

中国人群肝癌切除术后肝动脉化疗栓塞治疗效果的 Meta 分析

雷君^a, 樊玉祥^a, 何文婷^a, 曾凡业^a, 孙奇^b, 张洪亮^a

(新疆医科大学附属中医医院 a. 肿瘤科; b. 医学研究设计与数据处理中心, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的 系统评价中国人群原发性肝癌(HCC)切除术后辅助肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝癌的效果。方法 计算机检索 PubMed, Cochrane 图书馆、Web of Knowledge、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和重庆维普数据库中自建库至 2014 年 9 月 1 日公开发表的关于中国人群肝癌术后 TACE 治疗的随机对照试验。应用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析, 根据异质性检验结果选择固定效应模型或随机效应模型进行数据合并, 计算合并风险比及其 95% 可信区间并对分析结果进行敏感性分析, 采用绘制漏斗图法评估发表偏倚。结果共纳入 14 项研究共计 1 029 例患者, 其中行手术+TACE 患者 467 例, 单纯手术治疗患者 462 例。通过 Jadad 量表进行评价。经 Meta 分析, HCC 术后行 TACE 治疗较单纯手术治疗能有效降低患者术后 1 年、2 年和 3 年复发率, 风险比及其 95% 可信区间分别为 0.48(0.37~0.63)、0.62(0.50~0.77)和 0.62(0.45~0.84); HCC 术后行 TACE 治疗较单纯手术治疗能有效提高患者术后 1 年、2 年和 3 年总生存率, 风险比及其 95% 可信区间分别为 1.37(1.23~1.54)、1.66(1.36~2.04)和 2.05(1.51~2.77), 两组的术后无病生存率差异无统计学意义。发热、恶心、呕吐及肝功能异常是术后 TACE 最常见的不良反应。结论 在中国人群中, 与单纯 HCC 切除术相比, 术后辅助 TACE 治疗能有效降低患者术后复发率、提高总生存率, 但尚不能认为其对术后无病生存率有所影响, 尚需更多设计严格、随访时间足够长的大样本随机对照试验来验证。

[关键词] 肝细胞癌; 化疗栓塞; 系统评价

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2015.03.013

Meta Analysis of the Combination of TACE and Resection for Treatment of HCC in Chinese

LEI Jun^a, FAN Yu-xiang^a, HE Wen-ting^a, ZENG Fang-ye^a, SUN Qi^b, ZHANG Hong-liang^a
(a. Department of Oncology; b. Medical Statistics and Data Processing Center, The Affiliated Traditional Chinese Medical Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: Objective To evaluate the transarterial chemoembolization (TACE) in preventing recurrence and improving Chinese patient's survival after curative resection for hepatocellular carcinoma (HCC) by using a meta-analysis. **Methods** Relevant randomized controlled trials (RCTs) related to TACE treatment after HCC resection were searched using PubMed, Cochrane Library, ISI Web of Knowledge, CBM, CNKI and VIP from inception to September 2014. RevMan5.0 was applied for the meta-analysis. After heterogeneity analysis, pooled risk ratio (RR) with 95% confidence interval (95%CI) using both fixed and random effect models were estimated. Sensitivity analyses were used for evaluating the robustness of the result. Publication bias was assessed by map funnel method. **Results** A total of 14 RCTs involving 1 029 patients were included, 467 cases of patients with hepatectomy plus TACE, 462 patients with hepatectomy alone. All were evaluated by the Jadad scale, 4 items of high quality research, 10 low quality research.

[基金项目] 新疆医科大学科研创新基金资助项目(XJC201195)

[作者简介] 雷君(1972-),女,乌鲁木齐人,副主任医师,硕士研究生,主要从事肿瘤免疫治疗研究。

[通讯作者] 张洪亮, Tel:0991-5850416, E-mail:zh18625@sina.com

Compared with hepatectomy only, the RR (95%CI) of the recurrence at 1, 2 and 3 years after the resection in case group were 0.48 (95%CI 0.37~0.63), 0.62 (0.50~0.77) and 0.50 (0.45~0.84), which all had statistic significance reflecting that postoperative adjuvant TACE could reduce recurrence rate. Postoperative adjuvant TACE seems to improve the overall survival (OS) rate for 1 year, 2 years and 3 years than hepatectomy only, RR and 95%CI: 1.37 (1.23~1.54), 1.66 (1.36~2.04) and 1.36 (1.51~2.77), But the differences of disease-free survival (DFS) rate between the two groups were not significance. Side effects and severe adverse events related with TACE were mainly liver function impairment, fever and gastrointestinal symptoms. **Conclusions** Based on the results of this meta analysis, postoperative adjuvant TACE could reduce the recurrence rate and improve the OS of HCC, but may not DFS of patients. However, more RCTs with high quality are still needed to assess and verify the efficacy and safety further.

Key words: hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; systematic review

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是发生自肝细胞或肝内胆管细胞的癌,是常见的消化道恶性肿瘤^[1]。根据世界卫生组织 2014 年全球癌症报告,2012 年全球因 HCC 死亡的病例高达 74.5 万,病死率居所有恶性肿瘤的第二位,其中我国 HCC 新发病例约占全球新发病例的 50%,死亡人数约占 51%^[2]。目前常用的 HCC 治疗手段仍以手术切除为主,但术后复发是影响其远期疗效的主要原因,约有 50%~90% 的患者死于术后肿瘤复发,其 5 年复发率达 75%~100%,生存率为 33%~50%^[3]。肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)是利用碘油和化疗药物的乳化剂将肿瘤的供血动脉栓塞,使得化疗药物缓慢作用于局部病灶,可达到抑制细胞增殖与肿瘤血管生成的目的^[4]。如今 HCC 切除术后早期应用 TACE 已被越来越多的临床医师作为预防肝癌术后复发的措施之一,但目前关于 HCC 切除术后 TACE 预防复发的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)报道结果并不相同。本研究旨在应用 Meta 分析的方法,针对研究对象为中国人群系统评价单纯手术治疗对比手术后辅助 TACE 治疗 HCC 的疗效和安全性,以期为临床实践和研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用主题词与关键词相结合的方法,以“liver neoplasms”、“liver cancer”、“hepatocellular carcinoma”、“resectable”、“operative”、“resection”、“hepatectomy”、“postoperative”、“chemotherapy”、“embolization”、“chemoembolization”、“Chinese”为检索词联合检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Web of Knowledge 外文数据库;以“肝癌”、“肝肿瘤”、“肝

切除”、“手术”、“切除”、“化疗”、“栓塞”、“化疗栓塞”、“中国”为检索词联合检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和重庆维普数据库。检索过程辅以参考文献追溯法收集自建库至 2014 年 9 月 1 日期间公开发表的关于中国人群 HCC 术后经 TACE 治疗的 RCT。

1.2 纳入标准

①研究设计为 RCT。②研究对象经病理学检查证实为 HCC。③试验组手术+TACE 治疗,对照组单纯手术治疗。④原始资料完整,提供复发率及生存率等指标。⑤对原始数据有重复的文献,仅纳入最近文献。⑥纳入文献语种限制为中文或英文。

1.3 排除标准

①摘要、病例报道、评论和综述类文章。②重复报告、质量差、信息太少及无法利用的文献。③查找到原文或与原文作者联系未取得进一步补充数据的文献。④排除转移性肝癌或已有肝外转移者,或同时合并颈静脉化疗、肝门静脉化疗、口服化疗药物/免疫治疗及未使用碘栓塞剂治疗者。⑤手术方式明确为姑息性切除、术前使用 TACE 或术后复发才开始做 TACE 者。

1.4 质量评价

采用两人独立评阅、交叉核对结果的方式。参考 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0 提供的方法^[5],采用改良 Jadad 评分量表评价纳入研究的质量/Cochrane 风险偏倚量表,包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出。

1.5 统计方法

应用 RevMan5.0 统计软件进行统计分析。①首先对所有符合纳入标准的研究进行数据转换,建立数据库。②进行异质性检验,计算 Q 值和 I^2 统计量。若 Q 值统计量相应的 $P \geq 0.05$,则表示研究结果间无统计学异质性;若 $P < 0.05$ 则表示研

究结果间有统计学异质性。统计量 I^2 反应异质性部分在效应量总的变异中所占的比重, $I^2=0$ 时表示没有观察到异质性, I^2 统计量越大异质性越大, 若 $I^2 \geq 50\%$ 则表示研究结果间存在明显的统计学异质性^[6]。综合考虑 Q 检验结果与 I^2 统计量, 判断研究结果的异质性, 若研究结果间无统计学异质性则采用 Peto Mantel-Haenszel (M-H 法) 固定效应模型进行数据合并, 反之则采用 Dersimonian-Laird (D-L 法) 随机效应模型进行数据合并。③计算合并的相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI), 绘制森林图。④更换效应模型, 对纳入的文献进行敏感性分析。⑤绘制漏斗图分析纳入文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 一般特征

文献筛选流程见图 1, 按照检索策略共检索到相关文章 14 篇^[7-20]。根据纳入和排除标准, 通过阅

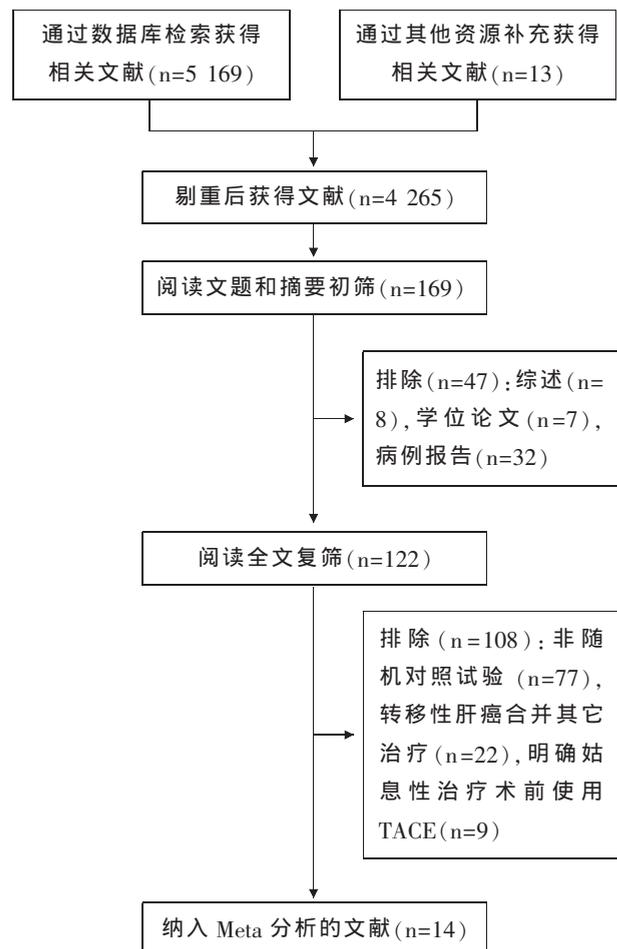


图 1 文献检索流程图

读摘要后有 169 篇文献经过初筛, 进一步阅读全文后, 纳入 122 篇文献, 排除数据无法利用的文献后, 最终纳入文献 14 篇, 共计 HCC 患者 1 029 例, 其中行手术+TACE 患者 467 例, 单纯手术治疗患者 462 例。纳入文献的基本情况详见表 1。

2.2 纳入文献质量评价

通过改良的 Jadad 量表对所纳入研究进行质量评价。所有研究均为随机对照试验, 各组间病例特征和采取措施具有可比性, 经评价, 1~3 分低质量研究有 10 项, 4~7 分高质量研究 4 项 (见表 2)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异质性检验

对纳入研究的结果进行异质性检验, 综合考虑 Q 值和 I^2 统计量, 研究报道术后 2 年和 3 年复发率的文献来源同质 ($P>0.05$ 且 $I^2<50\%$), 故采用固定效应模型进行 RR 值合并; 其余指标各研究间均存在明显异质性 ($P<0.05$ 且 $I^2>50\%$), 采用随机效应模型进行 RR 值的合并, 异质性检验结果见表 3。

2.3.2 复发率

共有 10 项研究报道了患者术后 1 年复发率, 根据异质性检验结果, 采用固定效应模型对术后 1 年复发率结果进行合并, 术后辅助 TACE 治疗较单纯手术治疗组 RR 为 0.48 (95%CI 0.37~0.63, $P<0.000 01$), 差异有统计学意义, 提示术后辅助 TACE 治疗患者 1 年复发的危险性为单纯手术组的 0.48 倍 (见图 2)。另有 8 项和 3 项研究报道术后 2 年及 3 年复发率, 经异质性检验各研究间同质, 采用固定效应模型进行数据合并, 术后辅助 TACE 治疗患者术后 2 年和 3 年复发的危险性为单纯手术组的 0.62 倍, 术后 2 年复发的 RR 为 0.62 (95%CI 0.51~0.77), 术后 3 年复发的 RR 为 0.62 (95%CI 0.45~0.84), 差异均有统计学意义, 提示术后行 TACE 治疗可降低 HCC 术后 2 年和 3 年复发率。

2.3.3 总生存率

分别有 8 项、6 项及 5 项研究报道了患者术后 1 年、2 年及 3 年总生存率, 经异质性检验均采用固定效应模型进行数据合并。其中 HCC 术后辅助 TACE 治疗患者 1 年、2 年、3 年总生存率分别为单纯手术治疗患者的 1.37、1.66、2.05 倍, 经统计学检验差异有统计学意义, 术后行 TACE 治疗可提高患者的总生存率 (见图 3)。

表 1 纳入文献基本特征

作者	时间	N	肿瘤大小 (cm)	Child分级 (A/B/C)	术后 TACE时间	TACE 用药及剂量	TACE 间隔 时间	TACE 总次数	不良 反应	评价指标
Li等 ^[7]	1995	47	-	-	3周	4~5 mL 碘油, 阿霉素 40 g/m ² , 丝裂霉素 C 6 mg/m ²	4~6 周	-	-	复发率、 生存率
		47	-	-						
林建华 等 ^[8]	1998	18	10.3(5~25)	-	3~4 周	超乳化碘油 3~5 mL, 卡 铂 100 mg, 表阿霉素 10 mL, 丝裂霉素 10 mL	3个月(第 1 年), 6 个月(第 3 年), 1 年(第 3 年以后)	-	-	复发率、 生存率
		11	9.9(5~20)							
Lai等 ^[9]	1998	30	<5 cm 7 例 ≥5 cm 23 例	-	-	乳化碘油, 顺铂 20 mL	2个月	3	-	无病生存 率
		36	<5 cm 12 例 ≥5 cm 24 例	-						
Zhou 等 ^[10]	2002	27	-	-	6~8 周	5-氟尿嘧啶 1.0 g, 丝裂 霉素 20 mg, 卡铂 200 mg, 碘油 5~10 mL	6~8 周	6~8	-	复发率
		30	-	-						
张国生 等 ^[11]	2004	25	-	-	-	阿霉素 30 mg, 丝裂霉素 8 mg, 5-氟尿嘧啶 500 mg 和超液化油 5~10 mL	-	-	-	复发率、 生存率
		25	-	-						
Li等 ^[12]	2006	39	<5 cm 19 例 ≥5 cm 20 例	23/16/0	-	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	2~4 周	3	发热、腹部不 适, 肝功能失 代偿, 腹水	无病生存 率
		45	<5 cm 21 例 ≥5 cm 24 例	22/23/0						
刘方 等 ^[13]	2007	30	<5 cm 4 例 ≥5 cm 26 例	22/8/0	2~4 周	超液化碘化油 3~5 mL, 卡铂 400~500 g, 表阿 霉素 50~80 g, 羟基喜 树碱 20~30 g, 氟尿嘧 啶 1 g	3~5 个月	全部病例 126 次	恶心、呕吐、发 热、上腹疼痛	复发率
		30	<5 cm 3 例 ≥5 cm 27 例	-						
张坤 等 ^[14]	2007	22	<5 cm 18 例 ≥5 cm 4 例	19/3/0	1.5 个月	表阿霉素 30 mg+卡铂 150 mg+羟基喜树碱 15 mg+米托恩醌 10 mg 和 超液化碘油 5~10 mL	-	-	-	复发率、 生存率
		20	<5 cm 11 例 ≥5 cm 9 例	18/2/0						
Peng 等 ^[15]	2009	51	9.04±3.02	-	3~4 周	5-氟尿嘧啶 500 mg/m ² , 阿霉素 30 mg/m ² , 碘油 10~20 mL	1~2 个月	2~5	发热、呕吐、腹 水	生存率
		53	8.39±2.29	-						
Zhong 等 ^[16]	2009	57	9.5±3.8	56/1/0	4~6 周	碘化油 4~5 mL, 卡铂 200 mg/m ² , 表阿霉素 40 mg/m ²	-	-	恶心、呕吐、短 暂性肝损伤	生存率
		58	9.7±3.6	58/0/0						
余正平 等 ^[17]	2009	50	6.3±3.7	23/21/6	-	超液化碘油 3~5 mL, 表 阿霉素 30 mg, 丝裂霉 素 20 mg	-	-	部分患者术后 或 TACE 治疗 后出现肝功能 异常改变	复发率、 生存率
		47	5.9±3.2	25/17/5						
韩绍磊 等 ^[18]	2010	32 32	<5 cm 32 例 ≥5 cm 30 例	52/10/0	1.5 个月	超液化碘化油、顺铂、 表阿霉素、丝裂霉素、 5-氟尿嘧啶	1~2 个月	1~3	-	复发率、 生存率
马超 等 ^[19]	2011	30	-	-	-	氟尿嘧啶、碘油等	1个月	≤5	-	复发率、 生存率
		20	-	-						
徐峰 等 ^[20]	2012	59	≤3 cm 25 例 >3 cm 34 例	-	-	碘油 5 mL, 表阿霉素 10 mg, 5-氟尿嘧啶 500 mg, 羟基喜树碱 10 mg	-	-	42 例患者出 现轻度腹痛, 23 例患者有 短暂的发热	复发率
		58	<5 cm 20 例 ≥5 cm 38 例	-						

表 2 纳入文献 Jadad 评分

纳入研究	随机序列的产生(分值)	随机化隐藏(分值)	盲法(分值)	退出或失访(分值)	Jadad评分
Li等 ^[7]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	2
林建华等 ^[8]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	2
Lai等 ^[9]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	密封不透光的信封隐藏分配方案(2)	未描述(0)	无退出或失访(1)	4
Zhou等 ^[10]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	2
张国生等 ^[11]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	2
Li等 ^[12]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	试验陈述为单盲法,但未描述方法(1)	有失访,描述了失访数目和理由(1)	3
刘方等 ^[13]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	未描述(0)	1
张坤等 ^[14]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	未描述(0)	1
Peng等 ^[15]	计算机产生的随机数字(2)	密封不透光的信封隐藏分配方案(2)	未描述(0)	无退出或失访(1)	5
Zhong等 ^[16]	计算机产生的随机数字(2)	密封不透光的信封隐藏分配方案(2)	未描述(0)	有失访,描述了失访数目和理由(1)	5
余正平等 ^[17]	计算机产生的随机数字(2)	未描述(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	3
韩绍磊等 ^[18]	采用交替分配的方法(0)	交替分配(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	1
马超等 ^[19]	随机试验但未描述随机分配的方法(1)	未描述(0)	未描述(0)	无退出或失访(1)	2
徐峰等 ^[20]	计算机产生的随机数字(2)	计算机控制的随机化隐藏方案(2)	未描述(0)	无退出或失访(1)	5

表 3 异质性检验结果

研究指标	研究数目	效应模型	异质性检验		
			Q	I^2	P
术后 1 年复发率	10	固定效应模型	9.43	5	<0.001
术后 2 年复发率	8	固定效应模型	11.00	36	<0.001
术后 3 年复发率	3	固定效应模型	2.72	27	0.002
术后 1 年总生存率	8	固定效应模型	1.74	0	<0.001
术后 2 年总生存率	6	固定效应模型	2.89	0	<0.001
术后 3 年总生存率	5	固定效应模型	1.44	0	<0.001
术后 1 年无病生存率	3	随机效应模型	6.52	69	0.55
术后 3 年无病生存率	3	随机效应模型	8.13	75	0.72

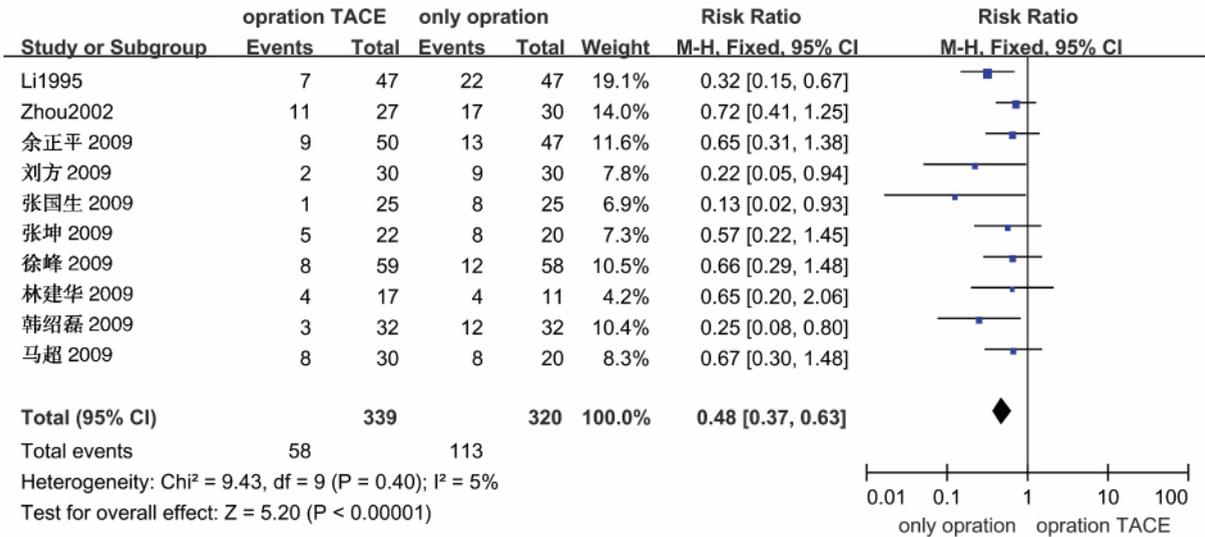


图 2 原发性肝癌切除术后辅助 TACE 治疗与单纯手术治疗患者术后 1 年复发率的森林图

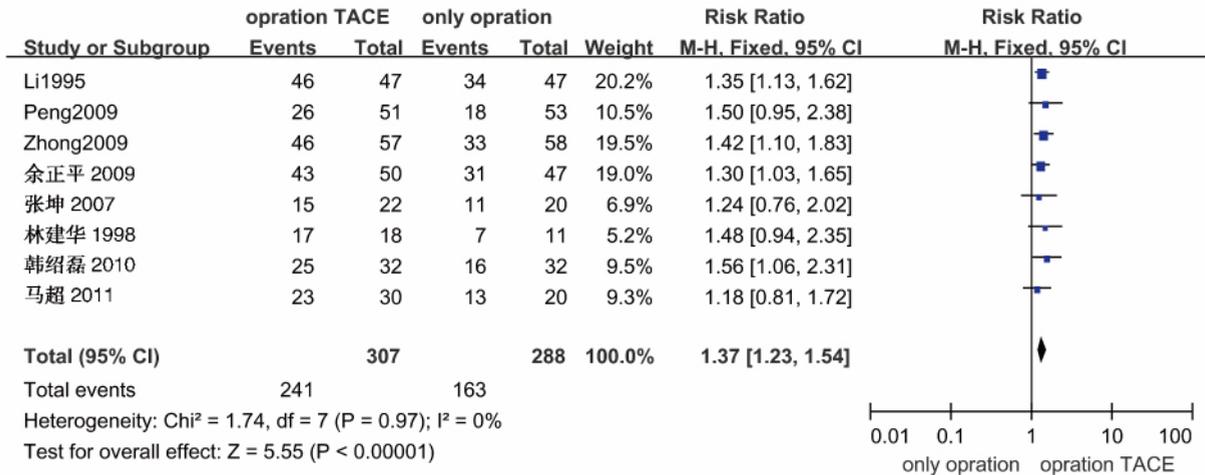


图 3 原发性肝癌切除术后辅助 TACE 治疗与单纯手术治疗患者术后 1 年总生存率的森林图

2.3.4 无病生存率

各有 3 项研究报道了患者术后 1 年和 3 年无病生存率, 使用随机效应模型对数据进行合并, 经统计术后辅助 TACE 治疗与单纯手术治疗患者 1 年

及 3 年无病生存率的差异均无统计学意义 ($\text{RR}_{1\text{年}} = 1.06$ (95%CI 0.87~1.28, $P_{1\text{年}} = 0.58$; $\text{RR}_{3\text{年}} = 1.06$ (95%CI 0.72~1.26, $P_{3\text{年}} = 0.72$), 提示术后辅助 TACE 治疗未能改善患者 1 年及 3 年无病生存率(见图 4)。

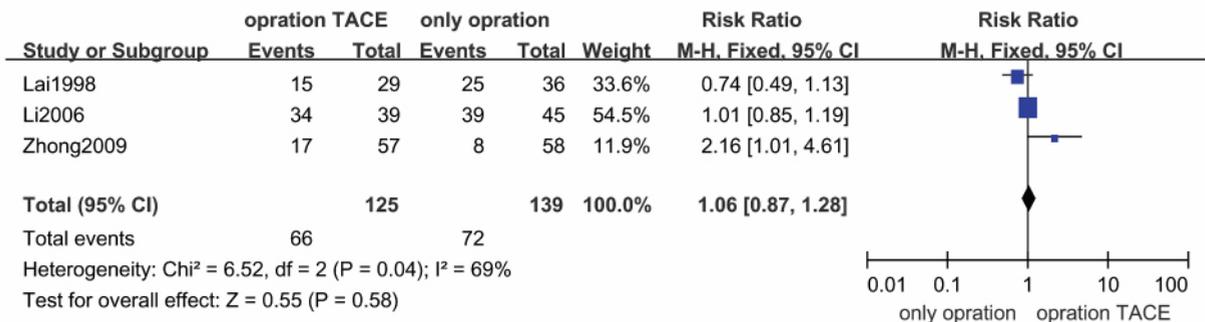


图 4 原发性肝癌切除术后辅助 TACE 治疗与单纯手术治疗患者术后 1 年无病生存率的森林图

2.3.5 偏倚风险分析

使用 RevMan5.0 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,可认为术后 1 年复发率所纳入文献不存在发表偏倚。漏斗图对称性欠佳,应用剪补法进一步校正可能存在的发表偏倚,估计缺失研究数量,剪补结果显示不需要补充额外研究,提示即使把未收集到的文献纳入也不影响本次研究结果,因此漏斗图的不对称性可能由于研究间异质性造成。

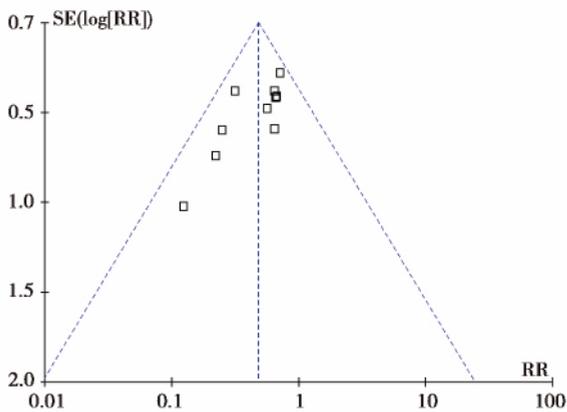


图 5 原发性肝癌患者术后 1 年复发率的漏斗图

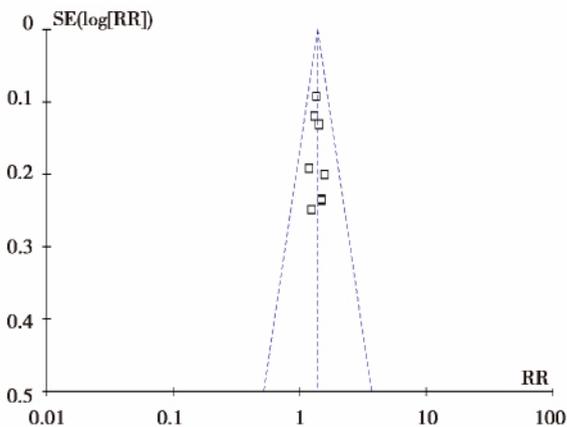


图 6 原发性肝癌患者术后 1 年总生存率的漏斗图

2.4 术后 TACE 的安全性

共有 6 个随机对照研究报道了与术后 TACE 相关的并发症,主要为肝功能损害,暂时性的发热、恶心呕吐、食欲减退等消化道反应,腹水和腹部不适等症状,尚未见到由 TACE 引起的死亡报道。

3 讨论

本次研究通过对现有关于肝癌术后辅助 TACE 治疗的 RCT 进行系统评价,共纳入 14 项 RCT 共计 1 029 例 HCC 患者。经 Jadad 量表对所纳入研究进行质量评价,低质量研究有 10 项^[7-8,10-14,17-19],高质量研究 4 项^[9,15-16,20]。其中 4 项研究随机序列由计算机产生,9 项研究未描述随机分配的方法,1 项研究采用交替分配的方法产生随机序列;对于随机化隐藏,3 项研究采用密封不透光的信封隐藏分配方案,1 项研究使用计算机控制隐藏方案,其余研究均未对其进行描述;共有 1 项研究陈述为盲法但未描述具体方法,其余研究均未对是否使用盲法进行描述;此次评价共有 2 项研究存在失访且描述了失访理由及数目,10 项研究无失访及退出,另有 2 项研究未对失访及退出情况进行描述。

虽然目前国内大多数学者认为肝癌术后早期 TACE 治疗可以改善预后情况,但学术界对此仍有争论,余正平等的研究显示术后化疗栓塞对提高术后生存率没有影响^[17],Lai 等报道 66 例肝癌根治性手术术后行 TACE 治疗反而降低无瘤生存率^[9],最近的 1 项 RCT 则表明肝癌部分切除患者术后行 TACE 治疗对患者总生存情况并无改善^[21]。此次 Meta 分析结果显示,HCC 切除术后使用抗肿瘤抗生素或者铂类联合其他化疗药的 TACE 治疗,可降低 HCC 患者术后 1 年、2 年和 3 年复发率的 RR (95%CI) 分别为 0.48 (0.37~0.63)、0.62 (0.50~0.77) 和 0.62 (0.45~0.84);HCC 术后辅助 TACE 治疗患者 1 年、2 年、3 年总生存率分别为单纯手术治疗患者的 1.37、1.66、2.05 倍,术后行 TACE 治疗可提高患者总生存率,但 TACE 组与对照组之间术后 1 年、3 年无病生存率的 RR (95%CI) 分别为 1.06 (0.87~1.28)、0.95 (0.72~1.26),两组间差异均无统计学意义,尚不能认为术后 TACE 治疗有提高患者无病生存率的作用。综合分析纳入研究的基本特征,本次系统评价所纳入的研究对象具有相似性,多数的肿瘤直径等于甚至大于 5 cm,合并门静脉及/或肝静脉癌栓,部分有肉眼可见癌栓,这与 TACE 治疗肝癌相关策略与方案相符^[22]。HCC 切除术后 TACE 的主要目的是杀灭手术过程中由于挤压或其他原因脱落的游离癌细胞、术前及术中未发现肝内微小转移灶,经肝动脉予以小剂量的碘油化疗栓塞,由于只残留微小癌灶,同时

肝组织正处于增生活跃期,对化疗药物较敏感,肿瘤组织对缺氧敏感,碘油微粒可栓塞微血管,有选择地在肿瘤组织内长期停留,促进肿瘤的缺氧、坏死,因而有助于消灭残留的微小癌灶,预防术后复发。肝癌早期复发多集中在术后6个月内,因此有报道称这类患者术后早期即开始行TACE治疗对预防或延缓肿瘤复发效果显著^[23]。对于化疗药物的选择及其剂量、疗程、时间间隔,栓塞剂的使用及栓塞程度等,目前尚无统一标准,本次系统评价所纳入RCT选用化疗药物主要以表阿霉素、丝裂霉素、卡铂、顺铂等为主,部分还加用氟尿嘧啶,开始时间在术后2~8周,TACE间隔2~20周不等。对于术后辅助性TACE的次数目前亦有争议,Kwok等^[24]的研究表明一次和多次TACE在术后生存方面差异无统计学意义,本研究纳入文献术后TACE次数为1~8次。在术后TACE安全性方面,共有6个RCT报道了与术后TACE相关的并发症,患者栓塞后易出现上腹部疼痛、发热、恶心、呕吐等化疗药物所致的胃肠道反应,通常对症治疗1周内可以缓解,同时患者肝功能会受到一定影响,转氨酶轻或中度升高。

分析目前各RCT间异质性较大的原因,可能在以下方面:①虽然纳入文献均为随机对照试验,但各研究对随机数字的产生及分配方法、撤出或退出的描述不详细(经Jadad评分,其中10项研究质量均较低未描述随机分配方法,且未对随机化隐藏方案进行描述^[7-8, 10-14, 17-19],仅有1项研究使用单盲法^[12],2项研究未对失访退出情况进行描述^[13-14]);故不能排除分配偏倚和实施偏倚;②尽管各随机对照试验间在病例特征上具有可比性,但纳入病例特征不完全一致;部分研究没有报道研究对象的Child-push分级、合并门静脉和(或)肝静脉癌栓等数据,其中仅6项研究对研究对象Child-push分级进行描述^[12-14, 16-18],尚有部分研究未对合并门静脉和(或)肝静脉癌栓进行描述,故不能排除对两组均衡性的影响,导致研究间存在一定的异质性;③不同研究TACE所采用化疗药物及其剂量、疗程、时间间隔,栓塞剂的使用及栓塞程度等,存在差异;④因临床诊疗水平等原因导致纳入单个小肝癌、无肝硬化或血管侵犯等低复发危险因素的患者较少,可能会增加结果的异质性;⑤由于纳入文献年限跨度大,治疗措施尤其是手术方式的不断进展,可能会增加结果的异质性。

此次研究的结果进一步明确了HCC术后行TACE治疗可降低患者术后复发率,值得注意的是,通过严格的纳入排除标准筛选文献并进行质量评价,本次Meta分析纳入研究对象均为中国汉族人,排除了种族差异对研究的影响,提高了结果的真实性与可靠性。尽管如此,此次研究中尚存在以下局限性:①纳入本研究的14篇文献仅有4篇属高质量,其余文献质量较低;②部分研究缺乏远期疗效和安全性指标的报告,削弱了此次研究关于远期疗效和安全性评价的证据强度;③此次研究收集的资料均为发表的文献,缺少灰色文献的证据,可能会造成潜在的发表偏倚。除此之外,在文献质量评价的过程中我们发现很多研究对结局指标的界定及测量描述不清、报道结果数据不规范、数据不完整,导致大量研究无法利用,使得本次研究的样本量受到一定限制。综上所述,对此次Meta分析的结论解释应保持谨慎,尚需更多设计严格、随访时间足够长的大样本RCT进行验证。

[参 考 文 献]

- [1] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010,7(8):448-458.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014,64(1):9-29.
- [3] Lai EC, Lau WY. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia[J]. *Surgeon*, 2005,3(3):210-215.
- [4] 施海彬. 介入放射诊疗策略[M]. 北京:科学出版社, 2008: 174.
- [5] Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011][EB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [6] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003,327(7414): 557-560.
- [7] 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(6):364-366.
- [8] 林建华, 贾旭, 李朝龙. 术后栓塞化疗对大肝癌切除后远期疗效的观察[J]. *外科理论与实践*, 1998,3(3):181-182.
- [9] Lai EC, Lo CM, Fe ST, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial[J]. *Arch Surg*, 1998, 133(2): 183-188.
- [10] Zhou W, Wu M, Yao XP, et al. The effects of combined hepatectomy and immunochemotherapy on postoperative recurrence of primary liver cancer [J]. *The Chinese-German*

- Journal of Clinical Oncology, 2002,1(3):163-165.
- [11] 张国生, 李小明, 王向, 等. 肝动脉栓塞化疗 (TACE) 对肝癌切除术后复发的影响[J]. 赣南医学院学报, 2005,24(6): 718-719.
- [12] Li Q, Wang J, Sun Y, et al. Postoperative transhepatic arterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: A randomized study with 131 cases[J]. Dig Surg, 2006,23(4):235-240.
- [13] 刘方, 郭秀英, 李保国, 等. 选择性肝动脉化疗栓塞术对 30 例肝癌根治术后预防复发的疗效评价[J]. 中国肿瘤临床, 2007,34(8):454-456.
- [14] 张坤, 江艺, 张绍庚, 等. 肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌患者术后生存及肿瘤复发的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(3):206-208.
- [15] Peng BG, He Q, Li JP, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus [J]. Am J Surg, 2009,198(3): 313-318.
- [16] Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for stage A hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10):1437-1445.
- [17] 余正平, 徐正铿, 曾其强, 等. 原发性肝癌根治术后辅助肝动脉化疗栓塞预防肝内复发的疗效分析[C]. 2008 年浙江省外科学术年会论文汇编, 2008.
- [18] 韩绍磊, 郑昭敏, 张海涛, 等. 肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌患者术后复发率及生存率的影响[J]. 现代预防医学, 2010,37(18):3591-3592.
- [19] 马超, 庞春, 丁月起. 定期经门静脉化疗与经肝动脉栓塞化疗对肝癌切除术后复发的预防作用比较[J]. 临床医学, 2011, 31(3):45-46.
- [20] 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(3):274-279.
- [21] Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT[J]. J Hepatol, 2014, 61(1):82-88.
- [22] 常宗宏, 汪泳, 吴汉平. 肝癌的综合治疗及肿瘤抗血管联合疗法[J]. 世界华人消化杂志, 2012,20(5):385-388.
- [23] Chung YH, Han G, Yoo JH, et al. Interim analysis of START: Study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial [J]. Int J Cancer, 2013,132(10):2448-2458.
- [24] Kwok PC, Lam TW, Lam PW, et al. Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003,18(4):450-455.

[收稿日期] 2014-11-18

《循证医学》杂志开通 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统的通知

为了进一步提高办刊质量和水平,方便作者投稿和跟踪审稿进度,让编委和审稿人规范且更轻松地完成审稿工作,《循证医学》杂志于 2011 年 2 月 1 日起采用汤森路透集团的 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

汤森路透是全球领先的专业信息和在线工作流程平台提供商,是科学引文索引(SCI)的出版者。ScholarOne Manuscripts 是汤森路透集团的旗舰产品,是世界领先的在线投审稿系统。在这个系统中作者可以方便地在线投稿、随时在线查询审稿进度、方便获得审稿意见反馈;流畅规范的审稿流程管理和 Web of Science 智能信息支持,能提高审稿速度和质量。历经 10 多年的创新和升级,

ScholarOne Manuscripts 代表着全球科技期刊在线投审稿的最佳实践。目前 ScholarOne Manuscripts 在全球拥有 1 300 多万用户,被全球 3 000 多种期刊和图书采用。

本刊基于 ScholarOne Manuscripts 的投审稿系统现已正式开通,从 2011 年 2 月 1 日开始,请作者直接登录 <http://mc03.manuscriptcentral.com/jebm> 注册账号提交稿件,或登录本刊网站 <http://www.jebm.cn>,按网站提示操作。

如有不明之处,请联系《循证医学》编辑部,电话:020-83844620, 020-83827812-51482, E-mail: xzyxzz@163.net。

循证医学编辑部