

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.022

动脉化疗栓塞联合射频消融与手术切除对早期 HCC 患者生存率影响的 Meta 分析

郭伟昌, 彭翼, 李昭辉[△], 黄智勇, 高磊, 黄强, 阮强
(四川省宜宾市第一人民医院血管外科 644000)

[摘要] **目的** 评价动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)与手术切除(SR)治疗早期肝细胞性肝癌(HCC)的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Medline、Embase、中国生物医学数据库、万方数据库、维普数据库和中国期刊全文数据库。收集 2000 年 1 月至 2016 年 3 月 TACE 联合 RFA(TACE-RFA 组)与 SR(SR 组)治疗早期 HCC 的前瞻性或回顾性研究。**结果** 纳入 4 个随机或非随机同期对照试验共 697 例患者, TACE-RFA 组患者的 1、3 年总体生存率(OS)为 94.40%(337/357)、59.94%(214/357), SR 组为 92.35%(314/340)、68.24%(232/340), 两组比较差异无统计学意义($OR=1.43, 95\%CI:0.79\sim 2.60, P=0.24, I^2=0\%$; $OR=0.77, 95\%CI:0.56\sim 1.07, P=0.12, I^2=45\%$)。TACE-RFA 组患者与 SR 组的 1 年无复发生存率(RFS)比较差异无统计学意义(81.51% vs. 80.29%, $OR=1.07, 95\%CI:0.73\sim 1.57, P=0.74, I^2=0\%$); 但 TACE-RFA 组患者的 3 年 RFS 明显低于 SR 组(29.97% vs. 44.41%, $OR=0.56, 95\%CI:0.40\sim 0.77, P=0.0005, I^2=0\%$)。TACE-RFA 组患者的严重并发症发生率明显低于 SR 组(1.43% vs. 5.07%, $OR=0.23, 95\%CI:0.10\sim 0.54, P=0.0007, I^2=10\%$)。**结论** 外科手术较 TACE-RFA 能明显降低早期 HCC 的远期复发率, 且严重并发症发生率较手术科手术低。

[关键词] 动脉栓塞化疗; 射频消融; 早期; 癌, 肝细胞; 手术切除; 生存率; Meta 分析

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0508-04

Influence of transarterial chemoembolization combined radiofrequency ablation and surgical resection on survival rate in patients with early hepatocellular carcinoma: a Meta analysis

GUO Weichang, PENG Yi, LI Zhaohui[△], HUANG Zhiyong, GAO Lei, HUANG Qiang, RUAN Qiang

(Department of Vascular Surgery, Yibin Municipal First People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of transarterial chemoembolization(TACE) combined with radiofrequency ablation(RFA) and surgical resection(SR) in the treatment of early stage hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** PubMed, Medline, Embase, China biomedical database, Wanfang database, CQVIP database and Chinese Journal Full-text database were retrieved by computer. Prospective or retrospective studies of TACE combined with RFA and SR for treating early HCC published from January 2000 to March 2016 were collected. **Results** Four randomized or non-randomized concurrent controlled trials were included, involving 697 patients. The 1-year and 3-year overall survival(OS) rates in the TACE-RFA group were [94.40% (337/357) and 59.94% (214/357)], which in the SR group were 92.35% (314/340) and 68.24% (232/340), the difference between the two groups was not statistically significant ($OR=1.43, 95\%CI:0.79-2.60, P=0.24, I^2=0\%$; $OR=0.77, 95\%CI:0.56-1.07, P=0.12, I^2=45\%$). The 1-year relapse-free survival(RFS) rate of the TACE-RFA group and the SR group was similar [81.5% (291/357) vs. 80.3% (273/340), $OR=1.07, 95\%CI:0.73-1.57, P=0.74, I^2=0\%$], while the 3-year RFS rate of the TACE-RFA group was obviously lower than that of the SR group (29.97% vs. 44.41%, $OR=0.56, 95\%CI:0.40-0.77, P=0.0005, I^2=0\%$). The incidence rate of severe complications in the TACE-RFA group was evidently lower than that in the SR group (1.43% vs. 5.07%, $OR=0.23, 95\%CI:0.10-0.54, P=0.0007, I^2=10\%$). **Conclusion** Compared with TACE-RFA, SR can significantly reduce the long term recurrence rate of early stage HCC, but the occurrence rate of severe complications in SR is higher than that in TACE-RFA.

[Key words] transarterial chemoembolization; radiofrequency ablation; early; carcinoma, hepatic cells; surgical resection; survival rate; meta analysis

在世界范围内, 肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 已上升为肿瘤性致死因素中的第 5 位^[1]。目前, 手术切除 (surgical resection, SR) 和肝移植是仅有的治愈性疗法^[2]。对肝功能尚可 (Child-Pugh A 级或 B 级) 且肿瘤较小 (≤ 3.0 cm) 或中等大小 (3.1~5.0 cm) 的早期 HCC 患者, 动脉栓塞化疗 (transarterial chemoembolization, TACE) 联合射频消融 (radiofrequency, RFA) 和 SR 均为可供选择的方案^[3-4]。RFA 是一种相对新颖的治疗方案, 对肿瘤较小 (≤ 2.0 cm) 的早期

HCC 有着安全、有效的优势^[5], 但因病变范围和热坏死效应所导致的消融不全, 其局部复发风险较高^[6-7], 尤其当肿瘤大于 3.0 cm 时复发风险明显升高^[8]。TACE 是一种常用于非可切除性 HCC、旨在延缓病情进展、缓解症状及改善生存质量的保守疗法^[9]。TACE 可减少、甚至阻断局部血流, 有助于减少 RFA 的热量损失。因此, TACE 联合 RFA (TACE-RFA) 具有辅助增强的作用。最近的两篇 Meta 分析显示, TACE-RFA 较单一疗法有着更高的总体生存率 (OS) 及无复发生存率 (RFS)^[10-11]。

作者简介: 郭伟昌 (1979-), 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事周围血管及综合介入治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1187510153@qq.com。

表 1 纳入文献的基本特征

研究者	国家或地区	治疗方式	患者数 (n)	年龄(岁)	性别(男/女)	肿瘤直径 (cm)	Child-Pugh 分级 (A/B/C)
YAMAGIWA 等 ^[13] 2008	日本	RFA+TACE	104	66.5±8.7	79/25	2.5±0.8	104/0/0
		SR	62	64.5±9.6	51/11	2.7±1.1	62/0/0
KAGAWA 等 ^[14] 2010	日本	RFA+TACE	62	67.5±8.4	39/23	2.4(0.8~5.0)	未提供
		SR	55	66.1±8.4	40/15	2.8(1~5)	
KIM 等 ^[15] 2013	韩国	RFA+TACE	37	61.7±11.1	31/6	3.46±0.75	37/0/0
		SR	47	58.8±10.7	36/11	3.66±0.76	45/2/0
TAKUMA 等 ^[16] 2013	日本	RFA+TACE	154	71.0(65.0~75.5)	107/47	2.2(1.6~2.5)	114/40/0
		SR	176	67.0(61.3~73.0)	128/48	2.5(2~3.28)	169/7/0

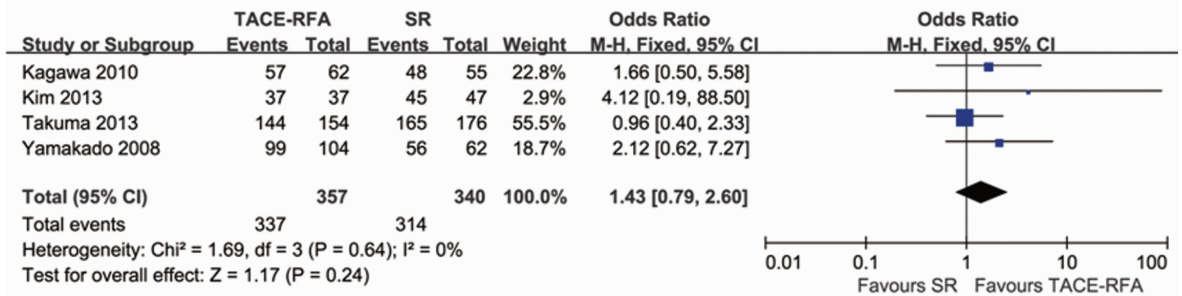


图 1 TACE-RFA 组与 SR 组 1 年 OS 比较

因此,这种联合疗法有望替代外科手术成为治疗瘤体较小的早期 HCC 的首选疗法。TACE-RFA 有着微创、低并发症发生率。不过,该疗法是否能获得与外科手术相似的生存率尚不明确。本研究旨在汇总已有的研究结果以评估、对比二者对治疗瘤体较小、可切除的早期 HCC 患者的生存结果与严重并发症情况。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索:PubMed、Medline、Embase、中国生物医学数据库、万方数据库、维普数据库和中国期刊全文数据库数据库。中文检索词包括:早期肝细胞性肝癌、动脉化疗栓塞、射频消融、手术切除、生存率。英文检索词包括:“radiofrequency ablation” OR “radio frequency ablation” OR “RFA” “transarterial chemoembolization” OR “TACE” “liver resection” OR “hepatectomy” OR “surgical resection” “hepatocellular carcinoma” OR “liver cancer” OR “HCC”。搜索范围为 2000 年 1 月至 2016 年 3 月出版的文献,语种不限。文献中列出的参考文献、综述、Meta 分析皆再次通过手工检索以收集适合纳入者。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 (1)评估 TACE-RFA 与外科手术对早期 HCC 治疗效果的前瞻性或回顾性研究;(2)包含存在影响 OS 或 RFS 风险的病例数记录或有术后至少 3 年 OS 或 RFS 曲线记录的研究。

1.2.2 文献排除标准 (1)研究纳入了非早期的 HCC 患者;(2)随访少于 3 年;(3)首次治疗后 3 年内再次接受其他任何治疗者;(4)RFA 实施于 TACE 术前者。

1.2.3 文献质量评价及数据提取 数据提取由两位研究员分别独立执行,由第 3 名研究员进行横向检测。意见分歧由组内讨论解决。提取的数据包括第一作者姓名、发表时间、患者数、男女性别数、平均年龄、平均肿瘤大小及 Child-Pugh 各分级内患者数。存在风险的患者数以评估治疗效果,提取两组发生严重并发症的患者数以评估安全性。严重并发症的定义为:导致

严重疾患、残疾、再次住院、需高级生命支持或住院时间延长的事件。

1.3 统计学处理 使用 RevMan5.3 对原始数据进行汇总和分析。OS、RFS 及严重并发症率均为非连续型数据。根据异质性水平,用固定性效应或随机性效应模型分析比值和相应的 95%CI。用 I² statistic 和 χ² 检验评估各研究间异质性。P<0.1 或 I²>50% 表示存在明显异质性^[12],此时使用随机效应模型;否则使用固定性效应模型。对汇总的数据进行 Z 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 本 Meta 分析最终纳入 4 个回顾性研究^[13-16],共纳入 697 例患者,其中 357 例接受 TACE-RFA 治疗,340 例接受 SR 治疗。其中 3 个研究所选患者的肿瘤直径小于 5.0 cm^[13-14,16],另 1 个研究肿瘤直径为 2.0~5.0 cm^[15]。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 两组患者的 OS 比较 TACE-RFA 组患者的 1、3 年总体生存率为 94.40%(337/357)、59.94%(214/357),SR 组患者为 92.35%(314/340)、68.24%(232/340),两组比较差异无统计学意义(OR=1.43,95%CI:0.79~2.60,P=0.24,I²=0%;OR=0.77,95%CI:0.56~1.07,P=0.12,I²=45%),见图 1、2。两组对比异质性较小,提示与原研究结果高度一致。此外,除去任意一组研究不能改变二者的总体对比趋势,提示研究结果高度稳定。

2.3 两组患者的 RFS 比较 TACE-RFA 组与 SR 组患者的 1 年 RFS 分别为 81.51%(291/357)、80.29%(273/340),两组比较差异无统计学意义(OR=1.07,95%CI:0.73~1.57,P=0.74,I²=0%);但 TACE-RFA 组 3 年 PFS[29.97%(107/357)]明显低于 SR 组[44.41%(151/340)],两组比较差异有统计学意义(OR=0.56,95%CI:0.40~0.77,P=0.0005,I²=0%),见图 3、4。两次对比同质性均较小,提示与原始研究结论高度一致。此外,两次对比中除去任意一组研究均不能改变总体趋势,提示研究结果高度稳定。

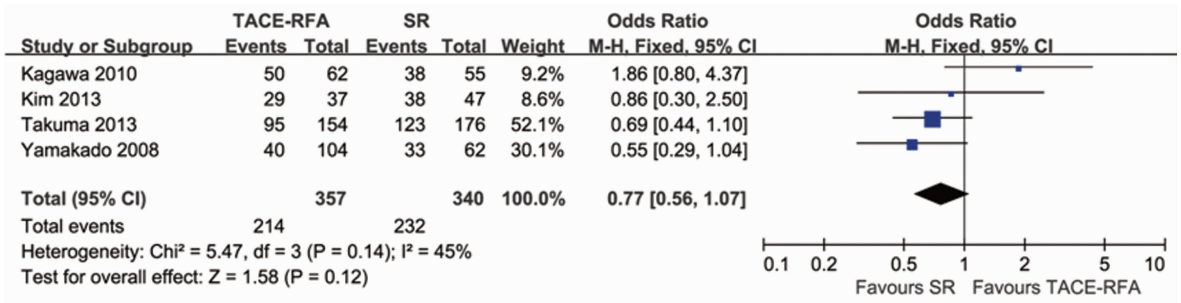


图 2 TACE-RFA 组与 SR 组 3 年 OS 比较

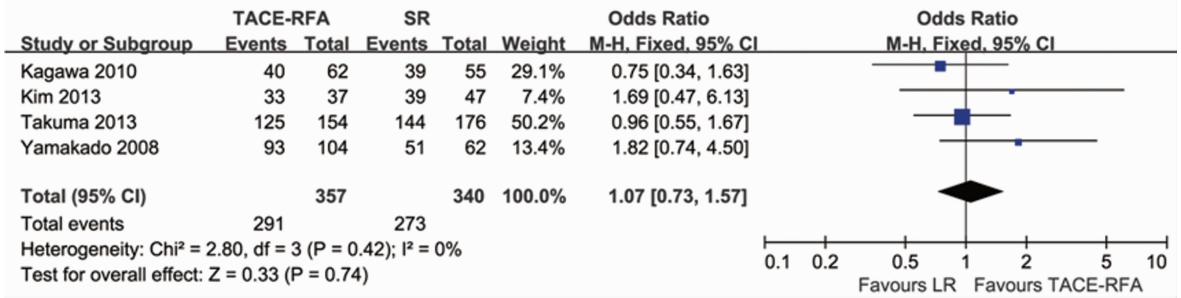


图 3 TACE-RFA 组与 SR 组 1 年 RFS 比较

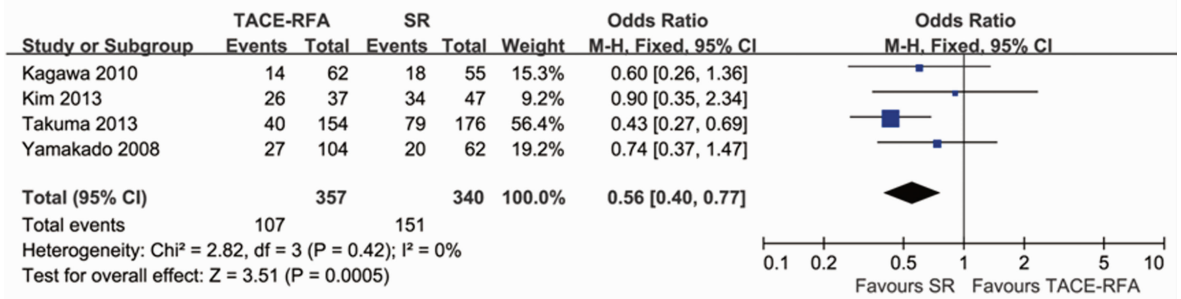


图 4 TACE-RFA 组与 SR 组 3 年 RFS 比较

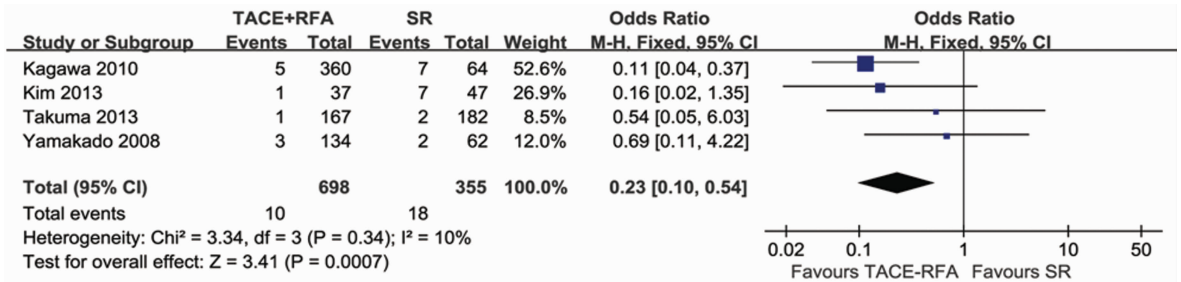


图 5 TACE-RFA 组与 SR 组严重并发症发生率比较

2.4 两组患者的严重并发症发生率比较 TACE-RFA 组 TACE-RFA 的严重并发症发生率为明显低于 SR 组 (1.43% vs. 5.07%), 两组比较差异有统计学意义 ($OR = 0.23, 95\% CI: 0.10 \sim 0.54, P = 0.0007, I^2 = 10\%$), 见图 5。

3 讨论

对于非可切除性 HCC, TACE 被推荐为一线保守疗法, 该术式通过注入栓塞剂和化疗药物达到使肿瘤缺血坏死的治疗目的。RFA 则通过施加 RFA 能量使肿瘤发生热融性凝固从而达到治疗目的。这种疗法被认为是外科手术的有效替代方案, 尤其是对于已有肝功能损害的患者。不过, RFA 也常因消融不完全而更易发生局部肿瘤恶化^[17]。所以, 该项技术的改进重点应在于减少局部恶化的发生。

尽管 RFA 和 TACE 都不能达到对病情的完全控制, 二者

联合应用却显示出比单一疗法更有潜力的协同效应。其协同效应的优势之一就是能通过减少局部血流和减少热量流失达到阻止局部肿瘤恶化的效果^[18-19]。联合疗法可能机制如下: (1) TACE 阻断血流, 减少了热量流失, 间接扩大了消融范围, 能帮助杀灭肿瘤周围的微小转移灶^[19]; (2) 单纯 TACE 对主病灶旁的卫星病灶有着良好的治疗效果, 理论上可以用于阻止局部病灶恶化进展。新近的几篇 Meta 分析指出, TACE-RFA 相比单纯 RFA 有着更低的局部肿瘤恶化率^[10, 20]。对于早期 HCC, 这种联合疗法显然更具潜力; 而对比外科手术, 其是否能获得相似的生存结果却尚不明确。

本研究中纳入了 4 篇回顾性研究。通过对原始研究结果的汇总, 本研究发现, TACE-RFA 联合疗法的 OS 与外科手术相似, 但远期复发率较高, 而严重并发症发生率则较低。本课

题组认为,该联合疗法在并发症方面的优势得益于其微创性,但远期复发率的不足仍与其非去除性、易残留性相关,属不可避免的自身缺陷。所以,只要患者可以耐受手术,外科手术仍然是治疗 HCC 的首选。但在制订治疗计划时,手术并发症仍需予以重视,尤其对于肝功能受损的患者。

本研究存在以下局限:(1)所纳入的研究均为非随机对照试验,故原始数据存在一定的选择偏倚,对研究结果有一定影响;所幸灵敏度分析提示研究结果均为高度稳定,提示可能存在的偏倚影响并不大。(2)各研究所纳入的患者数相对较少,使得最终结论的统计学论证力偏弱,未来仍需大型随机对照试验加以证实。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] MORIMOTO M, NUMATA K, KONDOU M, et al. Mid-term outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5452-5460.
- [3] CHO Y K, KIM J K, KIM M Y, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies [J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 453-459.
- [4] RHIM H, LIM H K. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: pros and cons[J]. *Gut Liver*, 2010, 4 Suppl 1: S113-118.
- [5] LIVRAGHI T, MELONI F, DI STASI M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? [J]. *Hepatology*, 2008, 47(1): 82-89.
- [6] WHITE R R, AVITAL I, SOFOCLEOUS C T, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(3): 256-263.
- [7] REUTER N P, WOODALL C E, SCOGGINS C R, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(3): 486-491.
- [8] ALOIA T A, VAUTHEY J N, LOYER E M, et al. Solitary colorectal liver metastasis—Resection determines outcome[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(5): 460-466.
- [9] TAKAYASU K, ARII S, IKAI I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(2): 461-469.
- [10] LIU Z, GAO F, YANG G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis[J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(8): 7407-7413.
- [11] DONG W, ZHANG T, WANG Z G, et al. Clinical outcome of small hepatocellular carcinoma after different treatments: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29): 10174-10182.
- [12] HIGGINS J P, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [13] YAMAGIWA K, SHIRAKI K, YAMAKADO K A, et al. Survival rates according to the Cancer of the Liver Italian Program scores of 345 hepatocellular carcinoma patients after multimodality treatments during a 10-year period in a retrospective study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(3): 482-490.
- [14] KAGAWA T, KOIZUMI J, KOJIMA S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection[J]. *Cancer*, 2010, 116(15): 3638-3644.
- [15] KIM J W, SHIN S S, KIM J K, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in diameter: comparison with surgical resection[J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(4): 626-635.
- [16] TAKUMA Y, TAKABATAKE H, MORIMOTO Y A, et al. Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria[J]. *Radiology*, 2013, 269(3): 927-937.
- [17] LAM V W, NG K K, CHOK K S, et al. Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(3): 782-790.
- [18] YAMAKADO K, NAKATSUKA A, AKEBOSHI M, et al. Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: short-term recurrences and survival[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(1): 105-109.
- [19] YAMAKADO K, NAKATSUKA A, OHMORI S, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13(12): 1225-1232.
- [20] GU L L, LIU H L, FAN L L, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2): 199-210.