

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

肝动脉化疗栓塞术联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术与单独肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的 meta 分析

任文君, 王泽阳, 黄欣, 曹国辉, 隋爱霞, 赵静, 张宏涛

**【摘要】 目的** 对比肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入术与单独 TACE 治疗肝癌的临床疗效。**方法** 计算机检索关于 TACE 联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入术与单独 TACE 治疗肝癌的随机对照试验(RCT)研究,纳入分析近期、远期疗效及并发症。**结果** 纳入 7 篇 RCT,498 例患者,meta 分析结果:联合组的完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、1、2、3 年生存率明显高于单纯治疗组,而进展(PD)明显低于单纯治疗(对照)组, $P<0.05$  差异均有统计学意义,并发症方面两组均未出现放射性邻近器官坏死及全身严重不良反应,对症治疗可缓解。**结论** TACE 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术治疗肝癌疗效优于单独 TACE 治疗。

**【关键词】** 肝癌;肝动脉化疗栓塞术;  $^{125}\text{I}$  粒子植入术;荟萃分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-02-0132-06

**TACE combined with  $^{125}\text{I}$  seed implantation vs simple TACE for the treatment of liver cancer: a meta analysis** REN Wenjun, WANG Zeyang, HUANG Xin, CAO Guohui, SUI Aixia, ZHAO Jing, ZHANG Hongtao. Section 1, Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province 050051, China

Corresponding author: WANG Zeyang, E-mail: renwj\_wj@126.com

**【Abstract】 Objective** To compare the curative effect and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with  $^{125}\text{I}$  seed implantation with those of simple TACE in treating liver cancers. **Methods** Computerized retrieval of randomized controlled trial (RCT) concerning TACE combined with  $^{125}\text{I}$  seed implantation (combined treatment group) and TACE alone (pure TACE group) for the treatment of liver cancers was conducted. The short-term, long-term outcomes and complications were enrolled in the scope of analysis. **Results** A total of 7 randomized controlled trials, including 498 patients in total, were enrolled in this study. Meta analysis indicated that complete remission(CR) rate, partial remission (PR) rate, stable disease (SD) rate and one-year, 2-year, 3-year survival rates in the combined treatment group were significantly higher than those in the pure TACE group, while progression disease (PD) rate in the combined treatment group was remarkably lower than that in the pure TACE group, and the differences in all above indexes between the two groups were statistically significant ( $P<0.05$ ). No radiation necrosis of adjacent organs or severe systemic adverse reactions occurred in both groups. Slight adverse reactions could be alleviated through symptomatic treatment. **Conclusion** In treating liver cancers, the curative effect of TACE combined with  $^{125}\text{I}$  seed implantation is better than that of TACE alone.(J Intervent Radiol, 2019, 28: 132-137)

**【Key words】** liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization;  $^{125}\text{I}$  seed implantation; meta analysis

近年来 TACE 与  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术联合治疗肝癌取得了一定疗效,临床应用日益广泛<sup>[1-2]</sup>。但由于观测指标不完全一致,疗效及不良反应的判读

也略有不同,本文收集所有关于 TACE 与  $^{125}\text{I}$  粒子植入术联合治疗肝癌的随机对照试验(RCT),采用 meta 分析进行疗效及安全性对比,希望对临床治疗

方案选择提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究资料纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 ①RCT 研究;②经临床或病理检查诊断为原发性肝癌的患者,性别、种族及国籍不限;③治疗前无心、肝、肾及血液学明显异常;④无门静脉主干、下腔静脉癌栓;⑤肿瘤局限于肝内,无远隔部位转移。

1.1.2 排除标准 ①同时伴有其他恶性肿瘤;②其他肿瘤肝转移的患者;③伴有严重脏器功能异常不能耐受微创手术治疗者。

1.1.3 干预措施 联合组:TACE 联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入术,对照组:单独 TACE。

1.1.4 测量指标 近期疗效:CR、PR、SD、PD; 远期疗效:生存率;并发症。

### 1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMBASE、CNKI、WanFang 数据库,检索时间从各数据库建库至 2018 年 3 月 6 日,检索策略遵循 Cochrane 系统评价手册 5.0,采用主题词与自由词相结合的方式。检索词为:肝癌、肝动脉化疗栓塞、TACE、粒子植入术、放射性粒子、粒子、Liver cancer、Hepatoma、Hepatic carcinoma、transcatheter arterial chemoembolization、radioactive seeds、iodine-125 seeds。并辅以手工检索。如果文献内容重复,仅纳入较新或数据较完整的研究。

1.2.2 文献筛查 文献筛查及数据提取由 2 名研究者独立完成,对有纳入分歧者则集体讨论,由第 3 位研究者决定。缺乏资料的通过电话或邮件与作者联系。提取数据内容包括:①一般资料,题目、作者姓名、发表日期、文献来源;②研究对象的一般情况、干预措施;③结果指标。

1.2.3 质量评价 根据 Cochrane 系统评价手册对纳入研究进行评价:①采用何种随机分配方法,方法是否正确;②是否进行分配隐藏,方法是否正确;③对照各组的基线情况是否平衡可比;④是否采用盲法,对哪些人实施盲法;⑤有无失访或退出;⑥是否采用意向性分析;⑦有无选择性报告研究结果。

### 1.3 统计学分析

采用 Stata 11、RevMan 5.3 统计软件进行分析。计数资料采用优势比(OR)作为效应量,计量资料采用均差均差,各效应量均以 95%CI 表示。进行异质性检验,采用  $\chi^2$  检验,若  $P < 0.1$  则提示研究间存在

异质性,分析异质性来源,采用随机效应模型;若  $P > 0.1$  则提示研究间异质性较小,采用固定效应模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

检索中文 232 篇,英文 14 篇,共 246 篇,Endnote 软件剔除重复文献后余 192,再通过阅读标题、摘要剩余 21 篇,最后通过阅读全文纳入 7 篇<sup>[3-9]</sup>,均为中文文献。纳入的 7 篇随机对照试验,共包括 498 例原发性肝癌患者组 258 例,对照组 240 例。(图 1)。

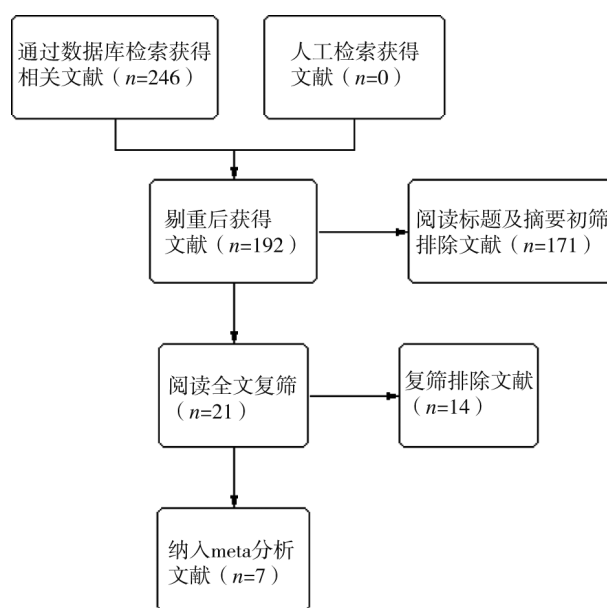


图 1 文献筛选流程及结果

### 2.2 纳入研究的基本特征

主要包括研究者、发表年份、研究病例数、年龄、肿瘤大小、Child-Pugh 分级、随访时间,纳入研究基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

7 项研究符合纳入排除标准,研究中联合组和对照组患者的性别、年龄、肿瘤大小等无统计学差异,组间基线一致,具有可比性。7 项研究均为随机分配,其中 3 例采用随机数字表法,但均未提及分配隐藏,1 项研究为单盲,其余均未提及盲法,1 项研究存在失访病例,但未进行意向性分析。(表 2)

### 2.4 meta 分析

2.4.1 近期疗效的比较 7 项研究均报道了 CR、PR、SD、PD,采用 RevMan5.3 软件软件分析,卡方检验分别为: $P=0.78, I^2=0\%$ ;  $P=0.35, I^2=10\%$ ;  $P=0.67, I^2=0\%$ ;  $P=1.00, I^2=0\%$ ,各组研究间差异无统计学意义,采用固定效应模型进行 meta 分析,结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究文献	例数(联合组/对照组)	平均年龄/岁	肿瘤大小/cm	Child-Pugh 分级 (A/B/C)	随访时间
欧盛秋,等 2014 年	53(27/26)	61	4.3~9.2	39/14/0	5~21 个月
李 庆,等 2016 年	80(40/40)	58.8±4.2/59.2±3.9	8.7±2.1/8.9±2.2	—	3 年
严 丽,等 2016 年	79(45/34)	52.84±10.85	—	56/23/0	5 年
曹贵文,等 2017 年	67(35/32)	56.94±10.53/54.5±11.59	—	44/23/0	36 个月
金光鑫,等 2016 年	57(30/27)	62	4.1~8.9	42/15/0	1 年
李 靖,等 2017 年	102(51/51)	49.7±13.1/51.2±12.8	6.2±2.1/6.3±1.7	64/38/0	3 年
王朝栋,等 2015 年	60(30/30)	53±7.9/53±8.5	>10	—	6 个月

表 2 纳入研究方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	基线	盲法	失访	意向性分析	选择性报告
欧盛秋,等 2014 年	不清楚	不清楚	可比	单盲	无	无	无
李 庆,等 2016 年	随机数字表	不清楚	可比	不清楚	无	无	无
严 丽,等 2016 年	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无	无	无
曹贵文,等 2017 年	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无	无	无
金光鑫,等 2016 年	随机数字表	不清楚	可比	不清楚	无	无	无
李 靖,等 2017 年	随机数字表	不清楚	可比	不清楚	有(3 例)	无	无
王朝栋,等 2015 年	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无	无	无

分别为:OR=2.63,95%CI:1.64~4.23, $P<0.0001$ ; OR=1.97,95%CI:1.36~2.85, $P=0.0003$ ;OR=0.3,95%CI:0.19~0.50, $P<0.0001$ ;OR=0.34,95%CI:0.19~0.62, $P=0.0004$ ,差异均有统计学意义,显示联合组的 CR、PR、SD 明显高于对照组,而 PD 明显低于对照组。(图 2~5)

2.4.2 远期疗效的比较 曹贵文等<sup>[4,6,8]</sup>3 项研究报道了 1、3 年生存率,李庆等<sup>[4,8]</sup>2 项研究报道了 2 年生存率,采用 RevMan5.3 软件软件分析,1、2、3 年生

存率卡方检验结果分别为: $P=0.40$ , $I^2=0\%$ ;  $P=0.50$ , $I^2=0\%$ ;  $P=0.98$ , $I^2=0\%$ ,各组研究间差异无统计学意义,采用固定效应模型进行 meta 分析,结果分别为:OR=3.45,95%CI:2.05~5.82, $P<0.0001$ ; OR=2.19,95%CI:1.17~4.08, $P=0.01$ ;OR=3.13,95%CI:1.68~5.83, $P=0.0003$  差异有统计学意义,提示实验组的 1、2、3 年生存率明显对照组。(图 6~8)

2.4.3 并发症 对于并发症方面,7 项研究两组均出现胃肠道不适,表现为纳差、恶心、呕吐,5 项研究

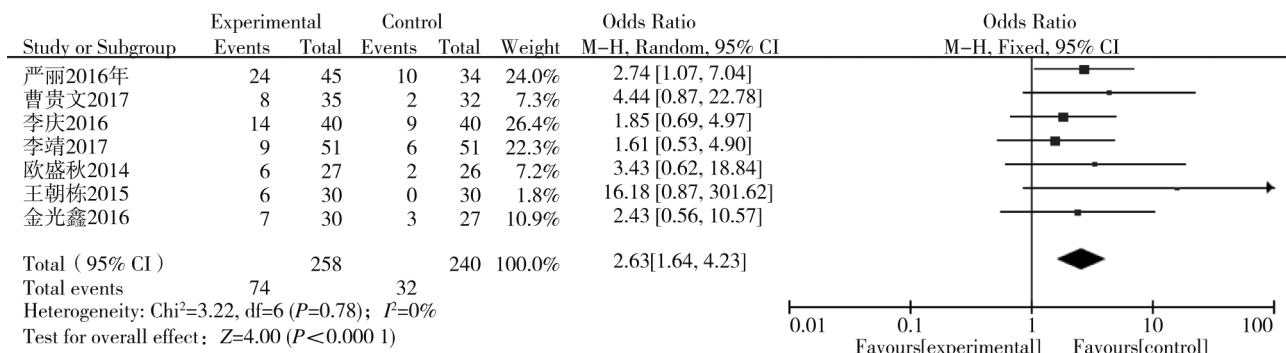


图 2 联合治疗与单独 TACE 治疗肝癌患者的 CR 比较

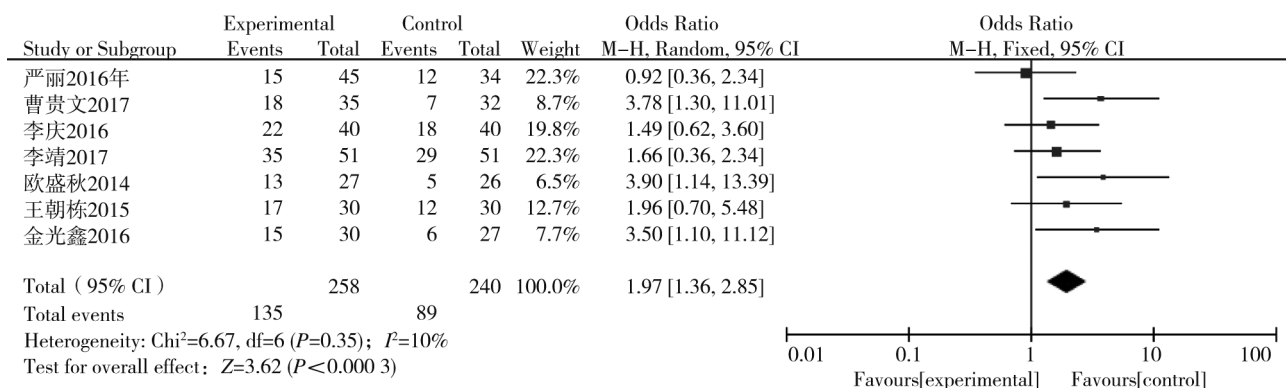


图 3 联合组与对照组治疗肝癌患者的 RP 比较

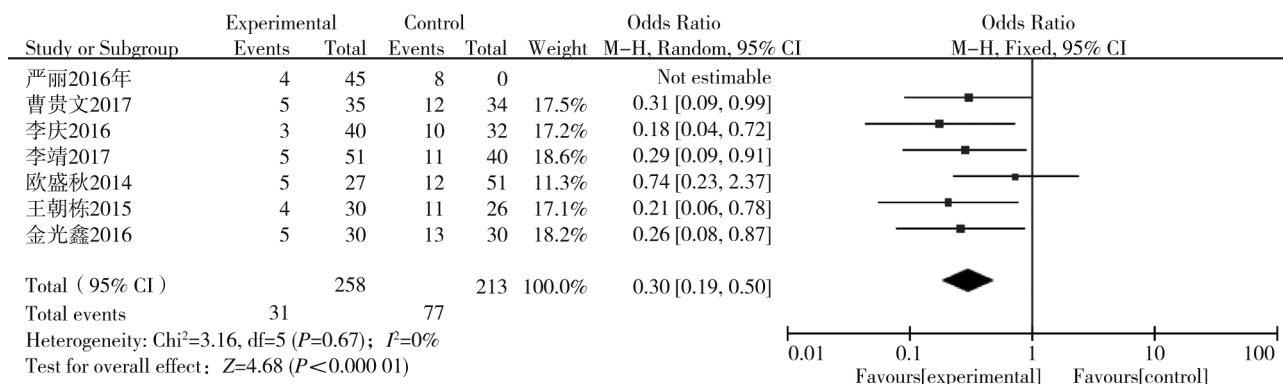


图 4 联合组与对照组肝癌患者的 SD 比较

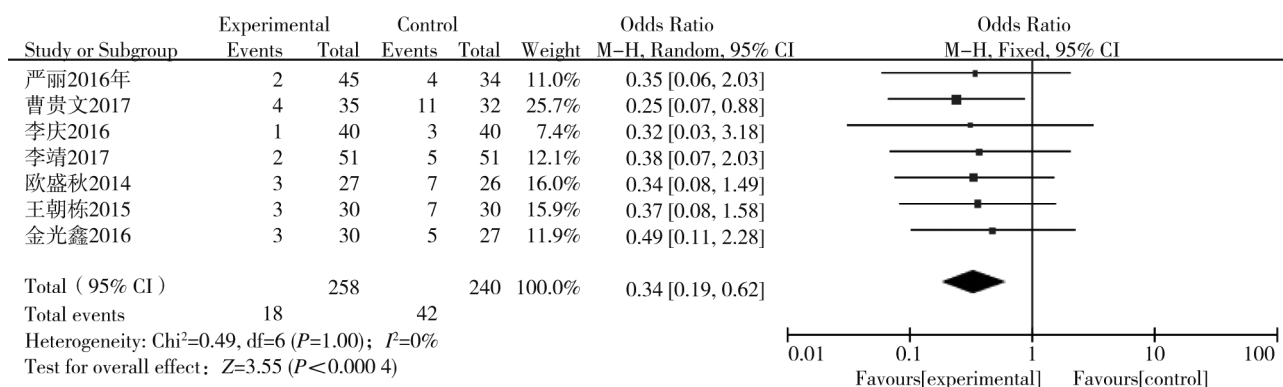


图 5 联合组与对照组肝癌患者的 PD 比较

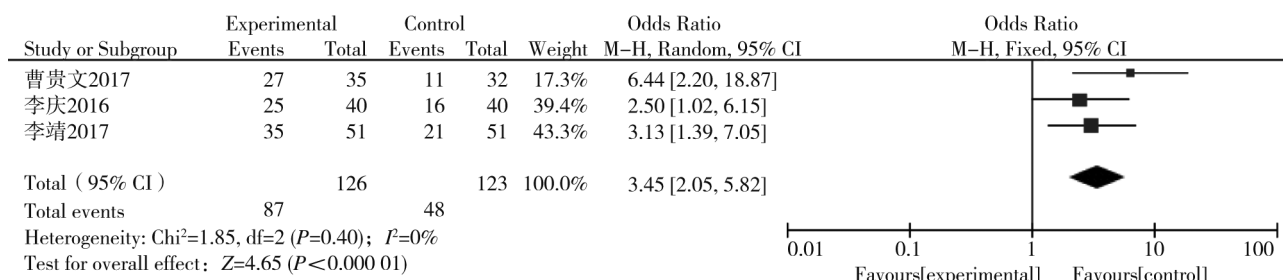


图 6 联合组与对照组患者的 1 年生存率比较

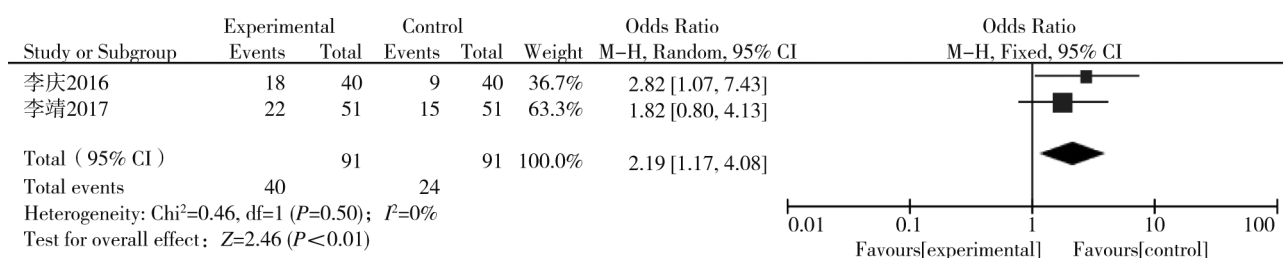


图 7 联合组与对照组患者的 2 年生存率比较

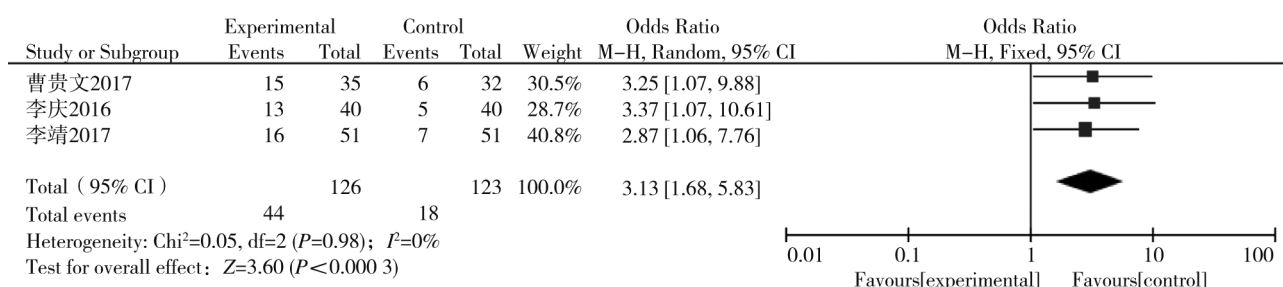


图 8 联合组与对照组患者的 3 年生存率比较



提及肝功能受损,表现为一过性转氨酶升高,但无一例出现肝功能衰竭。3 项研究提及骨髓抑制。2 项研究提及发热。2 项研究提及腹痛。1 项研究提及腹水。以上并发症联合组及对照组间差异无统计学意义,且对症处理后症状可改善。1 项研究提示联合组 5 例患者出现粒子游走至肝内,但无临床症状。所有研究未出现放射性邻近器官坏死及全身严重不良

反应。

## 2.5 敏感性分析及偏倚

采用依次逐项剔除纳入的单个研究进行 meta 分析,显示总效应量不受单个研究影响,meta 分析结果稳健。采用漏斗图评价偏倚,均为对称的倒置“漏斗”,提示无偏倚。如图 9。

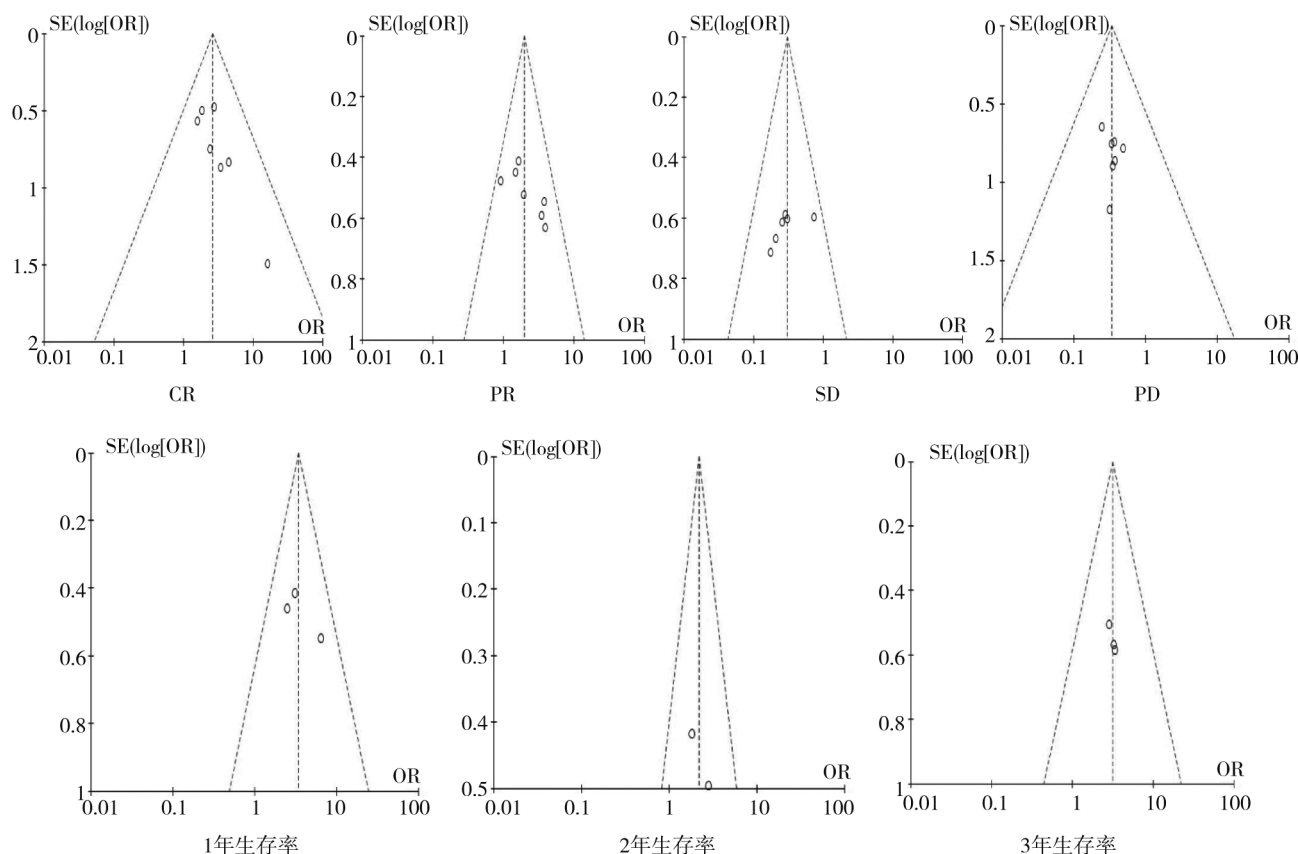


图 9 各研究结果 meta 分析的漏斗图

## 3 讨论

近年来,肝癌的微创治疗蓬勃发展,因其操作简单、安全、肿瘤灭活率高而在肝癌的治疗中占据越来越重要的地位。TACE 疗效确切且安全性好,但仍有其不足之处。首先富血供型肝癌行 TACE 治疗效果良好,但肝癌中 15%~16% 为乏血供型,采用 TACE 疗效明显低于富血供型。其次肝脏为双重血液供应,TACE 仅栓塞肝动脉,但肝癌仍有门静脉进行供血,同时由于肿瘤血管变异及侧支循环的存在,导致单纯行 TACE 治疗复发率高,需要多次行 TACE 治疗,然而反复 TACE 治疗加重了肝损伤,且研究显示 TACE 术后能使 30%~50% 肝癌组织坏死,但仅有 2% 的肝癌组织彻底坏死<sup>[10]</sup>。TACE 术后肿瘤组织内的缺氧环境会引起血管内皮因子(VEGF)表达上调,增加肿瘤复发、转移概率<sup>[11]</sup>。目前已有多个

研究 TACE 与微创手术联合治疗肝癌模式,以求克服不足之处。

<sup>125</sup>I 粒子是国内应用最多的放射性粒子,主要释放  $\gamma$  射线,放射剂量随距离延长呈指数衰减,组织损伤半径 0.5 cm,采用 CT 引导 TPS 系统计划指引植入粒子,其特点是创伤小、操作简单、近期疗效确切、适形度高,能明显提高肿瘤内剂量,而对正常组织损伤较小<sup>[12]</sup>。由于大部分是 CT 引导下操作,不易进行肿瘤边界的确定。然而与 TACE 联合的优点是 TACE 血管造影可以发现影像学难以显示的微小病灶,经碘油沉积示踪,可清楚地显示病灶范围,精准制定治疗计划。同时 <sup>125</sup>I 粒子持续释放低剂量射线近距离杀伤肿瘤细胞,可不断杀伤肿瘤干细胞,减少血管生成<sup>[13-14]</sup>。理论上两者可相互弥补,降低复发风险。

从本研究分析结果发现,联合治疗组的近期局控率较单纯 TACE 组有效率高,远期生存方面可看出在 1、2、3 年生存率方面,联合组较单纯 TACE 组预后好。并发症方面,联合治疗并未增加患者的不良反应,且对症治疗后可改善。因此对于不能手术的肝癌患者,粒子植入术与 TACE 相结合的治疗方式既安全又有效。

本研究的不足:①目前国际上关于  $^{125}\text{I}$  粒子植入术与 TACE 联合治疗肝癌的研究并不多,因此符合纳入标准的研究基本为国内研究。②关于肝癌粒子植入术与 TACE 联合治疗中的剂量学研究还处于探索阶段,仍需要大量基础及临床研究。

综上,肝癌的治疗方法繁多,但疗效不尽如人意,目前探索有效的治疗模式已迫在眉睫。本研究证明了 TACE 与  $^{125}\text{I}$  粒子植入术联合治疗肝癌的缓解率及预后均优于单独 TACE 治疗,且未增加患者的不良反应,为临床诊疗工作提供了选择依据。但由于研究数量较少,故仍需要大样本、多中心、随机对照研究进一步进行验证。

#### [参 考 文 献]

- [1] 张 辉,莫日根. TACE 联合 CT 导向下  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 702-704.
- [2] 姚红响,陈根生,诸葛英,等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导射频消融序贯治疗中小肝癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 301-304.
- [3] 欧盛秋,韦长元,马亦龙,等.  $^{125}\text{I}$  放射性粒子联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21: 1373-1375.
- [4] 李 庆,曹苏娟,龙文兴,等.  $^{125}\text{I}$  粒子植入术联合 TACE 治疗大肝癌的临床效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13: 73-77.
- [5] 严 丽,曾兆云,熊宗恒,等.  $^{125}\text{I}$  粒子植入联合肝动脉化疗栓塞治疗晚期肝癌的临床疗效[J]. 医学临床研究, 2016, 33: 2449-2451.
- [6] 曹贵文,杜苗苗,崔新江,等. TACE 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入序贯治疗近心旁原发性肝细胞肝癌效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57: 55-57.
- [7] 金光鑫,王 智,王 军,等. 肝动脉化疗栓塞联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31: 1957-1959.
- [8] 李 靖,肖金成,郑 琳,等. 含洛铂方案经肝动脉化疗栓塞联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入术治疗不能手术的中晚期肝癌的疗效观察[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27: 896-902.
- [9] 王朝栋,党国际,陈锦州,等. 经皮肝动脉碘油化疗栓塞联合 CT 引导下  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗巨块型肝癌[J]. 中国伤残医学, 2015, 23: 12-14.
- [10] 肖利军. 初治原发性肝癌 TACE 前后 VEGF 的变化分析及对疗效的评估[D]. 广州: 南方医科大学, 2016: 1-51.
- [11] 梁 宇,段留新,郝法涛,等. 血清 VEGF 对肝癌 TACE 治疗疗效的判断价值[J]. 肿瘤药理学, 2017, 7: 355-359.
- [12] 冉 琳,任伯绪.  $^{125}\text{I}$  粒子组织间近距离放射治疗肝癌的现状与进展[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 876-878.
- [13] 沈颖甜,朱海东,陈 荔,等. 肝内胆管细胞癌诊疗研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 285-289.
- [14] 黄 宁,杨维竹,江 娜,等. 经导管动脉化疗栓塞术联合经皮  $^{125}\text{I}$  粒子植入序贯治疗肝癌伴门静脉主干癌栓[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2014, 2: 11-15.

(收稿日期:2018-03-24)

(本文编辑:俞瑞纲)