

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

肝动脉化疗栓塞联合微波消融与单独肝动脉化疗栓塞治疗大肝癌疗效 meta 分析

陈奇峰, 贾振宇, 杨正强, 吴文涛, 施海彬

【摘要】 目的 对比肝动脉化疗栓塞(TACE)联合微波消融(MWA)与单独 TACE 治疗大肝癌的临床疗效。**方法** 计算机辅以人工检索国内外关于 MWA+TACE 与单独 TACE 治疗大肝癌效果对比的临床对照试验。纳入分析患者生存率和肿瘤反应及并发症。**结果** 符合条件的 16 篇文献 1199 例患者纳入分析。Meta 分析结果显示:TACE+MWA 组 1、2、3 年生存率优于单独 TACE 组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。TACE+MWA 组 CR 和 PR 高于单独 TACE 组,差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。TACE+MWA 组 SD 和 PD 低于单独 TACE 组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** TACE + MWA 对于大肝癌的治疗要优于单独 TACE 治疗。

【关键词】 肝动脉化疗栓塞;微波消融;大肝癌;Meta 分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-03-0225-07

TACE combined with MWA versus simple TACE for the treatment of large hepatic cancers: a meta-analysis of curative effect CHEN Qifeng, JIA Zhenyu, YANG Zhengqiang, WU Wentao, SHI Haibin.

Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210000, China

Corresponding author: YANG Zhengqiang, E-mail: ntodctoryang@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with microwave ablation (MWA) with that of simple TACE in treating large liver cancers. **Methods** A computer-based search assisted by manual searching for TACE+MWA vs simple TACE clinical control trials for large liver cancers was conducted. The patient survival, tumor response and complications were enrolled in the scope of analysis. **Results** A total of 16 papers met the inclusion criteria, which included 1199 patients in total. Meta-analysis indicated that one-, 2- and 3-year survival rates of TACE+MWA group were better than those of simple TACE group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.01$). The complete response (CR) rate and partial response (PR) rate of TACE+MWA group were higher than those of simple TACE group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.01$). The stable disease (SD) rate and progressive disease (PD) rate of TACE+MWA group were lower than those of simple TACE group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** For the treatment of large liver cancers, TACE+MWA is superior to simple TACE. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 225-231)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; microwave ablation; large liver cancer; meta-analysis

肝癌 (hepatocellular carcinoma) 是世界第 5 大肿瘤,居于肿瘤相关死亡第 3 位,每年可导致超过 500 000 人死亡,我国是肝癌的高发区^[1]。肝癌起病

隐匿,进展迅速,恶性度高,很多患者在发现时已丧失手术机会。当病灶 ≥ 5 cm 时,称之为大肝癌^[2]。对于失去手术机会的大肝癌患者,肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 是其经典疗法^[3]。微波消融 (MWA) 通过快速产生较大凝固坏死区域,成为治疗肝癌的另一种重要手段,因疗效显著临床应用日益广泛^[4]。本文综

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.03.009

作者单位: 210000 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 杨正强 E-mail: ntodctoryang@hotmail.com

合分析了既往关于 TACE 联合 MWA 与单独 TACE 的对照研究,综合评价两者的临床疗效,从循证医学的角度为临床实践治疗方案的选择提供有力的参考依据。

1 材料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EM-base、CBM、VIP、WanFang 和 CNKI,中文检索词为:大肝癌、肝动脉化疗栓塞、微波消融;英文检索词为:large or massive、hepatocellular carcinoma or liver cancer、microwave ablation、transcatheter arterial chemoembolization。并辅以手工搜索。检索起始时间不限,截至 2016 年 4 月 31 日。语种限中、英文。不含摘要和尚未公开发表的报道。如果文献内容重复,仅纳入较新或数据较完整的研究。

1.2 研究资料纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①回顾性或前瞻性临床对照试验;②肿瘤直径大于或等于 5 cm 的肝癌患者;③实验组为 TACE 联合 MWA,对照组为单独 TACE。

1.2.2 排除标准 ①文摘、信件、专家评论、个案报道、讲座、综述、论著、会议纪要;②缺少对照;③研究无肿瘤局部疗效或生存期记录相关报道。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 名评价人员独立依照先前制订的纳入标准筛选文献,并交叉核对结果,如有分歧则通过讨论或由第三方协助解决。对检出的文献提取信息包括:第一作者、发表日期、文献来源等一般资料;研究对象的年龄、患病情况、治疗情况;肿瘤反应、生存率、相关并发症等结局指标。

1.4 文献质量

评价根据 Cochrane 推荐对纳入研究文献进行质量评价:①随机分配方法;②分配隐藏情况;③是否盲法分配;④失访情况;⑤是否选择性地报告结果;⑥其他偏倚。

1.5 统计学处理

采用 RevMan5.0 软件、Stata10.0 进行 Meta 分析。采用 Q 检验定性评价纳入研究到异质性,检验水平为 0.10,同时结合 I^2 定量评价。若纳入研究的异质性可以接受,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若纳入研究的异质性不可以接受,采用随机效应模型进行 meta 分析;若纳入研究不能合并分析时,进行描述性分析。研究的效应量采用比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI)。所有研究结果均为

双侧检验,检验水平为 0.05。必要时采用敏感性分析评价结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初次检出文献 709 篇,通过 NoteExpress 软件阅读文章题目和剔除重复文献后得到 620 篇,阅读摘要筛选后得到 42 篇,全文阅读复筛,再次排除对象不符、干预措施不符及结局指标不符的 26 篇文献,最终纳入 16 个研究^[5-20],包括随机或半随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 和回顾性队列研究,其中 2 篇为 SCI 收录其余为中文文章,共纳入 1 199 例患者。(图 1)。

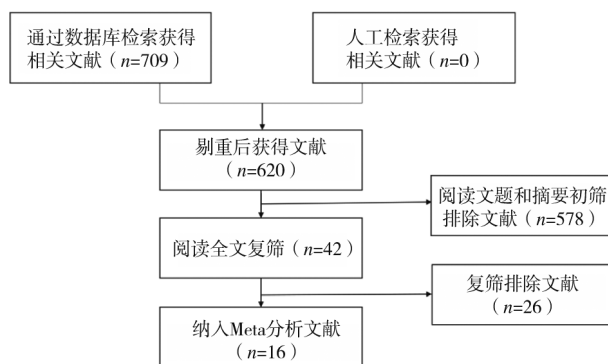


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

所纳入的 16 项研究中,研究的试验组和对照组的患者性别、年龄、临床分期等差异无统计学意义,组间基线一致,符合预先设定的纳入标准,具有良好的可比性。质量评价见表 1。仅有一个纳入研究的联合组在随访过程中出现失访 12 例^[12],作者未予特殊说明,所以我们采用了意向性治疗分析,保守地估计了两组差别。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 1 年生存率的比较 Liu 等 12 项研究^[5,7,9-12,14-15,17,19-20]报道了 1 年生存率,经卡方检验, $P=0.98$, $I^2=0\%$,各研究数据间差异无统计学意义,所以应用固定效应模型进行 meta 分析,结果示: $OR=4.20$, 95% $CI: 2.99-5.90$, $P<0.000 01$,差异有统计学意义,说明联合组的 1 年生存率明显高于单独 TACE 组(图 2)。

2.3.2 2 年生存率的比较 Liu 等 10 个研究^[5,7,9,10,12,14,17-20]报道了 2 年生存率,经卡方检验, $P=0.64$, $I^2=0\%$,各研究数据间差异无统计学意义,所以应用固定效应模型进行 meta 分析,结果示: $OR=$

表 1 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	结果数据完整	选择性报告结果
Liu 2011	不清楚	是	是
Xu 2013	不清楚	是	是
常鹏 2015	不清楚	是	是
胡安祥 2013	不清楚	是	是
李元 2014	不清楚	是	是
周平 2015	就诊顺序	是	是
徐永茂 2011	不清楚	是	是
张世杰 2013	不清楚	失访 12 例	是
张建磊 2013	不清楚	是	是
疏云 2014	不清楚	是	是
程昌盛 2012	不清楚	是	是
刘柱 2014	不清楚	是	是
赵昌 2009	不清楚	是	是
刘锦新 2010	非随机	是	是
向华 2007	不清楚	是	是
何文 2005	不清楚	是	是

注：纳入文献质量评价中“分配隐藏”，“盲法”和“其他偏倚”情况均不清楚

2.96, 95% CI: 2.09~4.17, $P < 0.000\ 01$, 差异有统计学意义, 说明联合组的 2 年生存率明显高于单独

TACE 组(图 3)。

2.3.3 3 年生存率的比较 Xu 等 6 个研究^[6,7,9,10,14,20]报道了 3 年生存率, 经卡方检验, $P=0.99$, $P=0\%$, 各研究数据间差异无统计学意义, 所以应用固定效应模型进行 meta 分析, 结果示: $OR=3.88$, 95% CI: 2.57~5.85, $P < 0.000\ 01$, 差异有统计学意义, 说明联合组的 3 年生存率明显高于单独 TACE 组(图 4)。

2.3.4 完全缓解(complete response, CR)的比较

何文等 10 个研究^[7-8,10,12-14,16-17,19-20]报道了 CR, 经卡方检验, $P=0.94$, $P=0\%$, 各研究数据间差异无统计学意义, 所以应用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: $OR=2.91$, 95% CI: 1.91~4.45, $P < 0.000\ 01$, 差异有统计学意义, 说明联合组的 CR 明显高于单独 TACE 组(图 5)。

2.3.5 部分缓解(partial response, PR)的比较 Liu 等 11 个研究^[5,7-8,10,12-14,16-17,19-20]报道了 PR, 经卡方检

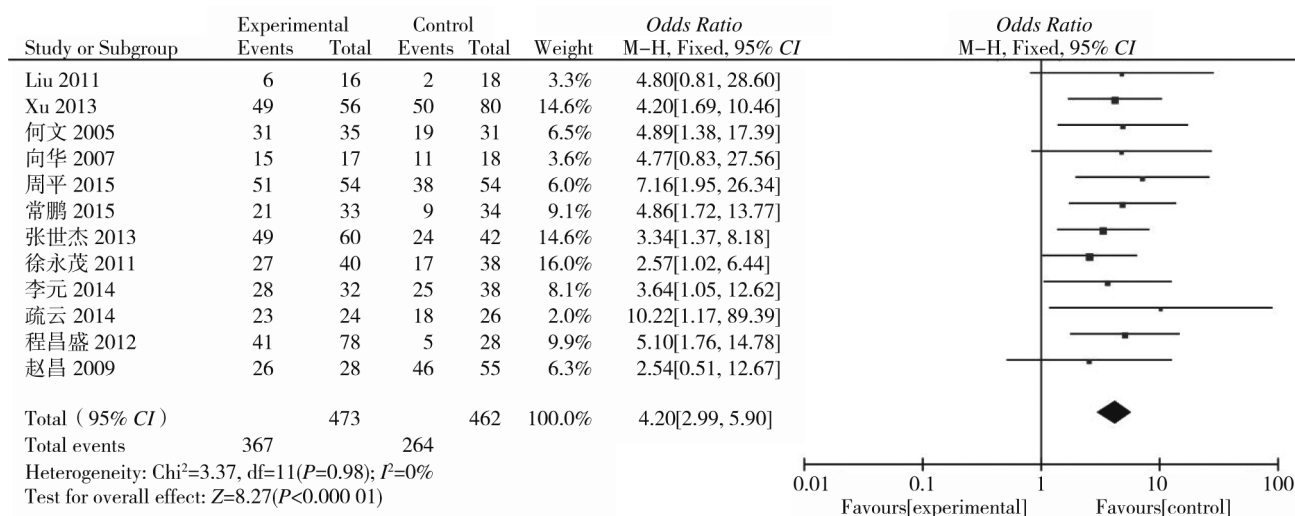


图 2 TACE 联合 MWA 与单独 TACE 治疗肝癌患者 1 年生存率比较

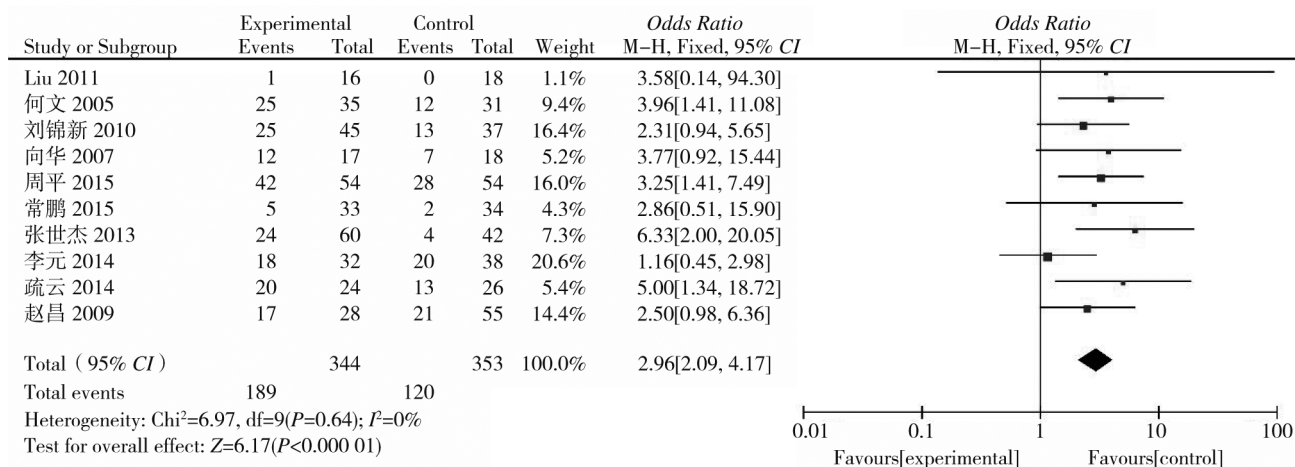


图 3 TACE+MWA 与单独 TACE 治疗肝癌患者 2 年生存率比较

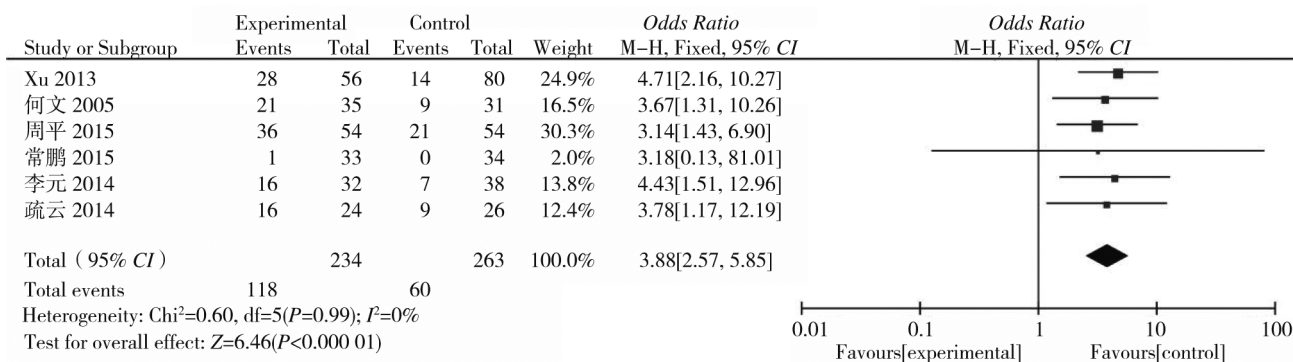


图 4 TACE+MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌患者 3 年生存率比较

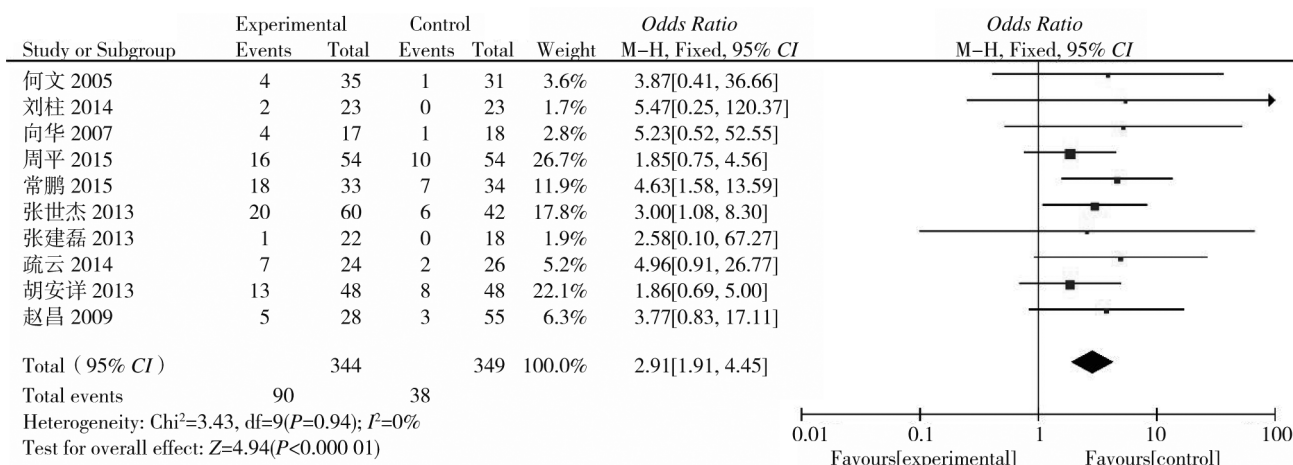


图 5 TACE+MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌患者 CR 比较

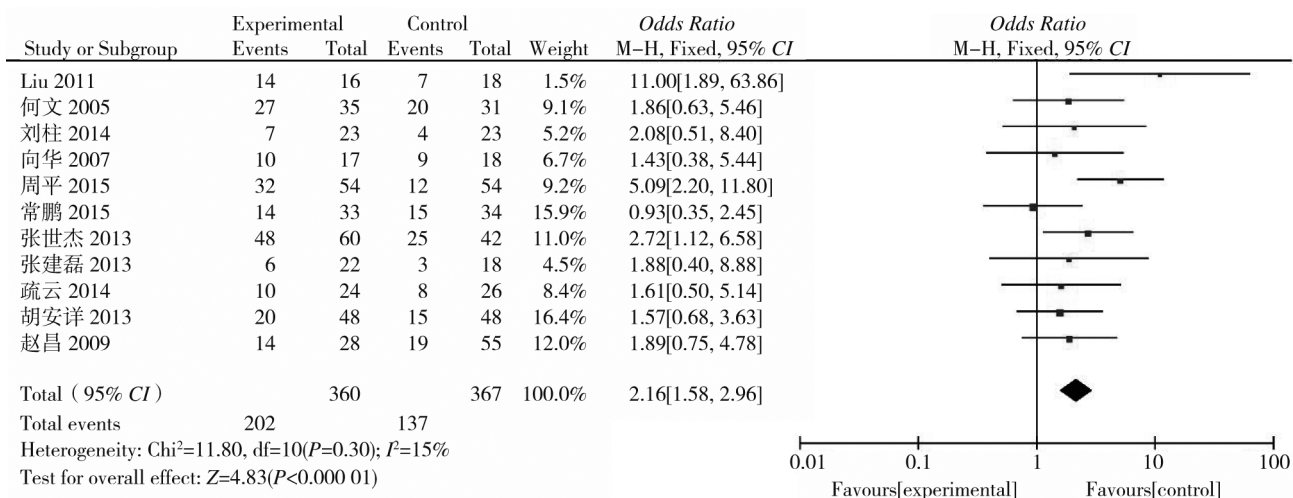


图 6 TACE+MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌患者 PR 比较

验, $P=0.30$, $I^2=15\%$, 各研究数据间差异无统计学意义, 所以应用固定效应模型进行 meta 分析, 结果示: $OR=2.16$, $95\%CI: 1.58-2.96$, $P<0.000\ 01$, 差异有统计学意义, 说明联合组的 PR 明显高于单独 TACE 组(图 6)。

2.3.6 疾病稳定(stable disease, SD)的比较 Liu 等 9 个研究^[5,7-8,10,13-14,16,19-20]报道了 SD, 经卡方检验, $P=0.49$, $I^2=0\%$, 各研究数据间差异无统计学意义, 所

以应用固定效应模型进行 meta 分析, 结果示: $OR=0.32$, $95\%CI: 0.20-0.51$, $P<0.000\ 01$, 差异有统计学意义, 说明联合组的 SD 明显低于单独 TACE 组(图 7)。

2.3.7 疾病进展(progressive disease, PD)的比较 Liu 等 9 个研究^[5,7-8,10,13-14,16,19-20]报道了 PD, 经卡方检验, $P=0.61$, $I^2=0\%$, 各研究数据间差异无统计学意义, 所以应用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果

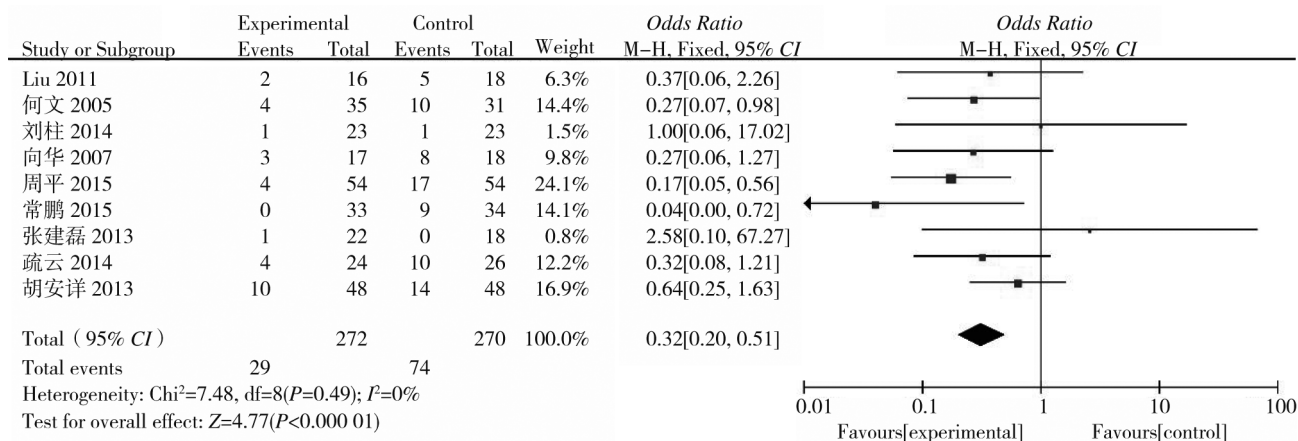


图 7 TACE+MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌患者 SD 比较

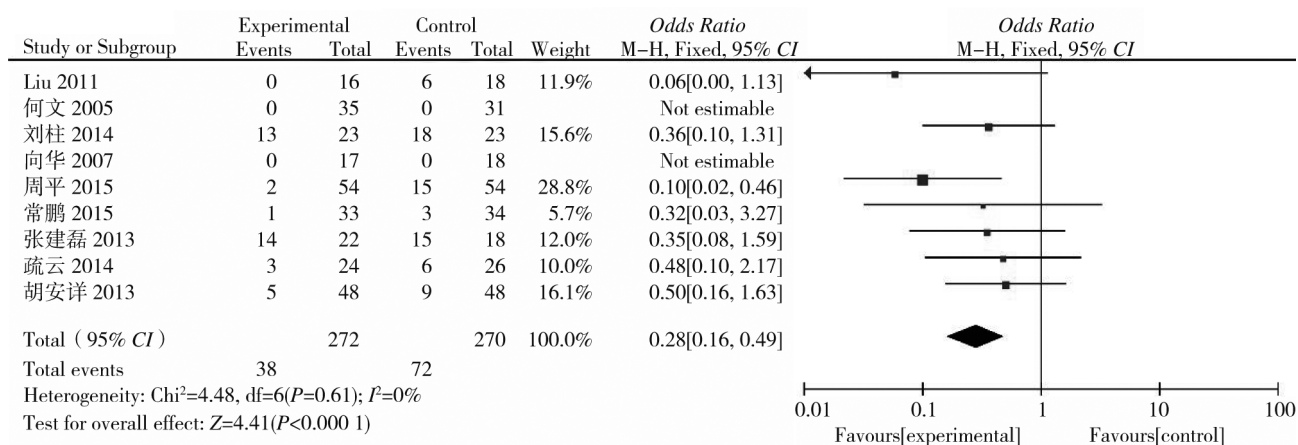


图 8 TACE+MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌患者 PD 比较

示: $OR=0.28$, 95% $CI:0.16\sim0.49$, $P<0.000\ 01$, 差异有统计学意义, 说明联合组的 PD 明显低于单独 TACE 组(图 8)。

2.4 并发症的比较

各文献对并发症的报道尚无统一标准, 在此仅作描述性分析。本次纳入的 16 个研究中联合组和单独 TACE 组均有治疗相关的不良反应报道, 主要为呕吐、发热、肝区疼痛、不同程度的血清转氨酶升高、少量反应性胸水等, 经对症处理后均能在短期内缓解或消失。除何文等^[20]报道了联合组有 1 例患者术后长期卧床合并下肢深静脉血栓突发肺栓塞最后死亡外, 余研究报告中均无死亡的报道。

2.5 敏感性分析和偏倚

2.5.1 我们进行了敏感性分析来评价纳入文献的稳定性 结果显示合并的 OR 值不随任一篇文献剔除而发生有意义的改变。所以, 从单项研究对总合并效应量的影响来看, meta 分析结果是稳健的。

2.5.2 我们使用了漏斗图和 Egger's 值来评价纳入文献的偏倚 TACE 联合 MWA 和单独 TACE 治疗比较的漏斗图是基本对称的, Egger's 值均大于 0.05

(1 年生存率、2 年生存率、3 年的生存率、CR、PR、SD、PD 的 Egger 值依次为 0.075、0.406、0.798、0.106、0.457、0.299、0.201) 提示研究结果受纳入文献偏倚影响无意义。上述各分析结果的漏斗图见图 9。

3 讨论

大肝癌治疗的选择是临床实际工作中的一大难题。TACE 作为手术无法切除肝癌患者的首选治疗方案, 是通过动脉途径灌注化疗药物, 并栓塞瘤体供血动脉, 达到肿瘤缺血坏死。尽管 TACE 的安全性和有效性被临床所证实, 但仍有不可避免的劣势^[21]。肿瘤血供来源于肝动脉和门静脉。TACE 治疗过后, 肝动脉来源的血流大量被阻断, 但是门静脉仍有血液供应病灶。大肝癌血供来源更为复杂, 患者肝功能储备更差。Kim 等^[22]研究认为 $>5\text{ cm}$ 是肝癌首次 TACE 术后 CR 失败的独立因素。陈付文等^[23]也提及 $>5\text{ cm}$ 的肝癌 TACE 术后肿瘤完全坏死率仅为 40%~50%。此外, 对于乏血供的肝癌而言 TACE 治疗效果不佳, 反复多次的 TACE 损伤了正常的肝组织。因此单独 TACE 对于大肝癌的治疗往

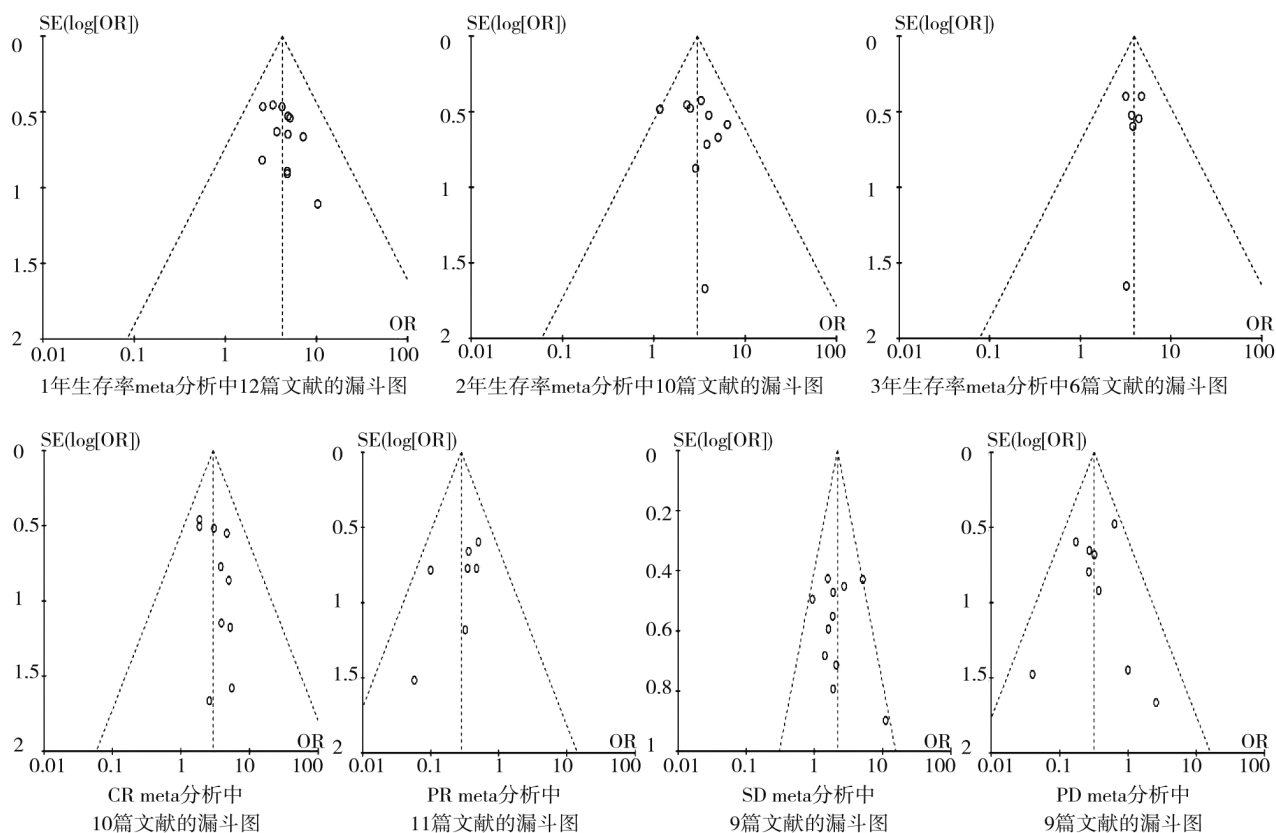


图9 各研究结果 Meta 分析的漏斗图

往难以达到满意疗效。

MWA 具有创伤小、疗效显著、术后并发症少等特点,已成为治疗肝癌的重要手段,尤其在小肝癌治疗中取得了较满意的疗效^[24]。但 MWA 大肝癌有其局限性。由于微波针最大消融范围限制加上肝脏丰富的血供导致热量散失,一定程度上限制了凝固坏死范围。而大肝癌往往邻近大血管、体积较大且形状不规则,即使多点布针或单针多次消融也难以完全覆盖肿瘤且容易损伤周围组织。因此单独的 MWA 亦很难满足大肝癌的治疗。

TACE 联合 MWA 治疗可以有效地相互弥补两者不足:①TACE 将肿瘤供血动脉阻塞,减少血液循环导致的热沉降效应,增强 MWA 治疗效果。②血管造影可以发现难以显示的微小病灶,经过碘油沉积后,更有利于靶区定位和评价消融边界。③MWA 可以有效杀灭 TACE 后残留的肿瘤细胞,TACE 可增强消融肿瘤周边卫星灶的控制,减低复发率。理论上两者的联合能最大程度灭活肿瘤,取得理想的疗效。

既往 meta 分析报道了 TACE 联合 MWA、RFA、PEI 等在肝癌治疗上对比单独 TACE 优势明显^[25-29]。本次研究对纳入的 16 项研究报道选择了患者 1、2

和 3 年的生存率及肿瘤转归(CR、PR、SD、PD)作为 meta 分析的疗效评价指标,结果显示:TACE+MWA 联合治疗大肝癌 1、2 和 3 年的生存率均明显高于单独 TACE 组;联合组的 CR 和 PR 均明显高于单独 TACE 组,PD 和 SD 明显低于单独 TACE 组,疗效有显著差异。造成这样的差别原因是联合组疗效优于单独 TACE 组,导致联合组肿瘤较单独 TACE 组肿瘤更多的处于 CR 或者 PR 阶段。同理,单独 TACE 组肿瘤更多的处于 SD 或者 PD 阶段。因此我们认为结合并发症,从患者生存状态和肿瘤转归两个方面来说,两者的联合是治疗大肝癌更为安全有效的手段。

本研究的不足之处在于:①纳入的文献来源于不同研究者,病例入选标准有所不同。②本次纳入的对照研究中未对盲法及分配隐藏进行说明,且研究集中于我国(两篇英文 SCI 文章的病例也来自我国)。③因数据限制,本评价未按年龄、性别、肿瘤大小、肝功能状态、联合的时机等进行亚组分析,可能对评价结果产生一定的影响。

综上所述,本研究结果证明了 TACE 联合 MWA 治疗大肝癌的疗效较单独 TACE 治疗好,能有效提高患者生存率,为临床治疗大肝癌提供了新的参考依据。但结果仍有待于更高质量、大样本的

临床 RCT 或 meta 分析去进一步证实。

参考文献

- [1] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379: 1245-1255.
- [2] Piardi T, Memeo R, Renard Y, et al. Management of large hepatocellular carcinoma by sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization[J]. Minerva Chir, 2016, 71: 192-200.
- [3] Kim JH, Yoon HK, Ko GY, et al. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Radiology, 2010, 255: 270-277.
- [4] Medhat E, Abdel Aziz A, Nabeel M, et al. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma[J]. J Dig Dis, 2015, 16: 456-463.
- [5] Liu C, Liang P, Liu F, et al. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27: 654-662.
- [6] Xu LF, Sun HL, Chen YT, et al. Large primary hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28: 456-463.
- [7] 常 鹏, 张洪义, 肖 梅. 单独经肝动脉化疗栓塞术及其联合微波消融治疗原发性大肝癌的疗效对比分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31: 880-885.
- [8] 胡安祥, 杨 帆, 褚丽莎. 肝动脉灌注化疗栓塞联合微波消融治疗中晚期肝癌 48 例临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8: 59.
- [9] 李 元, 谢春明, 冯对平, 等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗巨块型肝癌疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2014, 9: 84-86.
- [10] 周 平, 汪俊州, 刘建平, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合微波消融治疗原发性大肝癌的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9: 114-115.
- [11] 徐永茂, 徐冬云, 张南征, 等. 肝动脉栓塞化疗联合冷循环微波凝固治疗大肝癌 40 例[J]. 东南国防医药, 2011, 13: 446-447.
- [12] 张世杰, 马亦龙. 经导管动脉化疗栓塞术联合经皮微波消融治疗大肝癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2013, 10: 397-400.
- [13] 张建磊, 范卫君, 张 亮, 等. 经导管动脉化疗栓塞联合经皮微波组织凝固治疗巨块型肝癌[J]. 广东医学, 2013, 34: 212-214.
- [14] 疏 云, 王洪云, 陶黎明, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗大肝癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29: 996-998.
- [15] 程昌盛, 汤伟光, 王春清, 等. 微波消融联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 微创医学, 2012, 7: 131-132.
- [16] 刘 柱. TACE 联合经皮微波组织凝固治疗巨块型肝癌的效果分析[J]. 中国卫生产业, 2014, 11: 113-114.
- [17] 赵 昌, 马亦龙, 康 平, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗中晚期肝癌的临床疗效观察[J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 8: 218-220.
- [18] 刘锦新. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗肝细胞癌的研究[J]. 微创医学, 2010, 4: 333-335.
- [19] 向 华, 龙 林, 张智明, 等. 联合介入治疗大肝癌的临床疗效分析[J]. 南华大学学报·医学版, 2007, 35: 761-763.
- [20] 何 文, 梁晓宁, 张晓蓉, 等. 超声引导微波联合肝动脉化疗栓塞术治疗大肝癌的疗效评价[J]. 中国微创外科杂志, 2005, 5: 31-33.
- [21] Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, et al. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma: Which, when and how?[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38: 54-62.
- [22] Kim BK, Kim SU, Kim KA, et al. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2015, 62: 1304-1310.
- [23] 陈付文, 郑春生, 黄柿兵, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌的临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 684-687.
- [24] Kuang M, Lu MD, Xie XY, et al. Liver cancer: increased microwave delivery to ablation zone with cooled-shaft antenna: experimental and clinical studies[J]. Radiology, 2007, 242: 914-924.
- [25] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 经动脉化疗栓塞联合微波消融治疗肝癌有效性和安全性的系统评价[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 957-963.
- [26] 赵 松, 陈学春, 龙清云, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 908-913.
- [27] Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis[J]. Tumor Biol, 2014, 35: 7407-7413.
- [28] 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: e68453.
- [29] Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2010, 30: 741-749.

(收稿日期:2016-05-12)

(本文编辑:俞瑞纲)