFA ($P=0.031$) were significantly prognostic factors. Age ($P=0.033$), tumor number ($P=0.004$) as well as chemotherapy after RFA ($P=0.001$) were independent prognostic factors. The severe complication rate was 1.82% (1/55), while no treatment-related death occurred. **Conclusion** Percutaneous ultrasound-guided RFA is a safe and effective therapeutic option for liver metastases from gastric cancer. Age, tumor number, chemotherapy after RFA are independent prognostic factors.

[Key words] Stomach neoplasms; Catheter ablation; Neoplasm metastasis; Prognosis

DOI:10.13929/j.1672-8475.201707019

经皮超声引导下射频消融治疗胃癌肝转移疗效分析

姜彬彬, 张仲一, 严 昆*, 杨 薇, 吴 薇, 李荣杰, 陈敏华

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘 要] **目的** 探讨经皮超声引导下射频消融(RFA)治疗胃癌肝转移的疗效及预后因素。**方法** 回顾性分析 55 例接受经皮超声引导下 RFA 治疗的胃癌肝转移患者临床及影像学资料, 观察评价患者总体生存率及预后影响因素。**结果** 55 例(102 个病灶)胃癌肝转移患者 1、2、3、5 年总体生存率分别为 70.45%、42.90%、20.32% 及 10.16%。RFA 治疗后 1 个月, 肿瘤灭活率 94.12%(96/102), 肿瘤局部复发率 15.69%(16/102), 肝内新生转移灶发生率 52.73%(29/55)。单因素分析示年龄($P=0.015$)、肿瘤数目($P=0.011$)、RFA 前是否有肝外转移($P=0.026$)、RFA 后是否化疗($P=0.031$)是影响患者生存的重要因素。多因素分析示年龄($P=0.033$)、肿瘤数目($P=0.004$)、RFA 后是否化疗($P=0.001$)是独立预后因素。RFA 治疗后严重并发症的发生率为 1.82%(1/55), 未发生治疗相关性死亡。**结论** 经皮超声引导下 RFA 是一种安全、有效的胃癌肝转移治疗方式, 年龄、肿瘤数量、RFA 后联合化疗是影响患者预后的独立因素。

[关键词] 胃肿瘤; 导管消融术; 肿瘤转移; 预后

[中图分类号] R445.1; R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)01-0024-05

[基金项目] 首都临床特色应用研究与成果推广(Z151100004015186)。

[第一作者] 姜彬彬(1992—), 女, 山东烟台人, 在读硕士。研究方向: 介入超声。E-mail: 15801597086@163.com

[通信作者] 严昆, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 100142。

E-mail: ydbz@sina.com

[收稿日期] 2017-07-12 **[修回日期]** 2017-10-16

胃癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,每年全世界新增病例数约 95 万例,死亡数约 70 万例^[1]。胃癌肝转移是胃癌的晚期阶段,也是导致患者死亡的重要原因之一,术后 5 年生存率为 14%~30%^[2-4],低于结直肠癌肝转移术后 5 年生存率(21%~58%)^[5-6];且多数胃癌肝转移患者就诊时已伴有肝内多发转移、腹膜种植转移及肝外转移,手术切除率较低。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)具有安全性高、创伤小、并发症少、可重复治疗等优势^[7-8]。本研究探讨 RFA 疗效及预后因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2000 年 1 月—2016 年 7 月于我院接受经皮超声引导下 RFA 治疗的 61 例胃癌肝转移患者临床资料,其中男 50 例,女 5 例,年龄 27~78 岁,平均(61.0±11.1)岁。纳入标准:①常规超声或 CEUS 可见肝转移灶;②肝内肿瘤未侵及邻近脏器;③肿瘤数目≤6 个;④最大肿瘤最大径≤7 cm(5~7 cm 为姑息治疗);⑤原发胃癌病变均经手术切除;⑥实验室检查血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,且凝血酶原时间活度 $\geq 50\%$ 。排除标准:①转移灶弥漫多发;②合并肝内外血管、胆管癌栓,肿瘤侵犯周围脏器;③不可纠正的凝血功能障碍;④急性感染状态,尤其是胆系感染;⑤心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭。其中 6 例失访,最终 55 例纳入研究。所有胃癌原发病灶均经病理证实为腺癌。肝内病灶经病理或临床诊断为转移癌;其中同时性转移 5 例,异时性转移 50 例。26 例 RFA 前伴有肝外器官转移,包括肺、骨、脑等。31 例 RFA 后接受全身化疗。

1.2 仪器与方法 采用 RITA 1500、Tyco Cool-tip 或 Olympus Celon POWER 消融系统,超声引导设备为 Aloka α -10 或 GE Logiq E9 超声诊断仪,凸阵探头,频率 3.5~4.0 MHz。所有 RFA 治疗均由具有 5 年以上操作经验的 2 名医师共同完成。超声引导下将射频电极刺达肿瘤部位,根据设定程序及方案消融肿瘤,确

定消融范围完全覆盖肿瘤,并超出癌周至少 0.5 cm。治疗过程中监测患者生命体征。治疗结束后,采用针道消融模式退出射频电极。

1.3 疗效评价及随访 RFA 治疗后门诊随访观察,随访截至时间为 2016 年 12 月 31 日,共随访 1~81 个月,平均(21.76±17.48)个月。RFA 治疗后 1 个月内行增强 CT/MRI 或 CEUS 评价疗效,此后 2 年每隔 3 个月、2 年后每隔 6 个月行 CEUS 或增强 CT/MR 检查评价疗效,并复查肿瘤标记物等实验室检查。

疗效评价标准:肿瘤早期灭活,消融区完全覆盖原肿瘤部位且动脉期无强化(图 1);肿瘤病灶残留,RFA 治疗后 1 个月动脉期消融区域内或周围仍有异常强化病灶;肿瘤局部复发,肿瘤早期灭活后于消融区域周围或与消融区域相连处出现新发异常强化或廓清病灶(图 2);肝内新生病灶,消融区以外区域新发异常强化灶。严重并发症指可能危及患者生命、需住院治疗或延长住院时间的并发症。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。以 Kaplan-Meier 法计算患者总体生存率,采用 Log-rank 检验行单因素分析,Cox 风险模型行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

55 例共计 102 个病灶,最大径 1.2~7.0 cm,平均(3.26±1.48)cm。50 例病灶最大径 <5 cm,共 97 个病灶;5 例病灶最大径 5~7 cm,共 5 个病灶。55 例共接受 72 例次 RFA 治疗,RFA 治疗后 1 个月肿瘤总体早期灭活率 94.12%(96/102),肿瘤局部复发率 15.69%(16/102),复发时间 3~36 个月,平均(9.75±9.57)个月。RFA 治疗后肝内新生转移灶发生率 52.73%(29/55),新生病灶发生时间 1~33 个月,平均(9.17±8.28)个月。患者生存期 1~81 个月,平均(21.76±17.48)个月。患者 1、2、3、5 年总体生存率分别为 70.45%、42.90%、20.32%及 10.16%。

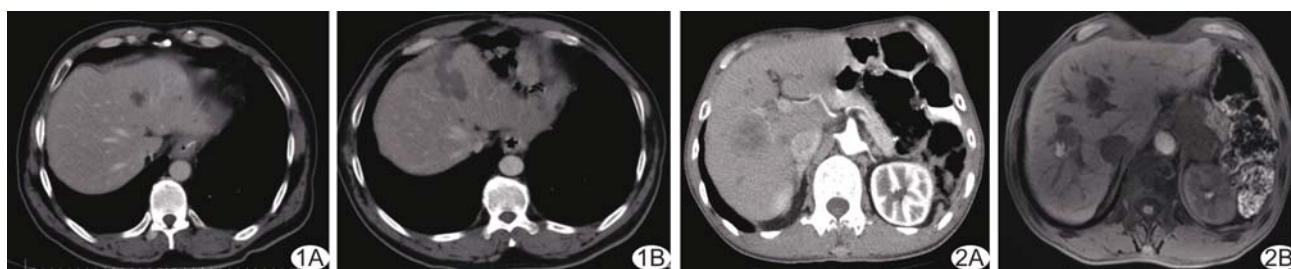


图 1 患者男,52 岁,胃癌 3 年 A. 增强 CT 示肝转移灶位于 S4 段,考虑胃癌肝转移; B. RFA 治疗后 1 个月,复查增强 CT 示 S4 段肝转移灶完全灭活,无强化 **图 2** 患者男,58 岁,胃癌 2 年 A. 增强 CT 示肝转移灶位于 S8 段,考虑胃癌肝转移; B. RFA 治疗后 6 个月,复查增强 MRI 示 S8 段肝转移灶残留,可见消融灶周围强化

患者性别、年龄、肝转移时间、是否伴有肝外转移、肿瘤数目、最大径、肝内分布及 RFA 后 1 个月肿瘤灭活情况与患者生存率的单因素分析结果见表 1。单因素分析显示, 年龄 ($P=0.015$)、肿瘤数目 ($P=0.011$)、RFA 前是否有肝外转移 ($P=0.026$)、RFA 后是否化疗 ($P=0.031$) 是影响患者生存率的重要因素(图 3~6)。多因素 Cox 分析显示, 年龄 ($P=0.033$)、肿瘤数目 ($P=0.004$) 及 RFA 后是否化疗 ($P=0.001$) 是影响预后的独立因素(表 2)。

截至随访日期, 10 例存活, 45 例死亡。随访期间未发生 RFA 治疗相关性死亡。RFA 治疗后严重并发症发生率为 1.82% (1/55), 1 例肝门部转移癌 RFA 后肝内胆管扩张, 患者出现黄疸, 经皮胆管穿刺置管引流治疗后好转。

3 讨论

胃癌所致死亡率在男性癌症中占第 3 位, 女性占第 5 位, 多数患者被检出时已发生远处转移^[9]。发生肝转移占 5~14%^[10], 另有 37% 的患者在胃癌切除术后发生肝转移^[11], 胃癌肝转移是患者死亡的重要原因之一。

2016 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南指出, 化疗是晚期胃癌的首选治疗方案^[12], 但研究^[13]发现胃癌肝转移单独化疗并未明显提高患者长期生存率。研究^[14-15]报道, 无论对于原发性肝癌还是肝转移癌, RFA 均为一种安全、有效的治疗方式。RFA 用于治疗结直肠癌肝转移的研究多见, Kwan 等^[16-18]采用 RFA 治疗结直肠癌肝转移, 患者 3 年生存率 40%~65%, 5 年生存率 22%, 总体生存时间 37 个月。聂勇等^[19-20]分别采用 RFA (RFA

表 1 影像胃癌肝转移患者 RFA 治疗后生存率的分析 ($n=55$)

指标	患者数 (例)	总体生存率 (%)				χ^2 值	P 值
		1 年	2 年	3 年	5 年		
性别						0.114	0.736
男	50	71.50	43.09	20.28	8.69		
女	5	60.00	40.00	20.00	20.00		
年龄						5.940	0.015
≤60 岁	24	52.94	29.12	9.71	0		
>60 岁	31	83.75	53.50	28.81	16.46		
肿瘤最大径						0.469	0.493
≤3 cm	31	76.66	49.11	22.32	11.16		
>3 cm	24	62.50	35.71	17.86	8.93		
肿瘤数目						6.399	0.011
单发	23	77.27	56.67	34.00	27.20		
多发	32	65.50	33.09	11.03	0		
转移时间						0.014	0.907
同时性	5	60.00	60.00	20.00	—		
异时性	50	71.46	40.72	20.36	10.18		
肝外转移						4.947	0.026
否	29	79.45	54.84	29.91	19.94		
是	26	63.33	33.53	12.57	0		
肝内分布						2.745	0.098
单叶	22	77.27	51.52	28.62	21.46		
双叶	33	65.50	36.63	14.65	3.66		
病理分化程度						1.684	0.194
低分化	15	73.33	29.63	0	0		
中高分化	40	69.36	48.43	27.24	13.62		
RFA 后化疗						4.636	0.031
是	31	86.98	55.96	24.48	12.24		
否	24	49.11	24.55	16.37	8.18		
早期灭活率						0.085	0.770
是	49	70.91	44.28	18.23	9.12		
否	6	66.67	33.33	33.33	—		
局部复发或新生						1.129	0.288
有	36	69.44	44.44	26.67	13.33		
无	19	72.98	36.49	0	0		

注: “—”为截止随访时间患者仍存活

表 2 影响胃癌肝转移患者 RFA 治疗后预后的多因素分析

指标	相对危险度	95%可信区间	Wald 值	P 值
年龄	2.001	(1.058, 3.785)	4.550	0.033
肿瘤数目	0.335	(0.159, 0.706)	8.254	0.004
RFA 后化疗	3.488	(1.673, 7.275)	11.098	0.001

组)与手术治疗(手术组)结直肠癌肝转移患者, 发现 2 组患者生存率比较差异无统计学意义。Lee 等^[8]发现患者接受手术治疗较 RFA 有更长生存期, 但差异无统计学意义, 提出胃癌肝转移患者在不适合手术治疗时, RFA 是一种可选择的治疗方式。有研究^[21-24]报道, 胃癌肝转移患者经 RFA 治疗后 3、5 年生存率分别为 5%~40% 和 0~16%。本组患者 1、2、3、5 年生存率

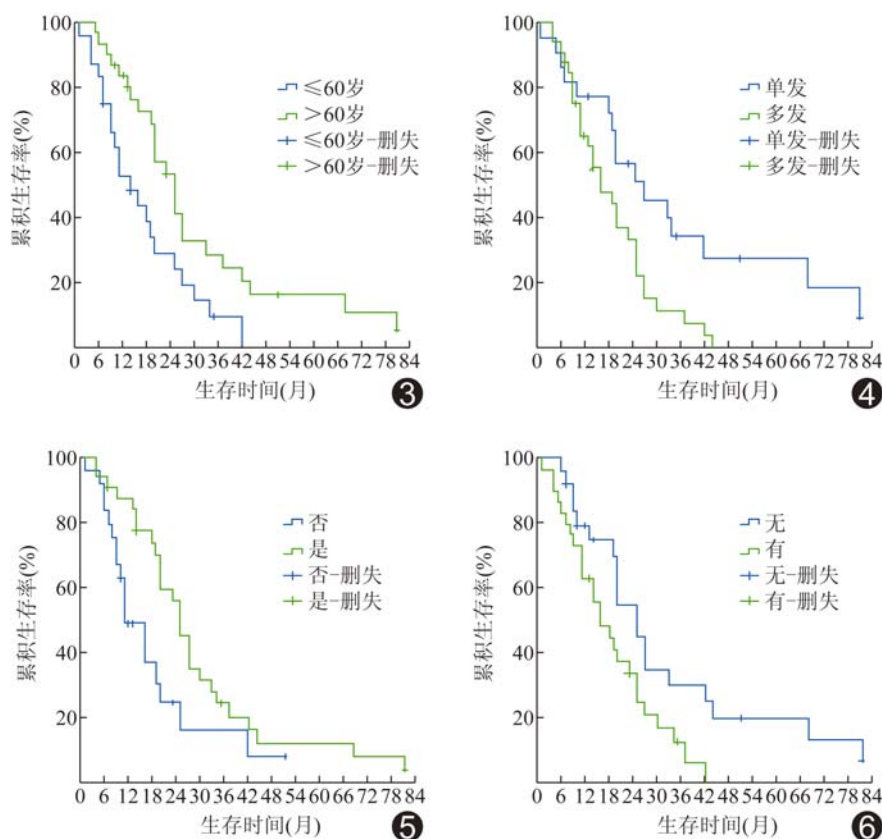


图3 不同年龄患者生存时间与生存率的关系 ≤ 60 岁、 >60 岁胃癌肝转移患者 RFA 治疗后 1、2、3、5 年的生存率分别为 52.94%、29.12%、9.71%、0 和 83.75%、53.50%、28.81%、16.46% ($P=0.015$) 图4 不同肿瘤数目患者生存时间与生存率的关系 单发与多发胃癌肝转移患者 RFA 治疗后 1、2、3、5 年生存率分别为 77.27%、56.67%、34.00%、27.20% 和 65.50%、33.09%、11.03%、0 ($P=0.011$) 图5 RFA 后是否化疗患者生存时间与生存率的关系 RFA 后化疗与不化疗的胃癌肝转移患者 1、2、3、5 年总体生存率分别为 86.98%、55.96%、24.48%、12.24% 和 49.11%、24.55%、16.37%、8.18% ($P=0.031$) 图6 RFA 前是否有肝外转移患者生存时间与生存率的关系 RFA 治疗前有肝外转移与无肝外转移患者 1、2、3、5 年总体生存率分别为 63.33%、33.53%、12.67%、0 和 79.45%、54.84%、29.91%、19.94% ($P=0.026$)

70.45%、42.90%、20.32%、10.16%，与上述研究^[21-24]结果相近。

既往研究^[25-27]报道，肿瘤数目、大小、位置、RFA 前有无肝外转移是影响预后的重要因素。本研究发现年龄是影响预后的独立因素，年龄 >60 岁患者生存期更长，可能与年轻患者胃癌恶性程度高有关^[28]。Chen 等^[21]认为胃癌单发转移比多发转移患者有更长生存期。本研究发现肝多发转移、RFA 前肝外转移的患者生存率相对较低，可能与肿瘤数目多，播散范围广有关。肿瘤单发、最大径相对较小时可通过一次布针完成消融治疗；数量较多、最大径较大则需多次治疗或多次重叠布针治疗，才能达到毁损肿瘤的效果，预后相对

较差^[29]。既往研究^[30-32]认为，RFA 联合其他治疗效果优于单独 RFA 治疗，可针对残留病灶进一步治疗，减少复发，同时阻止病情恶化，提高长期生存率^[33-34]。本组 RFA 术后联合化疗者 1、2、3、5 年生存率明显高于单独 RFA 治疗。

RFA 常见并发症有出血、感染、胃肠穿孔、胆系并发症等^[35-36]，发生率较低。Kim 等^[37]采用 RFA 治疗 7 例胃癌肝转移患者，其中 1 例出现肝脓肿并发症。RFA 术后并发症发生率明显低于手术治疗^[38]。本组严重并发症发生率 1.82% (1/55)，未发生 RFA 治疗相关性死亡。

本研究的局限性：①为回顾性研究，且样本量较小；②随访时间较长，新的化疗方案有改善患者预后的潜在可能。

综上所述，RFA 具有早期灭活率高、并发症少及安全性高等优势，患者年龄、肿瘤数目及 RFA 后是否化疗是影响预后的独立因素。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Liu Q, Bi JJ, Tian YT, et al. Outcome after simultaneous resection of gastric primary tumour and synchronous liver metastases: Survival analysis of a single-center experience in China. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(4):1665-1669.
- [3] Qiu JL, Deng MG, Li W, et al. Hepatic resection for synchronous hepatic metastasis from gastric cancer. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(7):694-700.
- [4] Song A, Zhang X, Yu F, et al. Surgical resection for hepatic metastasis from gastric cancer: A multi-institution study. Oncotarget, 2017, 8(41):71147-71153.
- [5] Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: Defining the benefit of surgical resection. Ann Surg Oncol, 2012, 19(2):

- 435-442.
- [6] 乔天宇, 徐永鹏, 关旭, 等. 结直肠癌肝转移的治疗及预后因素分析. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(9):930-934.
- [7] Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Rauchfuss F, et al. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: Report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2):131-136.
- [8] Lee JW, Choi MH, Lee YJ, et al. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):185.
- [9] Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: A primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(4):437-447.
- [10] Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer*, 2011, 11(3):135-140.
- [11] Saiura A, Umekita N, Inoue S, et al. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49 (46): 1062-1065.
- [12] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna KA, et al. Gastric cancer, version 3. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(10):1286-1312.
- [13] Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: What is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer*, 2017, 20(5):904-912.
- [14] Buscarini E, Savoia A, Brambilla G, et al. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Radiol*, 2005, 15(5):884-894.
- [15] 陈敏华, 杨薇, 严昆, 等. 应用射频消融法对肝肿瘤患者进行规范化治疗. 中华医学杂志, 2005, 85(25):1741-1746.
- [16] Kwan BY, Kielar AZ, El-Maraghi RH. Retrospective review of efficacy of radiofrequency ablation for treatment of colorectal cancer liver metastases from a Canadian perspective. *Can Assoc Radiol J*, 2014 65(1):77-85.
- [17] Valls C, Ramos E, Leiva D, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation of recurrent colorectal cancer liver metastases after hepatectomy. *Scand J Surg*, 2014, 104(3):169-175.
- [18] 张仲一, 陈敏华, 严昆, 等. 经皮超声引导下射频消融治疗结直肠癌肝转移疗效分析. 中国医学影像技术, 2015, 31(8):1246-1250.
- [19] 聂勇, 杨绥冲, 常浩生, 等. 射频消融与手术治疗结直肠癌肝转移疗效比较. 肝胆胰外科杂志, 2013, 25(4):313-315.
- [20] Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*, 2009, 197(6):728-736.
- [21] Chen J, Tang Z, Dong X, et al. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *EJSO*, 2013, 39(7):701-706.
- [22] Kim HR, Cheon SH, Lee KH, et al. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26(4):305-315.
- [23] 蔡磊, 李晓武, 夏锋, 等. 射频消融治疗转移性肝癌的临床疗效. 中华消化外科杂志, 2014, 13(3):190-193.
- [24] Lee CW, Kim JH, Won HJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma after gastrectomy. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(8):1172-1179.
- [25] Hwang JE, Kim SH, Jin J, et al. Combination of percutaneous radiofrequency ablation and systemic chemotherapy are effective treatment modalities for metachronous liver metastases from gastric cancer. *Clin Exp Metastasis*, 2014, 31(1):25-32.
- [26] An JY, Kim JY, Choi MG, et al. Radiofrequency ablation for hepatic metastasis from gastric adenocarcinoma. *Yonsei Med J*, 2008, 49(6):1046-1051.
- [27] 郑志超, 赵岩, 于先强, 等. 胃癌肝转移术中射频消融治疗的临床意义. 现代生物医学进展, 2012, 12(28):5467-5472.
- [28] Chen YC, Fang WL, Wang RF, et al. Clinicopathological variation of lauren classification in gastric cancer. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(1):197-202.
- [29] Khlebnikov R, Muehl J. Effects of needle placement inaccuracies in hepatic radiofrequency tumor ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 2010:716-721.
- [30] 钱晓宇, 孙元水, 钱振渊, 等. 射频消融联合化疗治疗胃癌肝转移的临床应用. 浙江实用医学, 2014, 19(6):405-406, 437.
- [31] Thamtorawat S, Rojwattarapibarn S, Tongdee T, et al. The outcome of radiofrequency ablation of metastatic liver tumors. *J Med Assoc Thai*, 2016, 99(4):424-432.
- [32] 朱楠, 鲁东, 肖景坤, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗中晚期肝癌的疗效. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(4):195-199.
- [33] Shibata S, Toyoki Y, Akasaka H, et al. A case of metastatic liver tumor arising from gastric cancer resected after second-line chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41 (12): 2355-2357.
- [34] Oditura, M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7):1635-1649.
- [35] 经翔, 陈敏华. 肝肿瘤热消融治疗并发症原因及其防治. 中华医学杂志, 2015, 95(27):2147-2149.
- [36] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: Complications encountered in a multicenter study. *Radiology*, 2003, 226(2):441-451.
- [37] Kim HO, Hwang SI, Hong HP, et al. Radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastases from gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2009, 19(3):208-212.
- [38] Guner A, Son T, Cho I, et al. Liver-directed treatments for liver metastasis from gastric adenocarcinoma: Comparison between liver resection and radiofrequency ablation. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3):951-960.