

·临床研究 Clinical research·

射频消融治疗 60 岁以上肝细胞癌患者总生存率的 meta 分析

刘毅, 卓琳, 朱蓓, 何明喻, 许阳, 王彤彤, 叶静陶, 胡斌, 徐继承

【摘要】目的 探讨射频消融(RFA)对老年(>60岁)肝细胞癌(HCC)患者总生存率的影响,为老年HCC患者的治疗提供依据。**方法** 系统收集2000–2016年研究RFA治疗老年与非老年HCC患者总生存率差异的回顾性队列研究,从中提取相关数据;按照NOS量表对纳入文献进行质量评价。**结果** 共纳入12项回顾性队列研究,包括老年患者1589例,非老年患者3336例。Meta分析显示老年患者总生存率低于非老年患者[HR=0.850,95%CI(0.755,0.958),P=0.008];敏感性分析揭示两组总生存率的差异结果可靠,Egger检验显示无明显发表偏倚。**结论** 老年HCC患者接受RFA治疗总生存率低于非老年患者。

【关键词】 老年患者;肝细胞癌;射频消融;总生存率

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2018)-04-0370-04

The overall survival rate of over 60 years old patients with hepatocellular carcinoma after receiving radiofrequency ablation: a meta analysis LIU Yi, ZHUO Lin, ZHU Bei, HE Mingyu, XU Yang, WANG Tongtong, YE Jingtao, HU Bin, XU Jicheng. School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221004, China

Corresponding author: XU Jicheng, E-mail: xzmxcjc@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of radiofrequency ablation (RFA) treatment on the overall survival rate in the aged patients (over 60 years old) with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The retrospective cohort studies regarding to the difference in overall survival rate between aged HCC patients and non-aged HCC patients who were treated with RFA, which were published in the period from 2000 to 2016, were collected, from which the relevant data were extracted. The quality of enrolled studies was evaluated according to the NOS scale. **Results** A total of 12 retrospective cohort studies were enrolled in this study, including 1 589 aged patients and 3 336 non-aged patients. Meta analysis showed that the overall survival rate in aged HCC patients was lower than that in non-aged HCC patients (HR=0.850, 95% CI: 0.755 and 0.958, P=0.008). The sensitivity analysis revealed that the results of the difference in overall survival rate between the two groups were reliable. Egger's testing indicated that no significant publication bias existed. **Conclusion** In treating HCC with RFA, the overall survival rate of aged patients is lower than that of non-aged patients. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 370-373)

【Key words】 aged patient; hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; overall survival rate

肝细胞癌(HCC)是临床最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率位居恶性肿瘤的第3位^[1-3],全球每年大约有100万人死于HCC^[4]。因为原发性肝癌起病隐匿,早期缺乏典型临床症状,多数患者确诊时已

属中晚期,能够手术切除的病例不足20%^[5]。射频消融(RFA)具有微创、安全、经济、可重复的优点,是目前治疗无法行肝切除术的HCC的有效方法,但对老年HCC患者的治疗效果尚未得出一致结论。申权等^[6]认为老年HCC患者RFA治疗可以获得与非老年患者相当的长期生存。然而,另有学者认为老年HCC患者接受RFA治疗后生存率低于非老年患者^[7-9]。本研究综合国内外2000年至今比较RFA治疗老年与非老年HCC患者总生存率差异的回顾性队列研究进行meta分析,为老年HCC患者的治疗提供理论依据。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.018

基金项目:江苏高校哲学社会科学研究一般项目(2015SJB414)

作者单位:221004 江苏 徐州医科大学公共卫生学院(刘毅、朱蓓、何明喻、王彤彤、叶静陶、胡斌、徐继承);新乡医学院基础医学院(卓琳);徐州医科大学护理学院(许阳)

通信作者:徐继承 E-mail: xzmxcjc@sina.com

1 方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 Web of Science、Pubmed、EMBASE、中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献数据库(CBM),系统收集 2000–2016 年公开发表研究 RFA 治疗老年与非老年 HCC 患者总生存率差异的回顾性队列研究以及未公开发表的文献。采用关键词和主题词结合的检索方法,中文检索词为:“肝细胞癌”、“射频消融”、“老年患者或高龄患者”;英文检索词为:“hepatocellular carcinoma or HCC”、“radiofrequency ablation or radiofrequency or ablation or RFA or PRFA”、“elderly patients or older patients or aged patients”,辅以手工检索及文献追溯。

1.2 文献纳入标准

①2000—2016 年研究 RFA 治疗老年与非老年 HCC 患者总生存率差异的回顾性队列研究,语种为中、英文;②老年组患者例数大于 10 例;③确诊的 HCC 患者,治疗方式为 RFA;④可直接或间接获得 HR 值及 95%CI;⑤老年组患者年龄大于 60 岁。

1.3 文献排除标准

①综述、系统评价、评论性文章;②无法提取数据的文献;③未设立对照的文献;④非原发性疾病,术前接受其他治疗。

1.4 数据提取和质量评价

由 2 名研究人员独立筛选文献、进行质量评价、提取数据,并对差异讨论达成一致,最终结果由

更高级的研究人员确认。采用 NOS^[10]量表进行质量评价,具体条目包括:研究对象的选择(4 分),包括暴露队列的代表性、非暴露队列的选择、暴露的确定、研究开始前有没有研究对象发生结局事件;组间可比性(2 分),即研究是否控制了重要的混杂因素;结局事件测量(3 分),包括结局事件的评估、随访事件是否充分、随访的完整性。

1.5 统计分析

异质性检验采用 Q 检验和 I^2 统计量,检验水准设为 0.1,若异质性检验结果 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,则采用固定效应模型计算合并效应量 HR 及 95%CI;若 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,则采用随机效应模型计算;敏感性分析采用不同模型分析同一资料和排除低质量的研究;发表偏倚采用 Egger 检验;使用 HR EXCEL 工作表^[11]计算总生存率曲线中的 HR 值及 95%CI,统计软件使用 Stata12.0。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据文献纳入和排除标准共纳入文献 12 篇^[6-9,12-19],其中英文 11 篇。共有老年患者 1 589 例,非老年患者 3 336 例,涵盖 3 个国家。两组肿瘤直径、Child-Pugh A 级比例差异无统计学意义[肿瘤直径:WMD = 0.125,95% CI(-0.066,0.316), $P = 0.199$;Child-Pugh A:OR = 1.080,95%CI(0.817,1.426), $P = 0.589$],见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	研究地区	病例数		肿瘤直径		Child-Pugh A 级		NOS 评分
		老年	非老年	老年	非老年	老年	非老年	
申权 2009 ^[6]	中国	31	46	3.1	3.2	23	29	6
Takahashi2010 ^[9]	日本	107	354	未描述		77	278	7
Hiraoka2010 ^[12]	日本	63	143	2.09	2.07	44	107	7
Mirici-Cappa2010 ^[13]	意大利	195	230	3.13	3.04	157	147	6
Nishikawa2012 ^[14]	日本	130	238	2.13	1.92	27	53	7
Kao2012 ^[15]	中国	158	100	2.5	2	137	89	6
Takuma2013 ^[16]	日本	82	158	1.97	1.78	68	124	7
Fujiwara2014 ^[8]	日本	353	1 048	2.5	2.4	287	782	7
Liu2014 ^[17]	中国	147	336	未描述		未描述		6
Yamazaki2014 ^[18]	日本	103	232	1.97	1.97	73	145	7
Zhang2014 ^[19]	中国	102	289	2.68	2.44	92	271	7
Doi2015 ^[7]	日本	118	162	2.21	2.23	60	98	6

2.2 文献质量

所有研究均为回顾性队列研究,除申权 2009^[6]随访时间为 3 年外,其余研究随访时间均超过 5 年。对纳入研究绘制漏斗图,漏斗图对称性较好(图 1),Egger 检验显示: $P = 0.913$,说明纳入研究不存在明显发表偏倚。

2.3 Meta 分析结果

纳入的 12 篇文献均提供了总生存率曲线,采用 HR EXCEL 工作表计算两组总生存率 HR 及 95%CI。异质性检验显示,纳入文献异质性水平很低($\chi^2 = 11.24$, $P = 0.423$, $I^2 = 2.1\%$)故采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并效应量 HR = 0.850,95%CI(0.755,

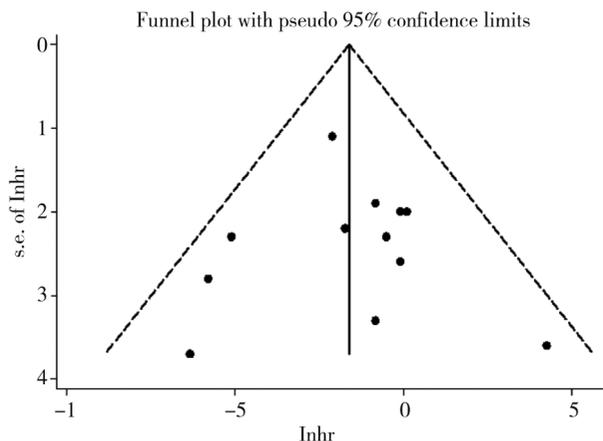


图 1 Meta 分析漏斗图

0.958), 说明老年患者总生存率低于非老年患者 ($Z = 2.66, P = 0.008$), 见图 2。

2.4 敏感性分析

再应用随机效应模型计算合并效应量, 显示 $HR = 0.851, 95\% CI (0.753, 0.961)$, 两种模型计算结

果基本一致, 提示合并结果可靠; 排除 NOS 评分较低的研究, 结果显示 $HR = 0.798, 95\% CI (0.689, 0.925)$, 两者计算结果基本一致, 提示合并结果可靠, 见表 2。

3 讨论

随着人口老龄化趋势加快、人均期望寿命提高, 老年 HCC 患者将呈增加趋势^[6,20]。由于老年人

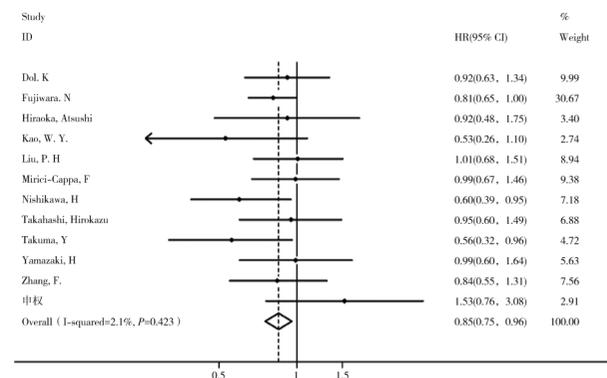


图 2 Meta 分析结果森林图

表 2 敏感性分析

分析方法	文献篇数	模型	HR	95%CI	Z 值	P 值
随机效应模型	12	随机效应模型	0.851	(0.753,0.961)	2.60	0.009
排除 NOS 评分较低研究	7	固定效应模型	0.798	(0.689,0.925)	3.01	0.003
Meta 分析结果	12	固定效应模型	0.850	(0.755,0.958)	2.66	0.008

机体免疫功能下降、对疾病应激能力降低、合并多种基础疾病等, 适合肝切除术治疗的老年 HCC 患者比例很低^[12,21-22]。虽然有研究通过比较肝切除术、TACE 与 RFA 治疗年龄大于 55 岁的 HCC 患者的预后, 表明在老年患者具有良好的肝储备功能且手术可以达到 R0 切除的前提下, 肝切除术是治疗老年 HCC 患者的最佳治疗方案^[1], 老年患者极少具备手术切除的条件且手术效果不理想^[23]。RFA 借助热效应使癌灶发生凝固性坏死以达到清除肿瘤的目的, 具有易于操作、创伤小、疗效显著的优点, 因此可以采用 RFA 治疗不能手术切除的老年 HCC 患者。

研究表明年龄是多发性 HCC 患者预后的独立危险因素, 年龄与肝脏体积存在相关性^[23], 另有研究表明反映肝功能水平的指标, 如转氨酶水平、血清胆红素水平、碱性磷酸酶水平不受年龄影响^[24]。而 Ishikawa^[25]又提出年龄和患者的健康水平存在关联性, 间接影响 HCC 患者的预后, 年龄是否是一个影响 HCC 患者预后的因素存在争议。

本研究 meta 分析结果显示: 老年患者总生存率低于非老年患者, 与 Nishikawa 等^[14]人的研究结果一致。而 Hiraoka 等^[12]一项回顾性研究发现老年与非老年 HCC 患者接受 RFA 治疗后总生存率差异无

统计学意义, 可能的原因是文章选择的老年与非老年患者在癌症分期上的差异无统计学意义。国内严珊珊等^[21]研究表明老年患者与非老年患者平均生存期差异无统计学意义, 可能是因为老年患者机体代谢功能降低, 癌细胞发展缓慢, 预后与非老年患者相比无统计学差异。

本文存在一定的局限性: 纳入研究均为公开发表的文献, 缺乏未发表文献的研究, 因此可能存在发表偏倚; 纳入文献均为回顾性队列研究, 缺乏随机对照试验, 可能存在选择偏倚; 只纳入中、英文文献, 排除其他语种的文献, 可能产生语种偏倚。

随着我国人均期望寿命的提高, 高龄(年龄大于 80 岁)HCC 患者逐渐增多, 对高龄 HCC 患者实施肝切除术需要根据患者肝功能储备以及心肺状态严格筛选, 制约了其临床的应用, 因此选择适用于高龄 HCC 患者的介入治疗方法亟待研究。

总之, 采用 RFA 治疗的老年 HCC 患者总生存率低于非老年患者, 年龄可能是采用 RFA 治疗的 HCC 患者总生存率的危险因素。

[参考文献]

[1] Xu XS, Chen W, Miao RC, et al. Survival analysis of

- hepatocellular carcinoma: a comparison between young patients and aged patients[J]. *Chin Med J*, 2015, 128: 1793-1800.
- [2] 纪文斌, 肖年军, 罗英, 等. 甲胎蛋白与异常凝血酶原在鉴别诊断肝细胞癌中的价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22: 145-149.
- [3] 李臻, 张恒辉, 韩新巍, 等. 肝细胞癌 TACE 术后残留病灶的早期诊断现状与进展[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 1016-1020.
- [4] 陈绍发. CKS1 和 Cyclin D1 在老年肝细胞癌中的表达[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33: 4556-4557.
- [5] 含笑, 吕维富. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 387-391.
- [6] 申权, 薛焕洲, 姜青峰, 等. 老年肝癌患者的射频消融治疗[J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36: 431-442.
- [7] Doi K, Beppu T, Ishiko T, et al. Endoscopic radiofrequency ablation in elderly patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35: 3033-3040.
- [8] Fujiwara N, Tateishi R, Kondo M, et al. Cause-specific mortality associated with aging in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous radiofrequency ablation [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26: 189-196.
- [9] Takahashi H, Mizuta T, Kawazoe S, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for elderly hepatocellular carcinoma patients[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40: 997-1005.
- [10] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies[J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40: 893-903.
- [11] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8: 16.
- [12] Hiraoka A, Michitaka K, Horiike N, et al. Radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25: 403-407.
- [13] Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience[J]. *Gut*, 2010, 59: 387-396.
- [14] Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and safety in elderly patients[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21: 397-405.
- [15] Kao WY, Chiou YY, Hung HH, et al. Younger hepatocellular carcinoma patients have better prognosis after percutaneous radiofrequency ablation therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46: 62-70.
- [16] Takuma Y, Takabatake H, Morimoto Y, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in elderly patients[J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 2013, 110: 403-411.
- [17] Liu PH, Hsu CY, Lee YH, et al. Uncompromised treatment efficacy in elderly patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93: e264.
- [18] Yamazaki H, Tsuji K, Nagai K, et al. Efficacy and long-term outcomes of radiofrequency ablation in the elderly with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44: 721-734.
- [19] Zhang F, Wu G, Sun H, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in elderly patients fitting the Milan criteria: a single centre with 13 years experience [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30: 471-479.
- [20] 严昆, 陈敏华, 杨薇, 等. 肝细胞肝癌射频消融治疗远期疗效分析[J]. *中华消化杂志*, 2006, 28: 556-558.
- [21] 尹珊珊, 王艳滨, 杨薇, 等. 高龄原发性肝癌射频治疗疗效分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2005, 4: 191-195.
- [22] 姚雪松, 闫东, 曾辉英, 等. TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞癌介入治疗间隔时间的分析[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 769-771.
- [23] 陈璐, 张侗, 崔云龙, 等. 多发性肝细胞癌 113 例患者临床治疗的回顾性分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20: 15-19.
- [24] Taniai N, Yoshida H, Yoshioka M, et al. Surgical outcomes and prognostic factors in elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma who underwent hepatectomy [J]. *J Nippon Med Sch*, 2013, 80: 426-432.
- [25] Ishikawa T. Radiofrequency ablation is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40: 954-955.

(收稿日期:2016-12-12)

(本文编辑:俞瑞纲)