

## 免疫与感染

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000041

射频消融联合经肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的疗效  
与安全性系统评价

温 路, 吴忠均, 沈 艾, 张 超, 魏续福, 刘 锐

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016)

**【摘要】目的:**系统评价射频消融(radiofrequency ablation, RFA)联合经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的有效性 & 安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMBase 及 CNKI 数据库中 1978 至 2013 年间的文献, 只纳入比较 RFA+TACE 与单独 RFA 治疗 HCC 的随机对照试验。**结果:**按照入选标准, 有 9 项临床试验纳入本研究。与单独 RFA 治疗 HCC 相比, RFA+TACE 能显著提高患者 1、3、5 年总生存期 ( $OR_{1年}=2.34, 95\%CI=1.54\sim3.57, P=0.000$ ;  $OR_{3年}=1.99, 95\%CI=1.43\sim2.77, P=0.000$ ;  $OR_{5年}=2.26, 95\%CI=1.03\sim4.95, P=0.04$ ) 和 1、3 年无肿瘤复发生存期 ( $OR_{1年}=1.74, 95\%CI=1.16\sim2.63, P=0.008$ ;  $OR_{3年}=2.47, 95\%CI=1.61\sim3.80, P=0.000$ )。2 组之间主要并发症发生率无明显差别 ( $OR=1.24, 95\%CI=0.79\sim1.95, P=0.36$ )。亚组分析显示: RFA+TACE 治疗能明显提高直径在 3~5 cm 之间的 HCC 患者的 1、3 年总生存期。**结论:**RFA+TACE 能显著延长 HCC 患者的无肿瘤复发生存期及总生存期, 尤其适合于直径介于 3~5 cm 之间的 HCC 患者。

**【关键词】**肝细胞性肝癌; 射频消融; 肝动脉化疗栓塞; 系统评价

**【中图分类号】**R657.3

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2013-06-19

作者介绍: 温 路, Email: wenlunsmc@163.com,

研究方向: 肝癌的防治。

通信作者: 吴忠均, Email: wzjtcy@126.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000041.html>

- [18] Gao K, Huang L. Nonviral methods for siRNA delivery [J]. Mol Pharm, 2009, 6(3): 651-658.
- [19] Kong X, Zhang W, Lockey RF, et al. Respiratory syncytial virus infection in Fischer 344 rats is attenuated by short interfering RNA against the RSV-NS1 gene [J]. Genet Vaccines Ther, 2007(5): 4-12.
- [20] Thomas M, Lu JJ, Ge Q, et al. Full deacylation of polyethyleneimine dramatically boosts its gene delivery efficiency and specificity to mouse lung [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(16): 5679-5684.
- [21] Barik S. siRNA for influenza therapy [J]. Viruses, 2010, 2(7): 1448-1457.
- [22] Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, et al. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA [J]. Nat Med, 2005, 11(1): 50-55.
- [23] Stribling R, Brunette E, Liggitt D, et al. Aerosol gene delivery in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(23): 11277-11281.
- [24] Thomas M, Lu JJ, Chen J, et al. Non-viral siRNA delivery to the lung [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2007, 59(2-3): 124-133.
- [25] Tang Q, Li B, Woodle M, et al. Application of siRNA against SARS in the rhesus macaque model [J]. Methods Mol Biol, 2008, 442: 139-158.
- [26] Li BJ, Tang Q, Cheng D, et al. Using siRNA in prophylactic and therapeutic regimens against SARS coronavirus in Rhesus macaque [J]. Nat Med, 2005, 11(9): 944-951.
- [27] Zamora MR, Budev M, Rolfe M, et al. RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus [J].

Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(4): 531-538.

- [28] Ren XL, Xu YM, Bao W, et al. Inhibition of non-small cell lung cancer cell proliferation and tumor growth by vector-based small interfering RNAs targeting HER2/neu [J]. Cancer Lett, 2009, 281(2): 134-143.
- [29] Liu Y, Yan X, Liu N, et al. Lentivirus-delivered ZEB-1 small interfering RNA inhibits lung adenocarcinoma cell growth in vitro and in vivo [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(8): 1329-1338.
- [30] Vij N, Fang S, Zeitlin PL. Selective inhibition of endoplasmic reticulum-associated degradation rescues DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane regulator and suppresses interleukin-8 levels; therapeutic implications [J]. J Biol Chem, 2006, 281(25): 17369-17378.
- [31] Valle CW, Min T, Bodas M, et al. Critical role of VCP/p97 in the pathogenesis and progression of non-small cell lung carcinoma [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e29073.
- [32] Lee CC, Huang HY, Chiang BL. Lentiviral-mediated interleukin-4 and interleukin-13 RNA interference decrease airway inflammation and hyperresponsiveness [J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(5): 577-586.
- [33] Sun L, Guo RF, Gao H, et al. Attenuation of IgG immune complex-induced acute lung injury by silencing C5aR in lung epithelial cells [J]. FASEB J, 2009, 23(11): 3808-3818.
- [34] Dong XS, Hu XB, Liu W, et al. Effects of RNA interference-induced Smad3 gene silencing on pulmonary fibrosis caused by paraquat in mice [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(5): 548-555.

(责任编辑: 冉明会)

# Efficacy and safety of radiofrequency ablation plus transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review

Wen Lu, Wu Zhongjun, Shen Ai, Zhao Chao, Wei Xufu, Liu Rui

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of radiofrequency ablation (RFA) plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** PubMed (1978–2013), Cochrane library (1978–2013), EMBase (1978–2013) and CNKI (1978–2013) were searched for randomized controlled trials comparing efficacy of RFA plus TACE and RFA alone for HCC. **Results:** According to the inclusion criteria, nine studies were selected. Meta analysis data revealed that RFA plus TACE treatment had significantly better effectiveness on 1, 3, 5-year overall survival rate ( $OR_{1\text{ year}}=2.34, 95\%CI=1.54\text{ to }3.57, P=0.000; OR_{3\text{ years}}=1.99, 95\%CI=1.43\text{ to }2.77, P=0.000; OR_{5\text{ years}}=2.26, 95\%CI=1.03\text{ to }4.95, P=0.040$ ) and 1, 3-year recurrence free survival rate ( $OR_{1\text{ year}}=1.74, 95\%CI=1.16\text{ to }2.63, P=0.008; OR_{3\text{ years}}=2.47, 95\%CI=1.61\text{ to }3.80, P=0.000$ ) than those of RFA alone treatment. There was no difference in terms of major complications ( $OR=1.24, 95\%CI=0.79\text{ to }1.95, P=0.360$ ). Subgroup analyses by tumor size showed that 1, 3-year overall survival rate was significantly improved in RFA plus TACE treatment than in RFA alone treatment in patients with HCC between 3 cm and 5 cm. **Conclusion:** Combination of RFA with TACE can significantly improve the recurrence free survival and overall survival of patients with HCC, especially for those with HCC between 3 cm and 5 cm.

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; transcatheter arterial chemoembolization; systematic review

肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第 5 大易发和第 2 大致死性肿瘤<sup>[1]</sup>。手术切除和肝移植是唯一可能治愈肝癌的方法。但多数患者诊断时已属中晚期,常合并肝硬化,或因肿瘤大小、数目和生长部位等原因无法手术治疗,能手术切除者只有 10%~20%<sup>[2-4]</sup>。对不能手术切除者,近年来出现了大量的非手术治疗方法,如射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、无水酒精注射、微波消融、高强度聚焦超声和经肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 等。TACE 治疗 HCC 在国内外应用已久,随机对照研究表明 TACE 可提高中晚期 HCC 患者生存率<sup>[5]</sup>。目前已有试验证实 RFA 对小 HCC 疗效可与外科治疗相媲美且应用在部分 HCC 疗效确切<sup>[6]</sup>。但 HCC 的单一治疗效果往往不理想,现提倡多种方法的综合治疗,其中以 RFA+TACE 较为引人关注。RFA+TACE 治疗 HCC 有几个理论上的可能。首先, TACE 能有效地减少肿瘤区的血供,减少 RFA 时热量散失,从而增强 RFA 的治疗效果;其次,肿瘤局部的化疗药物浓度较高,在 RFA 热作用下毒性作用增强;另外, TACE 能够评估肿瘤消融情况和加强对子灶的治疗作用。因此, RFA+TACE 治疗 HCC 可能是一种比较理想的治疗方式<sup>[7-8]</sup>。近几年, RFA+TACE 越来越多地应用于 HCC 的治疗。已有的研究表明与单独 RFA 治疗 HCC 相比, RFA+TACE 有更好的疗效<sup>[9-11]</sup>。然而,有些研究对于联合治疗的效果尚存争议<sup>[12-14]</sup>。另外,这些研究的样本量相对较小,可能存在偏倚因素对结果的影响不清、检验效能不足的问题。为了明确

RFA+TACE 是否对 HCC 有较好的疗效和安全性,本研究对现有这方面的研究报道经筛选和质量评估后提取资料进行 Meta 分析,期望得出量化的综合性结论,以期为临床应用及治疗方式的选择提供最佳证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究目的

主要结局指标是 HCC 患者的 1、3、5 年总生存率,次要结局指标是患者的无肿瘤复发生存率和主要并发症发生率。

### 1.2 文献收集

收集所有比较 RFA+TACE 与单独 RFA 治疗 HCC 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs)。计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMBASE 及 CNKI。检索关键词: hepatocellular carcinoma, liver cancer, HCC, radiofrequency ablation, RFA, transcatheter arterial chemoembolization, transarterial chemoembolization, chemoembolization, TACE; 肝癌、射频消融和介入栓塞 (或化疗栓塞) 等关键词进行组合检索。检索文献语种为英文和中文,截止日期到 2013 年 5 月。最后,查阅检出文献的参考文献以便查找其他相关研究。临床系列研究报告以最新文献为准。

### 1.3 文献筛选

纳入文献标准:①年龄≥18 岁;②经病理证实或影像学检查诊断明确的 HCC 患者;③必须是前瞻性的 RCT;④分为 RFA+TACE 治疗组与单独 RFA 对照组;⑤治疗组与对照组之间除治疗方法不同外,其他处理无差别;⑥研究描述了人口基线相对完整的数据及 2 组之间基线无明显差别;⑦观察期至少 1 年,并有生存率记录。

排除文献标准:①转移性肝癌或有肝外转移患者;②实

表 1 纳入文献资料的一般特征

Tab.1 Baseline characteristics of RCTs included in Meta analysis

| 纳入研究                            | 肿瘤大小<br>(cm) | 治疗方式     | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>(岁)    | 病因(乙型肝炎<br>/丙型肝炎,例) | 肿瘤数目<br>(个) | 肿瘤平均大小<br>(cm) | Child分级<br>A/B/C(例) |
|---------------------------------|--------------|----------|---------------|--------------|---------------------|-------------|----------------|---------------------|
| Peng 2012 等 <sup>[9]</sup>      | ≤5.0         | TACE+RFA | 60/9          | 57.5 ± 10.0  | 63/ND               | ≤3          | ≤5             | 60/9/0              |
|                                 |              | RFA      | 55/15         | 55.1 ± 9.5   | 65/ND               |             |                | 59/11/0             |
| Shibata 2009 等 <sup>[13]</sup>  | ≤3.0         | TACE+RFA | 31/15         | 67.2 ± 8.9   | 12/32               | ≤3          | 1.7 ± 0.6      | 32/14/0             |
|                                 |              | RFA      | 33/10         | 69.8 ± 8.0   | 9/30                |             | 1.6 ± 0.5      | 33/10/0             |
| Wang 2005 等 <sup>[14]</sup>     | ND           | TACE+RFA | 32/8          | ND           | ND                  | ND          | ND             | 34/3/3              |
|                                 |              | RFA      | 65/15         |              |                     |             |                | 52/25/3             |
| Morimoto 2010 等 <sup>[21]</sup> | 3.1~5.0      | TACE+RFA | 15/4          | 70 ( 57~78 ) | 0/17                | ND          | 3.6 ± 0.7      | 18/1/0              |
|                                 |              | RFA      | 12/6          | 73 ( 48~84 ) | 0/16                |             | 3.7 ± 0.6      | 16/2/0              |
| Yang 2008 等 <sup>[23]</sup>     | 5.2~10.1     | TACE+RFA | 18/6          | 59.1 ± 11.4  | ND                  | ≤3 为主       | 6.6 ± 0.6      | ND                  |
|                                 |              | RFA      | 8/4           | 61.0 ± 10.4  |                     |             | 5.2 ± 0.4      |                     |
| Peng 2013 等 <sup>[22]</sup>     | ≤7.0         | TACE+RFA | 75/19         | 53.3 ± 11.0  | 85/6                | ≤3          | 3.47 ± 1.44    | 90/4/0              |
|                                 |              | RFA      | 71/24         | 55.3 ± 13.3  | 83/6                |             | 3.39 ± 1.35    | 90/5/0              |
| Cheng 2008 等 <sup>[20]</sup>    | ≥3.0         | TACE+RFA | 69/27         | 63.8 ± 5.6   | 63/22               | ≤3          | ≥3             | 55/41/0             |
|                                 |              | RFA      | 77/23         | 63.9 ± 5.4   | 72/18               |             |                | 60/40/0             |
| Aikata 2006 等 <sup>[24]</sup>   | ≤3.0         | TACE+RFA | 21            | ND           | ND                  | ND          | ≤3             | ND                  |
|                                 |              | RFA      | 23            |              |                     |             |                |                     |
| Kang 2007 等 <sup>[25]</sup>     | ≥5.0         | TACE+RFA | 14/5          | 52.2         | ND                  | ≤3          | 6.7 ± 1.1      | 12/7/0              |
|                                 |              | RFA      | 14/4          | 50.7         |                     |             | 6.2 ± 1.2      | 12/6/0              |

注:ND,未描述

验、综述、个案报道、理论性短文、重复发表或病例有重叠的文献;③除了 RFA+TACE 与单独 RFA 治疗外存在其他治疗方法,如辅加系统化疗、免疫治疗及放射治疗等;④研究只有肿瘤局部疗效,无生存期。

#### 1.4 资料提取与质量评价

收集文献分别由 2 名评价者独立进行资料提取和方法学质量评价,并交叉核对,若遇分歧则通过第 3 位研究人员介入讨论解决问题。按事先设计好的资料提取表格信息,包括纳入者的一般特征、总生存率、无肿瘤复发生存率及主要并发症发生情况等。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1 版偏倚风险评估标准评估纳入的 RCTs<sup>[15]</sup>,评价内容包括:①随机分配方案的产生;②分配方案的隐藏;③盲法的实施;④结果数据的完整性;⑤无选择性报告结果;⑥其他偏倚来源。

#### 1.5 统计方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。本研究中对计数资料采用 2 种 Meta 分析模式:随机效应模型和固定效应模型。各纳入研究结果间的异质性采用卡方检验,如  $P \geq 0.1$  且  $P \leq 50\%$  采用固定效应模型,反之,则采用随机效应模型进行合并分析<sup>[16-17]</sup>。根据纳入研究的肿瘤大小进行亚组分析。用森林图表示合并后的结果,通过排除个别研究进行敏感性分析检验 Meta 分析结果的可靠性<sup>[18]</sup>。纳入研究的发表偏倚用漏斗图表示<sup>[19]</sup>。用比值比(odds ratio, OR)表示合并统计量。区间估计采用 95% 置信区间(confidence interval, CI),检验水准采用  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 文献检索结果

通过检索和查阅相关参考文献共得到 537 篇相关文献,通过阅读标题、摘要和全文后,排除重复文献、非 RCTs、不符

合纳入标准的文献、重复报道的文献等,最终 9 篇 RCTs 共 887 例病人纳入 Meta 分析<sup>[9,13-14,20-25]</sup>,纳入文献一般资料和生存率数据(表 1、表 2)。其中 3 篇报道了 1、3、5 年总生存率,4 篇报道了无肿瘤复发生存率,7 篇报道了主要并发症发生率。

表 2 纳入文献的总生存率及无肿瘤复发生存率数据

Tab.2 Overall survival and recurrence-free survival rates of RCTs included in Meta analysis

| 纳入研究                            | 治疗       | 病例数<br>(n) | 总生存人数 |    |    | 无复发生存人数 |    |
|---------------------------------|----------|------------|-------|----|----|---------|----|
|                                 |          |            | 1年    | 3年 | 5年 | 1年      | 3年 |
| Peng 2012 等 <sup>[9]</sup>      | TACE+RFA | 69         | 65    | 48 | 32 | 55      | 31 |
|                                 | RFA      | 70         | 57    | 33 | 25 | 45      | 13 |
| Shibata 2009 等 <sup>[13]</sup>  | TACE+RFA | 46         | 46    | 16 | ND | 31      | 10 |
|                                 | RFA      | 43         | 43    | 14 |    | 29      | 4  |
| Wang 2005 等 <sup>[14]</sup>     | TACE+RFA | 40         | 38    | 24 | ND | ND      | ND |
|                                 | RFA      | 80         | 74    | 61 |    |         |    |
| Morimoto 2010 等 <sup>[21]</sup> | TACE+RFA | 19         | 19    | 18 | ND | 13      | ND |
|                                 | RFA      | 18         | 16    | 14 |    | 10      | 5  |
| Yang 2008 等 <sup>[23]</sup>     | TACE+RFA | 24         | 16    | ND | ND | ND      | ND |
|                                 | RFA      | 12         | 7     |    |    |         |    |
| Peng 2013 等 <sup>[22]</sup>     | TACE+RFA | 94         | 87    | 63 | 14 | 75      | 57 |
|                                 | RFA      | 95         | 81    | 56 | 10 | 63      | 42 |
| Cheng 2008 等 <sup>[20]</sup>    | TACE+RFA | 96         | 80    | 53 | 30 | ND      | ND |
|                                 | RFA      | 100        | 67    | 32 | 8  |         |    |
| Aikata 2006 等 <sup>[24]</sup>   | TACE+RFA | 21         | 20    | 18 | ND | ND      | ND |
|                                 | RFA      | 23         | 23    | 17 |    |         |    |
| Kang 2007 等 <sup>[25]</sup>     | TACE+RFA | 19         | 16    | 7  | ND | ND      | ND |
|                                 | RFA      | 18         | 11    | 3  |    |         |    |

注:ND,未描述

### 2.2 质量评价

以下是对 9 篇纳入文献的方法学质量评价,结果如下:5 篇文献描述了随机序列的产生;3 篇文献明确分配隐藏;由于治疗方法的限制,没有明确的患者盲法;5 篇文献明确测

量者盲法;7 篇文献有完整的结局数据。其中质量较高的有 4 篇文献<sup>[9,20-22]</sup>,除患者盲法外,其他各项偏倚风险都较小;质量较低的有 3 篇文献<sup>[14,24-25]</sup>,只有 1 项或 2 项偏倚风险较小(图 1)。

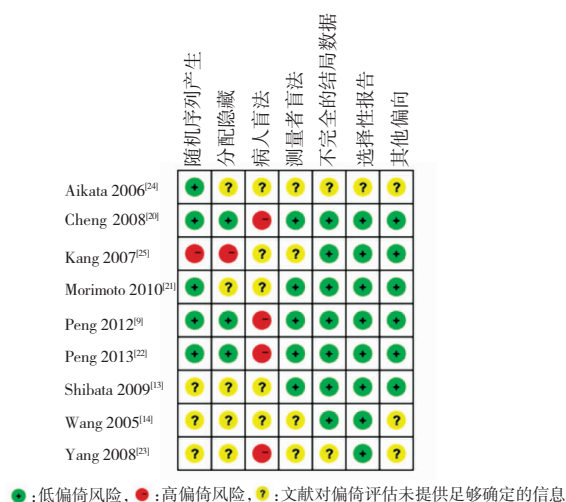
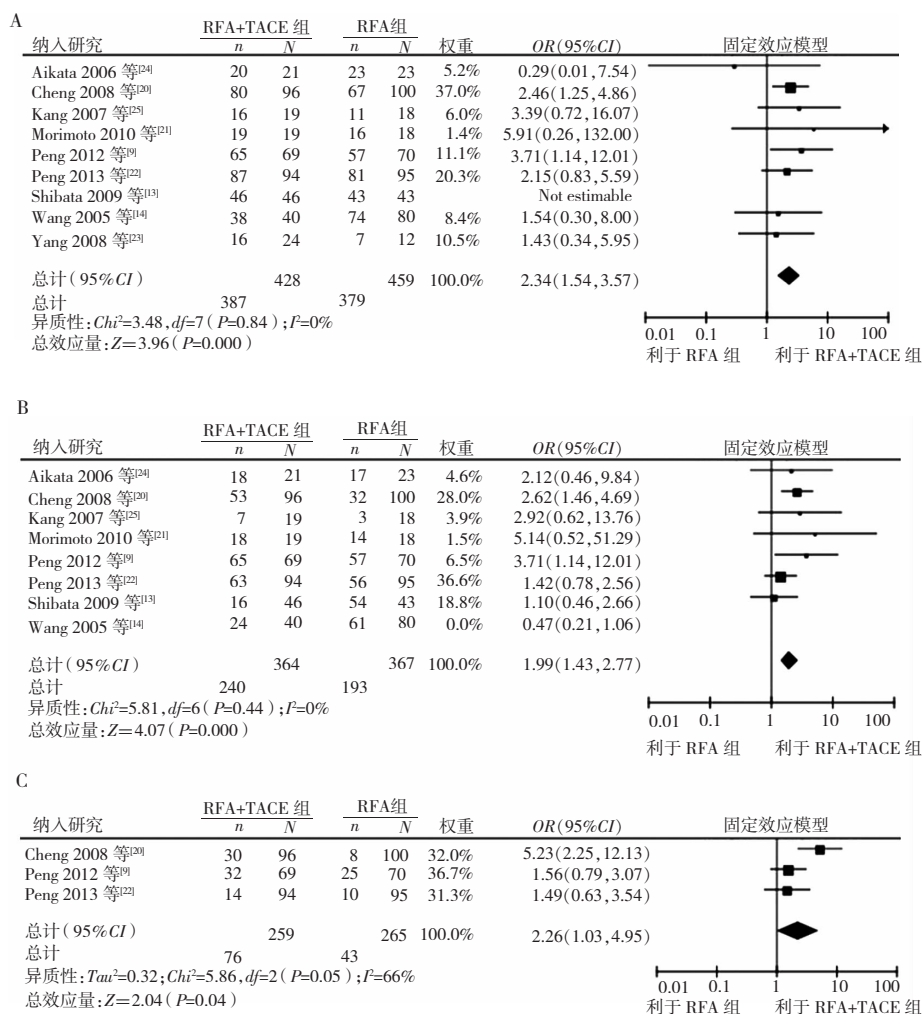


图 1 所纳入研究的各项偏倚风险判断

Fig.1 Risk of bias in the nine RCTs included

## 2.3 结果分析

**2.3.1 总生存率** 共有 9 篇文献报道了 1 年总生存率<sup>[9,13-14,20-25]</sup>。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组 1 年总生存率明显优于 RFA 组 ( $OR=2.34, 95\%CI=1.54\sim3.57, P=0.000, I^2=0\%$ ), 见图 2A。敏感性分析发现逐一剔除各研究后, 合并效应差异仍均具有统计学意义, 森林图结果方向也未发生改变, 表明合并效应有效和可信。共有 8 篇文献报道了 3 年总生存率<sup>[9,13-14,20-22,24-25]</sup>, 各研究间存在异质性 ( $P=0.03, I^2=56\%$ ), 敏感性分析发现剔除可能引起异质性的研究后<sup>[14]</sup>, 合并效应差异仍均具有统计学意义, 森林图结果方向也未发生改变, 且异质性消失 ( $P=0.44, I^2=0\%$ ), 考虑为该研究中 RFA 组病例数较联合组大且所占比例较大所致, 故采用固定效应模型合并数据。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组 3 年总生存率明显优于 RFA 组 ( $OR=1.99, 95\%CI=1.43\sim2.77, P=0.000$ ), 见图 2B。共有 3 篇文献报道了 5 年总生存率<sup>[9,20,22]</sup>。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组 5 年总生存率优于 RFA 组 ( $OR=2.26, 95\%CI=1.03\sim4.95, P=0.04, I^2=66\%$ ), 见图 2C。敏感性分析发现逐一剔除每个研究后, 合并效应差异无统计学意义, 可能与样本量较少有关, 对此合并效应的有效性和可信度持谨慎态度。



A.1 年总生存率; B.3 年总生存率; C.5 年总生存率

图 2 2 组间总生存率比较

Fig.2 Comparison of overall survival rates between two groups

**2.3.2 HCC 无复发生存率** 共有 4 篇文献报道了 1 年无复发生存率<sup>[9,13,21-22]</sup>。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组 1 年无复发生存率明显优于 RFA 组 ( $OR=1.74, 95\%CI=1.16\sim 2.63, P=0.008, I^2=0\%$ ), 见图 3A。敏感性分析发现剔除 2 个研究后<sup>[9,22]</sup>, 合并效应差异无统计学意义, 对此合并效应有效性和可信度应持谨慎态度。共有 3 篇文献报道了 3 年无复发生存率<sup>[9,13,22]</sup>。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组 3 年无复发生存率明显优于 RFA 组 ( $OR=2.47, 95\%CI=1.61\sim 3.80, P=0.000, I^2=0\%$ ), 见图 3B。敏感性分析发现逐一剔除各研究后, 合并效应差异仍均具有统计学意义, 森林图结果方向也未发生改变, 表明合并效应有效和可信。

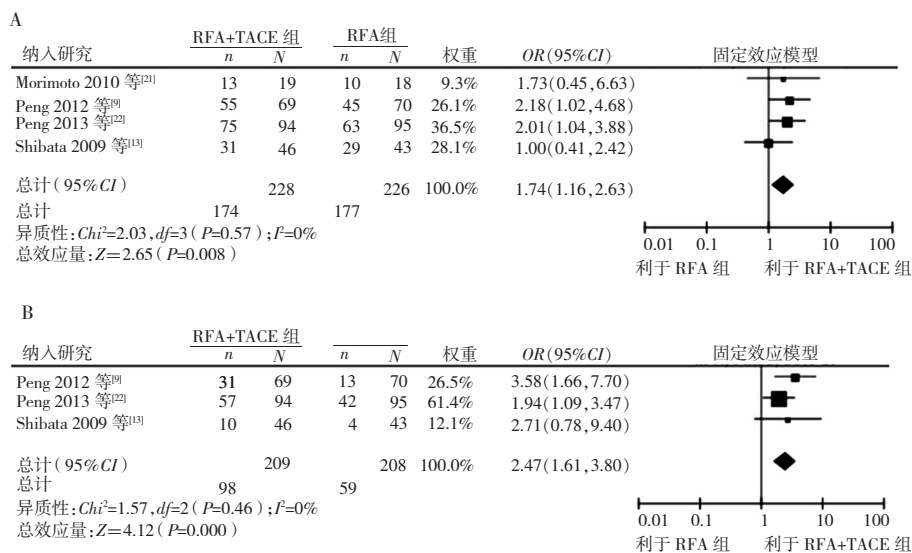
**2.3.3 主要并发症** 共有 7 篇文献报道了主要并发症<sup>[9,13-14,20-22,25]</sup>, 主要并发症包括腹腔积液、胸腔积液、胃肠道出血、肝脓肿、胆囊肿、自发性细菌性腹膜炎、肿瘤细胞种植、皮肤灼伤、胆道狭窄和小肠梗阻等。Meta 分析结果表明:2 组间主要并发症发生率差异无统计学意义 ( $OR=1.24, 95\%CI=0.79\sim 1.95, P=0.36, I^2=0\%$ ), 见图 4。敏感性分析发现逐一剔除各研究后, 合并效应差异仍无统计学意义, 森林图结果方向也未发生改变, 表明合并效应有效和可信。

**2.3.4 亚组分析** Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组与 RFA 组比较不能提高 HCC<3 cm 患者的 1 年和 3 年总生存率 ( $OR_{1年}=0.29, 95\%CI=0.01\sim 7.54, P=0.46; OR_{3年}=1.30, 95\%CI=$

$0.61\sim 2.78, P=0.49$ )。2 组间主要并发症发生率无差异 ( $OR=0.93, 95\%CI=0.06\sim 15.40, P=0.96$ )。5 年总生存率由于数据不足未比较。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组与 RFA 组比较能显著提高 HCC>3 cm 患者的 1、3、5 年总生存率 ( $OR_{1年}=2.46, 95\%CI=1.41\sim 4.28, P=0.002; OR_{3年}=2.77, 95\%CI=1.63\sim 4.69, P=0.0002; OR_{5年}=5.23, 95\%CI=2.25\sim 12.13, P=0.000$ )。2 组间主要并发症发生率无差异 ( $OR=1.10, 95\%CI=0.59\sim 2.04, P=0.77$ )。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组与 RFA 组比较能提高 HCC<5 cm 患者的 1 年和 3 年总生存率, 尚不能证明能提高 5 年总生存率 ( $OR_{1年}=2.88, 95\%CI=1.09\sim 7.63, P=0.03; OR_{3年}=1.99, 95\%CI=1.09\sim 3.61, P=0.02; OR_{5年}=1.56, 95\%CI=0.79\sim 3.07, P=0.20$ )。2 组间主要并发症发生率无差异 ( $OR=0.99, 95\%CI=0.19\sim 5.00, P=0.99$ )。Meta 分析结果表明:RFA+TACE 组与 RFA 组比较不能提高 HCC>5 cm 患者的 1 年和 3 年总生存率 ( $OR_{1年}=2.14, 95\%CI=0.76\sim 6.02, P=0.15; OR_{3年}=2.92, 95\%CI=0.62\sim 13.76, P=0.18$ )。2 组间主要并发症发生率无差异 ( $OR=0.11, 95\%CI=0.01\sim 2.37, P=0.16$ )。5 年总生存率由于数据不足未比较。由于数据不足未做亚组的无肿瘤复发生存率比较。

## 2.4 发表偏倚

本 Meta 分析的发表偏倚用漏斗图表示, 观察其对称性及向中线的集中程度评估所纳入研究的发表偏倚情况。根据



A.1 年生存率; B.3 年生存率

图 3 2 组间无肿瘤复发生存率比较

Fig.3 Comparison of recurrence-free survival rates between two groups

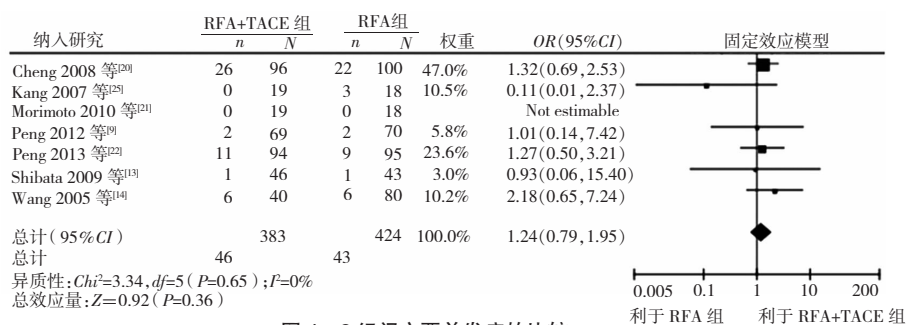


图 4 2 组间主要并发症的比较

Fig.4 Comparison of major complications between two groups

漏斗图形状表明本 Meta 分析无明显的发表偏倚,见图 5。

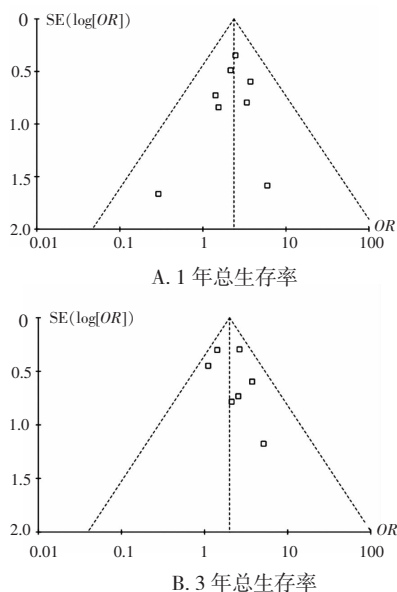


图 5 漏斗图表示发表偏倚

Fig.5 Funnel plot assessing publication bias in Meta analysis

### 3 讨论

目前,手术切除是早期 HCC 患者的最佳选择,但多数患者确诊时已处于 HCC 中晚期而失去手术机会。另外,肝移植也是 HCC 患者很好的选择,但由于供体的缺乏限制其广泛应用。HCC 的非手术治疗方式有 RFA、无水酒精注射、微波消融和 TACE 等,但是最佳治疗方案仍有争议,RFA+TACE 与单独 RFA 相比是否更有效仍未确定<sup>[8,26-27]</sup>。大量试验对 RFA+TACE 治疗 HCC 的有效性和安全性做了研究,由于每个研究纳入的病例数较少,降低了结论论证强度<sup>[9-14]</sup>,而关于它的有效性和安全性的高质量证据仍然缺乏<sup>[8,26]</sup>。本 Meta 分析纳入 9 个 RCTs<sup>[9,13-14,20-25]</sup>,研究结果显示与单独 RFA 相比,RFA+TACE 能提高 HCC 患者的 1、3、5 年总生存率和 1、3 年无肿瘤复发生存率。另外,2 组之间主要并发症发生率无明显差别,表明 RFA+TACE 有较好的安全性。亚组分析显示对于 HCC<3 cm 者,RFA+TACE 与单独 RFA 相比不能提高 1、3 年总生存率;而对于 HCC>3 cm 者,RFA+TACE 能提高 1、3、5 年总生存率;对于 HCC<5 cm 者,RFA+TACE 能提高 1、3 年总生存率;而对于 HCC>5 cm 者,RFA+TACE 不能提高 1、3 年总生存率。因此,RFA+TACE 对 HCC 患者是安全有效的,但直径在 3~5 cm 之间的 HCC 患者为 RFA+TACE 的最适群体。

本研究显示与单独 RFA 相比,RFA+TACE 对

直径在 3~5 cm 之间的 HCC 疗效较好,而对 HCC<3 cm 和>5 cm 者疗效无明显差异。其原因可能是 RFA 治疗直径<3 cm 的小 HCC 时肿瘤结节完全坏死可超过 90%<sup>[28]</sup>,而 Kobayashi 等<sup>[29]</sup>报道直径<3 cm 的小 HCC RFA 的疗效与手术切除相当,这样可能在发现肿瘤的前 3 年内联合治疗的优势被掩盖。虽然本研究中 2 个试验共 133 例病人比较了 RFA 联合 TACE 与单独 RFA 治疗小 HCC 的疗效,但样本量较少,难以得出足够可信的结论。本研究还显示对于 HCC>5 cm 者联合治疗不能提高总生存率,其原因可能是由于肿瘤体积较大往往需要多次 TACE 和 RFA,而 HCC 患者多伴有肝炎肝硬化背景,重复 TACE 治疗加重肝损害,加速肝硬化进展,直接影响其生存率。若 TACE 术后结合 RFA 则对肝功能进一步打击,可能对患者长期生存造成不利影响。而且仅 2 个试验共 73 例病人纳入此研究。限于纳入研究数量较少,需谨慎对待此结论。

RFA+TACE 治疗 HCC 的优势体现在以下几个方面:(1)TACE 能起到化疗药物杀灭肿瘤细胞和碘油栓塞阻断肿瘤血供的双重作用;(2)TACE 的化疗杀灭或损伤肿瘤细胞,提高了受损伤的肿瘤细胞对 RFA 的高温凝固杀伤的敏感性;(3)TACE 使肿瘤内和肿瘤周边的血管被栓塞,既减少了 RFA 时血流的“冷却效应”,又在一定程度上使肿瘤萎陷,更有利于发挥 RFA 的热消融作用,使射频电极有效温度升高,提高杀伤效果,扩大癌灶的凝固坏死范围<sup>[9,21,23,30]</sup>;(4)TACE 后肿瘤血管的狭窄或闭塞,少血供或血管变异的 HCC 使 TACE 超选择至肿瘤供血动脉非常困难,而 RFA 能够直接杀灭残余肿瘤或复发肿瘤<sup>[12,30-31]</sup>;(5)TACE 后序贯性使用 RFA 能减少 TACE 次数,从而减少减轻了栓塞术后并发症或药物不良反应,能够最大程度保护肝功能从而延长病人生存期<sup>[31]</sup>;(6)TACE 术前行数字减影血管造影,可观察到 CT 及超声无法评估的子灶和门脉情况,根据具体情况行化疗栓塞及 RFA 治疗。因此,联合治疗能增加肿瘤坏死范围,提高微小残余肿瘤清除率,减少复发率,提高 HCC 病人生存期。

本研究存在一些不足之处:(1)文献的纳入标准(肝功能分级、肿瘤数目、肿瘤分期等)未统一可能会影响效果观察的一致性和引起各研究间异质性,最终影响本研究的质量;(2)所纳入的文献可能存在发表偏倚,诸如会议论文及部分灰色文献无法获取;(3)选入的研究数量较少,由于治疗方法的限制,没有一项研究是按盲法进行的;(4)各研究间治疗后随访时间长短不一,特别是亚组分析中对于 HCC<3 cm 和>5 cm 者随访时间较短且样本量较少,使得

对本研究结果的可靠性尚需进一步大样本、高质量的研究予以证实;(5)敏感性分析发现“3 年总生存率”、“5 年总生存率”和“1 年无复发生存率”Meta 分析异质性较大,结果可能存在偏倚,考虑为样本量较少所致。

综上所述,本研究证明了 RFA+TACE 治疗 HCC 安全、有效,能提高 HCC 患者无复发生存期和总生存期。本研究还显示,RFA+TACE 尤其适用于结节直径介于 3~5 cm 之间的 HCC 患者。对于 HCC < 3 cm 和 > 5 cm 者的疗效尚有待于高质量、大样本的 RCT 证实。

### 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Ikai I, Kudo M, Arii S, et al. Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(11): 1043-1059.
- [3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1208-1236.
- [4] Ryder S D. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults[J]. *Gut*, 2003, 52(s3): iii1-8.
- [5] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37(2): 429-442.
- [6] Yin XY, Xie XY, Lu MD, et al. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors[J]. *Cancer*, 2009, 115(9): 1914-1923.
- [7] Peng ZW, Chen MS, Liang HH, et al. A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(3): 257-263.
- [8] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 762-773.
- [9] Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial[J]. *Radiology*, 2012, 262(2): 689-700.
- [10] 赵明, 王健鹏, 李旺, 等. TACE 联合射频消融与单独 TACE 治疗肝细胞癌的单支门静脉癌栓的安全性及疗效与预后因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(17): 1167-1172.
- [11] 徐立, 黎鹏, 陈敏山, 等. 以射频消融为主的微创方式治疗肝癌术后复发[J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(21): 1617-1620.
- [12] Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(3): e189-e193.
- [13] Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?[J]. *Radiology*, 2009, 252(3): 905-913.
- [14] 王艳滨, 陈敏华, 严昆, 等. 射频消融治疗原发性肝癌的生命质量对比评价[J]. *癌症*, 2005, 24(7): 827-833.
- [15] 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.
- [16] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011) [EB/OL]. <http://www.cochrane-handbook.org>, 2011-02-03/2013-06-05.
- [17] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [18] Tobias A. Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate[J]. *Stat Tech Bull*, 1999(8): 15-17.
- [19] Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test: asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity[J]. *BMJ*, 1998, 316(7129): 469.
- [20] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(14): 1669-1677.
- [21] Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm 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.
- [22] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 426-432.
- [23] Yang P, Liang M, Zhang Y, et al. Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC[J]. *Adv Ther*, 2008, 25(8): 787-794.
- [24] Aikata H, Shirakawa H, Takaki S, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2006(44): A487.
- [25] 康春博, 许洪斌, 王世龙, 等. TACE 联合 RFA 治疗大肝癌的研究[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13(12): 828-830.
- [26] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1118-1127.
- [27] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [28] Shibata T, Maetani Y, Isoda H, et al. Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode[J]. *Radiology*, 2006, 238(1): 346-353.
- [29] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma—direct ablative effects and a long-term outcome[J]. *Liver Int*, 2007, 27(3): 353-359.
- [30] 李征然, 康庄, 钱结胜, 等. CT 导向下射频消融联合 TACE 治疗原发性肝癌[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(11): 1749-1751.
- [31] Yang W, Chen MH, Wang MQ, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(3): 231-240.

(责任编辑:唐秋姗)