

经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗 肝细胞癌疗效荟萃分析

赵 松, 陈学春, 龙清云, 张晓龙

【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 TACE 或 RFA 对肝细胞癌(HCC)治疗的临床疗效比较。方法 通过计算机检索或手工收集近期国内外关于 TACE 联合 RFA 疗法与 TACE 或 RFA 单独治疗 HCC 效果对比的文献,对符合分析条件的 21 篇文献录入分析,重点比较患者术后生存率及复发率。结果 与单独治疗组相比,联合治疗组 1、2、3 年生存率高,肿瘤复发率低,组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。数据敏感性分析显示,联合组无论 1、2、3 年生存率还是复发率均优于 TACE 或 RFA 组($P < 0.01$)。联合组 1 年生存率及局部复发率优于 RFA 组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),而 2 年生存率组间差异无统计学意义($P = 0.05$)。结论 TACE 联合 RFA 对于 HCC 治疗效果要优于 TACE 或 RFA 单独治疗,可有效提高患者生存期及降低肿瘤复发率。

【关键词】 肝细胞癌; 经肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 荟萃分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-11-0908-07

Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta analysis ZHAO Song, CHEN Xue-chun, LONG Qing-yun, ZHANG Xiao-long. Department of Interventional Radiology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei Province 430071, China

Corresponding author: LONG Qing-yun, E-mail: longqy2005@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) with that of pure TACE or pure RFA in treating hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The medical literatures recently published at home and abroad concerning the clinical results of TACE + RFA, simple TACE and simple RFA in treating HCC were collected through electronic or manual searching. A total of 21 academic papers were enrolled in this study. The postoperative survival rate and recurrence were analyzed and compared between different therapies. **Results** The 1-year, 2-year and 3-year survival rates of TACE + RFA combination group were significantly higher than those of simple TACE group and simple RFA group ($P < 0.01$). Besides, the recurrence rate of TACE + RFA combination group was significantly lower than that of simple TACE group and simple RFA group ($P < 0.01$). Analysis of data sensitivity showed that 1-year, 2-year and 3-year survival rates as well as the recurrence rate of TACE + RFA combination group were superior to those of TACE subgroup ($P < 0.01$), and 1-year survival rate as well as the local recurrence rate of TACE + RFA combination group were superior to those of RFA subgroup ($P < 0.01$) although no significant difference in 2-year survival rate existed between TACE + RFA combination group and RFA subgroup ($P = 0.05$). **Conclusion** TACE combined with RFA therapy is superior to simple TACE and simple RFA in treating HCC. The combination use of TACE and RFA can effectively increase the survival time and reduce the recurrence of the tumor. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 908-914)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chem - oembolization; radiofrequency ablation; Meta-analysis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.11.008

作者单位: 430071 武汉大学中南医院介入放射科(赵松、龙清云、张晓龙);湖北孝感市第一人民医院(陈学春)

通信作者: 龙清云 E-mail: longqy2005@yahoo.com.cn

肝细胞癌(HCC)是世界上最常见的肿瘤之一,在我国发病率较高。针对 HCC 有多种治疗手段,肿瘤局部切除则是常用治疗方案之一,但对于中晚期或巨块型患者,已经错过了手术最佳时机,因此整体分析,此方案应用率较低^[1]。经肝动脉化疗栓塞(TACE)主要适用于不可切除的中晚期肝癌、术后复发或者肝内多发病灶及部分不愿接受手术切除的患者。消融射频(RFA)治疗对于小型 HCC 治疗效果显著,易被患者接受,临床应用广泛^[2-3]。有报道 TACE 联合 RFA 治疗可以使大约 76%患者 AFP 值降至正常水平,直径小于 3 cm 肿块完全坏死率高达 95.2%^[4]。但有报道认为联合治疗会损伤肝功能,加重肝衰竭症状,仅单一治疗方案同样可以达到良好治疗效果^[5]。本文从循证医学角度探讨 TACE 和 RFA 联合与单独治疗 HCC 的差异。

1 材料与方法

1.1 文献检索

本文在 PubMed、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、读秀中文学术搜索等全文数据库中输入“肝细胞癌、射频消融、肝动脉化疗栓塞、Hepato-Cellular Carcinoma、TACE、RFA”等关键词。搜索时间范围为 1980 年到 2012 年,关于 TACE 联合 RFA 治疗 HCC 的文献。对部分文章中参考文献进行检索增加搜索文献的范围。

1.1.1 文献纳入标准 ① 病理学诊断或影像学(超声、TC、MRI)明确显示肝组织肿块同时患者甲胎蛋白(AFP)大于 400 ng/ml;② 临床研究涉及 TACE 及 RFA 两者联合治疗方案与 RFA 或 TACE 单独治疗效果对比;③ 文献临床研究设计必须符合随机对照研究(RCT)。

1.1.2 文献排除标准 ① 临床治疗中包含除了 TACE 及 RFA;② 仅阐述联合治疗效果未与单独治疗比较的文献;③ 随访时间较短、生存率或复发率均未提及;④ Jadad 评分 < 2 分。

1.2 文献质量评价

由 2 名独立研究人员进行文献数据提取及质量评分,双方如遇有异议,经协商解决。依照 Jadad 质量标准^[6]评分。评分方法如下:① 是否随机分配,2 分为详细介绍随机分配,1 分为未具体描述分配方法,0 分未提及随机分配;② 是否盲法检测,2 分是双盲法,1 分仅提及盲法但未详细描述,0 分为非盲法;③ 失访详细解释原因,分值为 0 ~ 1 分。3 ~ 5 分为高质量研究文献,0 ~ 2 分定为低质量文章。

1.3 统计学处理

采用 RevMan4.2 软件进行荟萃分析。首先对录入文献进行异质性分析,若 $P > 0.05$ 提示临床研究同质性较好,可以采用固定效应模式;当 $P < 0.05$ 及 $I^2 > 50\%$ 证明同质性较差,采用随机效应模式。最终统计指标绘制 1、2、3 年生存率及肿瘤的局部复发率森林图,对图中优势比(OR 值)及其 95%CI 值进行统计描述及探讨。

2 结果

2.1 文献检索结果

从 108 篇相关文献中筛选出 21 篇符合分析要求的文献,共包括 2 339 例患者^[7-27]。

2.2 文献基本特点

文献均为临床随机对照研究,按 Jadad 评分标准高质量(4 分)3 篇,3 分 11 篇,较低质量文献 2 分 7 篇。所有文献临床研究未采用双盲法。

2.3 生存率分析结果

2.3.1 联合组与单独治疗组生存率分析 与单独组患者相比,联合组 1、2、3 年生存率明显提高,组间差异有统计学意义(P 均 < 0.000 01)。1、2、3 年生存率 OR 值分别为 2.72、2.85、4.12,95%CI 值分别为 2.17 ~ 3.40、1.96 ~ 4.14、2.65 ~ 6.41。

2.3.2 联合组分别与 TACE 或 RFA 组的敏感性分析 共有 17 篇文献报道了关于联合组与 TACE 组的比较结果。但仅有 5 篇文献描述了联合组与 TACE 组 3 年生存率比较。分析结果为:① 1、2、3 年联合组与 TACE 组患者比较生存率明显升高 (P 值均 < 0.01);② 3 年比较 OR 值分别为 2.87、3.36、6.39。95%CI 分别为 2.26 ~ 3.65、2.19 ~ 5.18、3.74 ~ 10.93。

有 12 篇文献涉及联合组与 RFA 组生存率比较,4 篇有随访 2 年生存率比较。分析结果为:① 联合组患者 1 年生存率比 RFA 组明显升高 ($P < 0.01$),两组患者 2 年生存率差异无统计学意义($P = 0.05$)。② 第 1、2 年 OR 值分别为 2.43、1.97,95%CI 分别为 1.61 ~ 3.68、1.0 ~ 3.89。

2.3.3 联合组与 TACE 及 RFA 组复发率比较 有 11 篇文献描述了肿瘤局部复发情况,其中有 2 篇报道 1 年内复发,其余文章均未提及病灶局部复发时间。① 联合组与 TACE 组患者术后复发率比较有 7 篇。荟萃分析显示,联合组患者术后局部复发率比 TACE 组低 ($P = 0.01$)。OR 值为 0.58,95%CI 为 0.39 ~ 0.88。② 联合组与 RFA 组治疗后复发率有 9

篇文献阐述。荟萃分析显示,两组术后局部复发率差别有统计学意义($P = 0.01$),优势比为 0.60,95% CI 为 0.40 ~ 0.90(图 1 ~ 5)。

Review: 肝细胞癌TACE与RFA治疗的Meta分析
Comparison: 10 TACE + RFA vs单独治疗组
Outcome: 01 TACE + RFA与单独治疗组1年生存率比较

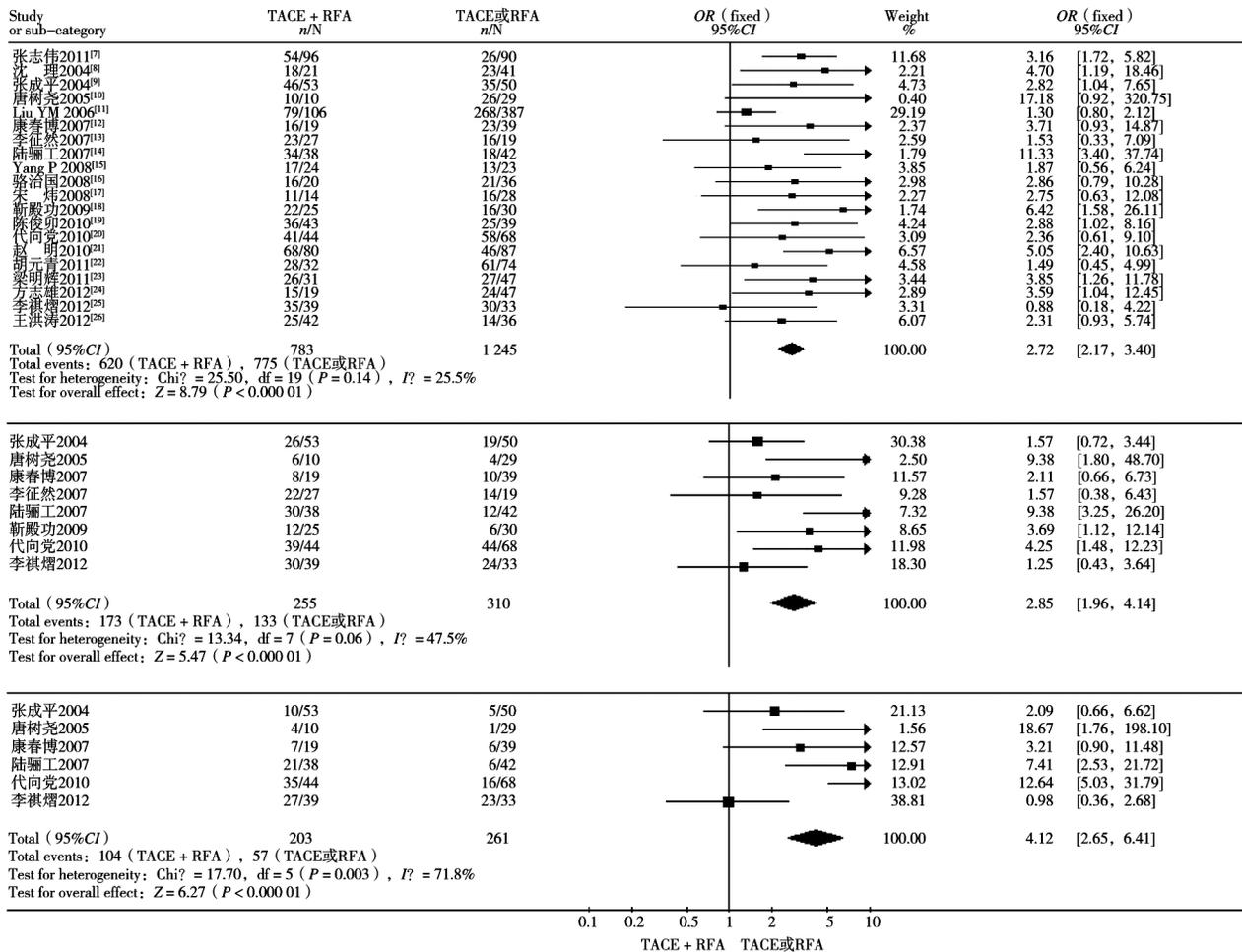


图 1 联合组与单独组治疗 HCC 患者 1、2、3 年生存率森林图

3 讨论

HCC 已经从过去单一手术切除模式转变成成为多种学科联合治疗的模式,包括 TACE、PEI、RFA。其中以 TACE 与 RFA 应用最为广泛,30 多年来技术及设备不断改进成为治疗 HCC 综合体系中不可或缺的治疗方法。HCC 的 RFA 治疗是另一个继 TACE 后,迅速发展的微创治疗手段,RFA 特别对于单发小肝癌,与手术切除效果相同^[28],甚至要优于手术切除组。

虽然 TACE 应用于 HCC 治疗较为成熟,但仍具有不可忽视的技术限制^[12]:① 部分肿瘤为门静脉供血,对于这种类型肿瘤 TACE 治疗效果未达到理想状态。② 虽然动脉主干阻塞,但是末梢动脉吻合支重新开放对肿瘤产生血供,所以仅表现短期疗效。

RFA 同样具有技术局限性^[29]:① 肝脏多发肿瘤并不少见,如病灶个数超过 3 个,则 RFA 治疗效果明显下降;② 肿瘤体积过大同样影响 RFA 治疗效果,不可避免病灶局部遗漏;③ 肿瘤生长部位靠近门静脉、主动脉、胆囊、十二指肠等部位,肿块无法完全彻底消融,导致局部复发。所以对于 HCC 综合治疗体系中,TACE 联合 RFA 治疗将是趋势之一。

联合治疗可以有效相互弥补两者技术局限性^[31],TACE 将 HCC 供血动脉阻塞,减少血液循环导致的“冷却效应”,增强 RFA 治疗效果;DSA 血管造影可以发现超声或 CT 平扫下难以显示的微小病灶,碘油沉积后,使原本难以操作的 RFA 在超声、CT 引导下得以实施;RFA 可以有效杀灭 TACE 后残留的肿瘤细胞,减低复发率,联合治疗优势与本文分析结果相同。

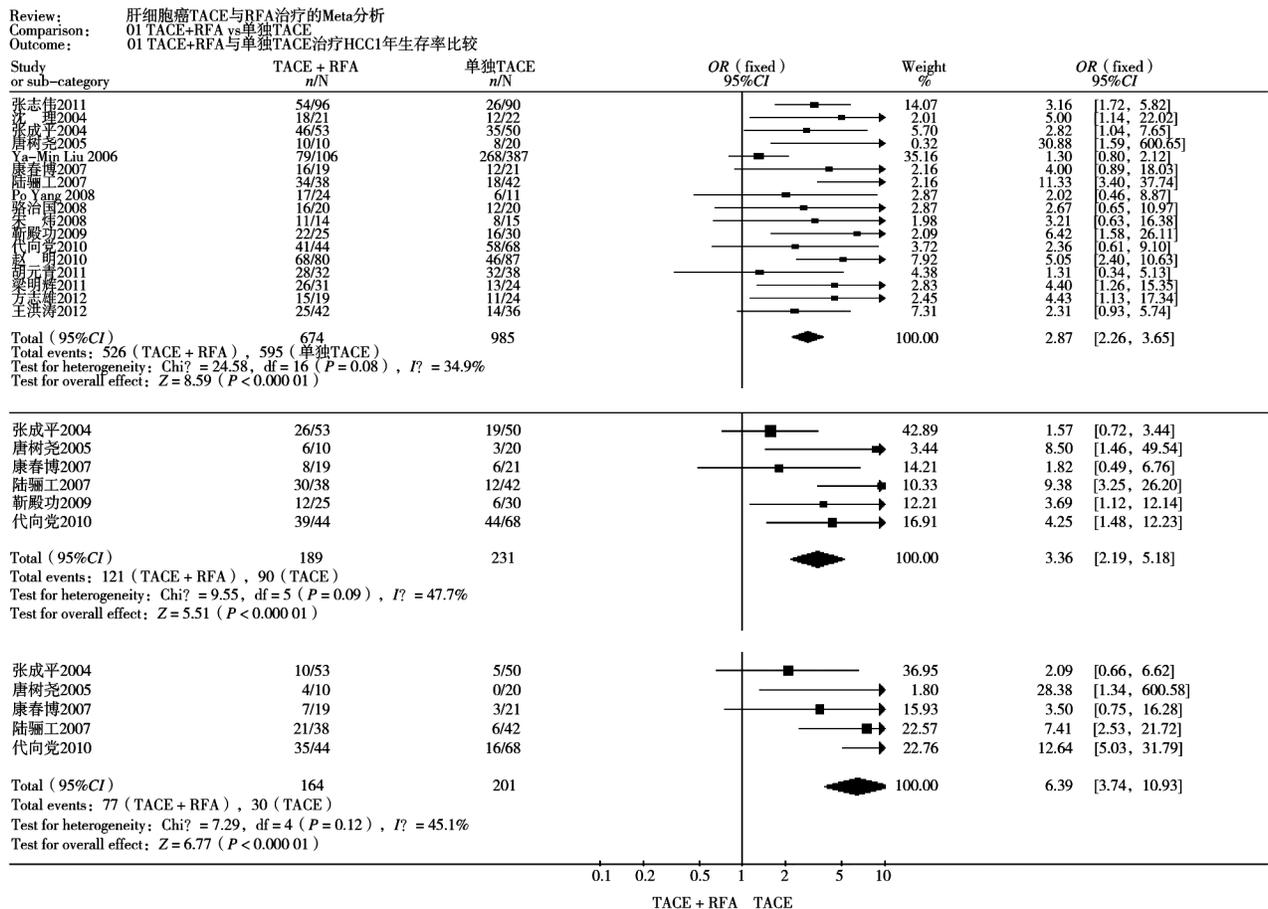


图 2 联合组与 TACE 组治疗 HCC 患者 1、2、3 生存率森林图

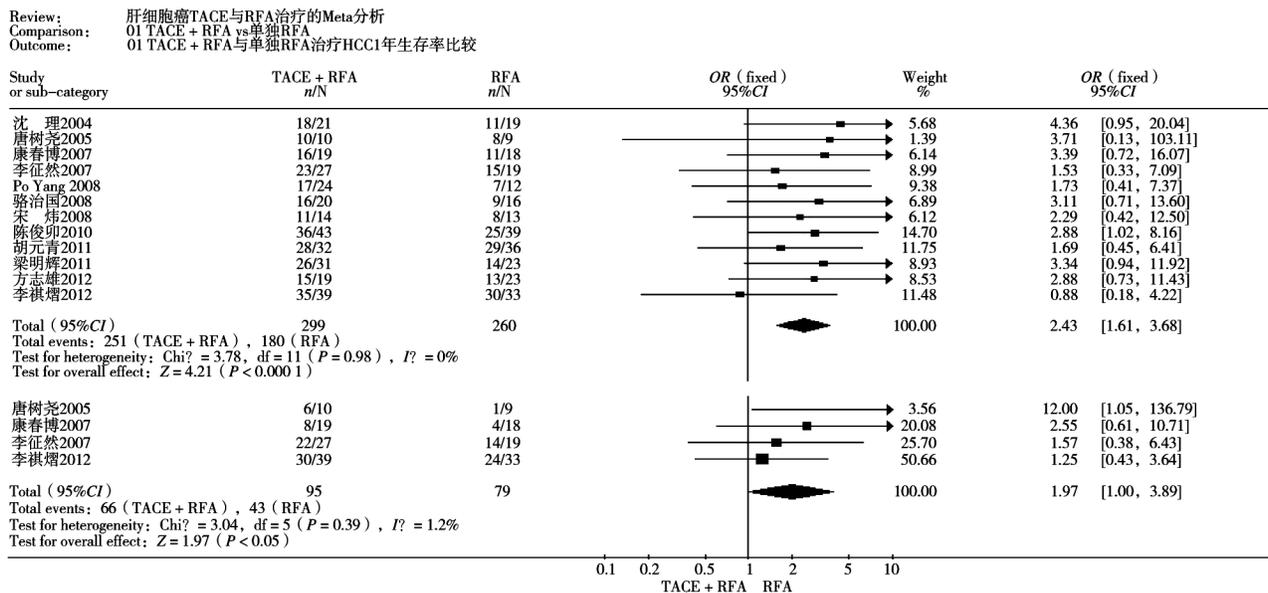


图 3 联合组与 RFA 组治疗 HCC 患者 1、2 生存率森林图

范文哲等^[6,31]通过循证角度分析得出联合疗法比任何单独治疗组均可提高患者近期生存率及肿块完全坏死率,与本文结论相似。高恒军等^[32]经过联合疗法干预,对 114 例患者行生存分析得出,直径小于 5 cm 单个病灶治疗效果要好于巨块型或多发病灶的患者。

本文分析 21 篇相关文献,联合组与单独治疗组比较,可以使患者 1、2、3 年生存率明显提高,将单独治疗组分为 TACE 及 RFA 两个亚组,分析结果显示联合组患者 1、2、3 年生存率同样比 TACE 亚组高,并且对于肿瘤局部复发率要低于 TACE 亚组,3 年生存率比较的 OR 值呈逐年递增的趋势

Review: 肝动脉化疗栓塞术联合和射频消融术与单独动脉化疗栓塞术肝癌患者病情复发率比较
 Comparison: 01联合治疗组versus肝动脉化疗栓塞组
 Outcome: 01随访截尾时间患者复发情况

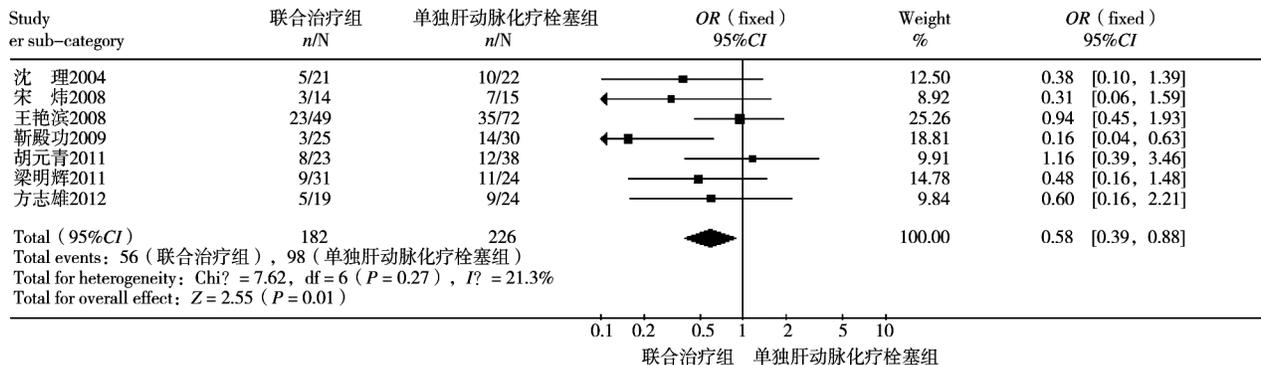


图 4 联合组与 TACE 组治疗 HCC 患者局部复发率森林图

Review: 肝细胞癌TACE与RFA治疗的Meta分析
 Comparison: 02 TACE + RFA vs单独RFA
 Outcome: 01随访结尾时间患者复发情况

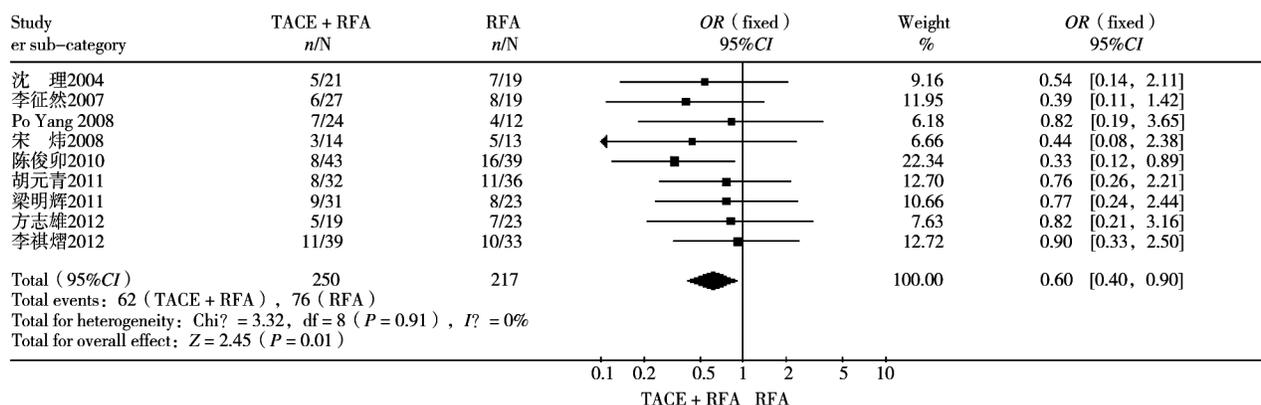


图 5 联合组与 RFA 组治疗 HCC 患者局部复发率森林图

(2.87、3.36、6.39),随术后时间推移,联合治疗的优势可以逐渐体现出来。联合组与 RFA 治疗组比较时 1 年生存率及肿瘤局部复发率均占有优势,两者差异有统计学意义(P < 0.05),但是关于提高 2 年生存率,两者未见明显差异(P = 0.05),原因是其中引入 1 篇关于联合组与单纯消融治疗小肝癌(≤ 3 cm)的疗效比较,得出两者在 1、2、3 年生存率及局部复发率上无差异^[26],建议小肝癌没有必要进行联合治疗。部分国外学者同样指出联合组与单独组对于小肝癌疗效比较,两者局部复发率无区别。对于 RFA 治疗小肝癌有其显著疗效^[33]。联合治疗可以有效控制肿瘤细胞的增殖,延长局部复发时间。

综上所述,TACE 联合 RFA 治疗 HCC 效果优于单独 TACE 或 RFA。联合组患者比 TACE 组可以明显提高 1 ~ 3 年生存期,对于 RFA 组可以显著提高近期生存率,而远期生存率与 RFA 组则没有明显差异。联合组与单独治疗组比较可以明显减低肿瘤局部复发率。本文可以为临床对 HCC 治疗提供较为准确的方案。

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of Cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127: 2893 - 2917.
- [2] Yang B, Zou J, Xia J, et al. Risk factors for recurrence of small hepatocellular carcinoma after long - term follow - up of percutaneous radiofrequency ablation [J]. Eur J Radiol, 2011, 79: 196 - 200.
- [3] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation as first - line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma; long-term results [J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36: 1054 - 1060.
- [4] 郑加生, 李建军, 崔雄伟, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导下射频消融术治疗肝癌的疗效分析 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 324 - 327.
- [5] 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.
- [6] 范文哲, 李家平, 杨建勇, 等. 无法手术切除的肝细胞癌

- TACE 与 RFA 治疗的 Meta 分析[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2011, 05: 62 - 67.
- [7] 张志伟. 原发性肝癌放射介入治疗分析 [J]. 当代医学, 2011, 17: 70 - 71.
- [8] 沈理, 陈敏华, 严昆, 等. 探讨经皮射频消融联合肝动脉化学栓塞治疗大肝癌的临床应用效果[J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13: 577 - 580.
- [9] 张成平, 熊锦华, 胡大荣, 等. 经皮射频毁损和肝动脉栓塞化疗联合治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31: 1309 - 1310.
- [10] 唐树尧, 解亦斌, 姜涛, 等. RFA 和 TACE 联合应用对原发性肝癌的疗效分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39: 183 - 184, 187.
- [11] Liu YM, Qin H, Wang CB, et al. Comparison of therapeutic effectiveness of combined interventional therapy for 1126 cases of primary liver cancer [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 5060 - 5063.
- [12] 康春博, 许洪斌, 王世龙, 等. TACE 联合 RFA 治疗大肝癌的研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13: 828 - 830.
- [13] 李征然, 康庄, 钱结胜, 等. CT 导向下射频消融联合 TACE 治疗原发性肝癌 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27: 1749 - 1751, 1755.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 骆志国, 熊奎, 段奇文, 等. 三维适形射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌 [J]. 南阳医学院学报, 2008, 27: 22 - 24.
- [17] 宋炜, 江四峰, 龙厚勇, 等. 肝动脉化学栓塞联合经皮射频消融序贯治疗大肝癌的临床研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 11: 203 - 207.
- [18] 靳殿功, 孔棣, 王桐, 等. 射频消融联合经导管肝动脉栓塞化疗序贯性治疗原发性肝癌 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15: 141 - 143.
- [19] 陈俊卯, 杨德久, 田素红, 等. 载瘤动脉栓塞阻断血流对射频消融治疗原发性肝癌效果的影响 [J]. 山东医药, 2010, 50: 42 - 43.
- [20] 代向党, 王赢, 程喆, 等. 肝动脉化疗栓塞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.
- [21] 赵明, 王健鹏, 吴沛宏, 等. TACE 与 TACE 联合 RFA 治疗中晚期原发性肝癌 167 例临床对比分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 2916 - 2921.
- [22] 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.
- [23] 梁明辉. 肝动脉化学栓塞联合多极射频消融治疗大肝癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31: 2862 - 2864.
- [24] 方志雄, 程丹, 方志宏, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌的疗效评价[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17: 1 - 4.
- [25] 李祺熠, 侯培勇, 苏奕明. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞与单纯射频消融治疗小肝癌疗效比较 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33: 1717 - 1718.
- [26] 王洪涛. 原发性肝癌的放射介入治疗体会 [J]. 河南外科学杂志, 2012, 18: 78 - 79.
- [27] 王艳滨, 张树华, 孔润莲, 等. 原发性肝癌不同介入方案治疗后生命质量的评价[J]. 中国综合临床, 2008, 24: 941 - 944.
- [28] 高恒军, 陈敏山. 射频消融治疗肝癌的选择与其联合治疗方式[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 245 - 247.
- [29] 程洪涛, 郭晨阳, 黎海亮, 等. TACE 联合射频消融治疗原发性肝癌疗效的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 216 - 219.
- [30] Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization [J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181: 997 - 1003.
- [31] 范文哲, 李家平, 李鹤平, 等. 国内无法手术切除的原发性肝癌介入治疗的系统性回顾及 Meta 分析 [J]. 当代医学, 2009, 15: 677 - 680.
- [32] 高恒军, 梁惠宏, 陈敏山, 等. 射频消融联合经导管肝动脉栓塞化疗治疗肝癌疗效分析 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88: 2529 - 2532.
- [33] Takahashi S, Kudo M, Chung H, et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy[J]. Oncology, 2007, 72(Suppl 1): 98 - 103.

(收稿日期:2013-04-28)

(本文编辑:俞瑞纲)