

·临床研究 Clinical research·

肝癌根治术后辅助 TACE 疗效的 meta 分析

朱武刚, 陆晓兰, 刘洪涛, 徐浩, 顾玉明

【摘要】 目的 系统评价肝细胞癌(HCC)根治性切除术后行辅助性 TACE 的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CBM、CNKI、万方数据库和维普中文科技期刊数据库中所有相关的随机对照试验,截止日期为 2017 年 11 月 20 日。依据 Cochrane 手册进行质量评估。纳入文献采用 RevMan5.3 软件进行统计分析。**结果** 本次 meta 分析纳入 8 篇随机对照研究文献,其中单纯手术治疗患者 390 例,手术联合辅助 TACE 患者 389 例,共计 779 例患者。分析结果显示辅助 TACE 组可有效降低 HCC 患者术后 1 年复发率($RR=0.49, 95\%CI:0.35\sim0.68, P<0.0001$)和 2 年复发率($RR=0.61, 95\%CI:0.44\sim0.85, P=0.003$);与术后行辅助 TACE 组相比单纯手术可提高患者术后 1、3 年总生存率($RR=1.38, 95\%CI:1.21\sim1.57, P<0.0001$; $RR=1.94, 95\%CI:1.40\sim2.70, P<0.0001$)并显著改善术后 1、3 年无病生存率($RR=1.49, 95\%CI:1.10\sim2.03, P=0.010$; $RR=3.02, 95\%CI:1.24\sim7.34, P=0.01$)。术后 1 年复发率、1 年生存率 Egger 检验 P 值分别为 0.659 和 0.295,均提示无发表偏倚。**结论** 术后辅助 TACE 可有效降低患者术后早期复发率、提高总生存率和无病生存率,但长期疗效及治疗适应症的选择尚需进一步高质量的临床研究。

【关键词】 原发性肝细胞肝癌;肝切除;化疗栓塞;疗效;荟萃分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-09-0865-05

Radical resection of liver cancer with subsequent adjuvant transcatheter arterial chemoembolization: meta analysis of curative effect ZHU Wugang, LU Xiaolan, LIU Hongtao, XU Hao, GU Yuming. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221000, China

Corresponding author: GU Yuming, E-mail: guyuming-2006@163.com

【Abstract】 Objective To comprehensively evaluate the therapeutic efficacy of adjuvant transarterial chemoembolization (TACE) following radical hepatectomy in treating hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Computer retrieval of PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang and VIP data base was conducted to collect all randomized controlled trials(RCTs) concerning simple surgical resection and surgery with subsequent adjuvant TACE for HCC. The deadline was November 20, 2017. The risk of bias in RCTs was assessed according to Cochrane manual. The included literature was statistically analyzed with RevMan5.3 software. **Results** A total of 8 RCTs(779 patients in total) were enrolled in this study. Simple surgical resection group(simple group) had 390 patients and surgery combined with adjuvant TACE group (combination group) had 389 patients. Meta analysis showed that adjuvant TACE could effectively reduce one-year postoperative recurrence rate($RR=0.49, 95\%CI:0.35-0.68, P<0.0001$) as well as 2-year postoperative recurrence rate($RR=0.61, 95\%CI:0.44-0.85, P=0.003$) in HCC patients. Compared with simple group, in combination group the postoperative adjuvant TACE could significantly improve one-year and 3-year postoperative overall survival rates, which were($RR=1.38, 95\%CI:1.21-1.57, P<0.00001$) and($RR=1.94, 95\%CI:1.40-2.70, P<0.0001$) respectively. The postoperative adjuvant TACE could significantly improve one-year and 3-year postoperative disease-free survival rates, which were ($RR=1.49, 95\%CI:1.10-2.03, P=0.010$) and($RR=3.02, 95\%CI:1.24-7.34, P=0.01$) respectively. Egger test P values of one-year postoperative recurrence rate and one-year survival rate were 0.659 and 0.295 respectively, indicating there was no

publication bias. **Conclusion** Postoperative adjuvant TACE following radical hepatectomy can effectively reduce the early recurrence rate, and improve both the total survival rate and disease-free survival rate, although further high quality clinical researches are needed to clarify its long-term curative effect and indications. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 865-869)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; liver resection; chemoembolization; curative effect; meta-analysis

肝细胞癌(HCC)是世界排名第五位的常见恶性肿瘤,也是排名第二位导致死亡的恶性肿瘤^[1]。我国是肝癌的高发区。诊断技术的不断发展,使得越来越多的肝癌得以早期发现,但预后仍不理想。目前肝癌的治疗手段仍以手术切除为主,但术后复发率较高^[2],有文献报道,TACE 是肝癌常用的治疗方法之一^[3],由于 HCC 的血液供应主要来源于肝动脉,因此 TACE 的使用可导致栓塞区域的肿瘤组织缺血和坏死。有学者认为术后辅助性 TACE 有助于清除手术切除术后肝内残留肿瘤,预防肿瘤复发,提高患者生存率。但另一些学者则持不同意见。本文旨在应用 Meta 分析的方法,评估根治性肝切除术后辅助 TACE 在改善肝癌患者生存方面的疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 检索策略

系统检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CBM、CNKI、万方数据库和维普中文科技期刊数据库,收集所有公开发表的关于原发性肝细胞癌根治术后行预防性 TACE 的临床试验。检索时限自建库起至 2017 年 11 月 20 日。语种不限。采取主题词结合自由词的方式检索,中文检索词为“肝细胞癌”、“手术切除”和“化疗栓塞”;英文检索词为“hepatocellular carcinoma”、“hepatocellular cancer”、“liver cell carcinoma”、“hepatocarcinoma”、“embolization”、“chemoembolization”、“TACE”;同时辅以参考文献追溯法,以期查全相关文献。

1.2 文献筛选

1.2.1 纳入标准 ①原发性肝细胞癌病理诊断明确,术前明确无肝外转移灶,术中治愈性切除;②观察组术后行预防性 TACE,对照组单纯手术切除治疗;③提供有总体生存率、无瘤生存率等结局指标;④同一作者或研究中心发表的相似文献,仅纳入最近发表的文献;⑤文献类型为随机对照试验(RCT)。分析剔除非 RCT、摘要、综述类、病例报道及重要数据缺失和方法学质量较差的文献。

1.2.2 质量评价 根据 Cochrane 手册^[4]建议,由 2

名研究人员独立评价纳入文献的偏倚风险,包括随机序列生成、分配隐藏、盲法、不完全结局资料、选择性结局报告和其他偏倚来源。每个类别评估为低风险和高风险,分别记为 0 和 1 分。

1.3 统计方法

采用 RevMan5.3 软件进行统计分析,对所收集的数据进行异质性检验及合并 OR 值和 95%CI 的计算。当纳入研究异质性检验结果 $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型做 meta 分析;当纳入研究异质性检验结果 $I^2 \geq 50\%$ 时,采用随机效应模型进行 meta 分析^[5]。采用漏斗图及 Egger 检验分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 一般特征

通过数据库检索,并辅以参考文献追溯法,初筛出相关文献 3 757 篇。根据纳入及排除标准,最终纳入文献 8 篇^[6-13],检索流程图详见图 1。纳入文献均为 RCT,基本特征详见图 2。

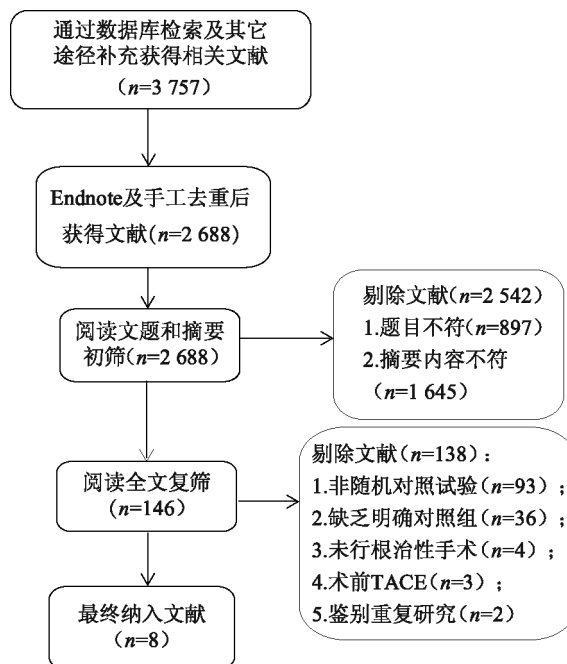


图 1 文献检索流程图

表 1 文献特征表

作者	时间	病例数/n (TACE/no TACE)	肿瘤大小/cm	肿瘤大小 /cm	Child 分级/n (A/B/C)	病毒感染 (有/无)	门脉癌栓 (有/无)	术后 TACE 时间/周	TACE 次数和 间隔时间
Izumi R	1994	50(23/27)	>5 cm;38 ≤5 cm;12	NR	NR	14/36	27/23	3~12	1 次(NR)
Li JQ	1995	140(70/70)	>10 cm;34 ≤10 cm;76	NR	NR	NR	NR	3~4	1~3 次 (4~6 周)
Li Q	2006	72(35/37)	>10 cm;33; ≤10 cm;39	36/33	33/39/0	63/9	72/0	4	3 次 (2~4 周)
Peng BG	2009	104(51/53)	≥5 cm;78; ≤5 cm;48	NR	90/14/0	71/33	104/0	3~4	2~5 次 (4~6 周)
Xu F	2012	117(59/58)	3~5 cm;45; ≤3 cm;72	0/117	NR	70/47	0/117	4	1 次(NR)
Zhong C	2009	115(57/58)	TACE:9.5±3.8; no TACE:9.7±3.6	29/86	114/1/0	NR	45/70	4~6	2 次(NR)
Yu ZP	2009	97(50/47)	TACE:6.3±3.7; no TACE:5.9±3.2	21/76	48/38/11	85/12	21/76	2~4	1~3 次(NR)
冯 鹏	2016	130(67/63)	≥4cm	79/51	39/91	107/23	77/53	4	1~3 次及以上 (6 周)

TACE 用药及剂量:

Izumi R: 碘化油(2~3 mL/m²),阿霉素(20mg/m²),丝裂霉素(10mg/m²),明胶海绵

Li JQ: 4~5 mL 碘化油,阿霉素 40 mg/m²,丝裂霉素 6 mg/m²

Li Q: 碘化油 5~10 mL、阿霉素 30 mg、丝裂霉素 20 mg、顺铂 80~100 mg 或卡铂 400 mg

Peng BG: 5-氟尿嘧啶(500 mg/m²)、阿霉素(30 mg/m²)、碘油(10~20 mL)

Xu F: 碘油 5 mL、表阿霉素 30 mg、5-FU 500 mg、羟基喜树碱 10 mg

Zhong C: 碘化油 4~5 mL、卡铂 200 mg/m²、表阿霉素 40 mg/m²

Yu zp: 超液化碘油 3~5 mL、表阿霉素 30 mg、丝裂霉素 20 mg

冯 鹏: 超液化碘油 10~20 mL、丝裂霉素 10 mg、表柔比星(30 mg/m²)、5-氟尿嘧啶(150 mg/m²)

2.2 纳入文献的质量评价

所有纳入文献均采用 Cochrane 手册进行方法学质量评价,其中 6 篇文献质量评价得分在 3~4 分,为中等质量研究;2 篇文献在 5~6 分,为高质量研究;无低质量研究。(详见表 2)。

表 2 纳入文献质量评分

纳入研究	序列产生	分配隐藏	盲法	不完全结局资料	选择性结局报告	其他偏倚来源	分数
Izumi R	1	0	0	1	1	1	4
Li JQ	1	0	0	1	1	1	4
Xu F	1	1	0	0	1	0	3
Yu ZP	1	0	0	1	1	0	3
冯鹏	1	0	0	1	1	1	4
Peng BG	1	1	0	1	1	1	5
Zhong C	1	0	0	1	1	1	4
Li Q	1	1	1	1	1	1	6

2.3 meta 分析结果

2.3.1 异质性检验 异质性分析结果显示报道 TACE 次数的文献存在异质性($P=0.05$ 且 $I^2\geq 50\%$),采用随机效应模型;其余指标各文献间来源同质($P>0.05$ 且 $I^2<50\%$),采用固定效应模型。

2.3.2 复发率 共有 5 篇研究报道了 1 年复发率,异质性检验($P=0$)显示研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析,结果($RR=0.49$,95%CI:0.35~0.68, $P<0.0001$)显示差异有统计学意义,与单纯手术组

相比,辅助性 TACE 降低了 51% 出现术后 1 年复发的风险(见图 2)。另有 3 篇研究报道了 2 年复发率,异质性检验($P=0$)显示研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析,结果($RR=0.61$,95%CI:0.44~0.85, $P=0.003$)显示差异有统计学意义,与单纯手术组相比,辅助性 TACE 降低了 39% 术后 2 年复发的风险。

2.3.3 总生存率(OS) 共有 4 篇研究报道了患者术后 1 年 OS,异质性检验($P=0$)显示研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析,结果($RR=1.38$,95%CI:1.21~1.57, $P<0.0001$)显示差异有统计学意义,提示术后行辅助 TACE 治疗的患者 1 年 OS 为单纯手术患者的 1.38 倍(见图 3)。另有 3 篇研究报道了 3 年总生存率($RR=1.94$,95%CI:1.40~2.70, $P<0.0001$),结果显示术后行辅助 TACE 治疗的患者 3 年总生存率为单纯手术患者的 1.94 倍。

2.3.4 无病生存率(RFS) 有 3 篇研究报道了 1 年及 3 年 RFS,异质性检验($P=0$)均显示研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析,Meta 分析结果分别为($RR=1.49$,95%CI:1.10~2.03, $P=0.010$)(见图 4)和($RR=3.02$,95%CI:1.24~7.34, $P=0.01$),显示差异有统计学意义,提示术后行辅助 TACE 治疗的患者 1、3 年 RFS 分别为单纯手术患者的 1.49

倍、3.02 倍。

2.3.5 偏倚风险分析 使用 RevMan5.3 软件对术后 1 年复发率和 1 年总生存率的发表偏倚进行检测,并绘制漏斗图(见图 5、图 6),漏斗图基本对称。

加用 Stata14.0 软件进行 Egger 线性回归分析, $P=0.659$ 及 0.295 ,均 >0.05 ,提示无发表偏倚,可认为术后 1 年复发率及生存率所纳入文献不存在发表偏倚。其余纳入文献较少,未行偏倚分析。

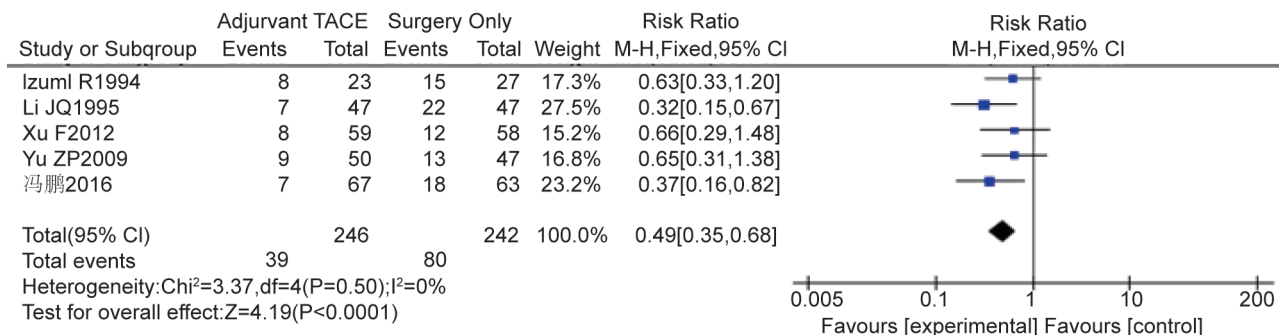


图 2 1 年复发率森林图

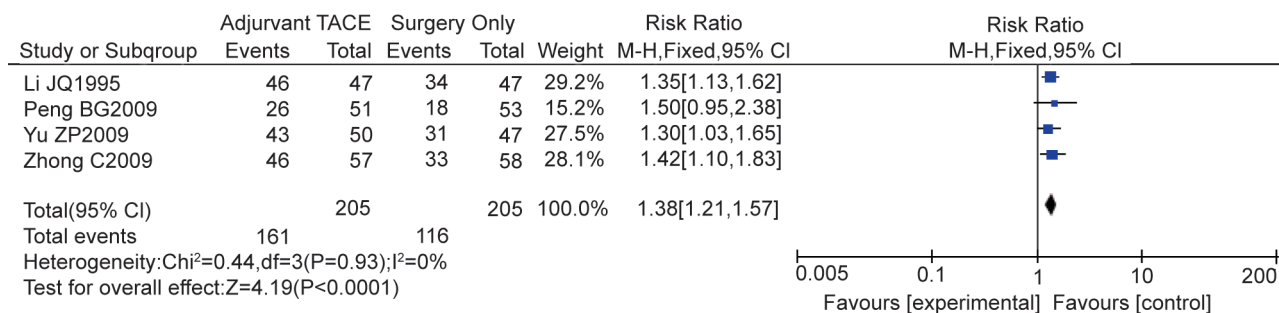


图 3 1 年生存率森林图

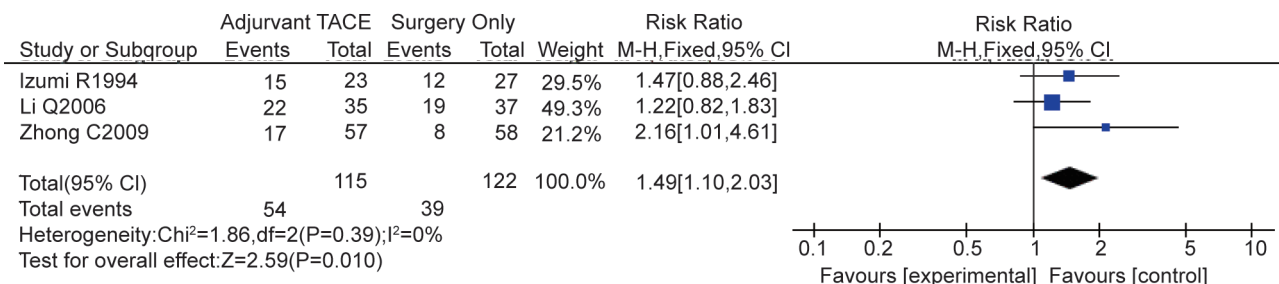


图 4 年无病生存率森林图

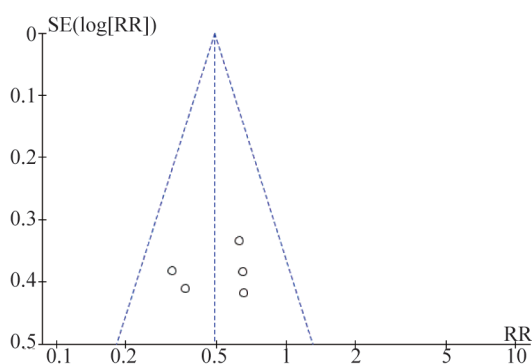


图 5 1 年复发率漏斗图

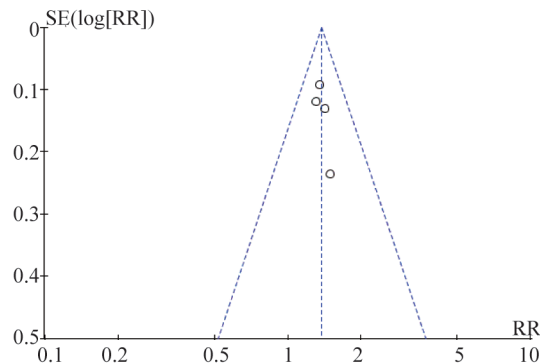


图 6 1 年生存率漏斗图

3 讨论

目前国内对于肝癌术后行辅助性 TACE 多持

肯定态度,但国际上对此仍有争论。Zhong 等^[14]的 meta 分析显示术后辅助 TACE 显著改善 HCC 患者

的 RFS,但不改善 OS 或复发率。Liao 等^[15]的 meta 分析则显示术后辅助 TACE 能比单纯手术切除获得更高的 OS 和 RFS。最近的 RCT 研究^[11]显示辅助 TACE 可改善患者术后 1 年内复发率。本次 Meta 分析共纳入 8 篇 RCT 包括 779 例患者,评估辅助性 TACE 在肝切除术治疗 HCC 患者中的作用。结果显示术后辅助 TACE 可有效降低 HCC 患者术后的 1 年、2 年复发率,RR(95%CI)分别为 0.49(0.35~0.68)和 0.61(0.44~0.85),可改善患者术后 1、3 年 OS(RR=1.38,95%CI:1.21~1.57;RR=1.94,95%CI:1.40~2.70)及无病生存率(RR=1.49,95%CI:1.10~2.03;RR=3.02,95%CI:1.24~7.34)。

术后辅助 TACE 的生存获益可能归因于:①约 95%HCC 血供来自肝动脉分出的滋养动脉,经肝动脉化疗栓塞选择性栓塞肿瘤滋养动脉的特点可消除手术过程中遗漏或挤压脱落的残留微小病灶^[16]。②手术切除后,残留的肝实质可能会被触发进入快速再生阶段,肝细胞或肿瘤细胞更容易受到化疗影响^[17],而 TACE 提高局部抗瘤药物浓度,有助于预防肿瘤进展并提高生存率。

与术后 TACE 相关的大多数不良反应是轻微和短暂的,纳入文献中共有 6 个研究报道了与术后 TACE 相关的并发症,包括发烧、恶心、呕吐、上腹部疼痛和轻度或中度升高的转氨酶等,经对症处理后在 1 周内缓解。尽管现有研究^[18]表明,肝衰竭、肺栓塞等严重并发症发生率较低,但值得注意的是,对于肝硬化患者,反复多次的 TACE 治疗可导致免疫力下降,有致术后复发的风险^[19]。本次研究纳入文献行术后 TACE 次数在 1~5 次,间隔时间在 2~8 周,目前关于术后辅助 TACE 的次数、剂量等尚有争议,建议临床上严格把握 TACE 适应证,避免不必要的治疗。

本项研究有如下一些局限性。首先,在随机化过程中存在偏倚的风险,在临床实践中,盲法或分配隐藏在某种程度上是不可能的。其次,纳入文献较少,研究数据不足以进行亚组分析。另外,8 项研究都来自东亚。这可能会引起关于结果的有效性和对其他领域的适用性的问题。

综上所述,肝癌治愈切除术后辅以 TACE 可有效降低患者术后早期复发率,提高总生存率和无病生存率,但这些结果需要在进一步的高质量临床试验中得到验证。

[参 考 文 献]

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64: 9-29.
- [2] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J].

Lancet, 2012, 379: 1245-1255.

- [3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53: 1020-1022.
- [4] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [5] Der Simonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update[J]. Contemp Clin Trials, 2007, 28: 105-114.
- [6] Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology (Baltimore), 1994, 20: 295-301.
- [7] Peng BG, He Q, Li JP, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemo-embolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus [J]. Am J Surg, 2009, 198: 313-318.
- [8] Li Q, Wang J, Sun Y, et al. Efficacy of postoperative transarterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis: a randomized study[J]. World J Surg, 2006, 30:2004-2011.
- [9] Li JQ, Zhang YQ, Zhang WZ, et al. Randomized study of chemoembolization as an adjuvant therapy for primary liver carcinoma after hepatectomy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1995, 121: 364-366.
- [10] Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for stage IIIA hepatocellular carcinoma[J]. J J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135: 1437-1445.
- [11] 冯 鹏, 林桂宇. 辅助性肝动脉化疗栓塞对原发性肝细胞癌切除术后复发的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22: 797-801.
- [12] 余正平, 徐正铿, 周为中, 等. 原发性肝癌根治术后辅助肝动脉栓塞化疗预防肝内复发的疗效[J]. 实用医学杂志, 2009, 25: 1819-1821.
- [13] 徐 峰, 黄杨卿, 李叶晟, 等. 小肝细胞癌术后是否常规需要辅助性肝动脉插管化疗栓塞的随机对照研究[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33: 274-279.
- [14] Zhong JH, Li LQ. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Hepatol Res, 2010, 40: 943-953.
- [15] Liao M, Zhu Z, Wang H, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients after curative resection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52: 624-634.
- [16] Cheng YC, Chen TW, Fan HL, et al. Transarterial chemoembolization for intrahepatic multiple recurrent HCC after liver resection or transplantation[J]. Ann Transplant, 2014, 19: 309-316.
- [17] Bhargava P, Gammon DC, Kim D, et al. Chemoembolization (CE) with carboplatin and doxorubicin for hepatocellular cancer (HCC): introduction of a novel combination and preliminary results[J]. J Clin Oncol, 2004, 22: 4275.
- [18] 赵广生, 徐 克, 梁松年, 等. 原发性肝癌 TACE 术后严重并发症原因及预防[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 773-775.
- [19] 张岳林, 孙军辉, 聂春晖, 等. 肝动脉化疗栓塞次数对肝癌根治术后复发的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40: 975-978.

(收稿日期:2018-10-17)

(本文编辑:俞瑞刚)