

小肝癌射频消融与手术切除疗效的 Meta 分析

游 伟,李相成*

(南京医科大学第一附属医院肝脏移植中心,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**对于可以手术的小肝癌患者射频消融和手术切除哪种治疗更适合,一直没有统一的定论,为此本文对两者进行 Meta 分析。**方法:**对 2000 年 1 月~2009 年 12 月在 PubMed、Medline 和 CNKI 上收录的关于小肝癌射频消融与手术切除疗效比较的文献数据进行系统回顾和 Meta 分析,利用固定效应模型和随机效应模型计算优势比(OR)和 95%可信区间(95%CI)。**结果:**共选取 6 篇随机对照研究(RCT)和 9 篇非随机对照研究(NRCT),这些研究总共包括了 2 284 例肝癌患者,其中 1 213 例行射频消融治疗,1 071 例行肝切除治疗。射频消融组和肝切除组在 1 年生存率、1 年复发率、3 年复发率上没有显著差异($P > 0.05$),3 年生存率手术组明显高于射频组($P < 0.05$)。**结论:**小肝癌的治疗中射频消融与肝切除相比 1 年累计生存率及复发率无明显差别,但是就远期生存情况来看,肝切除仍优于射频消融。

[关键词] 射频消融;肝切除;肝癌;Meta 分析;生存;复发

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)08-1179-06

Effect of radiofrequency ablation and surgical resection on small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis

YOU Wei, LI Xiang-cheng*

(Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** There is no clear consensus on the better therapy [radiofrequency ablation (RFA) versus hepatic resection (HR)] for small hepatocellular carcinoma (HCC) eligible for surgical treatments. This study is a meta-analysis of the available evidence. **Methods:** Systematic review and meta-analysis of trials comparing RFA with HR for small HCC published from January 2000 to December 2009 in PubMed, Medline and CNKI. Pooled odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using either the fixed effects model or random effects model. **Results:** Six randomized controlled trial, and nine nonrandomized controlled trials studies were included in this analysis. These studies included a total of 2 284 patients; 1 213 treated with RFA and 1 071 treated with HR. The difference in overall survival at 1-year was not statistically significant between the RFA and surgery groups ($P > 0.05$). While the overall survival was significantly higher in patients treated with HR than in those treated with RFA at 3 years. ($P < 0.05$). And there were no differences in 1-year and 3-year recurrences between the RFA and surgery groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** HR was superior to RFA in the treatment of patients with small HCC eligible for surgical treatments, particularly for long-term survival rate.

[Key words] radiofrequency ablation (RFA); hepatic resection (HR); hepatocellular carcinoma (HCC); meta-analysis; survival; recurrence

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(8): 1179-1184]

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界第五大肿瘤, 每年大约 500 000 人因此而丧生^[1]。影像学诊断的进步和对肝癌高危人群的关注使得小

肝癌的诊断率越来越高。小肝癌的治疗主要以肝切除 (hepatic resection, HR)、肝移植和局部消融为主。其中肝移植可以切除潜在病灶, 解决肝硬化, 达到最佳的治疗效果, 但是因为供体的稀少及昂贵的费用只能在少数人身上实施^[2]。所以在很多中心肝切除被作为小肝癌的首选治疗方案。然而对于合并肝硬化的患者, 术后肝衰竭限制了手术治疗的范围, 这就

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81170415); 江苏省“科教兴卫工程”医学重点人才基金(RC2007056)

*通讯作者, E-mail: drlix@163.com

造成了很多非手术治疗方法的发展,如冷冻消融^[3]、经皮酒精注射^[4]、醋酸注射^[5]、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)^[6]、微波凝固^[7]、经导管动脉化疗栓塞^[8]等。

在这些治疗方法中 RFA 是最近迅速发展起来极具发展前景的一门技术。它在造成深部热损伤的同时保留肝组织的正常形态。其基本原理是形成高频交流电使离子震荡产热,蒸发细胞内的水分导致不可逆转的细胞改变,包括细胞内蛋白质变性,细胞脂膜融化,个体肿瘤细胞凝固坏死。美国肝病协会 2005 年试行指南中把 RFA 作为除了经皮酒精注射以外不能切除或移植的小肝癌首选治疗方案^[9]。最近 1 篇随机对照研究的 Meta 分析表明 RFA 对非手术的小肝癌在保护肝功能,提高生存率和对疾病的局部控制方面优于经皮酒精注射^[10]。对可切除的小肝癌 RFA 和 HR 哪种治疗更适合一直没有统一的定论。一些已发表的随机对照(RCT)及非随机对照(NRCT)试验研究试图回答这个问题,以下就是对这些研究结果的一个 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 资料

以“radiofrequency ablation”、“hepatic resection”、“hepatocellular carcinoma”(英文和中文)为关键词,通过搜索引擎搜索 2000 年 1 月至 2009 年 12 月 PubMed、Medline 和 CNKI 上收录的关于小肝癌 RFA 与 HR 疗效比较的文献,通过搜索到的文献摘要进行分析筛选。纳入标准:①单个肿瘤直径<5 cm,或 3 个以内肿瘤直径总和<5 cm;②无肝外转移;③无大血管侵犯;④肝功能 Child-Pugh 分级 A 或者 B 且无肝性脑病、难治性腹水、静脉曲张破裂出血等病史;⑤第 1 次接受治疗;⑥所有患者都有射频消融或者手术切除适应证。对 2 篇文献存在重叠的,选取其中数据更全面的那篇。所有选取的研究随访时间至少 1 年。

1.2 方法

所有数据由 2 个人独立从所选的文献中提取出,包括第一作者、发表时间、研究方法、患者数目、生存及复发情况。本文所纳入研究的文献基本资料见表 1。

表 1 纳入研究的文献概况

Table 1 Literatures included in the research

作者	发表时间(年份)	研究方法	RFA(例)	HR(例)	发表杂志
Vivarelli M et al ^[11]	2004	RCT	79	79	Ann Surg
陈敏山等 ^[12]	2005	RCT	47	65	中华医学杂志
Hong SN et al ^[13]	2005	RCT	55	93	J Clin Gastroenterol
Cho CM et al ^[14]	2005	NRCT	99	61	Korean J Hepatol
Montorsi M et al ^[15]	2005	RCT	58	40	J Gastrointest Surg
吕明德等 ^[16]	2006	RCT	51	54	中华医学杂志
周铁等 ^[17]	2007	RCT	47	40	肝胆外科杂志
Lupo L et al ^[18]	2007	NRCT	60	42	HPB (Oxford)
张隆群等 ^[19]	2007	NRCT	15	29	第三军医大学学报
高文等 ^[20]	2007	NRCT	53	34	中国医学影像学
Guglielmi A et al ^[21]	2008	NRCT	109	91	J Gastrointest Surg
Hiraoka A et al ^[22]	2008	NRCT	105	59	Hepatogastroenterology
彭振维等 ^[23]	2008	NRCT	251	183	中国实用外科杂志
Santambrogio R et al ^[24]	2009	NRCT	74	78	Ann Surg Oncol
Ueno GJ et al ^[25]	2009	NRCT	110	123	J Hepatobiliary Pancreat Surg

1.3 统计学方法

用异质性检验检验各个独立研究结果是否具有可合并性。若各独立研究是同质的,则选择固定效应模型(fixed effect model)合并分析;若存在异质性,根据具体情况采用随机效应模型(random effect model)来合并分析,各试验数据的统计学差异用 χ^2 检验来确定,当 $P < 0.10$ 时认为可能存在统计学差

异。无统计学差异时,固定效应模型利用 Mantel-Haenszel 法进行 Meta 分析,而有统计学差异时随机效应模型利用 DerSimonian and Laird 法进行分析。对两种治疗的效果利用比值比(odds ratio, OR)和 95%可信区间(95%CI)来评估。综合的结果利用各研究的优势比的平均数和 95%CI 以及标准误来表示。当 $P < 0.05$ 时认为存在统计学差异。同时利用

Egger's 和 Begg's 检验来绘制漏斗图,并通过漏斗图来评估各文献的发表偏倚。所有的数据都利用 Review Manager version 4.2 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 文献总体情况

根据上述纳入和排除标准,一共选取到 15 篇文献,其中 6 篇为随机对照研究,9 篇为非随机对照研

究。这些研究总共包括了 2 284 例肝癌患者,其中 1 213 例行射频消融治疗,1 071 例行肝切除治疗。

2.2 1 年生存率的比较

χ^2 检验 $P = 0.99$,各研究数据间无统计学差异,所以应用固定效应模型。两组总的 1 年生存率分别为 RFA 组 88.7%、HR 组 89.7%,OR:0.97,95% CI: 0.71~1.33, $P = 0.86$,无统计学差异,说明两组的 1 年生存率无明显差异(图 1)。

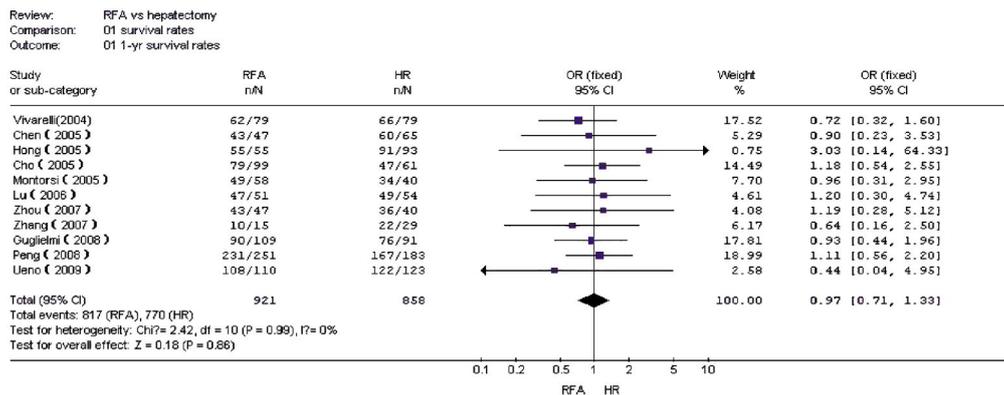


图 1 两组 1 年生存率的 Meta 分析结果

Figure 1 Meta-analysis results of the 1-year survival

2.3 3 年生存率的比较

χ^2 检验 $P = 0.03$,各研究数据间有统计学差异,所以应用随机效应模型。两组总的 3 年生存率分别

为 RFA 组 66.1%、HR 组 73.4%,OR:0.71,95% CI: 0.58~0.85, $P = 0.000 4$,有统计学差异,说明 HR 组 3 年生存率明显高于 RFA 组(图 2)。

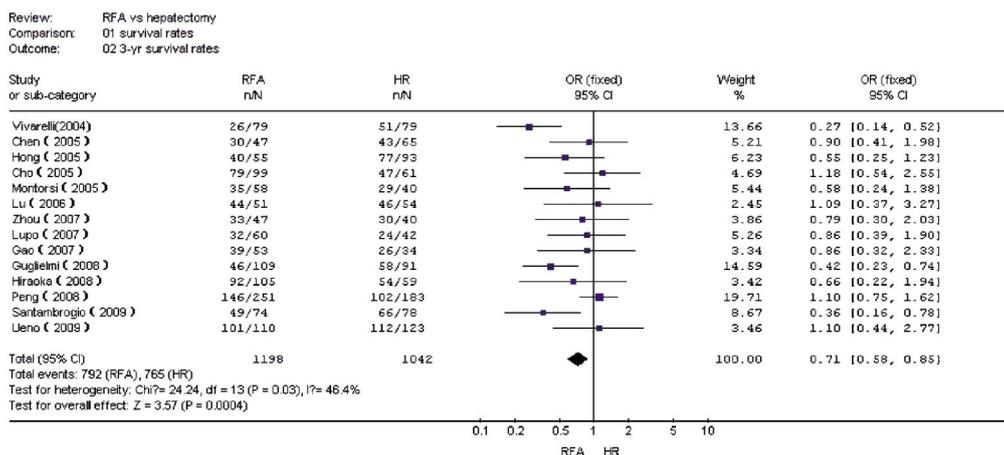


图 2 两组 3 年生存率的 Meta 分析结果

Figure 2 Meta-analysis results of the 3-year survival

2.4 1 年复发率的比较

χ^2 检验 $P = 0.12$,各研究数据间无统计学差异,所以应用固定效应模型。两组总的 1 年复发率分别为 RFA 组 19.6%、HR 组 20.3%,OR:0.95,95% CI: 0.69~1.30, $P = 0.73$,说明两组的 1 年复发率无明显差异(图 3)。

2.5 3 年复发率的比较

χ^2 检验 $P < 0.000 1$,各研究数据间有统计学差异,所以应用随机效应模型。两组总的 3 年复发率分别为 RFA 组 54.9%、HR 组 52.7%,OR:1.02,95% CI:0.81~1.28, $P = 0.86$,说明两组的 3 年复发率无明显差异(图 4)。

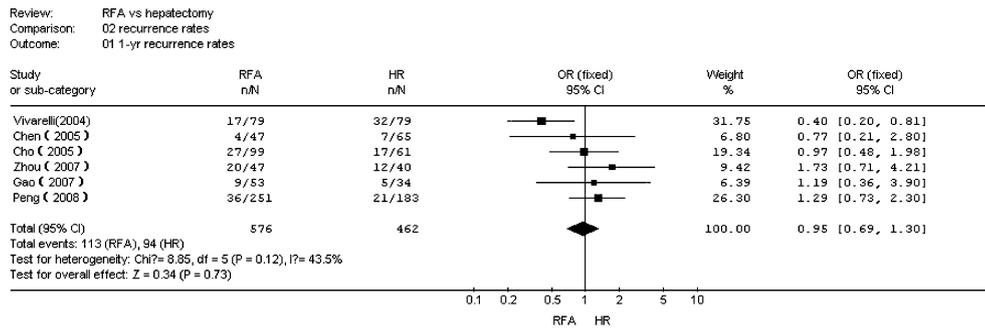


图 3 两组 1 年复发率的 Meta 分析结果

Figure 3 Meta-analysis results of the 1-year recurrence rate

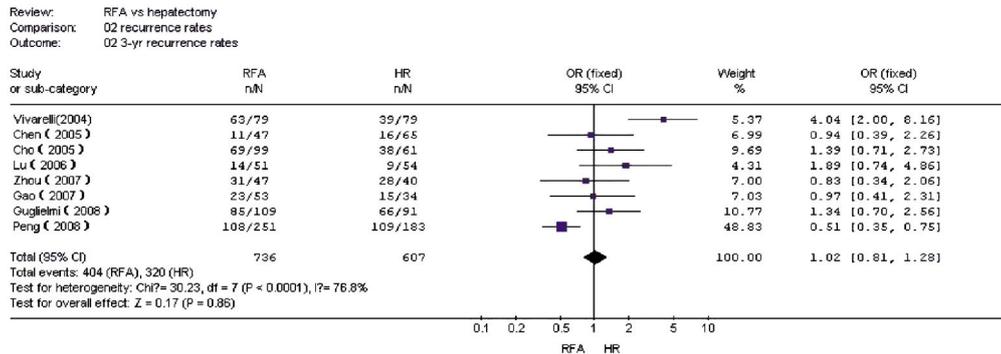


图 4 两组 3 年复发率的 Meta 分析结果

Figure 4 Meta-analysis results of the 3-year recurrence rate

2.6 文献偏倚的分析

以上各分析结果的漏斗图见图 5~8, 小肝癌经 RFA 和 HR 治疗后 1、3 年生存率及 1、3 年复发率分析的漏斗图基本是对称的, 提示没有文献偏倚。

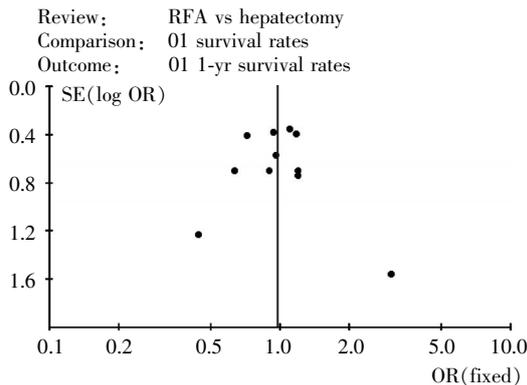


图 5 1 年生存率 Meta 分析中 11 篇文献的漏斗图

Figure 5 Funnel plot analysis of the literatures used for the Meta-analysis of 1-year survival

3 讨论

HCC 是最常见的肝脏肿瘤, HR 是目前最常用最有效的治疗方法。但有时患者的身体状况、肿瘤位置、肿瘤大小、肝功能情况等限制了手术的开展, RFA 作为一种较新的治疗方法, 以其较短的住院时

Review: RFA vs hepatectomy
Comparison: 01 survival rates
Outcome: 02 3-yr survival rates

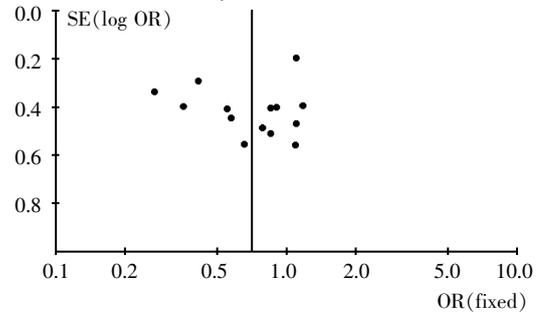


图 6 3 年生存率 Meta 分析中 14 篇文献的漏斗图

Figure 6 Funnel plot analysis of the literatures used for the Meta-analysis of 3-year survival

间及较高的生存率而被广泛的应用。

RFA 有提高远期生存率的潜力而成为全世界肝癌患者的福音^[26]。研究表明 90% 以上的肿瘤可以被 RFA 完全破坏, 对于短期内肿瘤的原位复发也有很好的抑制作用^[27]。对肝功能较好的肝癌患者, RFA 治疗的远期生存率也是令人满意的^[28]。和 HR 相比, RFA 除了不会造成明显的肝功能损害, 更能带来更多的并发症和更少的医疗费用。本分析的结果表明小肝癌的治疗中射频消融与 HR 相比复发率及短期生存率无明显差别, 但是就远期生存情况来看, HR

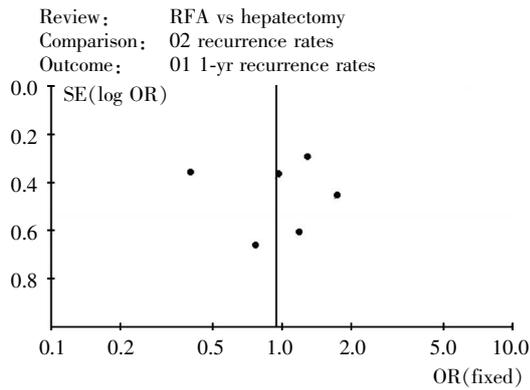


图 7 1 年复发率 Meta 分析中 6 篇文献的漏斗图

Figure 7 Funnel plot analysis of the literatures used for the Meta-analysis of 1-year recurrence rate

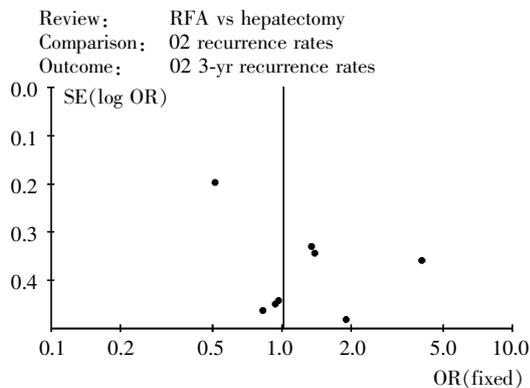


图 8 3 年复发率 Meta 分析中 8 篇文献的漏斗图

Figure 8 Funnel plot analysis of the literatures used for the Meta-analysis of 3-year recurrence rate

仍优于 RFA。

本文还有一定的局限性,由于研究对象的特殊性,所选取的文献中非随机对照研究占较大的比例。而且由于研究数据的约束,本文无法对治疗后患者的生活质量评分进行分析,也无法对其他可能存在的混杂因素进行分层分析。只有通过更多、更大样本及更长随访时间的随机对照研究才能得出更可信的结果。

总的来说,随着 RFA 的发展,在条件和技术允许的情况下 RFA 通过经皮、经腹腔镜和开腹来实施,在一定程度上替代 HR。特别对于不想或者不能手术的患者 RFA 无疑是最佳的选择。

[参考文献]

[1] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399): 1907-1917
[2] Befeler AS, Hayashi PH, Di Bisceglie AM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(6): 1752-1764

[3] Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer [J]. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14(2): 171-174
[4] Danila M, Sporea I, Sirlin R, et al. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of hepatocarcinoma--results obtained from a series of 88 cases [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(3): 317-322
[5] Huo TI, Huang YH, Huang HC, et al. Fever and infectious complications after percutaneous acetic acid injection therapy for hepatocellular carcinoma: incidence and risk factor analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(7): 639-642
[6] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1): 20-25
[7] Kawamoto C, Ido K, Isoda N, et al. Long-term outcomes for patients with solitary hepatocellular carcinoma treated by laparoscopic microwave coagulation [J]. *Cancer*, 2005, 103(5): 985-993
[8] Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 181-184
[9] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1208-1236
[10] Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, et al. Meta analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 31
[11] Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(1): 102-107
[12] 陈敏山, 李锦清, 梁惠宏, 等. 经皮射频消融与手术切除治疗小肝癌的疗效比较 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(2): 80-83
[13] Hong SN, Lee SY, Choi MS, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(3): 247-252
[14] Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. The comparative results of radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Korean J Hepatol*, 2005, 11(1): 59-71
[15] Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Survival and recurrences after hepatic resection or radiofrequency for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a multivariate analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(1): 62-68
[16] 吕明德, 匡 铭, 梁力建, 等. 手术切除和经皮热消融治

疗早期肝癌的随机对照临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2006,86(12):801-805

[17] 周 铁,仇毓东,孔文韬,等. 小肝癌射频消融与手术切除的疗效分析[J]. 2007,15 (6):424-427

[18] Lupo L,Panzer P,Giannelli G,et al. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm:radiofrequency ablation or resection?[J]. HPB (Oxford),2007,9 (6):429-434

[19] 张隆群,王济明. 射频消融与手术切除治疗肝癌并发症及生存率的临床对照研究 [J]. 第三军医大学学报, 2007,29(5):457-459

[20] 高 文,陈敏华,严 昆,等. 射频消融治疗非手术适应证小肝癌疗效分析[J]. 中国医学影像技术,2007,23(2): 254-257

[21] Guglielmi A,Ruzzenente A,Valdegamberi A,et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis [J]. J Gastrointest Surg,2008,12(1):192-198

[22] Hiraoka A,Horiike N,Yamashita Y,et al. Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm,along with report of complications [J]. Hepatogastroenterology,2008,55(88):2171-2174

[23] 彭振维,徐 立,陈敏山,等. 原位射频消融与手术治疗小肝癌对比研究 [J]. 中国实用外科杂志,2008,28 (8): 633-636

[24] Santambrogio R,Opocher E,Zuin M,et al. Surgical resection versus laparoscopic radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and child-pugh class a liver cirrhosis[J]. Ann Surg Oncol,2009,16(12):3289-3298

[25] Ueno S,Sakoda M,Kubo F,et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas within the Milan criteria[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg,2009,16(3):359-366

[26] Netto GJ,Altrabulsi B,Katabi N,et al. Radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation:a histologic and ‘TUNEL’ study [J]. Liver Int,2006,26(6):746-751

[27] Kuvshinoff BW,Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors:influence of technique and tumor size [J]. Surgery,2002,132(4):605-611

[28] 杨立涛,郭剑民,程向东,等. 射频消融治疗原发性肝癌疗效分析[J]. 中国肿瘤,2004,13(6):392-394

[收稿日期] 2012-02-24

