

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

肝动脉化疗栓塞联合放疗治疗中晚期肝癌
疗效与安全性的荟萃分析

周旭林, 满沐苒, 王璐璐, 周晓明, 刘清华

【摘要】 目的 评价肝动脉化疗栓塞(TACE)联合放疗治疗中晚期肝癌的疗效及安全性。**方法** 使用计算机检索从 2007 年 1 月至 2018 年 7 月公开发表在 PubMed、Embase、Cochrane、Clinical Trails、中国知网、万方、维普等数据库中 TACE 联合放疗(联合组)对比单独 TACE 治疗(单独组)中晚期肝癌的疗效与安全性的临床研究报道,并使用 RevMan 5.3 对所纳入的研究进行荟萃分析,Egger 法分析发表偏倚。**结果** 最终纳入 21 篇随机对照试验(RCT),共 1 574 例中晚期肝癌。联合组的客观缓解率(ORR)为 77.1%,优于单独组的 52.5%, $P<0.05$;联合组治疗中晚期肝癌的 1、2 和 3 年生存率分别为 74.6%、50.5%、33.6%,明显高于单独组的 52.8%、27.7%和 16.4%(P 均 <0.05)。不良反应以白细胞降低、肝功能受损、发热、消化道反应多见,予以对症处理后好转,无其他严重不良反应。**结论** TACE 联合放疗治疗中晚期肝癌在近期疗效、生存率及安全性上优于单独 TACE 治疗,且不良反应可耐受。

【关键词】 肝癌; 荟萃分析; 放疗; 肝动脉化疗栓塞; 随机对照试验

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-05-0428-08

TACE combined with radiotherapy for the treatment of mid-stage and advanced liver cancers: a meta-analysis of its clinical efficacy and safety ZHOU Xulin, MAN Muran, WANG Lulu, ZHOU Xiaoming, LIU Qinghua. Department of Oncology, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, the Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China

Corresponding author: LIU Qinghua, E-mail: lqhlyd@shzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiotherapy in treating mid-stage and advanced liver cancers. **Methods** Computer-assisted retrieval of the clinical research reports concerning the efficacy and safety of combination use of TACE and radiotherapy for mid-stage and advanced liver cancers, that were published from January 2007 to July 2018, from PubMed, Embase, Cochrane, Clinical Trails, China Knowledge Network, Wanfang, VIP and other databases was conducted. RevMan 5.3 was used to make meta-analysis of the included materials, and Egger method was used to analyze publication bias. **Results** A total of 21 randomized controlled trial (RCT) articles (1574 mid-stage and advanced liver cancer cases in total) were enrolled in this study. The objective effective rate (ORR) in TACE combined with radiotherapy group (combination group) was 77.06%, which was obviously better than 52.48% in simple TACE group ($P<0.05$). The one-, 2- and 3-year survival rates in combination group were 74.63%, 50.54% and 33.55% respectively, which were significantly higher than those of 52.76%, 27.66% and 16.38% respectively in simple TACE group ($P<0.05$). The common adverse reactions were leukopenia, impaired liver function, fever and digestive tract reaction, which were improved after symptomatic treatment. No other severe adverse reactions occurred. **Conclusion** In treating mid-stage and advanced liver cancers, TACE combined with

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.006

基金项目: 石河子大学医学院第一附属医院创新团队项目(TD201801)、海南省基础与应用基础研究计划(818MS064)

作者单位: 832000 新疆 石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科(周旭林、满沐苒、刘清华)、社区卫生服务中心(王璐璐);海南医学院(周晓明)

通信作者: 刘清华 E-mail: lqhlyd@shzu.edu.cn

radiotherapy is superior to simple TACE therapy in short-term curative effect, survival rate and clinical safety, besides, its adverse reactions can well be tolerated by patients. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 428-435)

【Key words】 liver cancer; meta - analysis; radiotherapy; transcatheter arterial chemoembolization; randomized controlled trial

TACE 为中晚期肝癌治疗的主要手段之一,由于肝脏是双重血供器官,仅 TACE 仍有肿瘤坏死不完全,易复发的不足。放射治疗(radiotherapy, RT)近年来随着设备和技术的进步,已成为肝癌非手术治疗的重要方法之一^[1]。已有研究提示 TACE 联合放疗治疗原发性肝癌较单纯 TACE 有更好的治疗效果,但不良反应如肝功能异常、胃溃疡及十二指肠溃疡等的发生率亦偏高,白细胞降低、发热、恶心、呕吐等两组比较无明显差异^[2]。本研究对已发表 TACE 联合放疗的文献进行荟萃分析,以期临床治疗指导提供相关证据。

1 材料与方法

1.1 研究资料纳入标准

1.1.1 研究类型 对近 11 年来公开发表的 TACE 联合放疗治疗中晚期肝癌的随机对照研究(RCT)进行定量研究,语种限为中文或英文。

1.1.2 研究对象 中晚期肝癌以及经综合评估无法进行手术的肝癌患者,包含一篇文献纳入部分患者为转移性肝癌。所有患者都经临床或病理确诊,且无放疗及 TACE 禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 采用主题词联合自由词检索文献,以“carcinoma, hepatocellular”“liver neoplasms”“nonresectable” “advanced” “radiotherapy” “chemoembolization”等为检索词,检索 Pubmed、Embase、Cochrane、Clinical Trails 数据库;以“肝癌”“晚期”“中晚期”“不可切除”“放射治疗”“化疗栓塞”等为检索词,对中国知网、万方、维普等数据库检索。检索时间 2007 年 1 月至 2018 年 7 月。

1.2.2 干预措施 联合组采用 TACE 联合放疗治疗;对照组使用单独 TACE 治疗。

1.2.3 结局指标 主要指标包含有客观缓解率(ORR)、1 年生存率,次要指标主要包括 2 年生存率、3 年生存率及不良反应发生率。至少包含有以上 1 个主要结局指标的 1 次文献才可纳入研究。参照 WHO 规定的实体瘤近期疗效评价标准(Respond Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1)进

行有效性评估:完全缓解(CR),指肿瘤病灶完全消失,并至少维持 4 周以上;部分缓解(PR),指肿瘤病灶缩小 $\geq 30\%$,并持续超过 4 周,且未出现新病灶。ORR 为 CR 与 PR 例数占该组总例数的比例。

1.2.4 排除标准 ①不满足以上纳入标准;②RCT 研究的随机分组质量评估为高风险;③未提及“随机”的对照试验及回顾性研究;④重复研究或包括重复病例、综述、个案报道及无对比性的文献;⑤无法行合理比较的主要结局指标。

1.2.5 筛选文献及提取资料 阅读文章题目与摘要初筛文献,排除明确不符合筛选条件者;阅读全文,筛选符合纳入及排除标准的文献,确定入选数量;提取相关基本资料,包括第一作者、发表年份及文献来源等;质量资料,包括随机方法、分配隐藏、施盲情况、结果数据的退出或失访统计等;基线资料,包括性别、年龄、随访时间、KPS 评分、门静脉癌栓、Child-Pugh 分级、肿瘤大小、分期等;治疗方案及干预措施资料,包括化疗药物用法用量、放疗实施时机及计量、放化疗次数等;结局指标资料,包括 ORR、1~3 年生存率及相关不良反应发生情况等。

1.2.6 文献质量评价 纳入文献研究质量依据 Cochrane Handbook 进行评价,具体包括:随机序列产生、分配隐藏实施情况、盲法实施情况、结局指标评价、数据完整性评估、选择性报告结果和其他偏倚来源。上述由 2 名研究者独立完成,如若产生分歧则咨询专业人士解决或寻求第 3 方协商达成共识。

1.3 统计学方法

应用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件对提取资料实施荟萃分析。采用 I^2 检验定量分析异质性;若结果 $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$,说明同质性较好,采用固定效应模型;若结果 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$,说明异质性较大,采用随机效应模型,行敏感性分析检验数据稳定性。比值比(odds ratio, OR)分析纳入研究计数资料,95%可信区间(95%CI)表示其效应量, $P < 0.05$ 认为有差异统计学意义。潜在发表偏倚用 Revman 漏斗图定性判断;Stata 12.0 统计软件 Egger 法定量分析。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本特征

初检相关文献共 2 140 篇,其中 Pubmed 66 篇、Embase 796 篇、Cochrane 49 篇、Clinical trails 3 篇、中国知网 105 篇、万方 1 055 篇、维普 66 篇。手工检索补充 10 篇,除重后 2 041 篇。阅读题目、摘要及全文后排除不符合纳入标准文献 2 020 篇,共纳入 21 篇文献^[3-23]。所有纳入研究的基本特征符合纳入标准,具有良好的可比性(见表 1)。在干预措施放疗与 TACE 的先后顺序上,有一篇文献研究了 28 例患者先行 TACE 后放疗,6 例患者先行放疗后 TACE^[7];余研究均为先行 TACE 后放射治疗(见表 2)。

2.2 文献质量评价

21 篇 RCT^[3-23]随机分组方法分类,1 篇使用信封法^[4],8 篇使用随机数字表法^[11-12,15-16,19,21-23],余 12

篇未描述随机分组的具体方法;所有文献均未提及分配隐藏;实施者及参与者的双盲均为高风险;有 3 篇文献提及失访^[8,12-13],失访者从失访之日均按死亡统计。Cochrane 总体偏倚评价见图 1,各研究偏倚的判断见图 2。

2.3 ORR 分析

21 篇文献报告了两组治疗肝癌的 ORR,共 1 574 例。其中联合组 789 例,对照组 785 例。两组研究间未发现有明显的统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.96$),行固定效应模型统计分析。图 2 示实验组 ORR 高于对照组(77.06%对 52.48%),差异有统计学意义,OR=3.23,95%CI[2.58,4.05], $P<0.001$ 。

2.4 生存率分析

11 篇文献^[3,5,12-16,20-21,23]报道了 1 年生存率,共 800 例;8 篇文献^[8,10,17-21,24]报道了 2 年生存率,共 744

表 1 纳入研究的基本信息

作者, 年份	组别/例		男/女/例		年龄/岁		肿瘤大小/cm		随访 时间/年	KPS 评分		门静脉癌栓/例		Child-Pugh 分级/例		肿瘤分期/例	
	T	C	T	C	T	C	T	C		T	C	T	C	T	C	T	C
李博, 2017	50	50	32/18	30/20	52.7±4.5	55.2±4.4	未提及		3	未提及		无		未提及		(BCLC)B/C; 32/18	(BCLC)B/C; 30/20
魏成明, 2016	63	63	38/25	36/27	52.92±11.23	53.28±11.15	4.33±2.33	4.29±2.15	2	>60 分		未提及		A 或 B		Ⅲ/Ⅳ; 39/24	Ⅲ/Ⅳ; 41/22
杨红霞, 2008	30	30	28/2	25/5	51.2±1.7	48.6±1.2	最大径≤ 5 mm,5- 10 cm,≥ 10:8/19/3	最大径≤ 5 mm,5- 10 cm,≥ 10:7/17/6	3	未提及		未提及		A/B; 23/7	A/B; 21/9	(不适合手术, Okuda) I/II; 22/8	(不适合手 术,Okuda) I/II:22/9
陈德连, 2017	30	29	16/14	15/14	中位值:48	中位值:44	未提及		3	>60 分		无		A/B; 23/7	A/B; 21/8	(AJCC) II/III; 11/19	(AJCC) II/III; 13/16
梁传新, 2014	46	46	28/18	26/20	中位值:53	中位值:52	未提及		3	>80 分; 39/7	>80 分; 38/8	未提及		A/B; 36/10	A/B; 38/8	中晚期	
张瑞文, 2009	22	23	15/7	14/9	31~78(中位 值:54)	32~77(中位 值:53.5)	5~11(平均值 6.5)		3	>70 分		无		A/B:30/15		不适合手术	
刘兴安, 2012	36	36	21/15	22/14	30~69(中位 值:53)	31~67(中位 值:55)	未提及		2	未提及		有,72		A/B:52/20		中晚期	
Wen-Jun Chen, 2014	78	80	58/20	50/30	22~72(中位 值:54)	18~76(中位 值:55)	≤/10 cm; 42/36	≤/10 cm; 45/35	3	>70 分		未提及		A:158		(unresectable HCC) III/IV; 40/39	(unresectable HCC) III/IV; 42/37
李文文, 2014	13	23	12/1	21/2	中位值:51		</5 cm; 1/12	</5 cm; 2/21	2	>70 分		有/无; 7/6	有/无; 12/11	A/B; 10/3	A/B; 15/8	中晚期	
谭新劲, 2011	45	42	30/15	29/13	平均值:47.5	平均值:49.2	≤/5 cm; 16/29	≤/5 cm; 18/24	3	≥70 分		未提及		A/B; 33/12	A/B; 31/11	(UICC) II/III; 30/15	(UICC) II/III; 27/15
郭红斌, 2014	30	30	18/12	17/13	平均值:42.3	平均值:41.7	未提及		未提及	未提及		有,数量未提		A 或 B		Ⅲa 或 Ⅲb	
孔鹏, 2012	60	60	40/20	36/24	平均值:49	平均值:51	≤/5 cm; 26/34	≤/5 cm; 24/36	2	≥60 分		未提及		A/B; 13/47	A/B; 17/43	(UICC) II/III a; 23/37	(UICC) II/III a; 23/37
肖泽民, 2008	30	30	22/8	23/7	16~75	17~78	2.8~14.5	2.5~16.0	3	≥70 分		有/无; 13/17	有/无; 8/22	A/B; 19/11	A/B; 20/10	(不适合手术) I/II/III a; 10/12/8	(不适合手术) I/II/III a; 12/13/5
陈运强, 2011	24	24	37/11		平均值:49.4		8~12(平均值:10.5)		1	>70 分		无		未提及		Ⅲ/IV a;35/13	
刘辉, 2011	30	30	48/12		52±15.4		未提及		2	>60 分		未提及		A 或 B		Ⅲ/IV a;52/8	
何汉平, 2011	27	30	38/19		中位值:51		4~15(中位值:7.4)		2	未提及		有,数量未提		未提及		(UICC) III/IV:31/26	
林镇和, 2011	28	28	42/14		46~70		未提及		2	未提及		未提及		A/B/C:32/12/12		(不适合手术) I/II/III; 11/14/31	
张礼兴, 2007	30	30	41/19		平均值:59		未提及		1	≥70 分		未提及		未提及		晚期	
高宗毅, 2012	53	49	64/38		53.87±5.97		3.5~15.4		3	>70 分		有/无:21/81		未提及		中晚期	
麦大海, 2010	30	30	未提及		年龄<60,40~ 60,>60; 7/20/3	年龄<60,40~ 60,>60; 4/22/4	最大径≤5, 5~10,≥ 10:5/20/5	最大径≤5, 5~10,≥ 10:5/18/7	3	>70 分		有/无; 5/25	有/无; 3/27	A 或 B		(不适合手术) I/II:12/18	(不适合手术) I/II:14/16
周培华, 2010	34	22	未提及		未提及		未提及		5	未提及		未提及		未提及		中晚期	

T 联合组;C 对照组

表 2 纳入研究的干预措施信息

作者, 年份	放疗组计划(先 TACE 后放疗/先放疗后 TACE)		后 TACE 次数/RT 后间隔时间	TACE 方案药物及剂量;TACE 治疗间隔时间或频率;单独 TACE 组次数
	先 TACE 次数/RT 前间隔时间	放疗类型及射线选择;频率;单次剂量;总剂量及次数;中位值		
李博, 2017	未提及/3 周	3DRT;5 次/周,6 周 1 疗程;2 Gy/次;总剂量<60 Gy/疗程;未提及		洛铂、氟尿嘧啶、替加氟、左亚叶酸钙、碘化油;未提及;未提及
魏成明, 2016	未提及/3~4 周	3DRT 或调强,6X 线;5 次/周;(1.8~2) Gy/次;累计剂量 60~78 Gy/疗程;未提及		奥沙利铂(50~100 mg/m ²)、吉西他滨(800~1 000 mg/m ²)、托烷司琼 5 mg、地塞米松磷酸钠;未提及;2~3 次
杨红霞, 2008	1~4 次/1 个月	3DRT,8X 线或 15X 线;5 次/周;2 Gy/次;42~76 Gy;50 Gy		顺铂 80 mg、丝裂霉素 10 mg/表阿霉素 80 mg、5-氟尿嘧啶 1 g、碘化油 3~5 mL、明胶海绵颗粒;未提及;1~4 次
陈德连, 2017	2~3 次/未提及	调强;5 次/周;3 Gy/次;45 Gy,共 15 周;未提及		奥沙利铂 100~150 mg、吡柔吡星 30 mg/m ² 、亚砷酸 15 mg、超液化碘油联合吡柔吡星乳化液栓塞、明胶海绵颗粒;未提及;未提及
梁传新, 2014	2 次/3 周	3DRT;5 次/周;2 Gy/次;(50~60) Gy;未提及		氟尿嘧啶 0.5~1.0 g、顺铂 40~80 mg 或奥沙利铂 100~200 mg+碘化油 10~30 mL 混合悬乳液、明胶海绵;未提及;2 次,如无禁忌再行 1~2 次
张瑞文, 2009	2 次/1 个月	3DRT,8X 线;3 次/周;5 Gy/次;40~45 Gy,共 8~9 次;未提及		顺铂 60 mg、氟尿嘧啶 1 250 mg、羟基喜树碱 20 mg、丝裂霉素 14 mg+超液化碘 10 mL、明胶海绵颗粒;间隔 1 个月;2 次
刘兴安, 2012	2 次/3 周	3DRT;原发肿瘤 3~4 Gy/次,癌栓 4 Gy;未提及;(45~50) Gy;未提及		顺铂 40~60 mg、5-氟尿嘧啶 1 g、表阿霉素 60 mg、丝裂霉素 10~20 mg+碘化油 5~20 mL、明胶海绵;间隔 1 个月;2 次
Wen-Jun Chen, 2014	2~3 次/2 周	3DRT,6X 线;5 次/周;(2~2.5) Gy/次;(50~62) Gy;58 Gy		顺铂 40~60 mg、5-氟尿嘧啶 0.75~1 g、表阿霉素 40~80 mg、丝裂霉素 6~10 mg;未提及;3~6 次
李文文, 2014	1~2 次/2~4 周	3DRT/IMRT/IGRT;7/5/1,X 线;5 次/周;(1.8~2.3) Gy/次;(36~52) Gy;48.6 Gy		顺铂 30~40 mg/m ² 、表柔比星 30 mg/m ² 、三氧化二砷 8 mg/m ² ;间隔 2~4 周;1~4 次
谭新劲, 2011	1~2 次/4~6 周	3DRT,6X 线;5 次/周;(2.6~3.2) Gy/次;(48~60) Gy;未提及		顺铂 40~60 mg/m ² 、丝裂霉素 C6~10 mg/m ² 、氟尿嘧啶 1 000 mg、碘化油 8~20 mL+多柔比星 30 mg/m ² 、明胶海绵栓塞;4~6 周/次;2~3 次
郭红斌, 2014	未提及/2 周	3DRT;肿瘤<肝脏体积 25%,每 5 周 1 次;门静脉癌栓及肝门区肿瘤,5 次/周;2 Gy;50 Gy;未提及		吉西他滨、地塞米松、格拉司琼、碘化油混合液;未提及;未提及
孔鹏, 2012	1~3 次/1 个月	γ 刀;直径<3 cm/3~5 cm/>5 cm:(3~4/3~5/2~5)次/周;(6/4~6/3~4) Gy/次;(48/40~60/30~50) Gy,共(8/8~10/8~15)次;未提及		肝总动脉:多西紫杉醇 40 mg、碘油 1 mL、腹腔干灌注化疗:吉西他滨 1.2 g、1~2 mm 明胶海绵栓塞;未提及;2~3 次
肖泽民, 2008	1 次/3 周	3DRT,6X 线;5 次/周;5 Gy/次;55 Gy;未提及		顺铂 100 mg、氟尿嘧啶 1 g、表阿霉素 50~100 mg、超碘化油 10~30 mL、明胶海绵;4 周/次;2 次
陈运强, 2011	2 次/未提及	3DRT,8X 线;3 次/周;(4~5) Gy/次;(45~54) Gy;未提及		顺铂 80 mg、氟尿嘧啶 500 mg、羟基喜树碱 15 mg、超液化碘油 20 mL;4 周/次;3~4 次
刘辉, 2011	1~3 次/未提及	3DRT,6X 线;5 次/周;2 Gy/次;(60~62) Gy;未提及		氢氯顺铂 40~60 mg、氟尿嘧啶 1 g、表阿霉素 60~80 mg;4~8 周/次;未提及
何汉平, 2011	2 次/未提及	3DRT,6X 线;5 次/周;(2~2.5) Gy/次;(50~62) Gy;未提及		顺铂 40~60 mg、氟尿嘧啶 1 g、表阿霉素 40~80 mg、丝裂霉素 6~10 mg、明胶海绵栓塞;4~6 周/次;3~6 次
林镇和, 2011	2~3 次/4 周	3DRT;3 次/周;(4~6) Gy/次;(36~59) Gy,共(9~12)次;未提及		顺铂 60~80 mg、5-氟尿嘧啶 1 g、表阿霉素 40~60 mg、超液态碘化油 15~30 mL、地塞米松 10 mg;1 个月/次;2~3 次
张礼兴, 2007	未提及/2 周	3DRT;5 次/周;2 Gy;50 Gy;未提及		氟尿嘧啶 1 000~1 250 mg、丝裂霉素 10~20 mg、阿霉素 50~60 mg、碘油栓塞;未提及;未提及
高宗毅, 2012	2 次/1 个月	3DRT,6X 线;3 次/周;(4~8) Gy/次;(56~80) Gy,共(10~15)次;未提及		顺铂 20~60 mg、氟尿嘧啶 0.75~1 g、丝裂霉素 10~16 mg、表柔比星 10~20 mg、超液化碘油 10~25 mL;间隔 1 个月;2~3 次
麦大海, 2010	2~3 次/未提及	3DRT,6X 线;5 次/周;2 Gy/次;(36~54) Gy,共 18~27 次;未提及		顺铂 40~60 mg、氟尿嘧啶 1 g、表阿霉素 60 mg+丝裂霉素 10 mg+碘化油 5~30 mL 混悬液栓塞、明胶海绵;间隔 4 周;2 次
周培华, 2010	(28 例)1~3 次/未提及	γ 刀;3 次/周;4.5 Gy/次;(49.5~54) Gy,共 11~12 次;未提及	(6 例)1~3 次/未提及	顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素 C、碘化油、明胶海绵;未提及;未提及

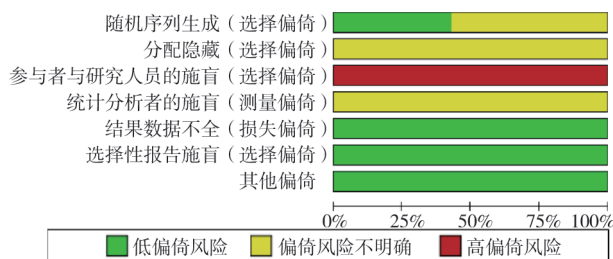


图 1 纳入研究质量的 Cochrane 偏倚评价情况

例;7 篇文献^[3,7,13,15-16,21,23]报道了 3 年生存率,共 588 例。1~3 年生存率两组间均无统计学异质性,行固定效应模型分析。图 3~5 示 1~3 年生存率实验组均高于对照组,分别为:(74.63%比 52.76%)、(50.54%比 27.66%)、(33.55%比 16.38%),差异有统计学意

义,OR 及 95%CI 分别为:2.69[1.98,3.65]、2.65[1.95,3.62]、2.52[1.70,3.74], P 均 <0.001 。

2.5 不良反应分析

11 篇^[3-5,11-12,15-17,19,21-22]以量化指标分析了治疗后的不良反应,包括肝功能受损、白细胞降低、消化道反应、发热、腹痛等,其中消化道反应合并纳入了恶心、呕吐、上消化道出血等情况。余 10 篇文献以文字描述相关不良反应类型和程度。合并分析提示相关不良反应无统计学差异。

2.6 发表偏倚

对 ORR 行发表偏倚分析,Revman5.3 漏斗图提示大多数数据点位于倒漏斗图中部,沿对称轴两侧均匀分布,底部散落有个别数据点,Egger 法 $P>0.02$ 。

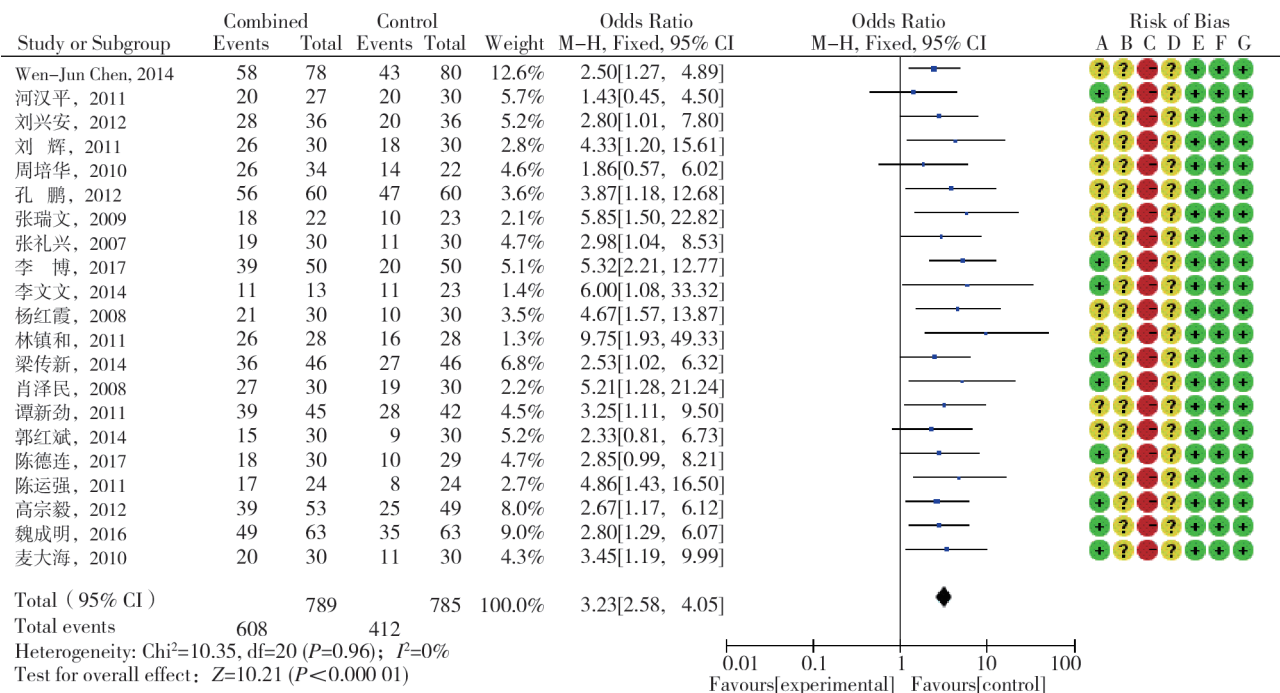


图 2 TACE 联合 RT 组和 TACE 组患者 ORR 比较森林图

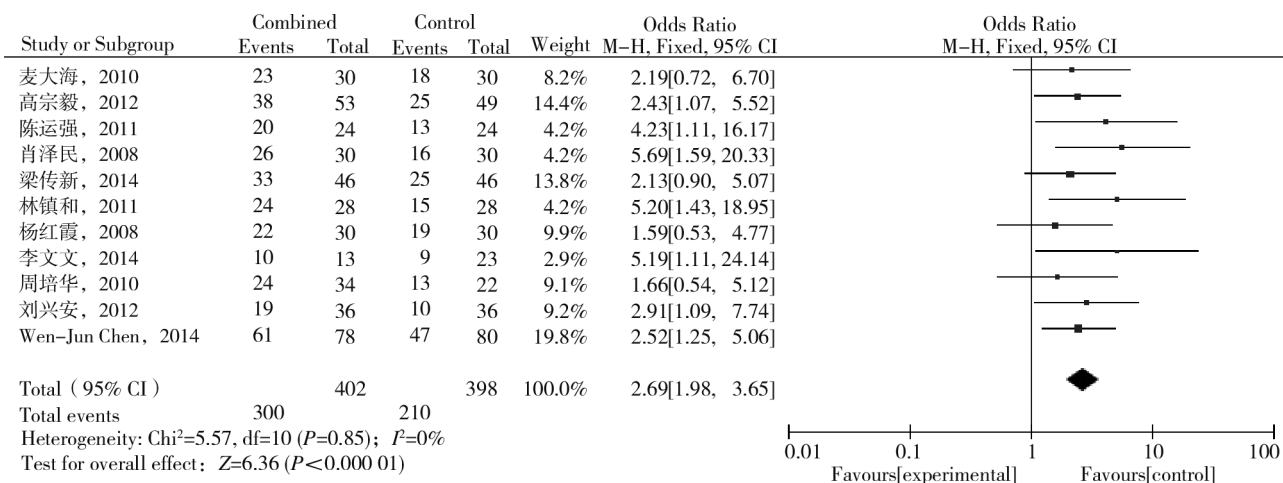


图 3 TACE 联合 RT 组和 TACE 组患者 1 年生存率比较森林图

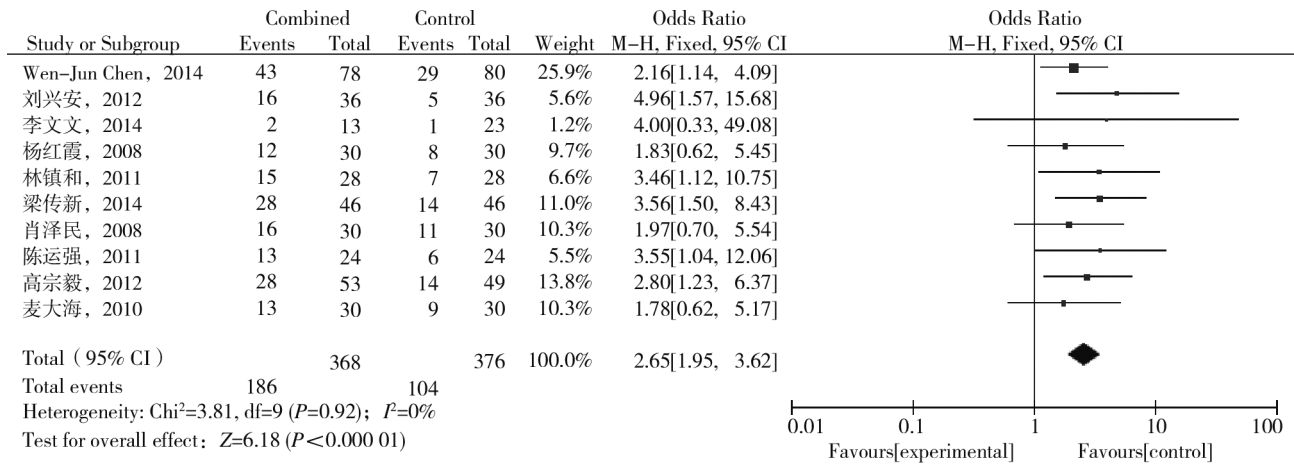


图 4 TACE 联合 RT 组和 TACE 组患者 2 年生存率比较森林图

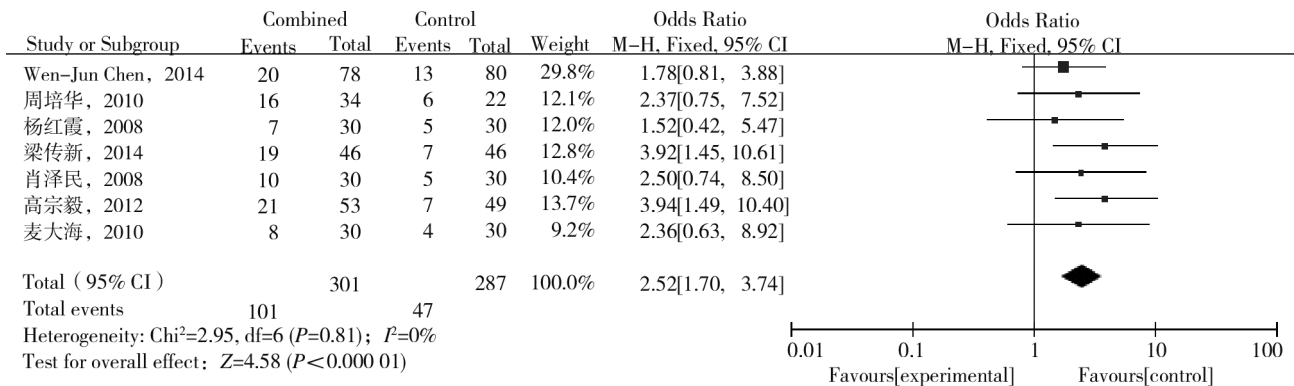


图 5 TACE 联合 RT 组和 TACE 组患者 3 年生存率比较森林图

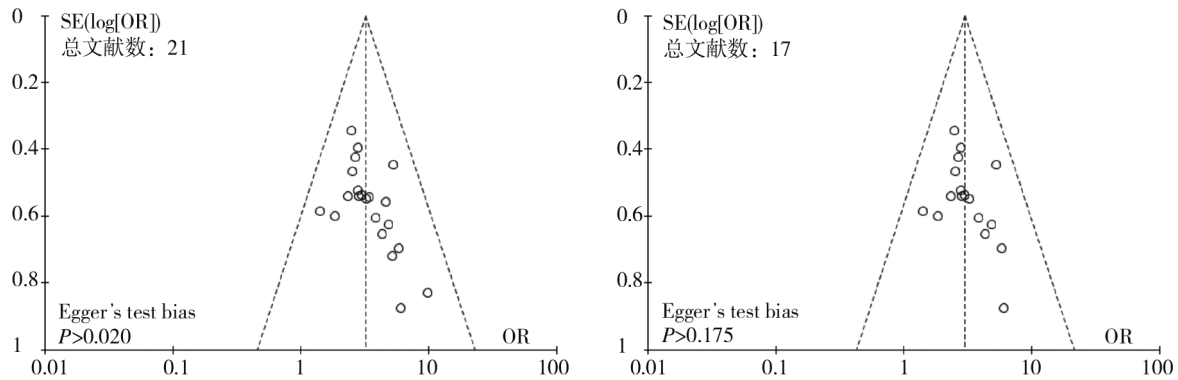


图 6 ORR 纳入研究漏斗图(左有发表偏倚,右为排除发表偏倚后)

分析靠近倒漏斗图下方偏外侧有文献报道 I 期分期的不可手术肝癌。纳入研究基本信息查找出 6 篇含有 I 期分期的不可手术肝癌一次文献^[13-14,16,21,23],排除后对 17 篇文献行 Egger 法 $P>0.175$,无发表偏倚(图 6)。此 6 篇文献及余 17 篇文献亚组分析见表 3。1、2 年生存率发表偏倚分析,Egger 法分别: $P>0.101$ 、 $P>0.352$,无发表偏倚($P>0.05$),数据较稳健。

2.7 亚组分类及分析

按 TACE 治疗次数是否相同、放射线选择、不

可手术肝癌分期是否包含 I 期将纳入研究分为 3 项,每项 2 个亚组(表 3)。

2.7.1 TACE 治疗次数是否相同 行相同 TACE 治疗次数亚组 ORR、1~3 年生存率的 OR 值均高于不同 TACE 治疗次数的亚组。分析在 TACE 治疗的基础上行放射治疗对肿瘤病灶缩小或消退有更好的疗效,延长患者生存时间。但不排除研究对象不多造成的偏倚可能,故根据患者病情有针对性的制定 TACE 治疗计划,无论对于联合或是单独 TACE 治疗皆有意义。

表 3 RT 联合 TACE 组和 TACE 组患者 ORR、1~3 年生存率亚组分析

结局指标	亚组	文献数量	病人数量	OR(95%CI)	Significance P value	P	Heterogeneity P Value
客观缓解率 CR+PR	TACE 次数						
	两组次数相同	8	578	3.87[2.59, 5.77]	<0.001	0.00	0.86
	两组次数不同	6	475	2.81[1.89, 4.17]	<0.001	0.00	0.68
	放射线选择						
	X	12	899	3.22[2.40, 4.32]	<0.001	0.00	0.90
	γ	2	176	2.74[1.21, 6.23]	0.02	0.00	0.39
1 年生存率	不可手术肝癌分期是否包含 I 期						
	是	4	236	4.91[2.67, 9.06]	<0.001	0.00	0.98
	否	17	1338	3.02[2.37, 3.85]	<0.001	0.00	0.97
	TACE 次数						
	两组次数相同	5	326	2.82[1.76, 4.52]	<0.001	0.00	0.62
	两组次数不同	5	418	2.77[1.80, 4.25]	<0.001	0.00	0.70
2 年生存率	不可手术肝癌分期是否包含 I 期						
	是	4	236	2.99[1.68, 5.35]	<0.001	8.00	0.36
	否	7	564	2.58[1.80, 3.69]	<0.001	0.00	0.90
	TACE 次数						
	两组次数相同	5	326	3.03[1.85, 4.97]	<0.001	0.00	0.80
	两组次数不同	5	418	2.43[1.64, 3.62]	<0.001	0.00	0.79
3 年生存率	不可手术肝癌分期是否包含 I 期						
	是	4	236	2.15[1.26, 3.67]	0.005	0.00	0.82
	否	6	508	2.95[2.02, 4.31]	<0.001	0.00	0.84
	TACE 次数						
	两组次数相同	2	162	2.81[1.31, 6.02]	0.008	26.00	0.25
	两组次数不同	4	370	2.43[1.47, 4.02]	<0.001	0.00	0.68
	不可手术肝癌分期是否包含 I 期						
	是	3	180	2.09[1.00, 4.35]	0.05	0.00	0.84
	否	4	408	2.72[1.70, 4.34]	<0.001	0.00	0.52

2.7.2 放射选择 分为 X 和 γ 两个射线亚组,结果显示 X 射线亚组客观缓解率 OR 值高于 γ 射线亚组。

2.7.3 不可手术肝癌分期是否包含 I 期 由于部分患者肝癌病灶靠近大血管(未侵犯)或者重要脏器^[13-14,16,23],经综合评估无法行手术治疗,而 NCCN 指南亦以是否有手术机会对肝癌患者分类治疗^[24]。故将此类患者按是否包含 I 期分为两亚组,结果显示包含有 I 期亚组的 ORR、1 年生存率优于不含 I 期亚组;但在 2、3 年生存率比较上,不含 I 期亚组具有更好的远期生存率。说明包含 I 期的不可手术肝癌在放疗后肿瘤病灶缩小或消退上可能有更好的近期疗效,但由于受肿瘤位置、患者自身情况治疗受限等影响,其远期生存率低于不含 I 期的不可手术肝癌。本亚组分析亦需多中心、大样本的随机对照试验行进一步研究。

3 讨论

肝脏的双重血供以及肝癌的血流动力学改变会造成栓塞治疗不彻底、坏死不完全和肿瘤侧支循环建立,导致肿瘤复发、转移^[25]。而放疗联合 TACE 治疗中晚期肝癌可发挥两者治疗的优势,梁传新

等^[15]报道放疗联合 TACE 较单独 TACE 治疗对中晚期肝癌的 ORR 达到 78.2%,3 年生存率达 41.3%。

本研究结果亦表明,放疗联合 TACE 治疗中晚期及不可手术肝癌在 ORR、1~3 年生存率上均优于单独 TACE 治疗,以上差异均有统计学意义。联合治疗可能存在的机制分析如下:①放疗可杀灭 TACE 后的残存癌细胞,特别是能对病灶边缘有侧支循环或栓塞后因门静脉血管重建而留有血供的癌细胞形成二次打击。②TACE 治疗可提高肿瘤放疗敏感性,主要原因一是 TACE 治疗后大量癌细胞损伤,促使残留细胞从非增殖期转向增殖期,增加了对放射线敏感程度;二是栓塞后存留于肿瘤细胞的化疗药物对放疗具有增敏效果,在相当程度上增强疗效。③放疗前行 TACE 治疗可缩小肿瘤体积,从而可减少照射野面积,减轻不良反应发生。④对于血供不丰富或栓塞不完全的肿瘤病灶,行放疗可增加肿瘤反应率。

在不良反应如肝功能受损、白细胞降低、消化道反应、发热等的发生上,本研究提示两组差异无统计学意义。但也有 Huo 等^[2]研究报道,原发性肝癌经放疗联合 TACE 治疗后发生肝功能受损、胃溃疡

及十二指肠溃疡、总胆红素升高等的不良反应要高于单独行 TACE 治疗,故不良反应研究仍需相关大样本数据完善分析。

综上所述,本研究在一定程度上提示放疗联合 TACE 较单纯 TACE 治疗中晚期及不可手术肝癌有更好的近期疗效,提高了患者生存率,且在不良反应上两者未表现出明显差异,为临床治疗中晚期肝癌提供新的参考依据。该结论仍需更高质量、大样本、多中心的 RCT 进一步证实。

[参考文献]

- [1] Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, et al. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144: 2077-2083.
- [2] Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2015, 1: 756-765.
- [3] Chen WJ, Yuan SF, Zhu LJ, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J BUON, 2014, 19: 692-697.
- [4] 何汉平, 黄志勇, 郭友全, 等. 介入联合三维适形放疗治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19: 724-726.
- [5] 刘兴安, 张松, 单国用, 等. 肝动脉化疗栓塞联合三维适形放射治疗对肝癌并门静脉癌栓近期疗效[J]. 临床荟萃, 2012, 27: 189-192.
- [6] 刘辉, 王素英. 三维适形放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效[J]. 中国实用医药, 2011, 9: 56-57.
- [7] 周培华, 萧勇, 王怀碧. TACE 结合体部 γ 刀治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 西部医学, 2011, 23: 1284-1286.
- [8] 孔鹏, 王家平, 童玉云, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌的临床应用[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28: 921-925.
- [9] 张瑞文. 介入治疗配合适形放疗应用于不适合手术原发性肝癌的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2009, 11: 1268-1269.
- [10] 张礼兴, 周建功, 穆立祥, 等. 肝癌动脉化疗栓塞结合适形放疗的近期疗效观察[J]. 河南科技大学学报·医学版, 2007, 25: 180-181.
- [11] 李博, 谷铁树, 张毅博, 等. 经导管肝动脉灌注化疗栓塞术联合三维适形放疗治疗中晚期肝癌的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2017, 18: 4121-4124.
- [12] 李文文. 精确放疗结合介入栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [13] 杨洪霞. 三维适形放疗联合肝动脉介入化疗治疗原发性肝癌的临床研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2008.
- [14] 林镇和, 陈炬莹, 陈晓耕. 肝动脉化疗栓塞术联合放疗治疗原发性肝癌的临床疗效分析[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20: 132.
- [15] 梁传新. 三维适形放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 中国临床研究, 2014, 27: 421-423.
- [16] 肖泽民, 欧阳天成, 余瑞珍, 等. 介入治疗配合适形放疗治疗不适合手术原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35: 18-21.
- [17] 谭新劲, 任丽, 刘晋湘, 等. TACE 联合三维适形放疗治疗中晚期原发性肝癌疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14: 433-435.
- [18] 郭红斌. 三维适形放疗治疗中晚期原发性肝癌疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2014, 5: 63-64.
- [19] 陈德连, 胡坚超, 江会红, 等. TACE 联合调强放疗治疗晚期肝癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 799-802.
- [20] 陈运强, 廖思辉, 董清科, 等. 三维适形放疗联合介入治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2011, 8: 55-56.
- [21] 高宗毅, 张继宝, 刘江涛, 等. 大分割三维适形放疗联合经导管动脉化疗栓塞治疗不能手术原发性肝癌临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35: 11-14.
- [22] 魏成明, 晏军, 明智. 介入治疗联合三维适形或调强放疗治疗中晚期肝癌[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24: 2436-2439.
- [23] 麦大海, 林华明, 季德林, 等. 肝动脉栓塞化疗联合三维适形放疗治疗局部晚期原发性肝癌的影像学观察[J]. 解剖学研究, 2010, 32: 279-282.
- [24] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary cancers, version 1.2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15: 563-573.
- [25] Wei Y, Yang Q, Zhang Y, et al. Plumbagin restrains hepatocellular carcinoma angiogenesis by suppressing the migration and invasion of tumor-derived vascular endothelial cells[J]. Oncotarget, 2017, 8: 15230-15241.

(收稿日期:2018-09-15)

(本文编辑:俞瑞纲)