

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌远期疗效的荟萃分析

含笑, 吕维富

【摘要】 目的 探讨经肝动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)与单独行 TACE 治疗原发性肝癌的远期疗效的区别。**方法** 检索 CBM、CNKI、PubMed、EMBASE、ElsevierSciencedirect、Lippincott、Williams & Wilkins、Springer 数据库, 收集所有 TACE 联合 RFA 治疗原发性肝癌与单独性 TACE 治疗的临床随机对照试验(RCT)文献。按照纳入标准选择文献, 提取相关数据, 应用 STATA11.0 软件进行统计学处理。**结果** 共纳入中外文献 8 篇, 分别行亚组分析显示, TACE 联合 RFA 治疗组的 1、2、3 年生存率均明显优于 TACE 单独治疗组 [1 年生存率: $OR = 0.49, 95\%CI (0.33, 0.75), P = 0.001$; 2 年生存率: $OR = 0.40, 95\%CI (0.23, 0.70), P = 0.001$; 3 年生存率: $OR = 0.50, 95\%CI (0.36, 0.69), P = 0.000$]。**结论** 与单独行 TACE 治疗相比, TACE 联合 RFA 治疗方案能明显提高原发性肝癌患者的远期生存率。

【关键词】 原发性肝癌; 经肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 远期疗效; Meta 分析

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-05-0387-05

Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of long-term efficacy HAN Xiao, LV Wei-fu. Department of Interventional Radiology, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province 230000, China

Corresponding author: LV Wei-fu, E-mail: lwf99@126.com

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) plus radiofrequency ablation (RFA) with that of simple TACE for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The data bases, including CBM, CNKI, PubMed, EMBASE, Elsevier Sciencedirect, Williams & Wilkins, Lippincott and Springer, were searched. All data related to patients with HCC receiving TACE + RFA or simple TACE in randomized-controlled clinical trials (RCT) were collected. Articles that met the inclusion criteria were reviewed systematically, and the reported data were aggregated using the statistical techniques of meta-analysis. **Results** A total of 8 articles were enrolled in this study. The subgroup analysis showed that the 1-year, 2-year and 3-year survival rates in TACE+RFA group were statistically higher than those in simple TACE group [1-year survival rate: $OR = 0.49, 95\%CI (0.33, 0.75), P = 0.001$; 2-year survival rate: $OR = 0.40, 95\%CI (0.23, 0.70), P = 0.001$; 3-year survival rate: $OR = 0.50, 95\%CI (0.36, 0.69), P = 0.000$]. **Conclusion** Compared with simple TACE, TACE plus RFA can significantly improve the long-term survival rate in patients with HCC. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 387-391)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; radiofrequency ablation; long-term efficacy; meta-analysis

肝癌是消化系统常见的严重影响人类健康的恶性肿瘤^[1], 原发性肝癌起病隐匿, 早期因缺乏典型

临床症状而难以发现, 多数患者确诊时已属中晚期, 能够手术切除的病例不足 20%^[2-3]。

经肝动脉化疗栓塞(TACE)是目前治疗外科手术无法切除的原发性肝癌的首选治疗方法之一, 在临床治疗中取得了良好的疗效。在实际工作中, 我们发现单纯行 TACE 治疗原发性肝癌存在病灶坏

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研课题计划(09C222)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.05.009

作者单位: 230001 合肥 安徽医科大学附属医院影像科

通信作者: 吕维富 E-mail: lwf99@126.com

死率较低,复发率较高,对乏血供肿瘤又有作用减低等不利结果,因而采取 TACE 联合射频消融(RFA)治疗方案,取长补短,取得较好的疗效。但 Veltri 等^[4]认为,与单独行 TACE 治疗相比,联合治疗方案对患者的生存率并没有显著的改善。

本文搜集相关的病例对照研究,通过荟萃分析,从循证医学的角度分析 TACE 联合 RFA 与单独行 TACE 治疗原发性肝癌远期疗效的差异。

1 材料与方法

1.1 材料来源

在 CBM、CNKI、PubMed、EMBASE、Elsevier ScienceDirect、Lippincott, Williams & Wilkins、Springer 数据库中检索中、英文文献,中文检索词为“肝细胞肝癌 and 射频消融 and 动脉介入栓塞”;英文检索词:(hepatocellular carcinoma or hepatocellular tumor or hepatocellular cancer)and (radiofrequency ablation or RFA)and (transcatheter arterial chemoembolization or TACE),辅以文献追溯法查找相关文献。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 ① 关于原发性肝癌介入治疗的独立的病例对照研究;② 研究对象必须是确诊为原发性肝癌且失去手术机会的患者;③ 治疗方案只能为 TACE 或 TACE 联合 RFA;④ 能直接或间接提供统计指标 OR 及 95%CI,文献中报告的数据

完整。

1.2.2 文献排除标准 ① 原发性肝癌其他方法治疗后复发者;② 主要研究指标非生存期或者随访时间小于 1 年的文献;③ 无法提取相关数据或数据不完整的文献;④ 重复文献,对于有数据重复的文献,选取样本量最大的或者信息最为详细的文献。

1.2.3 数据提取 对于纳入的文章,进行整理归纳,按照作者、发表年份、国家、样本量以及联合治疗组和单独治疗组患者 1、2、3 年生存率的数量进行数据提取。

1.3 统计学处理

进行异质性检验。通过计算 Q 检验统计量,若 Q 检验结果为同质性,则采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型分析。计算各研究及合并数据的 OR 值及其 95%CI,绘制森林图,展示各研究结果及其特征。绘制漏斗图(Begg's funnel plot)描述发表偏倚,使用 STATA11.0 软件的线性回归模型(Egger 法)检验漏斗图的对称性,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及基本情况

共有 8 篇文献^[5-12]符合标准,其中 5 篇为中文文献,3 篇为英文文献。共计 698 例患者,综合 TACE 组 361 例患者,TACE 联合 RFA 组 337 例患者(表 1)。

表 1 纳入文献的一般情况

作者(发表年份)	干预措施	病例数	Child 分级(A/B/C)	肿瘤平均直径(cm)	肿瘤数目(个)
代向党等 ^[5] (2010)	TACE + RFA	58	25/29/4	5.25	75
	TACE	54	20/28/6	5.62	78
姬统理等 ^[6] (2004)	TACE + RFA	28	22/6/0	未描述	未描述
	TACE	28	14/14/0	未描述	未描述
吴沛宏等 ^[7] (2003)	TACE + RFA	42	36/4/2	6.5	61
	TACE	43	35/6/2	6.4	63
陆骊工等 ^[8] (2007)	TACE + RFA	44	未描述	5.25	未描述
	TACE	68	未描述	5.62	未描述
胡元清 ^[9] (2011)	TACE + RFA	32	未描述	未描述	未描述
	TACE	38	未描述	未描述	未描述
Yang 等 ^[10] (2008)	TACE + RFA	24	11/5/1	6.6	1 个:5 例;≥ 2 个:19 例
	TACE	11	10/5/0	6.4	1 个:7 例;≥ 2 个:4 例
Bloomston 等 ^[11] (2002)	TACE + RFA	13	未描述	未描述	未描述
	TACE	24	未描述	未描述	未描述
Cheng 等 ^[12] (2008)	TACE + RFA	96	55/41/0	4.96	1 个:43 例;≥ 2 个:53 例
	TACE	95	57/38/0	4.92	1 个:43 例;≥ 2 个:52 例

2.2 荟萃分析结果

对纳入文献中病例资料进行异质性检验,发现各研究之间无明显异质性,采取固定效应模型。因 8 篇文献的 1、2、3 年生存率报道情况有明显差异,8 篇文献均报道了 1 年生存率,3 篇文献报道了 2 年

生存率,4 篇文献报道了 3 年生存率(表 2),因此采取亚组分析,分别对 1、2、3 年生存率进行分析。

2.2.1 1 年生存率的分析 8 篇文献均报道了 1 年生存率,联合治疗组总计 337 例患者,未发生不良事件比率为 274/337(81.3%);TACE 组总计 361 例患

表 2 1 年生存率原始资料

作者(发表年份)	干预措施	病例数	1 年生存率	中位生存时间(月)
代向党等(2010)	TACE + RFA	44	41/44(93.2%)	27.552
	TACE	68	58/68(85.3%)	20.7
姬统理等(2004)	TACE + RFA	28	19/28(67.9%)	未描述
	TACE	28	10/28(35.7%)	未描述
吴沛宏等(2003)	TACE + RFA	42	41/42(97.62%)	未描述
	TACE	43	34/43(79.07%)	未描述
陆骊工等(2007)	TACE + RFA	38	34/38(89%)	27.72
	TACE	42	30/42(72%)	21.36
胡元清(2011)	TACE + RFA	32	27/32(84%)	30
	TACE	38	31/38(80.6%)	26
Yang 等(2008)	TACE + RFA	24	16/24(68.3%)	21.9
	TACE	11	6/11(53.2%)	14.9
Bloomston 等(2002)	TACE + RFA	13	13/13(100%)	25.3
	TACE	24	16/24(66%)	11.4
Cheng 等(2008)	TACE + RFA	96	83/96	37
	TACE	95	74/95	24

者,未发生不良事件比率为 259/361(71.7%)。分析结果显示 $OR = 0.49, 95\%CI(0.33, 0.75), P = 0.001$, 菱形图与纵轴不相交且位于纵轴的左侧,说明 2 种疗法 1 年生存率差异有显著统计学意义(图 1, 表 2)。

Begg 漏斗图显示 $P > |Z| = 0.174$, 各点均位于 95%CI 内,且分布基本对称、均匀;Egger 检验显示, $P = 0.098$ (图 2),故不能认为有显著性发表偏倚。

2.2.2 2 年生存率的分析 本组研究中只有 3 篇文献报道了 2 年生存率, 联合治疗组总计 110 例患者,未发生不良事件比率为 88/110(80.0%);TACE 组总计 138 例患者,未发生不良事件比率为 74/138(53.6%)。分析结果显示 $OR = 0.40, 95\%CI(0.23, 0.70), P = 0.001$, 菱形图与纵轴不相交且位于纵轴的左侧,提示 2 种疗法 2 年生存率差异有显著统计学意义(图 3)。

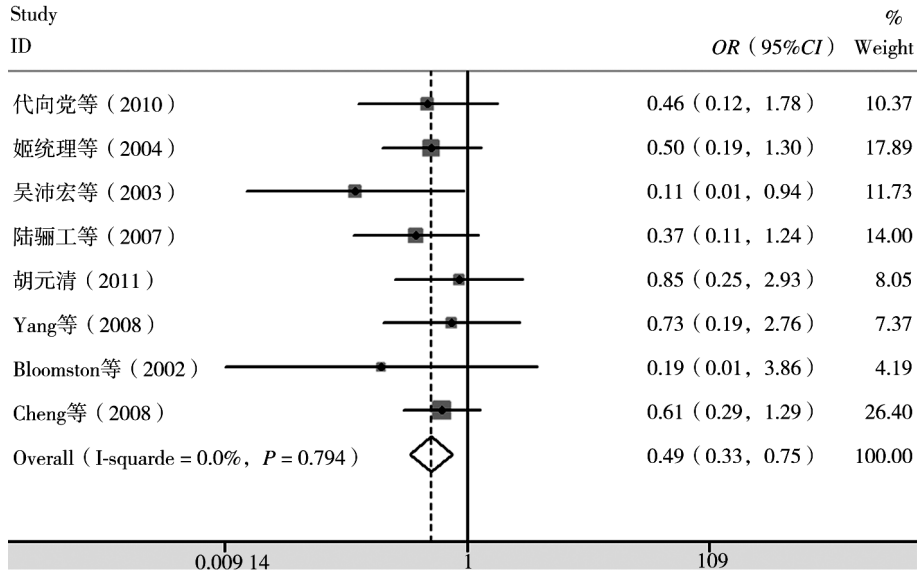


图 1 TACE 组和 TACE + RFA 组治疗原发性肝癌 1 年生存率的森林图

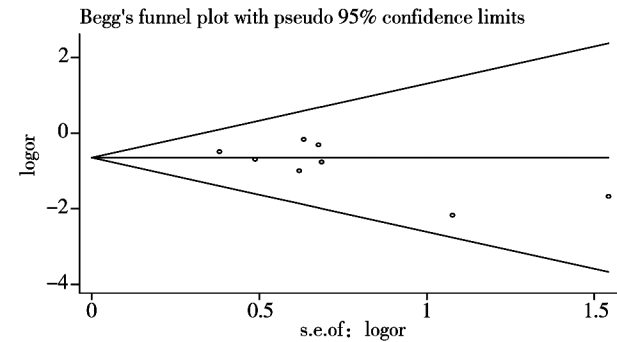


图 2 TACE 组和 TACE + RFA 组治疗原发性肝癌 1 年生存率的漏斗图

Begg 漏斗图显示 $P > |Z| = 0.296$, 各点均位于 95%CI 内,且分布基本对称、均匀;Egger 检验显示,

$P = 0.116$ (图 4),故不能认为有显著性发表偏倚。

2.2.1 3 年生存率的分析 本组研究中共有 4 篇文献报道了 3 年生存率, 联合治疗组总计 206 例患者,未发生不良事件比率为 129/206(62.6%);TACE 组总计 233 例患者,未发生不良事件比率为 61/233(26.2%)。分析结果显示 $OR = 0.50, 95\%CI(0.36, 0.69), P = 0.000$, 菱形图与纵轴不相交且位于纵轴的左侧,说明 2 种疗法 3 年生存率差异有显著统计学意义(图 5, 表 3)。

Begg 漏斗图显示 $P > |Z| = 0.308$, 各点均位于 95%CI 内,且分布基本对称、均匀;Egger 检验显示, $P = 0.233$ (图 6),故不能认为有显著性发表偏倚。

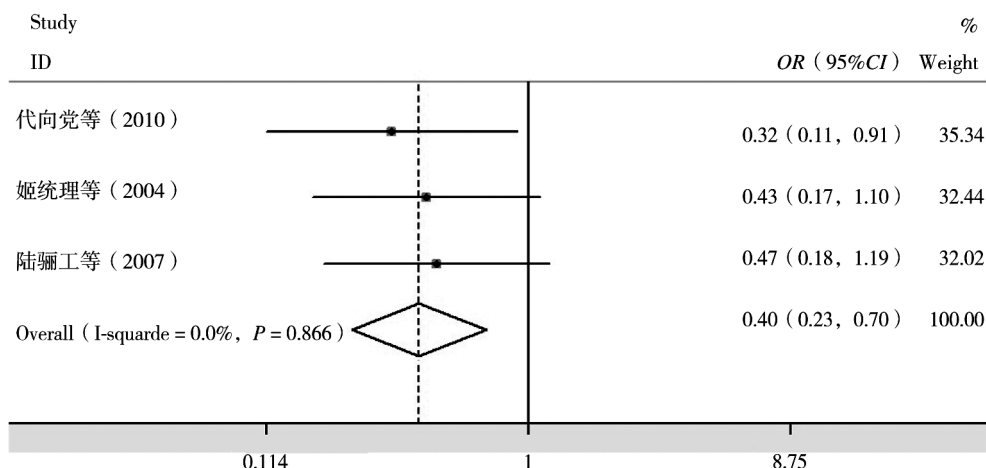


图 3 TACE 组、TACE + RFA 组治疗原发性肝癌 2 年生存率的森林图

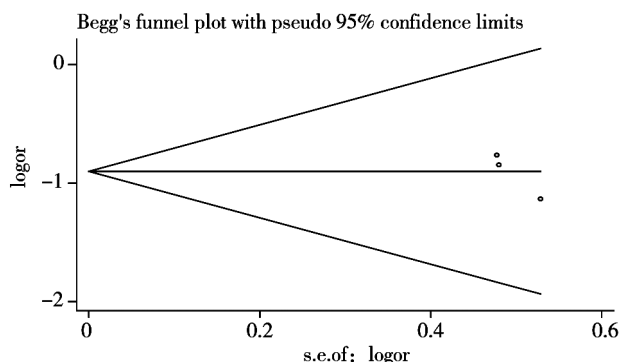


图 4 TACE 组、TACE + RFA 组治疗原发性肝癌 2 年生存率的漏斗图

3 讨论

TACE 是将碘油与抗肿瘤药物混合后经导管注入肝脏肿瘤供血动脉内,导致肿瘤坏死缩小为理想效果。但因肝癌可能存在侧支循环、多支血管供血、病灶周边的血供来源于门静脉及治疗本身栓塞不完全的因素,单纯 TACE 治疗肝癌,病灶坏死率低^[13]。

RFA 是在 CT 或超声的引导下,经皮穿刺将消融针插入肿瘤内部,利用高频电流使活体内组织离子随电流变化的方向产生振动,使电极周围受电流作用的组织离子相互摩擦产生热量,从而使局部组织蛋白变性、细胞膜崩解、凝固性坏死以至炭化,达

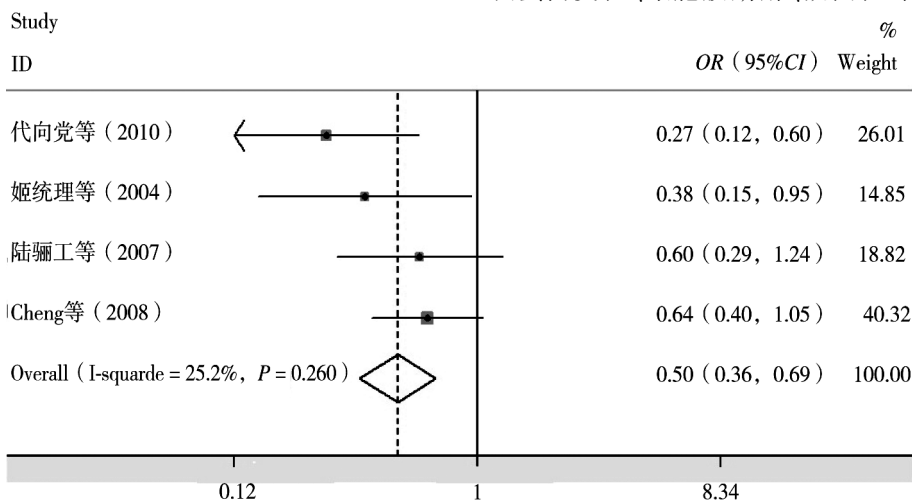


图 5 TACE 组、TACE + RFA 组治疗原发性肝癌 3 年生存率的森林图

到治疗肿瘤的目的。有文献认为,RFA 治疗小肝癌的术后总生存率与外科手术基本相似,且具备侵袭性小,术后恢复快,患者依从性好等优点^[14]。但是对于 > 5 cm 肝癌,RFA 单独治疗很难达到完全坏死。当病灶位于膈下、靠近门静脉以及下腔静脉时,RFA 治疗发生并发症可能性较大,风险较大,使其应

用受到了限制^[13]。近年来,基于两者治疗肿瘤作用机制的互补性,TACE 联合 RFA 治疗肝癌受到了越来越多地重视。Kirikoshi 等^[15]观察了 268 例原发性肝癌患者,发现 TACE 联合 RFA 较单独行 TACE 治疗,患者的生存率有明显的提高,差异有显著统计学意义。纪东华等^[16]也报道了 TACE 联合 RFA 对于

表 3 2、3 年生存率原始资料

作者(发表年份)	干预措施	病例数	2 年生存率	3 年生存率
代向党等(2010)	TACE + RFA	44	39/44(88.6%)	35/44(79.5%)
	TACE	68	44/68(64.7%)	16/68(23.5%)
姬统理等(2004)	TACE + RFA	28	19/28(67.9%)	19/28(67.9%)
	TACE	28	7/28(25.0%)	4/28(14.3%)
吴沛宏等(2003)	TACE + RFA	42	未描述	未描述
	TACE	43	未描述	未描述
陆骊工等(2007)	TACE + RFA	38	30/38(72%)	20/38(53%)
	TACE	42	23/42(55%)	9/42(21%)
胡元清(2011)	TACE + RFA	32	未描述	未描述
	TACE	38	未描述	未描述
Yang 等(2008)	TACE + RFA	24	未描述	未描述
	TACE	11	未描述	未描述
Bloomston 等(2002)	TACE + RFA	13	未描述	未描述
	TACE	24	未描述	未描述
Cheng 等(2008)	TACE + RFA	96	未描述	55/96
	TACE	95	未描述	32/95

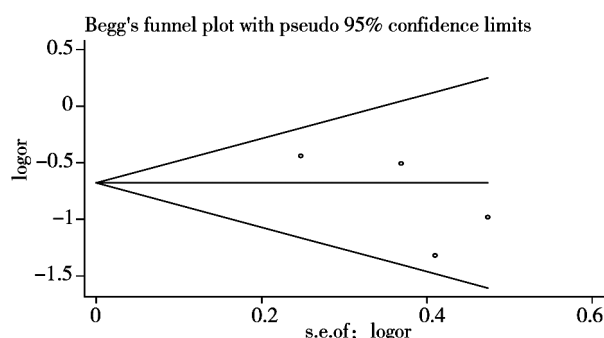


图 6 TACE 组、TACE + RFA 组治疗原发性肝癌 3 年生存率的漏斗图

原发性肝癌经多次栓塞后仍有肿瘤残余或存在无法再栓塞的病灶时,显示了良好的疗效,认为 TACE 联合 RFA 是治疗原发性肝癌的一种有效地联合治疗手段。

综上所述,联合应用 TACE 和 RFA 治疗原发性肝癌与单独行 TACE 治疗相比较,疗效肯定,生存率高,是值得推广的较好方法之一。

但是,荟萃分析有其一定的局限性,在总结既往已发表的文献的基础上进行的分析,受到了许多条件的限制。本研究存在的局限性在于:①所有的病例均为医院对照,不能完全排除选择性偏倚。②未能考虑到经济因素在治疗过程中的作用。所以在下结论时也应更加谨慎,我们在以后的临床研究中尽可能的详细报道随机序列的产生方法以及盲法的实施情况以控制选择性偏倚的产生,提高相关研究的准确性。同时也注意收集相关的经济学数据,了解各种干预措施与经济因素之间的关系。

[参考文献]

- [1] 周泽健, 许荣德, 李伟科, 等. 动脉栓塞化疗联合激光消融治疗肝癌的临床研究[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27: 1866 - 1868.
- [2] Seidenfeld J, Korn A, Aronson N. Radiofrequency ablation of unresectable primary liver Cancer [J]. J Am Coll Surg, 2002, 194: 813 - 828.
- [3] Aloswmely AM, Hodgson HJ. Non - Surgical treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16: 1 - 15.
- [4] Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non - early hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Eur Radiol, 2006, 16: 661 - 669.
- [5] 代向党, 王 赢, 程 喆, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗中晚期肝癌的临床疗效分析 [J]. 放射学实践, 2010, 25: 799 - 802.
- [6] 姬统理, 杜锡林, 李 刚, 等. 肝动脉化疗栓塞术加经皮肝穿刺射频消融术治疗中晚期肝癌 56 例 [J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12: 540 - 544.
- [7] 吴沛宏, 张福君, 赵 明, 等. 肝动脉栓塞化疗联合 CT 导向射频消融术治疗中、晚期肝癌的评价 [J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 901 - 904.
- [8] 陆骊工, 胡宝山, 李 勇, 等. 射频消融联合经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌[J]. 中华生物医学工程杂志, 2007, 13: 294 - 297.
- [9] 胡元清. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床探讨[J]. 当代医学, 2011, 17: 39 - 40.
- [10] Yang P, Liang M, Zhang Y, et al. Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC[J]. Adv Ther, 2008, 25: 787 - 794.
- [11] Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy [J]. Am Surg, 2002, 68: 827 - 831.
- [12] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2008, 299: 1669 - 1677.
- [13] 高松学. 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗肝癌的现状[J]. 中国介入影像与治疗学, 2010, 07: 680 - 683.
- [14] 周大臣, 耿小平, 朱立新, 等. 射频消融与肝切除治疗小肝癌的疗效 Meta 分析[J]. 中华外科杂志, 2011, 49: 1132 - 1136.
- [15] Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, et al. Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy, and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2009, 39: 553 - 562.
- [16] 纪东华, 王 峰, 李 城, 等. 射频消融治疗化疗栓塞后肝癌 [J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 468 - 471.

(收稿日期:2013-01-09)

(本文编辑:俞瑞纲)