

射频消融与肝切除手术治疗小肝癌疗效及安全性的Meta分析

张玉冰*, 张文坚, 陈彦晖, 尹韵清

暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳

收稿日期: 2022年11月12日; 录用日期: 2022年12月6日; 发布日期: 2022年12月15日

摘要

目的: 系统评价射频消融和肝切除手术治疗小肝癌的临床效果。方法: 通过PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library等数据库进行搜索, 而获得相关射频消融术及外科手术切除治疗小肝癌的随机对照临床试验, 年限为2010年至2021年, 按照Cochrane系统相关标准对这些研究进行筛选, 通过RevMan5.3工具统计分析。结果: 本研究共纳入4篇文献, 总共597例患者。Meta分析结果显示: 在1、3、5年总体生存率及1、3、5年无瘤生存率方面, 二组无统计学差异($P > 0.05$); 射频消融术组局部肿瘤复发率高于肝切除术组($RR = 1.38, 95\% CI: 1.07 \sim 1.78, P < 0.05$), 肝切除术组并发症发生率高于射频消融术组($RR = 0.49, 95\% CI: 0.27 \sim 0.87, P < 0.05$)。结论: 在生存率方面, 射频消融术和外科肝切除手术治疗小肝癌的疗效无明显差异; 但肝切除术对于控制肿瘤复发更具优势, 而射频消融术的并发症少、更具安全性。

关键词

射频消融, 肝切除手术, 肝细胞肝癌, Meta分析

Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation and Hepatectomy in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: A Meta Analysis

Yubing Zhang*, Wenjian Zhang, Yanhui Chen, Yunqing Yin

The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen Guangdong

Received: Nov. 12th, 2022; accepted: Dec. 6th, 2022; published: Dec. 15th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 张玉冰, 张文坚, 陈彦晖, 尹韵清. 射频消融与肝切除手术治疗小肝癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11225-11233. DOI: 10.12677/acm.2022.12121618

Abstract

Objective: To systematically evaluate efficacy and safety of radiofrequency ablation and hepatectomy in the treatment of small hepatocellular carcinoma. **Methods:** The randomized controlled clinical trials of radiofrequency ablation and surgical resection for small liver cancer were searched by searching the databases of PubMed, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library, which lasted from 2010 to 2021. The collected studies were screened and evaluated according to the quality evaluation criteria in the Cochrane system evaluation manual, and the data were statistically analyzed by RevMan5.3 software. **Results:** A total of 4 randomized controlled trials and 597 patients were included for meta analysis. The results of the Meta analysis showed that there was no significant difference in overall survival rate and disease-free survival rate between radiofrequency ablation and hepatectomy ($P > 0.05$). The recurrence rate of local tumor in radiofrequency ablation group was significantly higher than that in hepatectomy group (RR = 1.38, 95% CI: 1.07~1.78, $P < 0.05$). The incidence of complications in hepatectomy group was significantly higher than that in radiofrequency ablation group (RR = 0.49, 95% CI: 0.27~0.87, $P < 0.05$). **Conclusions:** There is no significant difference in survival rate between radiofrequency ablation and surgical hepatectomy in the treatment of small liver cancer; hepatectomy has more advantages in controlling tumor recurrence, while radiofrequency ablation has less complications and more safety.

Keywords

Radiofrequency Ablation, Hepatectomy, Hepatocellular Carcinoma, Meta Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝细胞肝癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤,是世界范围内癌症相关死亡的第四大常见原因[1]。多年来医疗技术不断创新、改进,小肝癌作为HCC的常见类型,早期疗效及预后得到了改善[2]。然而,大多数患者因肝脏较强的代偿能力在早期症状隐匿、难以察觉,确诊时已至中晚期,失去了手术时机,故早发现、早治疗对于早期小肝癌的治疗尤为关键[3]。射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)和外科肝切除手术HR是这种疾病治疗时的常见有效手段[4],但将何者作为小肝癌治疗的最优选,临床上仍存在争议[5]。本文采集了这两种方法治疗小肝癌的随机对照临床试验,开展荟萃分析,基于所得结果确定出二者的疗效和安全性,为临床应用提供参考和依据。

2. 资料与方法

2.1. 检索方法

检索PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library等数据库。非SCI或非英文文献难以得到较为公共、全面的方法学质量评价评估,如纳入研究的方法学质量低、合并结果的证据等级和推荐度较低,容易使meta分析结果产生更多的偏倚,则难以为临床提供具有指向性的实践指导或建议。因此,本研究检索语种为英文。检索时间范围为2010年至2021年,主要采用主题词与自由词相结合的方式检索,检索词包括:“hepatocellular carcinoma”、“liver cancer”、“Ablation Techniques”、

“radiofrequency”，“Hepatectomy”等。

2.2. 文献纳入标准

2.2.1. 研究对象

1) 年龄：18~75 岁；2) 肝功能 A 或 B 级；3) 确诊为符合 Milan 标准的小肝癌；4) 初诊并且尚未进行抗癌治疗。

2.2.2. 干预措施和研究类型

比较 RFA 和 HR 两者之间疗效差异的随机对照临床试验，有确切的统计数据者方可入选。

2.2.3. 结局指标

总生存率、无瘤生存率、复发率、并发症。

2.3. 文献评价与数据提取分析

由 2 名经验丰富的评价者基于纳入标准对研究进行评价和筛查。通过 Cochrane 评价手册标准进行方法学质量评价，其内容主要有：分配隐藏方案、结局资料、选择性结局报告等。基于标准规范设计数据提取表，进行数据提取，在文献评价、提取过程中出现分歧情况下，需要先对原始文献进行核对，接着在一定讨论分析基础上，取得一致性意见或请求第三方仲裁解决。

2.4. 统计学分析

采用 RevMan5.3 工具对资料进行统计处理。对纳入文献首先检验异质性，如果检验结果为： $I^2 < 50\%$ ， $P > 0.1$ ，则可认为异质性很小，这种条件下可选择固定效应模型进行分析，相反条件下则可认为异质性很明显，需要对异质性的原因进行讨论，在没有消除异质性时通过随机效应模型分析，偏倚结果通过漏斗图表示出。采用相对危险度(relative risk, RR)指标对二分类变量的计数资料进行分析，均以 95%置信区间(confidence interval, CI)表示其结果。

3. 结果

3.1. 纳入研究及其基本特征

根据事先设定的检索方法，2 名评价员经过检索共搜集到英文文献 5464 篇，通过 Endnote 软件查重后获得 4736 篇文献，通过限制发表年份(2010 年至 2021 年)得到 3611 篇文献。通过人工将所有的重复文献，系统评价、综述相关的文献删除，而获得相关性较高的文献 38 篇，接着对其标题、摘要和内容进行阅读后，纳入 5 篇随机对照研究。当中有 2 篇研究为同一作者重复发表条件下，选择其中更晚发表且样本多的 1 篇进行纳入。最终共纳入 4 篇文献[6] [7] [8] [9]，共 597 例患者，射频消融术(RFA)组 297 例，外科肝切除手术(HR)组 300 例。表 1 为所纳入各项研究的基本特征及 Cochrane 评价手册质量评分情况。图 1 为文献检索流程。

3.2. Meta 分析结果

3.2.1. 1、3、5 年总体生存率的 Meta 分析

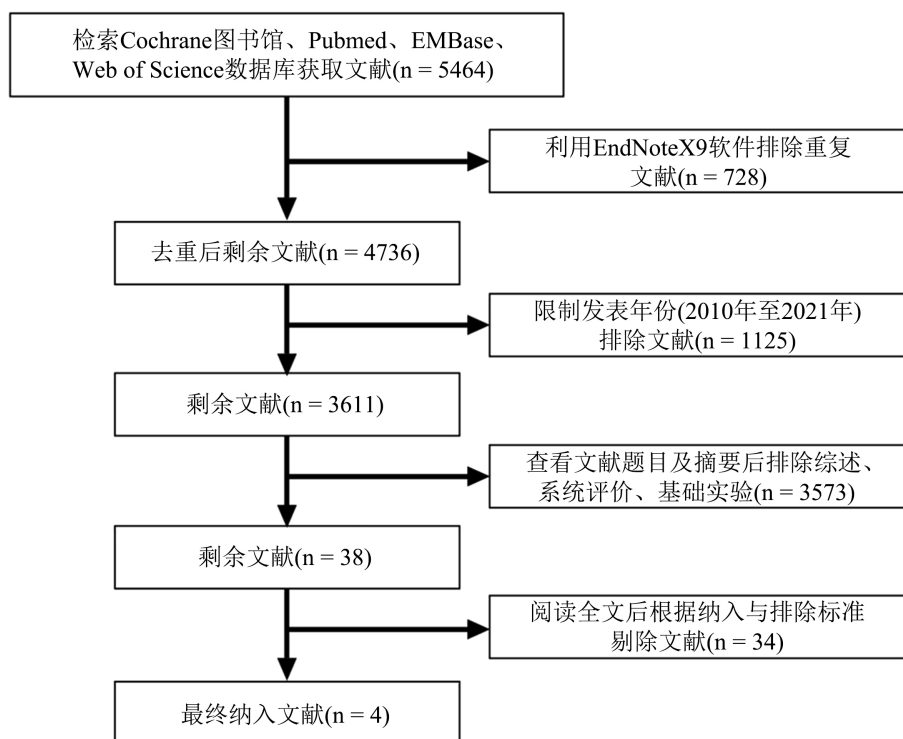
1 年总体生存率：对 RFA 组和 HR 组进行组间异质性检测得出 $I^2 = 0\%$ ， $P = 0.62$ ，可认为异质性很弱或无，通过固定效应模型来处理，结果发现 $RR = 1.03$ ，95% CI: 0.99~1.08， $P = 0.13$ ，两组差异无统计学意义(图 2)。

Table 1. Characteristics of the four included randomized controlled trial studies**表 1.** 纳入的 4 篇随机对照试验研究特征

作者	治疗方式	n	A/B/C (n/n/n)	男/女 (n/n)	中位年龄 (岁)	平均随访时间 (月)	Cochrane 评分
K.K.C.Ng, 等[6]	RFA	109	104/5/0	86/23	57 (23~78)	93 个月	5
	HR	109	107/2/0	89/20	55 (31~82)	93 个月	
Hae Won Lee, 等[7]	RFA	34	34/0/0	24/10	56.1 ± 7.4	64.93 个月 (1~93.57 个月)	4
	HR	29	29/0/0	23/6	55.6 ± 7.9	64.93 个月 (1~93.57 个月)	
Yong Fang, 等[8]	RFA	60	32/23/5	42/18	51.4 ± 8.1	40 个月	4
	HR	60	43/17/0	46/14	53.5 ± 11.0	40 个月	
Wei-Xing Guo, 等[9]	RFA	94	63/31/0	78/16	56 (19.0~75.0)	28 个月 (7~75 个月)	3
	HR	102	95/7/0	94/8	51.5 (18.0~75.0)	32 个月 (6~86 个月)	

Note: A/B/C: liver function Child-Pugh classification; RFA, radiofrequency ablation; HR, surgical hepatectomy.

注: A/B/C: 肝功能 Child-Pugh 分级; RFA, 射频消融术; HR, 外科肝切除术。

**Figure 1.** Literature selection process**图 1.** 文献筛选过程

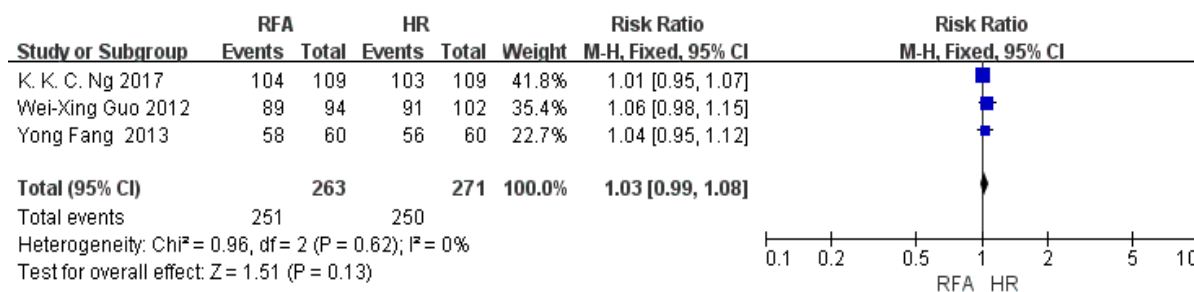


Figure 2. Meta-analysis of 1-year overall survival rate
图 2. 1 年总体生存率 Meta 分析

3 年总体生存率：对 RFA 组和 HR 组进行组间异质性检测得出 $I^2 = 0\%$ ， $P = 0.94$ ，不存在异质性，这种条件下通过固定效应模型荟萃分析，对所得结果处理，确定出 $\text{RR} = 1.02$ ，95% CI: 0.95~1.10， $P = 0.59$ ，两组差异无统计学意义(图 3)。

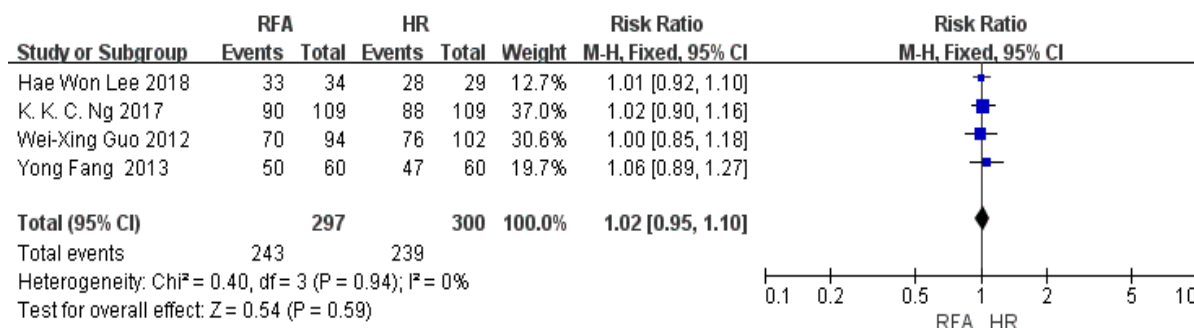


Figure 3. Meta-analysis of 3-year overall survival rate
图 3. 3 年总体生存率 Meta 分析

5 年总体生存率：对 RFA 组和 HR 组进行组间异质性检测，结果发现异质性很弱或无，因而通过固定效应模型处理，确定出 $\text{RR} = 0.93$ ， $P = 0.30$ ，由此可认为二组的此指标不存在统计差异(图 4)。

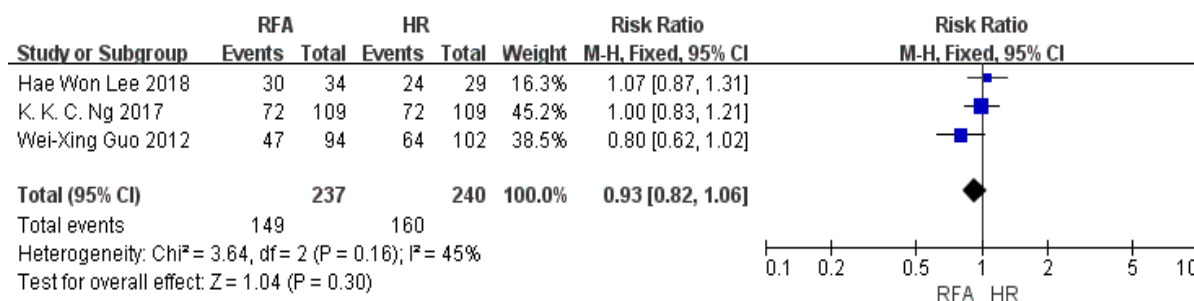


Figure 4. Meta-analysis of 5-year overall survival rate
图 4. 5 年总体生存率 Meta 分析

3.2.2. 1、3、5 年无瘤生存率的 Meta 分析

1 年无瘤生存率：对 RFA 组和 HR 组进行组间异质性发现，结果发现异质性很弱或无，因而通过固定效应模型处理，确定出 $\text{RR} = 0.97$ ， $P = 0.60$ ，两组不存在明显的统计差异(图 5)。



Figure 5. Meta-analysis of 1-year tumor-free survival rate
图 5. 1 年无瘤生存率 Meta 分析

3 年无瘤生存率：对 RFA 组和 HR 组组间异质性检验，结果发现异质性很弱或无，因而通过固定效应模型处理，确定出 RR = 0.96，P = 0.30，由此可判断出二组的 3 年无瘤生存率不存在统计差异(图 6)。



Figure 6. Meta-analysis of 3-year tumor-free survival rate
图 6. 3 年无瘤生存率 Meta 分析

5 年无瘤生存率：对 RFA 组和 HR 组进行组间异质性检测，结果发现异质性很弱或无，因而通过固定效应模型处理，确定出 RR = 0.81，P = 0.08，由此可判断出二组的 5 年无瘤生存率不存在统计差异(图 7)。



Figure 7. Meta-analysis of 5-year tumor-free survival rate
图 7. 5 年无瘤生存率 Meta 分析

3.2.3. 局部肿瘤复发率 Meta 分析

对 RFA 组和 HR 组进行组间异质性检测得出 I² = 44%，P = 0.15，可判断出异质性很弱，因而通过固定效应模型处理，所得结果发现 RR = 1.38，95% CI: 1.07~1.78，P = 0.01，两组差异有统计学意义(图 8)。

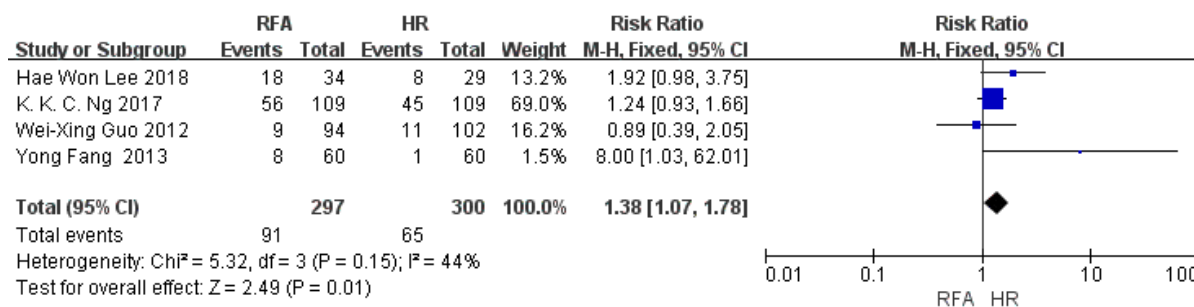


Figure 8. Meta-analysis of local tumor recurrence rate

图 8. 局部肿瘤复发率 Meta 分析

3.2.4. 并发症发生率 Meta 分析

对 RFA 组和 HR 组异质性检测, 所得结果表明, 对应的异质性很弱, 然后进行荟萃分析, 发现 RR = 0.49, $P = 0.02$, 由此判断出二组的并发症发生率有统计差异(图 9)。

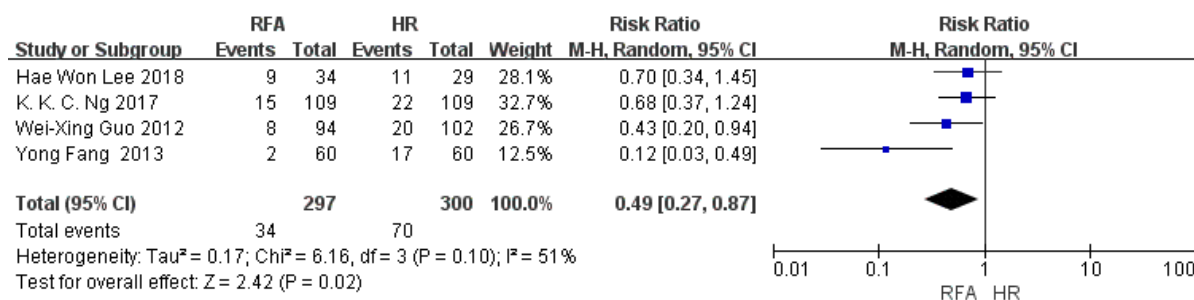


Figure 9. Meta-analysis of the incidence of complications

图 9. 并发症发生率 Meta 分析

3.2.5. 发表偏倚评估

接着对纳入的研究绘制出漏斗图: 分析可知其中的散点分布基本对称并呈现倒漏斗状, 故提示无明显发表偏倚。表明研究结果具有较好的可靠性, 因此所得结论相对真实(图 10)。

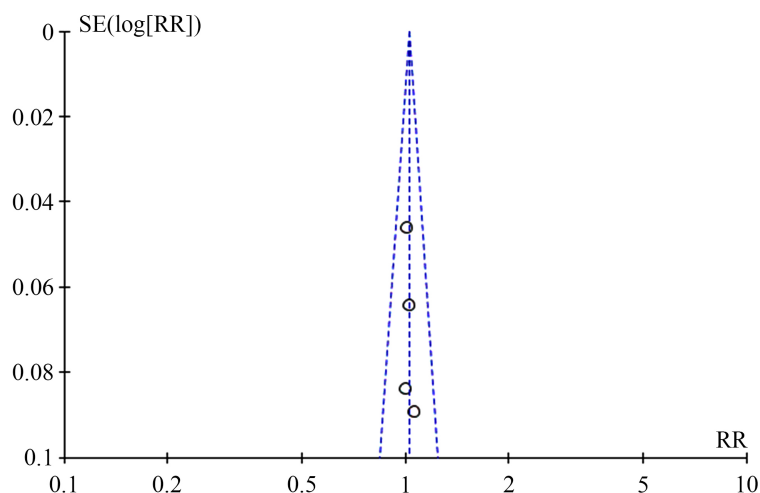


Figure 10. Funnel plot of included studies

图 10. 纳入研究的漏斗图

4. 讨论

HCC 作为常见恶性肿瘤, 对世界人民的健康构成了极大的危害, 小肝癌的早期诊断与有效治疗是减少患者病痛的关键。射频消融术(RFA)与肝切除术(HR)何者更能提高小肝癌患者的生存率, 目前仍有较大争议。有研究表明, 当肝癌直径 ≤ 3 cm 时, HR 和 RFA 被推荐作为一线治疗方法[10]。当小肝癌直径 ≥ 3 cm 时, HR 的疗效优于 RFA。同时, 也有研究[11]发现此类患者的身体条件良好, 可耐受肝切除手术情况下, 应该将这种方法作为首选。然而, RFA 通过诱导热疗破坏肿瘤, 可用于直接治疗肝肿瘤或辅助肝切除[12], 具有治疗效率高、创伤小、可重复、并发症风险低等优点[13]。本研究对证据水平较高、选择偏倚较低的随机对照试验(RCT)进行了 Meta 分析, 以了解 RFA 和 HR 治疗此类疾病的效果和安全性。

本文对 4 篇 RCT 荟萃分析, 所得结果发现: RFA 和 HR 治疗后的 1、3、5 年总体生存率及 1、3、5 年无瘤生存率方面, 两组间无统计学差异($P > 0.05$); RFA 组患者的局部肿瘤复发率高于 HR 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HR 组患者的并发症更高, 结果存在统计差异($P < 0.05$)。由于 RFA 是局部性治疗, 对于微小的病灶容易发生遗漏, 难以进行针对性的治疗, 故更易复发[14]; 其次, 肝脏是一个多重分支、多重血供的器官, 在附近的大血管被攻击情况下, 治疗温度会有所降低, 可能对疗效产生影响, 造成肿瘤的残留复发; 此外, RFA 也有肿瘤沿着针道转移或复发的可能性。HR 可一并切除同一解剖区域内的多个病灶、小卫星灶及癌栓[15], 在控制肿瘤术后复发方面具有一定的优势。但在减少并发症发生率方面, RFA 表现优于 HR, RFA 通过微创治疗的手段大幅缩短了患者住院时间、减少住院费用, 提高其生活质量[16]。因此在临床实际操作中, 应具体问题具体分析, 根据肿瘤状况, 结合自身的医疗技术水平和患者身体状况、治疗意愿等相关因素进行分析, 选择适宜的疗法, 使肝癌患者获益, 更好地满足治疗效果相关要求。

本研究所存在的不足有: 1) 此次纳入的研究文献数目少, 且研究总体样本量不足, 可能容易导致较大的结果偏倚; 2) 纳入的文献主要语种限制为英文, 病例来源地区不够丰富; 3) 纳入的每项研究中无法获得每个患者的精确数据。

综上所述, 在生存率方面, RFA 和 HR 治疗小肝癌的疗效无明显差异; HR 对于控制肿瘤复发更具优势, 但 RFA 并发症发生较少, 更安全。本研究仅纳入质量较好的随机对照试验, 能提供更高水平的循证医学证据。但目前多中心、大样本且随访时间充分的 RCT 研究仍较缺乏, 导致纳入的文献篇数较少。期盼未来能有更多设计合理的 RCT 研究得以开展, 指导临床医师在小肝癌病患诊治中作出更精准、更为优化的治疗选择。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Erratum: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Sherman, M. (2010) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Surveillance, and Diagnosis. *Seminars in Liver Disease*, **30**, 3-16. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247128>
- [3] Bohlok, A., De Grez, T., Bouazza, F., *et al.* (2018) Primary Hepatic Lymphoma Mimicking a Hepatocellular Carcinoma in a Cirrhotic Patient: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Case Reports in Surgery*, **2018**, Article ID: 9183717. <https://doi.org/10.1155/2018/9183717>
- [4] Hartke, J., Johnson, M. and Ghabril, M. (2017) The Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **34**, 153-159. <https://doi.org/10.1053/j.semmdp.2016.12.011>
- [5] Kariyama, K., Nouse, K., Wakuta, A., *et al.* (2011) Percutaneous Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe. *AJR The American Journal of Roentgenology*, **197**, W571-W575. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6893>
- [6] Ng, K.K.C., Chok, K.S.H., Chan, A.C.Y., *et al.* (2017) Randomized Clinical Trial of Hepatic Resection versus Radio-

- frequency Ablation for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *British Journal of Surgery*, **104**, 1775-1784. <https://doi.org/10.1002/bjs.10677>
- [7] Lee, H.W., Lee, J.M., Yoon, J.H., *et al.* (2018) A Prospective Randomized Study Comparing Radiofrequency Ablation and Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Treatment and Research*, **94**, 74-82. <https://doi.org/10.4174/astr.2018.94.2.74>
- [8] Fang, Y., Chen, W., Liang, X., *et al.* (2014) Comparison of Long-Term Effectiveness and Complications of Radiofrequency Ablation with Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **29**, 193-200. <https://doi.org/10.1111/jgh.12441>
- [9] Guo, W.X., Sun, J.X., Cheng, Y.Q., *et al.* (2013) Percutaneous Radiofrequency Ablation versus Partial Hepatectomy for Small Centrally Located Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Surgery*, **37**, 602-607. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1870-z>
- [10] Ueno, S., Sakoda, M., Kubo, F., *et al.* (2009) Surgical Resection versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinomas within the Milan Criteria. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **16**, 359-366. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0069-7>
- [11] Closset, J., Gelin, M., El Nakadi, I., *et al.* (1993) Results of Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Acta Chirurgica Belgica*, **93**, 98-101.
- [12] Reccia, I., Kumar, J., Kusano, T., *et al.* (2018) Radiofrequency-Assisted Liver Resection: Technique and Results. *Surgical Oncology*, **27**, 415-420. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.024>
- [13] Chen, L., Sun, J. and Yang, X. (2016) Radiofrequency Ablation-Combined Multimodal Therapies for Hepatocellular Carcinoma: Current Status. *Cancer Letters*, **370**, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.09.020>
- [14] Giuliante, F., Ardito, F., Pinna, A.D., *et al.* (2012) Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma ≤ 3 cm: Results of an Italian Multicenter Study on 588 Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, **215**, 244-254. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.04.013>
- [15] EASL-EORTC (2012) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Cancer*, **48**, 599-641. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.021>
- [16] El-Fattah, M.A., Aboelmagd, M. and Elhamouly, M. (2017) Prognostic Factors of Hepatocellular Carcinoma Survival after Radiofrequency Ablation: A US Population-Based Study. *United European Gastroenterology Journal*, **5**, 227-235. <https://doi.org/10.1177/2050640616659024>