

·临床研究 Clinical research·

对比立体定向放射治疗与射频消融治疗肝细胞癌效果的Meta分析

杜文婷, 何雨, 吴越, 郁冰心, 鲁杨, 林元强, 战翠萍, 金春香

【摘要】目的 全面收集国内外立体定向放射治疗(SBRT)和射频消融(RFA)治疗肝细胞癌(HCC)相关研究文献,通过Meta分析系统比较这两种治疗方法的临床效果及相关并发症。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Scopus、Web of Science以及中国生物医学文献(CBM)、知网、万方、维普等中英文数据库自建库至2022年6月发表的SBRT和RFA临床治疗HCC文献。采用Stata 14.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入14项回顾性研究6806例患者。基于总生存期(OS)的综合风险比(HR)结果显示SBRT术后OS低于RFA术后($HR=1.25, 95\%CI=1.10\sim1.43, P=0.0009$),而局部控制(LC)比率的综合HR显示SBRT有更好的疗效($HR=0.61, 95\%CI=0.47\sim0.78, P=0.0001$)。亚组分析显示,LC比率的综合HR更支持对肿瘤直径 >2 cm患者行SBRT($HR=2.64, 95\%CI=1.56\sim4.48, P=0.0003$)。SBRT组与RFA组间晚期严重不良反应发生率差异无统计学意义($OR=1.01, 95\%CI=0.59\sim1.73, P=0.97$)。**结论** SBRT与RFA相比虽未表现出生存获益上的优势,但在HCC局部控制方面表现出较优的效果,尤其是对肿瘤直径 >2 cm的患者。

【关键词】 立体定向放射治疗; 射频消融; 肝细胞癌; Meta分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2023)-12-1233-09

Stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis DU Wenting, HE Yu, WU Yue, YU Bingxin, LU Yang, LIN Yuanqiang, ZHAN Cuiping, JIN Chunxiang. Department of Ultrasound, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin Province 130033, China

Corresponding author: JIN Chunxiang, E-mail: jincx722@jlu.edu.cn

【Abstract】Objective Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and radiofrequency ablation (RFA) are primary treatments for hepatocellular carcinoma (HCC) at present. However, the effect of these treatments in clinical trials are rather controversial. The purpose of this paper is to conduct a meta-analysis on the clinical effect and related complications of SBRT and RFA for HCC. **Methods** A computerized retrieval of academic papers concerning the treatment effect of SBRT and RFA for HCC from the databases of PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, CBM, CNKI, Wanfang database, VIP was conducted. The retrieval time period was from the establishment of the database to June 2022. Stata14.0 software was used to make meta-analysis. **Results** A total of 14 retrospective studies including 6806 patients were included in this analysis. The results of combined hazard ratio (HR) based on overall survival (OS) showed that the OS rate of SBRT was lower than that of RFA ($HR=1.25, 95\%CI=1.10-1.43, P=0.0009$), while the results of combined HR of local control (LC) rate indicated that SBRT had a better therapeutic effect ($HR=0.61, 95\%CI=0.47-0.78, P=0.0001$). Subgroup analysis revealed that the combined HR of LC rate favored the performance of SBRT for patients with tumor diameter larger than 2 cm ($HR=2.64, 95\%CI=1.56-4.48, P=0.0003$). No statistically significant difference in the incidence of late serious adverse reactions existed between SBRT group and RFA group ($OR=1.01, 95\%CI=0.59-1.73, P=0.97$). **Conclusion** SBRT is superior to RFA

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.12.015

基金项目: 吉林省自然科学基金 (YDZJ202201ZYTS643), 吉林省科技厅自然科学基金学科布局项目 (20200201461JC)

作者单位: 130033 吉林长春 吉林大学中日联谊医院超声科

通信作者: 金春香 E-mail: jincx722@jlu.edu.cn

in controlling local HCC lesions, especially in patients whose tumor diameter is larger than 2 cm, although it does not show certain advantages in the survival benefit. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1233-1241)

【Key words】 stereotactic body radiotherapy; radiofrequency ablation; hepatocellular carcinoma; meta-analysis

肝细胞癌(HCC)发病率和病死率均呈逐年上升趋势。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是小肝癌(≤ 3 cm)一线治疗方法,但在难以消融部位或相对较大肿瘤(> 3 cm)方面的疗效较为局限,存在消融不完全、易于复发和远期疗效差等劣势,需要联合其他治疗方法获得更好疗效^[1-3]。立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)可在有效地对肝脏肿瘤产生局灶性破坏的同时,将正常肝组织放射剂量降至最低,具有良好的局部控制效果,且不涉及“热沉效应”等问题,故可作为弥补 RFA 不足的绝佳治疗方案^[4]。但对于不宜手术切除患者,SBRT 与 RFA 比较研究中仍缺乏有效证据和相对明确的治疗标准。因此,考虑到该研究领域最近发表的几项研究,本中心对这两种治疗 HCC 方法进行 Meta 分析,从多个结局指标出发衡量两者差异及优缺点,为临床治疗标准的制定提供更多可靠证据。

1 材料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Scopus、Web of Science 以及中国生物医学文献(CBM)、知网、万方、维普等数据库,以确定 2022 年 6 月前所有相关研究的可用性。本文与系统评价和 Meta 分析首选报告项目(PRISMA)声明清单一致。对 MeSH 主题词和自由词进行检索,英文检索词为 radiosurgery, radiofrequency ablation, hepatocellular carcinoma 等;中文检索词为立体定向放射治疗、射频消融、肝细胞癌等。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①包括原发性或复发性肝癌患者的研究;②研究对象为肝穿刺活检行病理学检查,或在无穿刺活检证据下,根据超声、CT、MRI 等影像检查并伴有甲胎蛋白(AFP)升高,最终确诊为 HCC;③研究中包含 SBRT 组和 RFA 组;④研究结果中含总生存期(overall survival, OS)、局部控制(local control, LC)及并发症;⑤原始研究为随机对照试验(RCT)或回顾性研究。本文未将搜索范围局限于语言、国家、患者特征或潜在疾病状态(原发性或复

发性)。排除标准:①重复文献;②原始数据不完整;③摘要、病例报告、动物实验、专家意见、会议纪要等;④单臂试验或联合其他疗法。

1.3 文献筛选和质量评价

由两名研究人员根据标准化程序独立进行文献筛选和资料提取,通过讨论和重新审查文献解决分歧。获得内容:①一般信息:作者姓名、出版年份和类型、干预措施、国家和研究对象(肝癌或肝转移);②临床数据:患者数量、SBRT 剂量、倾向性评分匹配(PSM)和随访期;③结局指标:LC、OS 及治疗相关并发症。由两名研究人员独立使用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)进行文献质量评价、讨论,直至获得一致的评分结果。得分 > 8 分的研究归类为高质量,6~7 分为中等质量, < 6 分为低质量。本 Meta 分析在系统评价和 Meta 分析研究计划国际注册平台(INPLASY)(<https://inplasy.com/>)完成注册(202260029)。

1.4 研究结果及定义

包括 OS、LC 和不良反应。OS 定义:开始治疗至死亡或末次随访时间。LC 定义:接受 SBRT 患者无照射野内复发,或 RFA 消融区域内或附近无复发。Child-Pugh 评分恶化 ≥ 2 为肝毒性。急性不良反应定义:治疗 1~6 个月内发生的不良反应或相关并发症。晚期不良反应定义:治疗 6~12 个月后发生的不良反应或相关并发症。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。通过 χ^2 检验和 I^2 统计评估异质性, $P < 0.1$ 和 $I^2 \geq 50\%$ 提示有异质性。采用随机效应模型评估 Meta 分析效应量。根据 Tierney 等^[5]的方法从 Kaplan-Meier 曲线中间接提取风险比(HR)。直接或间接从原始研究中提取 1、2、3 年 LC 或 OS 比率,或根据 Kaplan-Meier 曲线计算。采用 Stata 14.0 软件评估风险偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

在初步检索的 1 810 项研究中,排除综述、病例报告、单臂研究和动物研究等后,提取了 21 项潜在相关研究,再排除结局指标不一致研究,最终纳入 14 项研究^[6-19]。图 1 所示为文献筛选流程及结果。

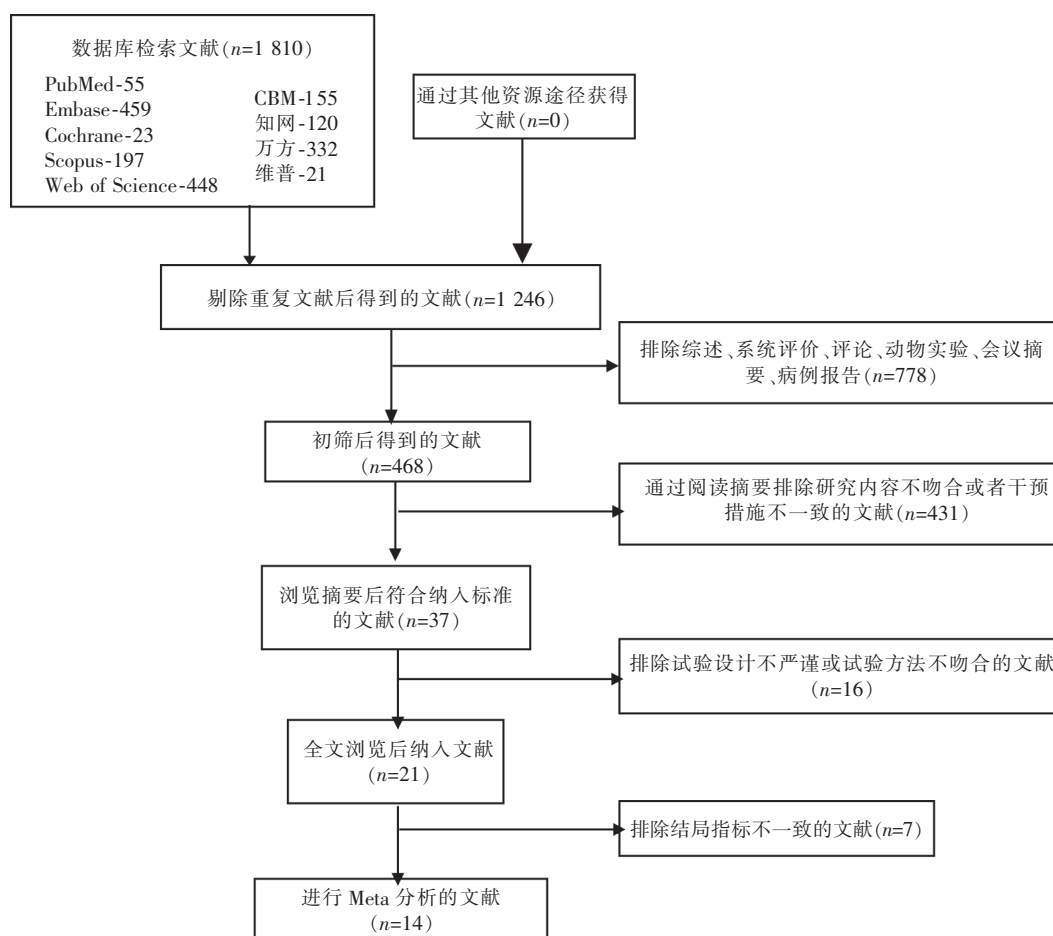


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究基本特征和质量评价

14 项研究中患者招募时间为 2000 年至 2021 年, 分别在美国、日本、韩国、中国进行了 4 项^[11-12, 14, 18]、3 项^[7, 17, 19]、2 项^[8, 9]、5 项^[6, 10, 13, 15-16]研究。共纳入 6 806 例患者, 其中 1 061 例接受 SBRT, 5 745 例接受 RFA 治疗。根据纳入患者特征, 一些研究中 SBRT 组患者肿瘤直径更大^[6, 11, 14, 19]。SBRT 总剂量范围为 2~60 Gy。随访时间为 12.6~50.9 个月。表 1 所示为纳入文献基本特征, 表中简要描述了纳入研究中 SBRT 和 RFA 程序, SBRT 组患者相对于 RFA 组患者肿瘤解剖位置较复杂(如血管周围、肝包膜下和胆囊周围等), 且占比较大。根据 NOS 评价结果, 4 项研究^[8, 10, 16, 18]得分为 7, 5 项研究^[6, 12, 14-15, 19]得分为 8, 5 项研究^[7, 9, 11, 13, 17]得分为 9。纳入研究超过 50% 为高分, 因此认为本 Meta 分析具有高质量。表 2 所示为纳入文献质量评价。

2.3 Meta 分析结果

14 篇文献中 8 篇文献^[8, 9, 11, 13-16, 19]比较了 SBRT 和 RFA 的 LC 比率, 其中 SBRT 组 491 例, RFA 组

1 249 例, 森林图见图 2。异质性检验提示, 本研究选择的文献间不存在异质性($I^2 < 50\%$, $P > 0.1$)。随机效应模型给出 Meta 分析($HR = 0.61$, $95\%CI = 0.47 \sim 0.78$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.000 1$)结果显示, SBRT 组 LC 比率高于 RFA 组($Z = 3.82$, $P < 0.05$), 表明 SBRT 有更好的 LC 疗效。亚组分析显示, SBRT 组与 RFA 组相比 1、2、3 年 LC 比率的综合 OR 分别为 2.28($95\%CI = 1.50 \sim 3.46$)、1.75($95\%CI = 1.28 \sim 2.39$)、1.48($95\%CI = 1.10 \sim 2.00$), 异质性为中度($I^2 = 20.1\% \sim 37.7\%$), 见表 3。3 项研究^[9, 11, 14]根据肿瘤大小比较 RFA 和 SBRT 治疗 HCC 的 LC 效果。肿瘤直径 ≤ 2 cm 亚组分析中, 两组间 LC 比率差异无统计学意义($HR = 1.82$, $95\%CI = 0.85 \sim 3.88$, $P = 0.12$), 采用固定效应模型($I^2 = 0\%$, $P = 0.73$)(图 3①); 肿瘤直径 > 2 cm 亚组分析中, LC 比率综合 HR 更倾向于 SBRT($HR = 2.64$, $95\%CI = 1.56 \sim 4.48$, $P = 0.000 3$), 采用固定效应模型($I^2 = 0\%$, $P = 0.68$)(图 3②)。

11 篇文献^[6-13, 15, 17-18]比较了 SBRT 和 RFA 的 OS 比率, 其中 SBRT 组 928 例, RFA 组 5 501 例, 森林

表 1 纳入文献基本特征

文献	研究设计	国家	分组	患者 (例)	肿瘤 (枚)	年龄 (岁)	性别 (男/女)	肿瘤大小 (cm)	剂量 (Gy)	Child-Pugh 分级 (A/B/C)	BCLC 分期 (0/A/B/N)	随访时间 (月)
Ji 等 ^[6] (2022)	非 RCT	中国	SBRT RFA	22 38	NR	66.5(35.0,87.0) 61.5(43.0,77.0)	15/7 31/7	4.35(0.80,5.00) 1.8(1.0,4.0)	27.5~50.0	21/1/0 35/3/0	NR	26(8,36)
Ueno 等 ^[7] (2021)	非 RCT	日本	SBRT RFA	31 62	共 140	75.2±9.1 75.0±7.5	24/7 43/19	1.47±0.64 1.50±0.55	40	NR	(0/A)27/17 (0/A)76/20 (0/A/B/未知)	NR
Jeong 等 ^[8] (2021)	非 RCT	韩国	SBRT RFA	87 179	NR	63(41,90) 60(40,87)	71/16 133/46	1.5(0.8,2.8) 1.5(0.5,3.0)	30~60	NR	25/46/15/1 (0/A/B/未知) 68/86/25/0	22.2(9.8,37.6) 29.6(15.2,8.0)
Kim 等 ^[9] (2019)	非 RCT	韩国	SBRT RFA	95 95	95 95	63(35,85) 67(40,86)	80/15 83/12	2.4(0.7,5.5) 2.1(0.8,4.6)	2~24	90/5/0 90/5/0	(0-A/B-C)40/65 (0-A/B-C)585/83	21.9(11.8,1.2) 21.6(11.1,7.3)
Pan 等 ^[10] (2019)	非 RCT	中国	SBRT RFA	23 23	NR	59.0(42.5,65.5) 56.0(48.0,65.5)	22/1 20/3	3.7(3.0,4.8) 3.5(2.4,4.0)	NR	18/5/0 22/1/0	NR	13.6(4.1,9.1) 33.5(19.2,0.8)
Jackson 等 ^[11] (2017)	非 RCT	美国	SBRT RFA	92 69	170 112	60.4(23.0,82.3) 60.0(33.0,86.0)	44/48 34/35	2.7(0.9,2) 1.8(0.11,0)	24~61	NR	NR	28.2(0.3,2.4) 41.7(0.5,31.7)
Rajyaguru 等 ^[12] (2018)	非 RCT	美国	SBRT RFA	275 521	NR	65(55,75) 65(55,75)	194/81 381/140	2.5(2.5,3.5) 2.5(2.5,3.5)	45~55	NR	NR	25.3(14.1,1.0) 25.3(14.1,1.0)
张 歆等 ^[13] (2016)	非 RCT	中国	SBRT RFA	37 40	共 77	56(22,78) 55(35,72)	30/7 34/6	2.1(1.1,5.0) 2.0(0.7,4.2)	35~60	30/7/0 35/5/0	NR	36(3,3) 40(3,8)
Wahl 等 ^[14] (2016)	非 RCT	美国	SBRT RFA	63 161	共 224	62(35,85) 60(31,81)	54/9 117/44	2.2(0.10,0) 1.8(0.6,7.0)	27~60	43/18/2 80/68/13	NR	27.0(0.5,6.5) 50.9(3.5,12.8)
肖金成等 ^[15] (2017)	非 RCT	中国	SBRT RFA	37 49	共 86	58(34,82) 56(36,79)	26/11 36/13	NR	40~50	17/20/0 25/24/0	NR	26(4,9) 25(5,1)
杨 翌等 ^[16] (2019)	非 RCT	中国	SBRT RFA	35 45	41 47	NR	27/8 37/8	NR	40~55	28/7 33/12	NR	13.6(6.0,7.1) 13.3(6.0,7.7)
Hara 等 ^[17] (2019)	非 RCT	日本	SBRT RFA	106 106	106 106	74(48,93) 75(47,88)	71/35 76/30	1.8(1.0,3.0) 1.7(0.7,2.8)	35~45	104/2/0 105/1/0	(0/A/B/C) (0/A/B/C) 56/56/0/31	29.9(6.0,2.8) 33.7(0.5,5.0)
Parikh 等 ^[18] (2018)	非 RCT	美国	SBRT RFA	32 408	32 408	NR	20/12 254/154	1.8(1.0,3.0) 1.7(0.7,2.8)	NR	NR	NR	16.2(13.4,6.9) 25.4(14.8,8.2)
Shiozawa 等 ^[19] (2015)	非 RCT	日本	SBRT RFA	35 38	NR	75.1(67.0,83.0) 68.7(42.0,86.0)	24/11 27/11	2.86(1.20,5.00) 1.75(0.70,2.90)	60	28/7/0 31/7/0	NR	12.6(6.8,5.5) 18.1(7.4,0.8)

NR: 研究中未报道; BCLC: 巴塞罗那临床肝癌

表 2 纳入文献质量评价

文献	选择			可比性		结局		总分
	暴露队列 代表性	非暴露 队列选择	暴露资 料来源	证实研究初始 无观察结局	基于设计的 队列可比性	结局 评价	随访时限对于结 局发生是否足够	
Ji 等 ^[6] (2022)	★	★	★	★	★	★	★	8
Ueno 等 ^[7] (2021)	★	★	★	★	★	★★	★	9
Jeong 等 ^[8] (2021)	★	★	★	★	★	★	★	7
Kim 等 ^[9] (2019)	★	★	★	★	★	★★	★	9
Pan 等 ^[10] (2019)	★	★	★	★	★	★	★	7
Jackson 等 ^[11] (2017)	★	★	★	★	★	★★	★	9
Rajyaguru 等 ^[12] (2018)	★	★	★	★	★	★★	★	8
张 歆等 ^[13] (2016)	★	★	★	★	★	★★	★	9
Wahl 等 ^[14] (2016)	★	★	★	★	★	★	★	8
肖金成等 ^[15] (2017)	★	★	★	★	★	★	★	8
杨 翌等 ^[16] (2019)	★	★	★	★	★	★	★	7
Hara 等 ^[17] (2019)	★	★	★	★	★	★★	★	9
Parikh 等 ^[18] (2018)	★	★	★	★	★	★	★	7
Shiozawa 等 ^[19] (2015)	★	★	★	★	★	★★	★	8

图见图 4。异质性检验提示,本研究选择的文献间不存在异质性($I^2<50\%$, $P>0.1$)。随机效应模型给出的 Meta 分析($HR=1.25$, $95\%CI=1.10\sim1.43$, $I^2=0\%$, $P=0.0009$)结果显示, RFA 组比 SBRT 组更有利于 OS

增加($Z=3.33$, $P<0.05$), 表明 RFA 可显著延长 OS。亚组分析显示, SBRT 组与 RFA 组间 1、2、3 年 OS 比率的综合 OR 分别为 $0.83(95\%CI=0.65\sim1.05, P=0.127)$ 、 $0.79(95\%CI=0.66\sim0.95, P=0.014)$ 、 $0.88(95\%CI=$

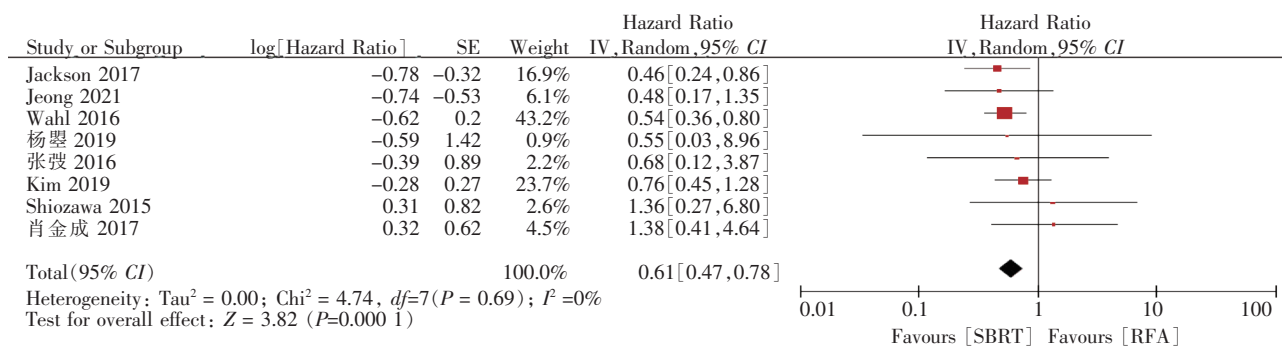


图2 LC 比率森林图

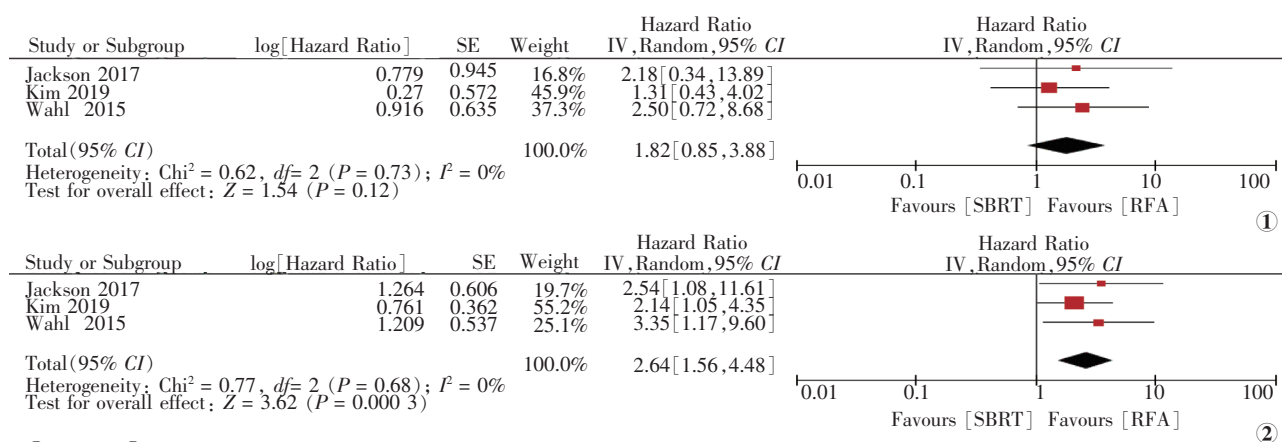


图3 按肿瘤大小分层的 RFA 与 SBRT 组间 LC 亚组分析森林图

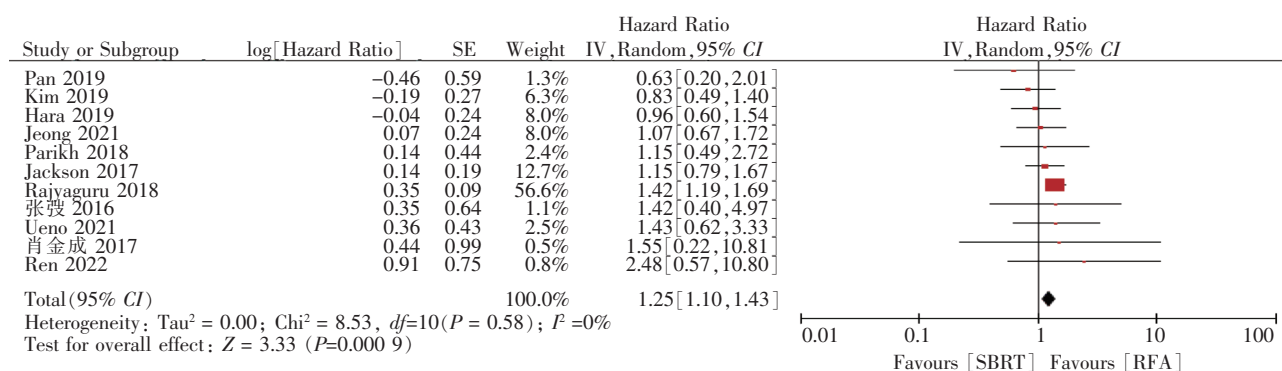


图4 OS 合并 HR 森林图

0.55~1.39, $P=0.573$), 异质性为中度至高度 ($P=41.9\%\sim 70.2\%$), 见表 3。对肿瘤直径 ≤ 3 cm 的 4 项研究^[7,8,17-18]进行亚组分析, 比较 RFA (755 例) 和 SBRT (256 例) 治疗 HCC 肿瘤直径大小与 OS 相关性, 两组间 OS 差异无统计学意义 ($HR=1.07$, $95\%CI=0.80\sim 1.44$, $P=0.64$), 采用固定效应模型 ($I^2=0\%$, $P=0.88$) (见图 5)。

在 9 项研究中发现与治疗相关严重不良反应。5 项研究^[6,9,13-14,16]评估了急性不良反应。SBRT 组、RFA 组严重急性不良反应 (≥ 3 级) 发生率分别为 0~5%、0~11.0% (见表 4)。4 项研究^[9,13-14,16]森林图

中固定效应模型给出的分析结果显示, SBRT 组与 RFA 组相比严重急性不良反应发生率差异有统计学意义 ($OR=0.36$, $95\%CI=0.14\sim 0.93$, $P=0.03$) (见图 6①)。3 项研究^[14,17,19]评估了晚期不良反应。SBRT 组、RFA 组严重晚期不良反应发生率分别为 0~11.4%、0~12.4% (见表 4)。3 项研究^[14,17,19]森林图中固定效应模型给出的分析结果显示, SBRT 组与 RFA 组相比严重晚期不良反应发生率差异无统计学意义 ($OR=1.01$, $95\%CI=0.59\sim 1.73$, $P=0.97$) (图 6②)。6 项研究对两组治疗后不良反应进行统计学比较, SBRT 在降低严重急性不良反应发生率

表 3 各项研究 LC 和 OS 汇总

分组	研究(项)	参与患者(例)	效应模型	异质性 P 值	I^2 (%)	OR 值	95%CI	SBRT 比 RFA P 值
OS								
1 年	13	2 538	固定	0.032	47.8	0.83	0.65~1.05	0.127
2 年	11	2 385	固定	0.070	41.9	0.79	0.66~0.95	0.014
3 年	7	1 575	随机	0.003	70.2	0.88	0.55~1.39	0.573
LC								
1 年	8	1 103	固定	0.197	29.0	2.28	1.50~3.46	<0.01
2 年	8	1 069	固定	0.129	37.7	1.75	1.28~2.39	<0.01
3 年	6	937	固定	0.282	20.1	1.48	1.10~2.00	0.010

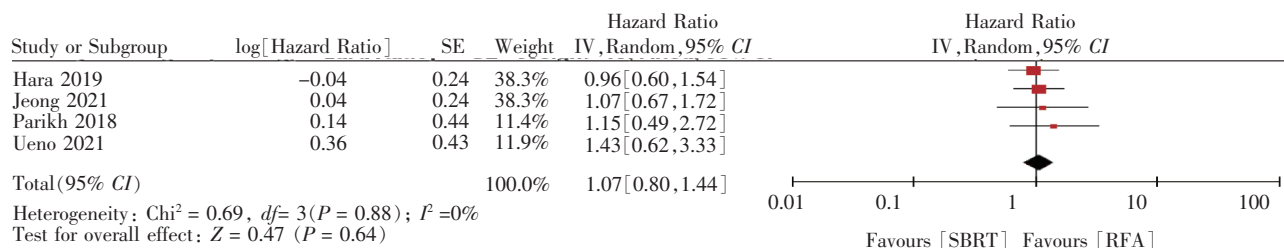


图 5 肿瘤直径≤3 cm 的 SBRT 与 RFA 组间 OS 亚组分析森林图

表 4 纳入研究中治疗相关不良反应

文献	干预措施	患者 (例)	治疗相关不良反应		P 值
			SBRT	RFA	
Ji 等 ^[6] (2022)	SBRT RFA	22 38	急性毒性:22.7%(5 例发热) 无≥G3 毒性	急性毒性:21%(8 例发热) 无≥G3 毒性	0.88
Ueno 等 ^[7] (2021)	SBRT RFA	31 62	NA	NA	NA
Jeong 等 ^[8] (2021)	SBRT RFA	87 179	≥G3 毒性:1.1%(1 例胆管狭窄)	≥G3 毒性:0.6%(1 例腹腔出血)	NA
Kim 等 ^[9] (2019)	SBRT RFA	95 95	≥G3 急性毒性:少见,<2% 无≥G3 晚期毒性	G3/G4 急性毒性:3.7% 无≥G3 晚期毒性	0.85
Pan 等 ^[10] (2019)	SBRT RFA	23 23	NA	NA	NA
Jackson 等 ^[11] (2017)	SBRT RFA	92 69	≥G3 毒性:4.3%(2 例胃肠道出血,2 例胆管狭窄)	≥G3 毒性:4.3%(1 例出血性心包积液,1 例腹腔积血或 1 例肝脓肿)	NA
Rajyaguru 等 ^[12] (2018)	SBRT RFA	275 521	NA	NA	NA
张 毅等 ^[13] (2016)	SBRT RFA	37 40	≥G3 急性毒性:2.7%(1 例 4 级高胆红素血症) 无≥G3 晚期毒性	NA	NA
Wahl 等 ^[14] (2016)	SBRT RFA	63 161	G3 急性毒性:5%(1 例放射性肝病,1 例胃肠道出血,1 例腹水恶化);2 年胆道 G3 晚期毒性:3.3%;2 年胃肠道 G3 晚期毒性:8.3%	G3 急性毒性:11%(1 例气胸,2 例败血症,2 例十二指肠和结肠穿孔,3 例出血,2 例死亡);2 年胆道 G3 晚期毒性:6%;2 年胃肠道 G3 晚期毒性:6.4%	0.31
肖金成等 ^[15] (2017)	SBRT RFA	37 49	NA	NA	NA
杨 翌等 ^[16] (2019)	SBRT RFA	35 45	无急性毒性	≥G3 急性毒性:6.7%(2 例转氨酶升高,1 例血清总胆红素水平升高)	NA
Hara 等 ^[17] (2019)	SBRT RFA	106 106	1 年≥G3 毒性:8.2%	1 年≥G3 毒性:10.2%	0.23
Parikh 等 ^[18] (2018)	SBRT RFA	32 408	NA	NA	NA
Shiozawa 等 ^[19] (2015)	SBRT RFA	35 38	无急性毒性 G3 晚期毒性:11.4%(4/35 腹水,其中 2 例肝相关死亡)	无急性毒性 无晚期毒性	NA

NA:无法获取

上显示出优势。

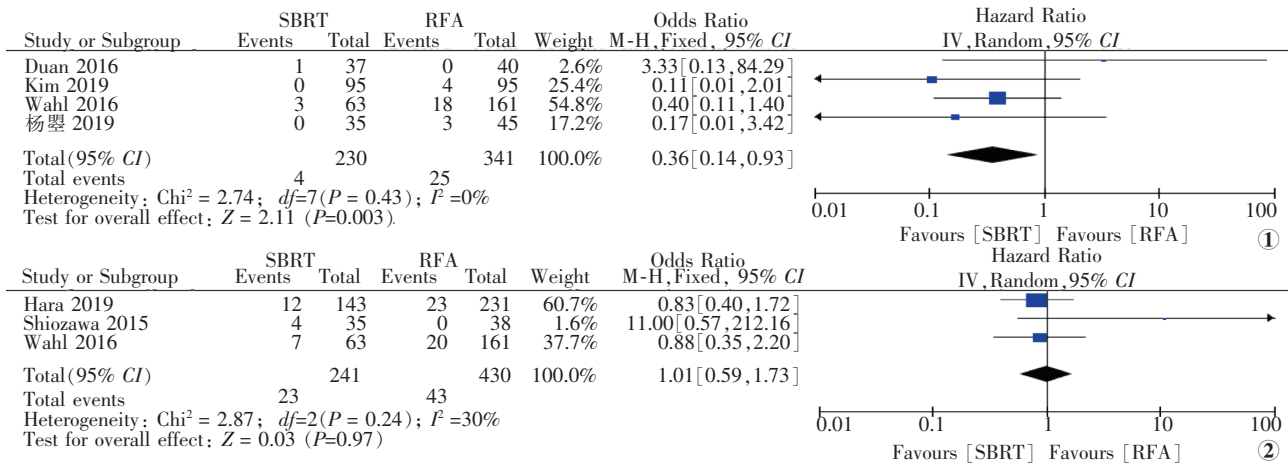
2.4 发表偏倚

从图 7、图 8 可清晰看到,4 幅漏斗图形状倒置,两侧基本对称,Begg 不对称检验,均 $P > 0.05$,提

示本 Meta 分析所有比较中均无明显发表偏倚。

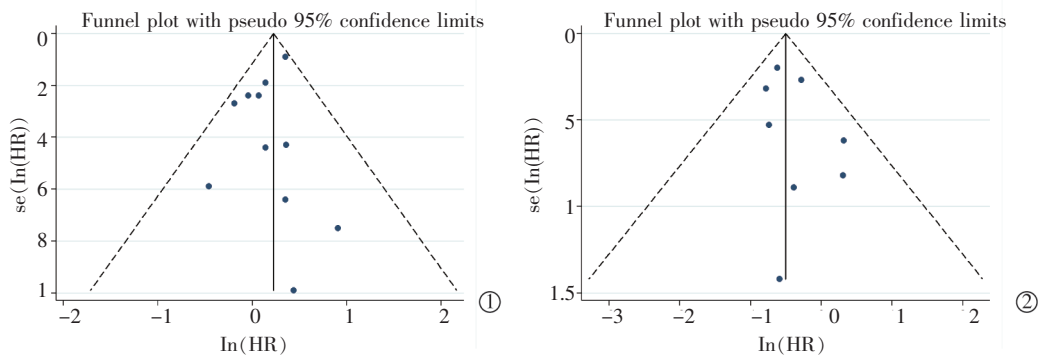
3 讨论

长期以来,RFA 一直作为一种传统的可治愈治



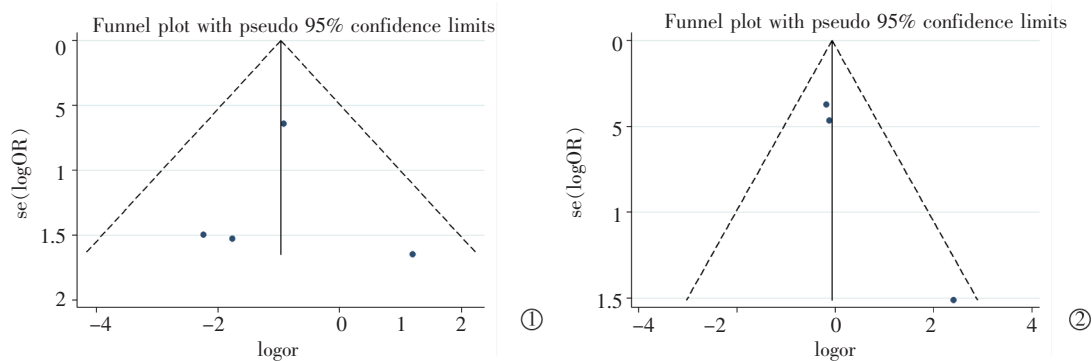
①急性不良反应;②晚期不良反应

图6 SBRT组和RFA组不良反应发生率森林图



①OS;②LC

图7 OS和LC合并HR漏斗图



①急性不良反应;②晚期不良反应

图8 SBRT组和RFA组不良反应发生率漏斗图

疗方式,尤其是应用于直径 <5 cm 单个肿瘤或少于4个肿瘤且其中最大肿瘤直径 <3 cm 患者^[20]。然而,由于技术限制,RFA 应用于特殊部位的 HCC 效果欠佳,仍存在局部不完全消融高发生率(2%~60%)^[21],且需要额外治疗或联合治疗^[22]。HCC 是一种放射敏感性肿瘤,但因精确递送足够放射剂量不确定性,以及由此产生的严重肝损伤即放射性肝病风险,限制了体外放疗在肝硬化患者中使用。随着精准放疗

技术发展,SBRT 应用为更加高度复杂的治疗计划提供了可选择性^[23]。SBRT 基于 CT 定位肿瘤及其危及器官(organ at risk,OAR)位置,准确评估和控制呼吸诱导肝运动,进一步降低对肿瘤周围正常肝组织以及肿瘤毗邻器官的放射风险。SBRT 这种改进有效地解决了在几种特定条件下 RFA 不完全消融率高的缺陷。作为高剂量率外照射放疗的一种方式,SBRT 表现出强烈的生物学效应,具有优异的

LC 比率。

既往有几篇 SBRT、RFA 治疗 HCC 患者相关 Meta 分析论文发表,但研究结果不尽相同。有 2 项研究倾向于 SBRT 具有更高的 LC 比率^[10,14],而 1 项研究表明 RFA 有益于生存率提高^[12]。Shiozawa 等^[19]2015 年在一项试点研究中首次比较 SBRT 与 RFA 治疗 HCC 患者临床结果,表明 SBRT 可能成为早期 HCC 局部治疗的重要选择。随后有 5 项研究根据肿瘤大小进行亚组比较。Wahl 等^[14]报道 SBRT 治疗 ≥ 2 cm 肿瘤后的 LC 比率高于 RFA($HR=3.35, P=0.025$),而两者治疗 <2 cm 肿瘤的差异则无统计学意义($HR=2.50, P=0.15$),并总结认为 SBRT 似为无法手术、较大肿瘤的合理一线治疗方法。Kim 等^[9]研究结果显示,SBRT 有助于使 >2 cm 肿瘤获得更好的 LC($P=0.036$),但对于 ≤ 2 cm 肿瘤则不然($P=0.635$)。Jackson 等^[11]研究也表明 SBRT 对 >2 cm 肿瘤有更好的 LC($HR=3.54, P=0.01$),但对那些 ≤ 2 cm 肿瘤则不然($HR=2.18, P=0.4$)。Rajyaguru 等^[12]报道 RFA 组治疗 HCC 5 年 OS 为 29.8%(95%CI=24.5~35.3),而 SBRT 组为 19.3%(95%CI=13.5~25.9)。

SBRT 与 RFA 相比,具有优越的术后 LC 而未带来长期生存获益。这种矛盾结果的原因可能如下:①RFA 作为一线治疗方法,更有可能被应用于病情较轻患者,而 SBRT 组多为肿瘤较大和肝功能较差患者,OS 降低;尽管部分研究经 PSM 分析,但 SBRT 组不利因素仍会影响结果。②一直以来,HCC 预后的瓶颈为复发^[24],复发后治疗通常会影晌长期疗效。因此,SBRT 和 RFA 对长期生存的真正影响,还需要通过 RCT 高水平证据进一步验证。

放射治疗目前尚未被 BCLC 系统列为治愈性治疗,在一些指南中只有谨慎描述,然而在其他治疗方式失败或禁忌时,HCC 患者可考虑 SBRT^[25]。首先,在超声引导下,肿瘤位于膈下位置或距离膈肌较近时,RFA 具有较高的局部复发率。原因是肋下和肋间超声扫描时,膈下区肝组织被肺脏包围,构成盲区,难以看到肿瘤,以致进行了不充分消融。其次,当在肝内主要血管附近消融时,“热沉效应”可能会降低 RFA 疗效并显著增加局部复发率。最后,对在肝表面或包膜上的肿瘤进行消融治疗,特别是行直接穿刺,可能导致肿瘤破裂。但 SBRT 图像引导放射治疗,可允许不根据肿瘤位置所限实施治疗^[26]。本文纳入研究中 HCC 位置分布有显著差异,SBRT 组邻近关键结构如肝穹隆、胆管、血管、肠、胆囊或膈肌的比例明显高于 RFA 组。因此,对于 RFA 施

行困难部位,SBRT 方案可被用作替代治疗。然而 Hara 等^[17]研究发现,肿瘤附着在血管与 RFA 术后较高的 LC 比率相关,但肿瘤位于距血管 2~5 mm 处时 LC 比率却没有那么高;表明即使肿瘤位于血管附近并判断可能行 RFA 时,也可实现较高的 LC 比率。

与 SBRT 相关的早期不良反应(包括辐射诱发的肝病)很少被报道,可在影像导引前提下通过呼吸运动管理,如机械腹部按压、4D CT 扫描、呼吸门控等实时跟踪并对患者进行连续位置调整。作为一种无创治疗方法,SBRT 与 RFA 相比可显著减少出血、气胸、胆瘘等不良事件。本 Meta 分析显示,SBRT 组与 RFA 组晚期不良反应发生率比较差异无统计学意义,但急性不良反应发生率低于 RFA 组,差异有统计学意义。目前关于 SBRT 剂量分割方式仍未见统一的最佳标准,放疗剂量不仅取决于肝功能 Child-Pugh 分级,还取决于全肝和(或)周围脏器耐受量^[27]。Jang 等^[28]研究认为高照射剂量有利于提高疗效。Sanuki 等^[1]研究证实,照射剂量低组取得了更好的治疗效果。因此,尚需进一步研究确定 HCC 患者 SBRT 最优剂量。

本 Meta 分析存在局限性:①纳入文献均为回顾性研究,使得整个汇总结果的证据质量相对较低;②研究设计和人群多样性差异影响总体评价;③有 6 项研究样本量相对较小,可能影响结果的可靠性;④有 5 项研究 SBRT 组随访时间较短,致使远期疗效结果模糊不完整。然而,RCT 研究不可用时,回顾性研究所作 Meta 分析结果仍是评估两种治疗方法的重要证据之一。此外,由于缺乏 RCT 研究,潜在的偏差(如选择性偏差)无法避免。本 Meta 分析中两种治疗方法的治疗策略存在固有差异,性能偏差尚不可规避。因此,迫切需要进行设计严谨的大型前瞻性和多中心临床研究,以获得更可靠证据。

[参考文献]

- [1] Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 3100-3111.
- [2] Rim CH, Yoon WS. Leaflet manual of external beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: a review of the indications, evidences, and clinical trials[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 2865-2874.
- [3] 朱诗迪,郑琳. 经皮穿刺热消融术在肝细胞癌中的临床应用进展[J]. 介入放射学, 2022, 31:1224-1227.
- [4] Jeong Y, Jung J, Cho B, et al. Stereotactic body radiation therapy

- using a respiratory - gated volumetric - modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2018, 18: 416.
- [5] 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.
- [6] Ji R, Ng KK, Chen W, et al. Comparison of clinical outcome between stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101: e28545.
- [7] Ueno M, Takabatake H, Itasaka S, et al. Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for single small hepatocellular carcinoma: a propensity - score matching analysis of their impact on liver function and clinical outcomes[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12: 2334-2344.
- [8] Jeong Y, Lee KJ, Lee SJ, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiation therapy for small(≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36: 1962-1970.
- [9] Kim N, Kim HJ, Won JY, et al. Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2019, 131: 81-87.
- [10] Pan YX, Xi M, Fu YZ, et al. Stereotactic body radiotherapy as a salvage therapy after incomplete radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective propensity score matching study[J]. Cancers (Basel), 2019, 11: 1116.
- [11] Jackson WC, Tao Y, Mendiratta-Lala M, et al. Comparison of stereotactic body radiation therapy and radiofrequency ablation in the treatment of intrahepatic metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100: 950-958.
- [12] Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the national cancer database[J]. J Clin Oncol, 2018, 36: 600-608.
- [13] 张 毅, 谢 辉, 孙 静, 等. 立体定向放射治疗与射频消融治疗肝癌的临床对比研究[J]. 传染病信息, 2016, 29: 215-222.
- [14] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 452-459.
- [15] 肖金成, 郭雷鸣, 康鑫鑫, 等. 射频消融术与立体定向放射治疗原发性小肝癌的临床效果比较[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44: 831-835.
- [16] 杨 翌, 谢 辉, 王 权, 等. 射波刀与射频消融治疗小肝癌的近期效果比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35: 1965-1969.
- [17] Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis[J]. Hepatology, 2019, 69: 2533-2545.
- [18] Parikh ND, Marshall VD, Green M, et al. Effectiveness and cost of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for treatment of early-stage hepatocellular carcinoma: an analysis of SEER-medicare[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2018, 62: 673-681.
- [19] Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife[®] for initial solitary hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 13490-13499.
- [20] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67: 358-380.
- [21] Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first - line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients[J]. J Hepatol, 2019, 70: 866-873.
- [22] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Interv Med, 2021, 4: 105-113.
- [23] 陈 磊, 陈 诗, 郑传胜. 肝癌放射治疗研究进展[J]. 介入放射学, 2020, 29: 631-635.
- [24] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [25] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19: 541-565.
- [26] Murray LJ, Dawson LA. Advances in stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Radiat Oncol, 2017, 27: 247-255.
- [27] Dobrzycka M, Spychalski P, Rostkowska O, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage hepatocellular carcinoma: a systematic review on outcome[J]. Acta Oncol (Madr), 2019, 58: 1706-1713.
- [28] Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma[J]. Radiation Oncology, 2013, 8: 250.

(收稿日期: 2022-12-28)

(本文编辑: 谷 珂)