



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.002
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(7):860-869.

· 专题研究 ·

肝动脉灌注化疗与经动脉化疗栓塞/栓塞治疗不可切除肝细胞癌疗效与安全性系统评价和Meta分析

赵益¹, 程盛², 王永琛¹, 黄平¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院 肝胆外科, 重庆 400010; 2. 重庆市垫江县人民医院 泌尿外科, 重庆 408300)

摘要

背景与目的: 肝细胞癌(HCC)是常见的恶性肿瘤之一。经动脉化疗栓塞(TACE)和经动脉栓塞(TAE)是不可切除HCC的常见治疗选择。近年来,肝动脉灌注化疗(HAIC)已用于治疗晚期HCC,并且取得了良好的治疗效果。但是,很少有研究直接将HAIC与TACE/TAE进行比较。因此,本研究旨在评估HAIC与TACE/TAE治疗不可切除HCC的疗效和安全性。

方法: 检索PubMed、OvidSP、Cochrane Library、Web of Science、万方数据库、中国知网及维普中文期刊数据库中截至2021年8月14日发表的有关HAIC和TACE/TAE治疗不可切除HCC的文献;提取总生存期(OS),无病生存期(PFS),客观反应率(ORR),疾病控制率(DCR)和不良事件等结局指标的相关数据,用Review Manager 5.4软件进行Meta分析。

结果: 最终共纳入5篇文献。Meta分析结果显示,HAIC组在OS($HR=0.39$, $95\% CI=0.18\sim0.86$, $P=0.02$), ORR($RR=3.82$, $95\% CI=2.41\sim6.04$, $P<0.000\ 01$)和DCR($RR=1.52$, $95\% CI=1.12\sim2.05$, $P=0.006$)方面优于TACE/TAE组。并且,敏感度分析排除可能的异质性来源后,结果仍一致。HAIC组与TACE/TAE组之间PFS差异无统计学意义($HR=0.34$, $95\% CI=0.11\sim1.04$, $P=0.06$),但排除可能的异质性来源后,HAIC组的PFS优于TACE/TAE组($HR=0.56$, $95\% CI=0.43\sim0.73$, $P<0.000\ 1$)。对于任何等级的不良事件,HAIC组发生血小板减少症($RR=1.59$, $95\% CI=1.04\sim2.44$, $P=0.03$)和腹泻($RR=4.57$, $95\% CI=2.01\sim10.37$, $P=0.003$)的风险高于TACE/TAE组,而发生丙氨酸氨基转移酶升高($RR=0.57$, $95\% CI=0.35\sim0.92$, $P=0.02$)、高胆红素血症($RR=0.37$, $95\% CI=0.26\sim0.53$, $P<0.000\ 01$)的风险低于TACE/TAE组;对于3~4级不良事件,HAIC组发生白细胞减少症的风险高于TACE/TAE组($RR=6.32$, $95\% CI=1.71\sim23.28$, $P=0.006$);无论是3~4级或任何等级的不良事件,HAIC组发生发热的风险低于TACE/TAE组($P<0.05$);两组的贫血、中性粒细胞减少症、低蛋白血症、腹痛、呕吐等发生情况差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

结论: 与TACE/TAE相比,HAIC具有更好的肿瘤反应、更长的生存期以及可接受的不良反应,是不可切除HCC患者更好的治疗选择。

关键词

癌,肝细胞;动脉灌注化疗;化学栓塞,治疗性;Meta分析

中图分类号:R735.7

收稿日期:2021-11-04;修订日期:2022-01-07。

作者简介:赵益,重庆医科大学附属第一医院硕士研究生,主要从事肝癌诊治方面的研究。

通信作者:黄平,Email:202041@hospital.cqmu.edu

A systematic review and Meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization/embolization for unresectable hepatocellular carcinoma

ZHAO Yi¹, CHENG Sheng², WANG Yongchen¹, HUANG Ping¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Urology, Dianjiang People's Hospital, Chongqing 408300, China)

Abstract

Background and Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignant tumors. Transarterial chemoembolization (TACE) and transarterial embolization (TAE) are common treatment options for unresectable HCC. In recent years, hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) has been used to treat advanced HCC and has achieved satisfactory therapeutic effects. However, few studies directly compare HAIC with TACE/TAE. Therefore, this study was conducted to evaluate the efficacy and safety of HAIC and TACE/TAE in the treatment of unresectable HCC.

Methods: The studies on HAIC and TACE/TAE in the treatment of unresectable HCC published as of 14 August 2021 were searched in PubMed, OvidSP, Cochrane Library, Web of Science, Wanfang Database, CNKI, and VIP Chinese Journal Database. The data relevant to the outcome variables such as overall survival (OS), disease-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and adverse events were extracted, and Meta-analysis was performed using Review Manager 5.4 software.

Results: A total of 5 studies were finally included. Results of Meta-analysis showed that HAIC group was superior to TACE/TAE group in terms of OS ($HR=0.39$, 95% $CI=0.18-0.86$, $P=0.02$), ORR ($RR=3.82$, 95% $CI=2.41-6.04$, $P<0.000\ 01$) and DCR ($RR=1.52$, 95% $CI=1.12-2.05$, $P=0.006$). Moreover, the results were still consistent after exclusion of possible sources of heterogeneity by sensitivity analysis. There was no significant difference between HAIC group and TACE/TAE group in PFS ($HR=0.34$, 95% $CI=0.11-1.04$, $P=0.06$), but the PFS in HAIC group was better than that in TACE/TAE group after exclusion of possible sources of heterogeneity ($HR=0.56$, 95% $CI=0.43-0.73$, $P<0.000\ 1$). For any grade of adverse events, the risk ratios of thrombocytopenia ($RR=1.59$, 95% $CI=1.04-2.44$, $P=0.03$) and diarrhea ($RR=4.57$, 95% $CI=2.01-10.37$, $P=0.003$) were higher, while the risk ratios of elevation of alanine aminotransferase ($RR=0.57$, 95% $CI=0.35-0.92$, $P=0.02$) and hyperbilirubinemia ($RR=0.37$, 95% $CI=0.26-0.53$, $P<0.000\ 01$) were lower in HAIC group than those in TACE/TAE group; for grade 3-4 adverse events, the risk of leukopenia in HAIC group was higher than that in TACE/TAE group ($RR=6.32$, 95% $CI=1.71-23.28$, $P=0.006$); for either grade 3-4 adverse events or any grade, the risk of fever in the HAIC group was lower than that in the TACE/TAE group ($P<0.05$); there were no significant differences in incidence rates of anemia, neutropenia, and hypoproteinemia as well as abdominal pain and vomiting between the two groups (all $P>0.05$).

Conclusion: Compared with TACE/TAE, HAIC offers better tumor response and longer survival, and acceptable adverse reactions. So, it is a better treatment option for patients with unresectable HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Arterial Infusion Chemotherapy; Chemoembolization, Therapeutic; Meta-Analysis

CLC number: R735.7

肝癌是全球第六大最常见的癌症和第三大癌症死亡原因，2020年约有新增病例90.6万例和相关死亡病例83万例^[1]。近30年来，全球肝癌发病率和病死率一直呈上升趋势^[2]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）占原发性肝癌的75%~85%^[1]。手术切除被认为是HCC的潜在根治性治疗选择之一^[3]。但由于早期症状不典型，70%的患者在确诊HCC时已经无法进行手术^[4]。

经动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization, TACE）和经动脉栓塞（transarterial embolization, TAE），目前被公认为是治疗不可切除HCC的常用方法之一^[5-6]，并且TACE和TAE治疗的疗效相似^[7]。但TACE/TAE在改善预后方面并不能令人满意，而且栓塞后由于肿瘤供血动脉的代偿性增生，导致TACE术后复发率高^[8]。另外，TACE/TAE存在对部分患者治疗无效、不良反应发生率较高、栓塞综合征等情况^[9-11]。

肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC）通过肝动脉输液装置长时间持续输注化疗药物，从而增加了肝内药物的浓度并降低全身毒性^[12]。在亚洲国家，HAIC已用于治疗晚期肝癌，并且取得了良好的治疗效果^[13-14]。有研究^[15-18]表明，HAIC治疗可明显延长晚期HCC患者的总生存期（overall survival, OS），并且在HCC伴门静脉侵犯患者中具有可接受的毒性作用，是晚期HCC患者安全、有效的治疗选择。

理论上，相比TACE/TAE，HAIC能够明显增加化疗药物总剂量，延长高浓度化疗药物的作用时间，并且不使用栓塞剂，可以避免栓塞综合征、异位栓塞等不良事件的发生，具有更好的安全性和有效性^[19]。但是，很少有研究直接将HAIC与TACE/TAE进行比较，因此，笔者系统地搜索和分析了现有文献，以评估HAIC与TACE/TAE治疗不可切除HCC的疗效和安全性。

1 资料与方法

本研究根据系统评价和Meta分析的首选报告项目PRISMA2020声明进行，并且已预先在PROSPERO网站上进行注册（注册号CRD42021273535）。

1.1 文献检索策略

从PubMed、OvidSP、Cochrane Library、Web of

Science、万方数据库、中国知网及维普中文期刊数据库中进行系统检索，查找截至2021年8月14日发表的有关HAIC和TACE/TAE治疗不可切除HCC的文献。英文检索词包括：TACE、TAE、Transarterial Chemoembolization、Transarterial Embolisation、HAIC、Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy、Hepatic Artery Infusion Chemotherapy、Hepatocellular Carcinoma、Hepatocellular Carcinomas、HCC、Liver Cancer、Liver Cancers、Liver Cell Carcinoma、Liver Cell Carcinomas、Hepatoma、Hepatomas。中文检索词包括：肝癌、肝细胞癌、肝动脉灌注化疗、HAIC、TACE、TAE、栓塞、动脉化疗。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：(1) 临床试验（随机对照试验、非随机试验）、前瞻性或回顾性队列研究和病例对照研究；(2) 目标人群：临床或病理诊断的HCC患者，并且肿瘤不适合手术切除[参考原发性肝癌诊疗规范（2019年版）^[20]肝癌切除的适应证]；(3) 两组的治疗措施分别为：HAIC治疗、TACE/TAE治疗；(4) 研究结果包括总生存期（OS）、无进展生存期（progress-free survival, PFS）、肿瘤客观反应率（objective response rate, ORR）和疾病控制率（disease control rate, DCR）4项指标中至少1项[完全缓解（complete response, CR），部分缓解（partial response, PR），疾病稳定（stable disease, SD）， $ORR = (CR + PR) / \text{总人数}$ ， $DCR = (CR + PR + SD) / \text{总人数}$]。排除标准：(1) 信件、个案报道、综述、评论、书籍和会议摘要等；(2) 同时接受HAIC和TACE/TAE治疗；(3) 包含重复数据的研究；(4) 其他类型肝癌，例如肝内胆管癌、转移性肝癌，或同时合并有其他恶性肿瘤。

由2名研究者根据上述纳入及排除标准独立地进行文献筛选，若两者未能达成共识，则征询第3名研究者的意见，并通过共识做出最终决定。

1.3 数据提取及质量评估

所有基线特征数据均直接从已发表的文章中提取。若研究未报道具体的生存数据，则从生存曲线和PFS曲线中提取相应数据，具体方法参考Tierney等^[21]和周支瑞等^[22]的研究。研究质量评估由2名研究者独立进行。使用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale, NOS）来评估纳入研究

(非随机对照试验,观察性研究)的质量。使用病例选择、可比性和结果3个方面,共九项指标来评估研究并给予星级评价,总分9分,当得分 ≥ 5 分认为是高质量研究。在质量评估过程中,如有异议,将通过讨论或必要时与第3名研究者协商解决。

1.4 统计学处理

使用 Review Manager 5.4 软件计算具有 95% CI 的相对危险度 (relative risk ratio, RR), 以分析肿瘤反应和不良事件。计算出具有 95% CI 的合并风险比 (hazard ratio, HR), 用于 OS 和 PFS 的分析。HR 的自然对数及其标准误 (standard error, SE) 使用 Tierney 等^[21]文献中提供的计算公式进行计算。使用 I^2 统计量评估研究之间的异质性程度, 当 $I^2 > 50\%$ 和 $P < 0.10$ 时, 认为异质性差异有统计学意义, 使用随机效应模型进行汇总研究。若无显著异质性, 则使用固定效果模型。通过改变效应量模型, 或者逐一去除每一个纳入研究后再进行效应量合并, 进行敏感度分析。通过 Stata 17 软件进行 Egger's 检验, 定量分析发表偏倚。除特别说明外, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到 2 363 篇文献, 其中英文文献 1 317 篇, 中文文献 1 046 篇。具体包括: PubMed 351 篇、Cochrane Library 66 篇、OvidSP 448 篇、Web of Science 452 篇、万方数据库 650 篇、中国知网 114 篇、维普中文期刊数据库 282 篇。剔除重复文献, 并浏览文题和摘要后, 剔除 2 341 篇。仔细阅读摘要和全文后, 由于各种原因 (两组中有一组不是采取 HAIC 治疗, 或另一组不是采取 TACE/TAE 治疗, 或其中一组同时接受 HAIC 和 TACE/TAE 治疗) 再次剔除 17 篇, 最终 5 篇英文文献^[23-27]并被纳入数据分析 (图 1)。

2.2 文献基本特征

纳入的 5 篇文献^[23-27]中, 共 475 例患者, 其中 223 例接受 HAIC 治疗, 252 例接受 TACE/TAE 治疗。Li 等^[23]研究中进行了倾向评分匹配 (propensity

score matching, PSM), PSM 前 HAIC 组和 TACE 组分别为 101 和 131 例, PSM 后两组均为 67 例, 选取 PSM 后 (总共 377 例患者, HAIC 组 189 例, TACE/TAE 组 188 例) 基线特征、肿瘤反应、OS、PFS 等数据进行 Meta 分析。由于 Li 等^[23]研究中未报道 PSM 后治疗相关不良事件的相关数据, 故采用 PSM 前的数据进行不良事件的统计分析。5 项研究中, 1 项^[27]来自韩国, 其余 4 项^[23-26]来自中国。包括 2 项非随机同期对照试验^[24, 27] (non-randomized concurrent controlled trial, NRCCT) 和 3 项回顾性队列研究^[23, 25-26] (retrospective cohort study, RCS)。各组患者肝功能状态均为 Child-Pugh 分级 A~B 级或 ALBI 分级 1~2 级, 肝炎病毒类型均以乙肝为主。Tsai 等^[26]研究中患者平均年龄较大; 除 Hu 等^[25]外, 其余 4 项平均或中位肿瘤直径均 > 10 cm; Tsai 等^[26]中 HAIC 组平均甲胎蛋白 (AFP) 水平 (31 848 ng/mL) 明显高于 TACE 组 (7 526 ng/mL); 除 Li 等^[23]外, 其余 3 项均无肝外转移; Hu 等^[25]研究中同时联合使用索拉非尼治疗。纳入研究的基本特征及 NOS 评分见表 1。

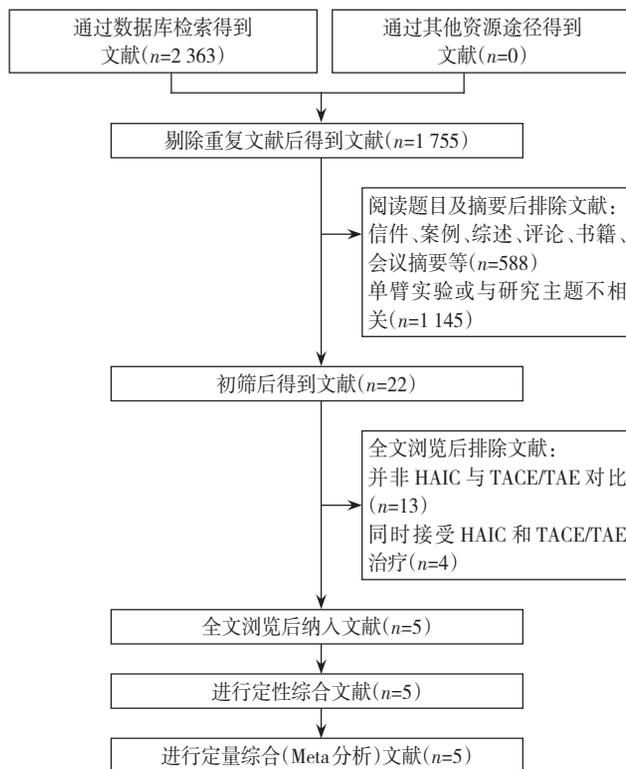


图 1 文献搜索及筛选流程

Figure 1 Document search and screening process

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of the included studies

第一作者	年份	分组	例数 (n)	年龄(岁)	男/女	肿瘤大小 (cm)	肿瘤数目 (个)	Child-Pugh(A/B)
Li, 等 ^[23]	2021	HAIC	67	51(23~75)	60/7	11.1±3.9	—	白蛋白-胆红素:1或2级
		TACE	67	50(24~74)	60/7	10.7±3.4	—	白蛋白-胆红素:1或2级
He, 等 ^[24]	2017	HAIC	38	—	30/8	<10/≥10(12/26)	≤3/>3(18/20)	均为A或B级
		TACE	41	—	37/4	<10/≥10(12/29)	≤3/>3(17/24)	均为A或B级
Hu, 等 ^[25]	2020	HAIC	22	52.5(43.5~59.0)	21/1	7.7(4.85~12.13)	1/>1(3/19)	20/2
		TACE/TAE	24	54(49.0~62.0)	20/4	8.2(7.05~13.50)	1/>1(8/16)	21/3
Tsai, 等 ^[26]	2020	HAIC	26	63±13	21/5	12±3	1/>1(11/15)	16/10
		TAE	25	64±12	22/3	11±3	1/>1(14/11)	18/7
Kim, 等 ^[27]	2010	HAIC	36	53±10.9	—	12±4	—	33/3
		TACE	31	55±9.2	—	13.8±4	—	20/11

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价 (续)

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of the included studies (continued)

第一作者	年份	分组	例数 (n)	乙肝/丙肝/ 其他	AFP(ng/mL)	肝外转移 (是/否)	血管侵犯 (是/否)	既往治疗 (是/否)	治疗周期 (次)	同时合并 其他治疗	NOS 评分
Li, 等 ^[23]	2021	HAIC	67	61/—/—	≤400/>400(21/46)	28/49	44/23	否	4.4(1~9)	无	8
		TACE	67	60/—/—	≤400/>400(26/41)	16/52	45/22	否	2.4(1~12)	无	
He, 等 ^[24]	2017	HAIC	38	36/—/—	≤400/>400(12/26)	否	否	否	3.8±1.5	无	5
		TACE	41	36/—/—	≤400/>400(15/26)	否	否	否	1.7±0.8	无	
Hu, 等 ^[25]	2020	HAIC	22	21/0/1	2 019.5(235.0~5 821.5)	—	是	—	5(2~9)	索拉非尼:63.6%	6
		TACE/TAE	24	23/1/0	3 774.5(151.9~15 032.3)	—	是	—	1(1~3)	索拉非尼:4.2%	
Tsai, 等 ^[26]	2020	HAIC	26	16/—/—	31 848±8 790	否	否	否	2.5±1.4	—	6
		TAE	25	16/—/—	7 526±1 674	否	否	否	1.8±1.2	—	
Kim, 等 ^[27]	2010	HAIC	36	30/3/3	1 561(3.2~155 800)	否	—	—	3.4±2.3	—	5
		TACE	31	26/1/4	1 750(3.12~195 000)	否	—	—	1.7±1.4	—	

2.3 Meta分析结果

2.3.1 疗效情况 每项研究均报告了OS、无进展生存期(PFS)、客观反应率(ORR)和疾病控制率(DCR)4个指标中至少1个(表2)。4项研究^[23, 25-27]报道了OS结果, Meta分析表明, HAIC组的OS明显长于TACE/TAE组, 差异有统计学意义($HR=0.39$, $95\% CI=0.18\sim0.86$, $P=0.02$)(图2A)。3项研究^[23-25]报道了PFS结果, Meta分析结果提示, 两组的PFS差异无统计学意义($HR=0.34$, $95\% CI=0.11\sim1.04$, $P=0.06$)(图2B)。4项研究^[23-25, 27]报告了ORR和DCR数据, Meta分析表明, HAIC组的ORR($RR=3.82$, $95\% CI=2.41\sim6.04$, $P<0.000\ 01$)和DCR($RR=1.52$, $95\% CI=1.12\sim2.05$, $P=0.006$)均高于TACE/TAE组(图3)。

2.3.2 不良事件 除Tsai等^[26]外, 其余4项研究^[23-25, 27]均报道了不良事件的相关数据。Meta分析

表明, 对于任何等级的不良事件, HAIC组发生血小板减少症($RR=1.59$, $95\% CI=1.04\sim2.44$, $P=0.03$)和腹泻($RR=4.57$, $95\% CI=2.01\sim10.37$, $P=0.003$)的风险较高于TACE/TAE组, 而丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高($RR=0.57$, $95\% CI=0.35\sim0.92$, $P=0.02$)、高胆红素血症($RR=0.37$, $95\% CI=0.26\sim0.53$, $P<0.000\ 01$)发生的风险低于TACE/TAE组; 对于3~4级不良事件, HAIC组发生白细胞减少症的风险高于TACE/TAE组($RR=6.32$, $95\% CI=1.71\sim23.28$, $P=0.006$); 而无论是3~4级或任何等级的不良事件, HAIC组发生发热的风险均低于TACE/TAE组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组的贫血、中性粒细胞减少症、低蛋白血症、腹痛、呕吐等发生情况比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表3)。

表2 纳入研究报告的疗效指标

Table 2 Efficacy variable reported in the included studies

第一作者	年份	分组	例数 (n)	肿瘤反应						OS(月)		PFS(月)			
				CR	PR	SD	PD	ORR	P	DCR	P	中位数	95% CI	中位数	95% CI
Li, 等 ^[23]	2021	HAIC	67	1	28	18	20	43.3%	0.001	70.1%	0.472	13.9	10.1~25.9	6.4	5.1~9.4
		TACE	67	0	9	33	25	13.4%				62.7%	6.0	4.7~7.2	2.8
He, 等 ^[24]	2017	HAIC	38	0	20	11	6	54.1%	<0.001	83.8%	0.004	—	—	无法计算	无法计算
		TACE	41	0	4	17	19	9.8%				52.5%	—	—	4.2
Hu, 等 ^[25]	2020	HAIC	22	0	13	7	2	59.1%	0.014	90.9%	0.002	20.8	13.3~28.3	9.6	6.7~12.3
		TACE/TAE	24	0	5	6	11	22.7%				50.0%	4.0	2.9~5.1	1.5
Tsai, 等 ^[26]	2020	HAIC	26	—	—	—	—	—	—	—	—	11.0	—	—	—
		TAE	25	—	—	—	—	—	—	—	—	5.0	—	—	—
Kim, 等 ^[27]	2010	HAIC	36	0	6	12	16	16.7%	0.030	50.0%	0.033	6.4	4.4~8.4	—	—
		TACE	31	0	0	8	19	0%				25.8%	4.0	1.4~6.5	—

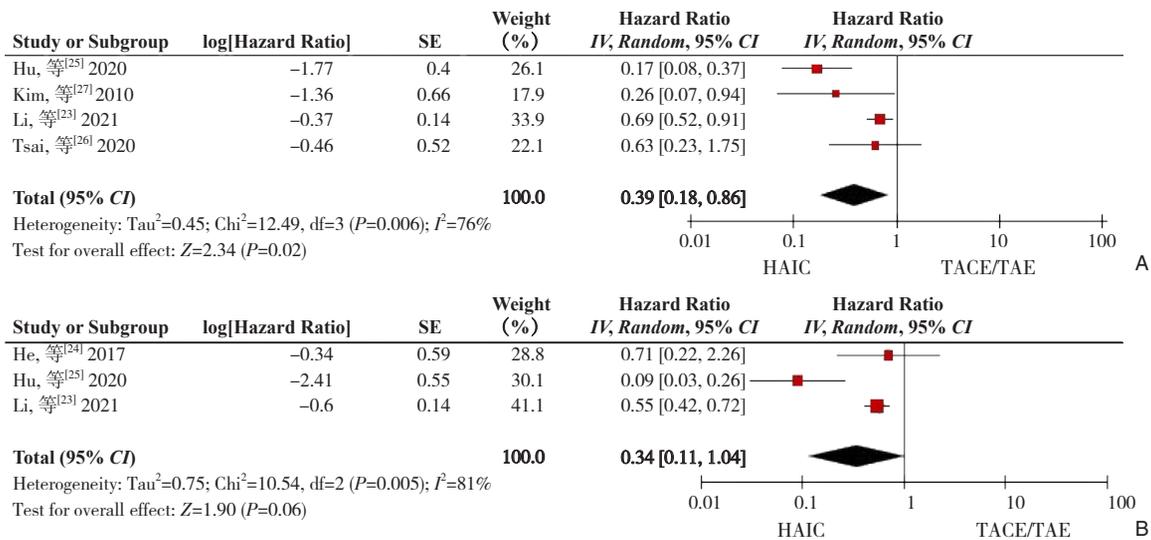


图2 HAIC组与TACE/TAE组的生存指标比较 A: OS; B: PFS

Figure 2 Comparison of the survival variables between HAIC group and TACE/TAE group A: OS; B: PFS

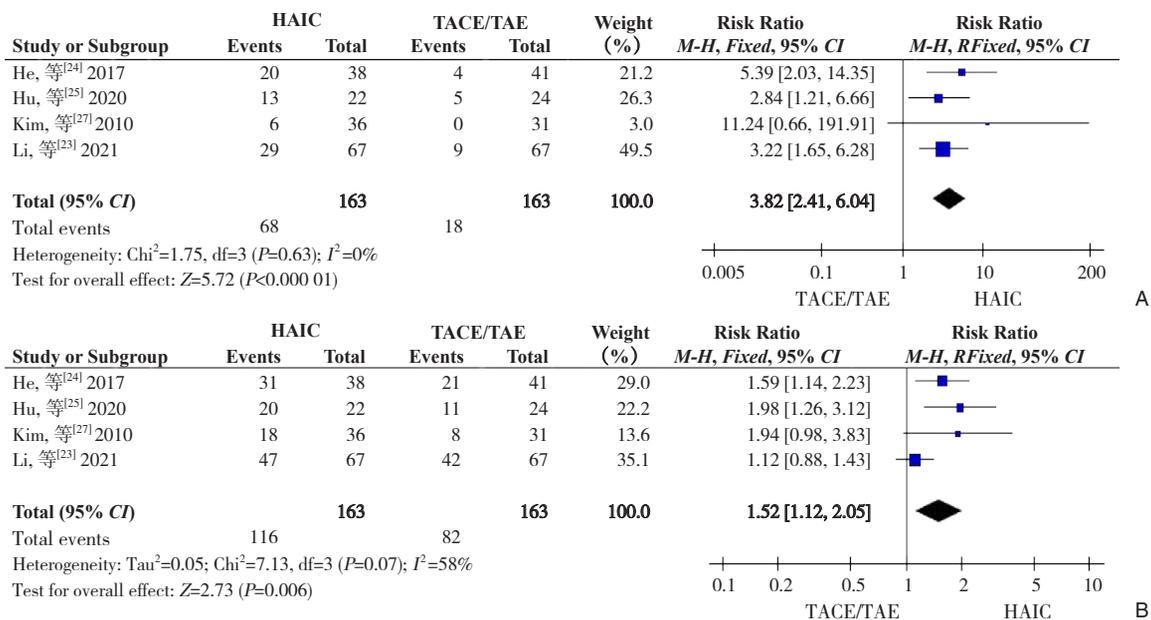


图3 HAIC组和TACE/TAE组肿瘤反应指标比较 A: ORR; B: DCR

Figure 3 Comparison of the tumor response variables between HAIC group and TACE/TAE group A: ORR; B: DCR

表3 HAIC和TACE/TAE治疗不可切除HCC的不良事件

Table 3 Adverse events of HAIC and TACE/TAE for treatment of unresectable HCC

不良事件	任何等级(发生例数/总例数)					3~4级(发生例数/总例数)				
	研究数量 (个)	HAIC组	TACE/ TAE组	RR(95% CI)	P	研究数量 (个)	HAIC组	TACE/ TAE组	RR(95% CI)	P
贫血	3	38/175	76/203	0.69(0.14~3.31)	0.64	3	2/161	3/196	0.78(0.13~4.47)	0.78
白细胞减少症	2	36/139	13/172	3.14(0.92~10.73)	0.07	3	13/161	2/196	6.32(1.71~23.28)	0.006
中性粒细胞减少症	3	30/175	12/203	2.46(0.78~7.73)	0.12	3	6/161	3/196	2.20(0.63~7.74)	0.22
血小板减少症	3	40/175	30/203	1.59(1.04~2.44)	0.03	3	7/161	8/196	1.02(0.38~2.70)	0.97
ALT升高	3	65/175	139/203	0.57(0.35~0.92)	0.02	3	1/161	33/196	0.07(0.02~0.28)	0.000 2
高胆红素血症	3	29/175	87/203	0.37(0.26~0.53)	<0.000 01	3	1/161	7/196	0.28(0.06~1.31)	0.11
低蛋白血症	2	62/139	73/172	1.05(0.57~1.94)	0.87	3	3/161	0/196	9.06(0.47~173.41)	0.14
发热	2	14/139	74/172	0.23(0.13~0.38)	<0.000 01	3	1/161	13/196	0.16(0.04~0.68)	0.01
腹痛	2	80/139	93/172	1.05(0.86~1.28)	0.63	2	1/139	14/172	0.23(0.01~6.22)	0.38
呕吐	2	32/139	36/172	1.04(0.70~1.53)	0.85	2	8/139	2/172	4.73(1.03~21.77)	0.05
腹泻	2	26/139	7/172	4.57(2.01~10.37)	0.003	3	4/161	13/196	3.26(0.54~19.74)	0.2
治疗相关的死亡	3	0/161	3/196	0.27(0.03~2.35)	0.24	—	—	—	—	—

2.4 敏感度分析

改变效应量模型后进行分析, 各组异质性变化不大, 并且结果仍是 OS、ORR、DCR 支持 HAIC 组, PFS 两组间差异无统计学意义。通过逐一去除每一个纳入研究后再进行效应量合并, 汇总分析异质性的变化情况(表4)。结果提示, 汇总的 OS 和 PFS 整体异质性较大, I^2 分别为 76% 和 81%。对于 OS, 去掉 Hu 等^[25]后, 各研究间异质性明显降低 ($I^2=7%$, $P=0.34$), HAIC 组的 OS 的仍然长于 TACE/TAE 组, 差异有统计学意义 ($HR=0.66$, $95\% CI=0.51\sim 0.86$, $P=0.002$); 而逐个去掉其他几篇研究后异质性变化不大。对于 PFS, 去掉 Hu 等^[25]的研究后, 异质性明显降低 ($I^2=0%$, $P=0.67$), HAIC 组的 PFS 长于 TACE/TAE 组, 差异有统计学意义 ($HR=0.56$, $95\% CI=0.43\sim 0.73$, $P<0.000 1$); 而逐个去掉其他几篇研究后异质性变化不大。说明 Hu 等^[25]可能为 OS 和 PFS 结果的异质性来源。汇总的 ORR 未见明显异质性 ($I^2=0%$, $P=0.63$), 去掉任何一篇, 异质性均无明显变化, 结果均是 HAIC 组优于 TACE/TAE 组, 说明结论较稳定。汇总的 DCR 结果有异质性存在 ($I^2=58%$, $P=0.07$), 去掉 Li 等^[23]后, 异质性明显降低 ($I^2=0%$, $P=0.71$), HAIC 组的 DCR 仍显著高于 TACE/TAE 组, 差异有统计学意义 ($RR=1.77$, $95\% CI=1.37\sim 2.30$, $P<0.000 1$); 而逐个去掉其他几篇研究后异质性无明显变化。说明 Li 等^[23]可能为异质性来源。

表4 逐篇排除文献进行敏感度分析

Table 4 Excluding articles for sensitivity analysis

指标	排除项	HR 或 RR (95%CI)	P	异质性	
				I^2	P
OS	排除前	0.39(0.18~0.86)	0.02	76%	0.006
	排除 Kim, 等 ^[27]	0.43(0.17~1.07)	0.07	82%	0.004
	排除 Hu, 等 ^[25]	0.66(0.51~0.86)	0.002	7%	0.34
	排除 Tsai, 等 ^[26]	0.33(0.12~0.96)	0.04	82%	0.002
	排除 Li, 等 ^[23]	0.27(0.16~0.48)	<0.000 01	50%	0.14
PFS	排除前	0.34(0.11~1.04)	0.06	81%	0.005
	排除 He, 等 ^[24]	0.24(0.04~1.41)	0.11	90%	0.001
	排除 Hu, 等 ^[25]	0.56(0.43~0.73)	<0.000 1	0%	0.67
	排除 Li, 等 ^[23]	0.25(0.03~1.90)	0.18	85%	0.01
ORR	排除前	3.82(2.41~6.04)	<0.000 01	0%	0.63
	排除 Kim, 等 ^[27]	3.59(2.26~5.71)	<0.000 01	0%	0.59
	排除 He, 等 ^[24]	3.39(2.01~5.72)	<0.000 01	0%	0.64
	排除 Hu, 等 ^[25]	4.17(2.43~7.16)	<0.000 01	0%	0.52
	排除 Li, 等 ^[23]	4.40(2.33~8.32)	<0.000 01	0%	0.45
DCR	排除前	1.52(1.12~2.05)	0.006	58%	0.07
	排除 Kim, 等 ^[27]	1.46(1.05~2.05)	0.03	67%	0.05
	排除 He, 等 ^[24]	1.54(0.98~2.40)	0.06	68%	0.04
	排除 Hu, 等 ^[25]	1.40(1.02~1.92)	0.04	54%	0.11
	排除 Li, 等 ^[23]	1.77(1.37~2.30)	<0.000 1	0%	0.71

2.5 发表偏倚

对汇总的 OS、PFS、ORR 和 DCR 指标行 Egger's 检验, P 值分别为: 0.461 6、0.719 2、0.329 7 和 0.023 0, 表明 OS、PFS 和 ORR 未见明显发表偏倚, 而 DCR 可能存在发表偏倚。

3 讨论

本研究评估了HAIC和TACE/TAE在不可切除HCC患者治疗中的有效性和安全性,结果提示,对于不可切除HCC患者,HAIC治疗后的OS、PFS、ORR和DCR均优于TACE/TAE。HAIC发生骨髓造血功能抑制(血小板减少症、白细胞减少症)和腹泻的风险较TACE/TAE高,而发生肝功能损伤(ALT升高、高胆红素血症)和发热的风险较TACE/TAE低,两组的贫血、中性粒细胞减少症、低蛋白血症、腹痛、呕吐等发生情况无明显差异。说明HAIC是治疗不可切除HCC安全、有效的选择,但在HAIC治疗前、治疗过程中及治疗后应特别注意反复多次查血常规,若出现血小板和白细胞减少情况,及时给予重组人白介素11、人粒细胞刺激因子注射液等药物对症治疗,必要时需减慢或暂停动脉输注化疗药物。若HAIC治疗后出现长期反复腹泻、呕吐、腹痛等症状,应在对症治疗的基础上加强补液、维持水电解质平衡并适当给予静脉营养支持,同时应警惕消化道出血、穿孔等意外发生,建议及时行胃、肠镜检查,对消化性溃疡、胃炎、结肠炎、肝硬化食管胃底静脉曲张等及时给与相应治疗。

据统计^[1],2020年我国HCC新发病例41万,死亡病例39万,HCC在我国恶性肿瘤发病率中居第4位,病死率居肿瘤致死病因的第2位。TACE/TAE治疗是中晚期HCC最常见的局部治疗方式之一^[8,28]。近年来,HAIC在亚洲地区中晚期HCC患者的治疗中逐渐展现出了令人惊喜的效果。在日本和韩国,晚期HCC患者普遍采用以顺铂为基础的HAIC治疗^[28-30],Zaizen等^[31]报道:与索拉非尼相比,顺铂HAIC显著延长OS(15.6个月 vs. 11.0个月, $P=0.0157$)。我国则是以含有奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙的FOLFOX方案的HAIC为主,使HCC患者在OS、PFS、ORR等方面均有明显获益^[15-17]。但具体哪种化疗方案的HAIC疗效及安全性更好,目前尚无定论。在本研究纳入的5篇文献中,2篇^[26-27]使用的是以顺铂为基础的HAIC,3篇^[23-25]使用的是FOLFOX方案的HAIC。由于纳入研究数量较少,无法进行可靠的亚组分析来确定不同HAIC化疗方案之间的疗效及安全性差异。因此,需要更多的研究来进一步确定不同化疗方案

的差异,以便于为患者提供更合适的治疗方案。

在本研究的OS、PFS和DCR汇总结果中观察到明显的异质性。在敏感度分析中,结果提示Hu等^[25]可能为汇总的OS和PFS的异质性来源,考虑原因可能为:在Hu等^[25]中,HAIC组平均治疗周期(5次)明显多于TACE/TAE组(1次),并且HAIC组同时接受索拉非尼联合治疗的患者比例(63.6%)明显高于TACE/TAE组(4.2%),故相对于其他几项研究,该研究中HAIC组比TACE/TAE组远期治疗效果明显更好,两组间OS、PFS差异也更加显著。对于汇总的DCR,结果提示Li等^[23]可能为异质性来源,考虑原因可能为:在Li等^[23]中部分患者肿瘤分期较晚,并且HAIC组(57.1%)肝外转移患者比例明显高于TACE/TAE组(30.8%),导致HAIC组肿瘤反应较差,与TACE/TAE组DCR差异无统计学意义($P=0.472$),而其他3项研究中两组的DCR均有统计学差异($P=0.033$ 、 0.004 、 0.002)。然而,纳入患者、研究方法、统计分析等各个环节的差异均可能导致结果的异质性,因此需要更深入的研究来进一步确定异质性来源。

为进一步验证研究结果,笔者再次提取Li等^[23]研究中PSM前的基线特征、肿瘤反应、OS、PFS等原始数据重复进行之前的统计分析过程,结果仍是:HAIC组的OS、ORR和DCR3项指标均优于TACE/TAE组,差异有统计学意义($P<0.05$),排除可能的异质性来源后结果仍支持HAIC;两组的PFS比较,差异无统计学意义($P>0.05$),在敏感度分析排除可能的异质性来源后,HAIC组的PFS长于TACE/TAE组,差异有统计学意义($P<0.05$);OS、PFS和DCR汇总结果中观察到明显的异质性,并且最终确定可能的异质性来源及可能的原因与前次结果相同。

值得注意的是,除了本文中所纳入的5篇研究以外,有一项正在进行的针对不可切除的大肝癌的HAIC与TACE治疗对比的多中心随机对照研究^[32](NCT02973685)已取得初步成果,并在2020年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上进行了口头报告:与TACE相比,接受HAIC的患者的中位OS更长(23.1个月 vs. 16.07个月, $P<0.001$),中位PFS更长(9.63个月 vs. 5.40个月, $P<0.001$),ORR更高[(RECIST: 45.9% vs. 17.9%, $P<0.001$);(mRECIST: 48.4% vs. 32.7%, $P=0.004$)],手术转

化率更高 (23.8% vs. 11.5%, $P=0.004$), 严重不良事件发生率更低 (19% vs. 30%, $P=0.03$)。该结果与本研究结论相一致。另外, 还有一项大型的全国多中心临床研究 (ChiCTR2000038494) 正在进行中。期待有更多、更高质量的大样本随机对照研究进一步评估 HAIC 与 TACE/TAE 治疗不可切除 HCC 的疗效及安全性。

本研究仍存在一些局限性: 缺乏随机对照研究的纳入, 患者没有随机入组, 这可能导致结果的选择偏倚, 不可避免地高估或低估测量的效果; 另外, 纳入研究的数量及患者人数相对较少, 并且所有评估的人群都来自亚洲国家, 缺乏其他种族患者的参与。

综上, 与 TACE/TAE 相比, HAIC 具有更好的肿瘤反应、更长的生存期以及可接受的不良反应, 是不可切除 HCC 患者更好的治疗选择。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Lin L, Yan L, Liu Y, et al. The Burden and Trends of Primary Liver Cancer Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2017 at the Global, Regional, National, Age, and Sex Level Results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(5): 563–582. doi: 10.1159/000508568.
- [3] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835–853. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [4] Cao M, Li H, Sun D, et al. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5):205–210. doi: 10.1002/cac2.12025.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [6] Ghanaati H, Mohammadifard M, Mohammadifard M. A review of applying transarterial chemoembolization (TACE) method for management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(10):3553–3560. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_2347_20.
- [7] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(1): 6–25. doi: 10.1007/s00270-006-0062-3.
- [8] 奉建祁, 王志明. 中晚期原发性肝癌治疗的新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7): 847–857. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011.
- [9] Feng JQ, Wang ZM. Latest developments in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(7): 847–857. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011.
- [9] Liu S, Li H, Guo L, et al. Tumor Size Affects Efficacy of Adjuvant Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Microvascular Invasion[J]. *Oncologist*, 2019, 24(4): 513–520. doi:10.1634/theoncologist.2018-0305.
- [10] Miyayama S. Treatment Strategy of Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Appl Sci*, 2020, 10(20):7337. doi: 10.3390/app10207337
- [11] Zhang H, Cao G, Ren W, et al. Vascular normalization therapy with targeted localized vessel bevacizumab infusion in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization failure[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8):9149–9156. doi: 10.21037/apm-21-2123.
- [12] Li S, Xu J, Zhang H, et al. The Role of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Chemotherapy*, 2021, 66(4):124–133. doi: 10.1159/000518257.
- [13] Regmi P, Hu HJ, Lv TR, et al. Efficacy and safety of sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2021, 39: 101663. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101663.
- [14] Liu M, Shi J, Mou T, et al. Systematic review of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(8): 1277–1287. doi: 10.1111/jgh.15010.
- [15] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (FOHAIC-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 14:JCO2101963. doi: 10.1200/JCO.21.01963.
- [16] Liang RB, Zhao Y, He MK, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Sorafenib as Initial Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:619461. doi: 10.3389/fonc.2021.619461.
- [17] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7):953–960. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [18] Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, et al. Hepatic arterial infusion

- chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(5): 583-595. doi: 10.1159/000508724.
- [19] 陈敏山, 元云飞, 郭荣平, 等. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的应用——中山大学肿瘤防治中心的经验总结[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2021, 13(3): 70-76. doi: 10.12037/YXQY.2021.03-11.
- Chen MS, Yuan YF, Guo RP, et al. Application of hepatic arterial infusion chemotherapy in the conversion therapy of hepatocellular carcinoma—experience of Sun Yat-sen University Cancer Center[J]. *Chinese Journal of Medical Frontiers: Electronic Edition*, 2021, 13(3): 70-76. doi: 10.12037/YXQY.2021.03-11.
- [20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121-138. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01.
- Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Committee. Standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (2019 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(2): 121-138. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01.
- [21] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into Metaanalysis[J]. *Trials*, 2007, 8:16. doi: 10.1186/1745-6215-8-16.
- [22] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3): 243-247. doi: 10.3969/j.1674-4055.2014.03.02.
- Zhou ZR, Zhang TS, Li B, et al. Extracting and transforming of appropriate data of Meta-analysis in survival curve[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2014, 6(3): 243-247. doi: 10.3969/j.1674-4055.2014.03.02.
- [23] Li S, Lyu N, Han X, et al. Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Using Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin versus Transarterial Chemoembolization as Initial Treatment for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-Matching Analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32(9): 1267-1276. doi: 10.1016/j.jvir.2021.06.008.
- [24] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 83. doi: 10.1186/s40880-017-0251-2.
- [25] Hu J, Bao Q, Cao G, et al. Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Using Oxaliplatin Plus 5-Fluorouracil Versus Transarterial Chemoembolization/Embolization for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Major Portal Vein Tumor Thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(7): 996-1005. doi: 10.1007/s00270-019-02406-3.
- [26] Tsai WL, Sun WC, Chen WC, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy vs transcatheter arterial embolization for patients with huge unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(32): e21489. doi: 10.1097/MD.00000000000021489.
- [27] Kim HY, Kim JD, Bae SH, et al. A comparative study of high-dose hepatic arterial infusion chemotherapy and transarterial chemoembolization using doxorubicin for intractable, advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Hepatol*, 2010, 16(4): 355-361. doi: 10.3350/kjhep.2010.16.4.355.
- [28] 张浩, 仲富瑞, 程宜立, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(1): 35-42. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005.
- Zhang H, Zhong FR, Cheng HL, et al. Efficacy analysis of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(1): 35-42. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005.
- [29] Abdelmaksoud AHK, Abdelaziz AO, Nabeel MM, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a case-control study[J]. *Clin Radiol*, 2021, 76(9): 709. doi: 10.1016/j.crad.2021.03.022.
- [30] Ahn YE, Suh SJ, Yim HJ, et al. Comparison of Sorafenib versus Hepatic Artery Infusion Chemotherapy-Based Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis[J]. *Gut Liver*, 2021, 15(2): 284-294. doi: 10.5009/gnl19367.
- [31] Zaizen Y, Nakano M, Fukumori K, et al. Hepatic Artery Infusion Chemotherapy with Cisplatin versus Sorafenib for Intrahepatic Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5282. doi: 10.3390/cancers13215282.
- [32] Shi M, Li Q, He M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) versus transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a randomised phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4S): S688. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1097.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 赵益, 程盛, 王永琛, 等. 肝动脉灌注化疗与经动脉化疗栓塞/栓塞治疗不可切除肝细胞癌疗效与安全性系统评价和Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7): 860-869. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.002

Cite this article as: Zhao Y, Cheng S, Wang YC, et al. A systematic review and Meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization/embolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(7): 860-869. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.002