

# 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌疗效的系统评价

王洪良 钟鉴宏 马良 游雪梅 向邦德 黎乐群

**【摘要】** 目的 评价肝动脉化疗栓塞(TACE)联合索拉非尼治疗中晚期肝癌的疗效。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、MEDLINE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(CNKI)和中国期刊全文数据库(VIP),截止到2012年5月。收集公开发表的关于TACE联合索拉非尼与TACE单一治疗或索拉非尼单药治疗的对照试验,对纳入的文献进行资料提取和质量评价,采用Revman 5.0软件进行统计分析。结果 5个研究共307例患者。TACE联合索拉非尼为试验组的半年生存率高于用TACE做单一治疗的对照组,差异有统计学意义( $RR = 1.13, 95\% CI 1.03 \sim 1.25, P = 0.01$ )。TACE联合索拉非尼为试验组的一年生存率高于用TACE做单一治疗的对照组,差异有统计学意义( $RR = 1.44, 95\% CI 1.21 \sim 1.71, P < 0.0001$ )。TACE联合索拉非尼为试验组的3个月临床获益率高于用TACE做单一治疗的对照组,差异有统计学意义( $RR = 1.40, 95\% CI 1.15 \sim 1.71, P = 0.001$ )。索拉非尼常见不良反应为手足皮肤反应、高血压、腹泻、脱发、食欲减退、乏力、口腔黏膜炎等,其中手足皮肤反应最为常见和严重。结论 对于中晚期肝癌患者,TACE术后进行口服索拉非尼治疗,相对于TACE或索拉非尼单一疗法可以提高短期生存率及临床获益率。但是由于纳入的文献存在一定的缺陷,对此结论的解释应保持谨慎,尚需更多设计严格随访时间足够长的大样本随机对照试验来验证。

**【关键词】** 癌,肝细胞; 化学栓塞,治疗性; Meta分析; 索拉非尼

**The efficacy of transarterial chemoembolization plus Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review** WANG Hong-liang, ZHONG Jian-hong, MA Liang, YOU Xue-mei, XIANG Bang-de, LI Le-qun. Hepatobiliary Surgery Department, Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China  
Corresponding author: LI Le-qun, Email: xitongpingjia@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) plus Sorafenib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Electric databases, such as Cochrane library, MEDLINE, etc, were systematically searched until May 2012. Meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) and cohort studies was performed to estimate the effects of the TACE plus Sorafenib on overall survival (OS). Risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. **Results** A total of 2 RCTs and 3 cohort studies involving 307 patients were included. TACE combined with Sorafenib significantly improved the 6-months OS, with RR of 1.13 (95% CI 1.03-1.25). The 1-year OS and CBR were also increased, with RR of 1.44 (95% CI 1.15-1.71), and 1.40 (95% CI 1.15-1.71), respectively. The most common adverse reactions followed by sorafenib therapy were hand-foot skin reaction, hypertension, nausea, rash, diarrhea, anorexia, and alopecia. **Conclusions** TACE plus Sorafenib improve the short-term OS and clinical benefit rate for advanced HCC patients. However, this conclusions should be interpreted with caution. More extensive studies with larger sample sizes and longer follow-up are needed.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Chemoembolization, therapeutic; Meta-analysis; Sorafenib

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, 以下简称肝癌) 是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 全球发病率逐年增长, 发病人数超过 74.8 万/年, 死亡接近 69.6 万/年,

在男性肿瘤致死原因中仅次于肺癌, 位居第二<sup>[1]</sup>。我国是肝癌的高发地区之一, 其患病率约为 30.3/10 万, 每年约有 14 万人死于肝癌, 占全世界肝癌死亡人数的 50% 以上, 严重威胁着我国人民的健康及生命<sup>[2]</sup>。

外科手术切除及肝脏移植是肝癌治疗的首选。但由于肝癌起病隐匿、生长缓慢、无明显特异性症状, 确诊时多已经达到中晚期, 失去手术机会<sup>[3]</sup>, 以经皮肝动

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.23.127

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160262/H1602)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科

通讯作者: 黎乐群, Email: xitongpingjia@163.com

脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为主的综合治疗措施仍然是当前治疗晚期肝癌的主要手段<sup>[4]</sup>。栓塞治疗后肿瘤组织坏死缺氧导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)生成增加,促进肿瘤血管新生,是肿瘤复发的重要原因,由此导致TACE治疗后的短期疗效及长期疗效均不理想<sup>[5]</sup>。因此,有必要研究TACE与其他治疗联合的方法,以便提高肝癌的治疗效果并改善预后。

索拉非尼(Sorafenib)属于分子靶向治疗新药,是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂。既可明显抑制肿瘤细胞增生又可明显抑制肿瘤血管生成,同时发挥抗血管生成和抗肿瘤细胞增殖的双重作用<sup>[6]</sup>。Strebel等<sup>[7]</sup>提出了TACE治疗后造成缺氧环境,诱导VEGF过度表达、新生血管生成,联合索拉非尼治疗可以有效抑制再生血管,减少肿瘤复发、转移,提高肝癌的治疗效果。

国内外已经有TACE联合索拉非尼治疗中晚期肝癌与单用索拉非尼或TACE的随机对照试验和回顾性分析,但结果并不一致<sup>[4,8-13]</sup>,故有必要使用系统评价的方法评价TACE联合索拉非尼治疗晚期肝癌的疗效。

## 资料与方法

### 一、文献纳入和排除标准

1. 研究类型:TACE联合索拉非尼治疗晚期肝癌的随机对照试验和队列研究,发表语种不限。对于重复发表的文献或有重叠的研究,则纳入最新或资料最完整者。

2. 研究对象:中晚期肝癌患者,不适合外科手术且未接受过外科治疗,经影像学(超声、CT、MRI)和甲胎蛋白(AFP)检查或病理活检证实为肝细胞癌的患者,年龄、种族、国籍、性别不限。

3. 干预措施:试验组接受TACE联合索拉非尼治疗,对照组为索拉非尼或TACE单一治疗。

4. 结局观察指标:主要结局观察指标为半年生存率、一年生存率;次要结局观察指标为临床获益率(clinical benefit rate, CBR)。按照世界卫生组织(WHO)实体瘤近期疗效评价分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、疾病进展(PD),评价临床获益率(CBR), $CBR = CR + PR + SD$ 。

5. 排除标准:曾接受系统性抗癌治疗,接受过TACE和索拉非尼以外的联合治疗,无病例对照的研究,不符合结局观察指标要求的研究。

### 二、检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、MEDLINE、中国生物

医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(CNKI)和中国期刊全文数据库(VIP)。无语种限制,检索截止日期到2012年5月,英文和中文检索都采用主题词和自由词结合的方式,中文检索式与英文相似。中文检索词为肝癌,肝肿瘤,索拉非尼,多吉美,肝动脉化疗栓塞化疗,TACE;英文检索词为Liver cancer, hepatocellular carcinoma, sorafenib, nexavar, tace, transarterial chemoembolization, 排除重复的文献。

### 三、文献质量评价

两名研究员参考Newcastle-Ottawa Scale(NOS)提供的方法<sup>[14]</sup>分别独立评价纳入的队列研究的质量,包括患者的选择,试验组与对照组之间的可比性,结局指标的评估。参考Cochrane 5.0手册介绍的方法<sup>[15]</sup>评价纳入的随机对照研究的质量,包括分配方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚、选择性报告偏倚和其他偏倚。

### 四、资料的提取和分析

由两名经过培训的评价者分别检索、阅读并筛选符合纳入标准的文献,提取资料进行评价。采用RevMan 5.0软件对数据进行统计学处理。对不适合进行Meta分析的则采用描述性方法进行定性分析。在临床同质的前提下,进行合并分析。计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR)及其95%可信区间(confidence intervals, CI)表示统计效应量。各研究间进行异质性检验。当各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.1$ ),采用固定效应模型对各研究进行Meta分析;如各研究间存在统计学异质性( $P < 0.1$ ),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析;若研究间存在统计学异质性时,采用随机效应模型进行分析,必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。若纳入研究大于9个,采用漏斗图分析可能存在的发表偏倚。

## 结 果

### 一、文献检索结果

按照制定的检索策略进行检索,最初检索到可能符合纳入标准的文献共797篇,经阅读题目、摘要及全文后,排除重复发表、个案报道及综述等研究后,最后共有5个研究符合纳入标准,其中4篇为我国的研究<sup>[4,8-10]</sup>,包括1篇随机对照试验<sup>[8]</sup>;1篇为意大利的研究<sup>[13]</sup>,亦为随机对照试验。5个研究均是TACE联合索拉非尼与TACE单一治疗比较。

### 二、纳入文献的基本特征

纳入5个研究,均是TACE联合索拉非尼与TACE单一治疗比较,其中2篇为随机对照试验,3篇为队列研究。因此对5篇TACE联合索拉非尼与TACE单一

表1 纳入文献的特点<sup>[4,8-10,13]</sup>

纳入研究	研究类型	例数(男/女)	肿瘤分期	肝功能
Sansonno 等	随机对照试验	T = 31 (18/13), C = 31 (19/12)	BCLC B 期	Child-Pugh class A
姜海英等	随机对照试验	T = 30 (24/6)	TNM II B 期 = 1, III 期 = 22, IV 期 = 7	Child-Pugh class A = 25, Child-Pugh class B = 5
		C = 30 (23/7)	TNM II B 期 = 1, III 期 = 23, IV 期 = 6	Child-Pugh class A = 24, Child-Pugh class B = 6
魏小勇等	非随机对照试验	T = 30 (24/6)	TNM III 期 = 19, IV 期 = 11	Child-Pugh, class A = 27, Child-Pugh class B = 3
		C = 30 (22/8)	TNM III 期 = 20, IV 期 = 10	Child-Pugh class A = 25, Child-Pugh class B = 5
吴祥斌等	非随机对照试验	T = 25 (20/5)	TNM III 期 = 6, IV 期 = 19	Child-Pugh class A = 22, Child-Pugh class B = 3
		C = 30 (22/8)	TNM III 期 = 7, IV 期 = 18	Child-Pugh class A = 20, Child-Pugh class B = 5
刘亚妮等	非随机对照试验	T = 27 (25/2)	BCLC B 期 = 19, C 期 = 8	Child-Pugh class A = 20, Child-Pugh class B = 7
		C = 43 (39/4)	BCLC B 期 = 30, C 期 = 13	Child-Pugh, class A = 32, Child-Pugh class B = 11

纳入研究	TACE 药物剂量及疗程	索拉非尼剂量及疗程	不良反应
Sansonno 等	碘油 20 ml + 多柔比星 30 mg + 丝裂霉素 10 mg。TACE 次数:1~4 次;每次间隔 4~6 周	TACE 术后 30 d 开始服用 400 mg/bid	腹泻、手足综合征、高血压、皮疹、疲劳、厌食
姜海英等	碘油 10~30 ml + 表阿霉素 80~120 mg + 顺铂 80~100 mg + 5-FU 0.8~1.2 g。TACE 次数:未描述	TACE 术后 5 d 开始服用 400 mg/bid, 出现严重毒副反应予减量或暂停用药	腹泻、手足综合征、高血压、皮疹
魏小勇等	碘油 10~30 ml + 阿霉素 30 mg + 丝裂霉素 10 mg + 5-FU 1 g。TACE 次数:1~2 次,每次间隔 45 d	TACE 术后 5 d 开始服用 400 mg/bid	未描述
吴祥斌等	碘油 5~30 ml + 吡柔比星 50 mg + 奥沙利铂 100~150 mg + 5-FU 1 g + 拓喜针 15 mg。TACE 次数:1~3 次,每次间隔 40 d	TACE 术后 3~7 d 开始服用 400 mg/bid	手足皮肤反应、高血压、腹泻、脱发、食欲减退、乏力、口腔黏膜炎
刘亚妮等	碘油 10~20 ml + 表阿霉素 40 mg + 顺铂 80~100 mg + 丝裂霉素 10~20 mg + 5-FU 250~500 mg。TACE 次数 ≥1 次,每次间隔 4~8 周	400 mg/bid, 出现严重毒副反应予减量或暂停用药	发热、腹痛、呕吐、高血压、腹泻、乏力、手足综合征

注:T;TACE 联合索拉非尼组;C;TACE 单一治疗组。TNM;TNM 肿瘤分期;BCLC;巴塞罗那临床肝癌分期

治疗比较的文章进行 Meta 分析。5 个研究共 307 例患者,其中肿瘤分期根据 TNM 肿瘤分期和巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC),5 个研究的患者均为中晚期不适合手术治疗的患者。肝功能均为 Child-Pugh A 级和 B 级。TACE 治疗为一次到多次,每次间隔 1~8 周不等,化疗栓塞的药物也各不相同。索拉非尼的服用从 TACE 术后 5~30 d 开始,初试剂量都为 400 mg/bid,但两个研究<sup>[8,10]</sup>中提到服药过程中出现严重的毒副反应予药物减量至 200 mg/bid 或暂停服用药物 2 周,通过上述措施可减轻毒副反应,继续服药,Sansonno 等<sup>[13]</sup>的研究中 TACE 单一治疗组口服安慰剂,其他研究则无。4 个研究<sup>[4,8,10,13]</sup>报道了索拉非尼的毒副反应,集中表现在手足综合征、消化道症状、高血压等,见表 1。

### 三、纳入文献的方法学质量评价

Sansonno 等<sup>[13]</sup>的研究受试者统一随机分组,采用分配隐藏与双盲,研究质量较高。姜海英等<sup>[8]</sup>的研究使用数字表法随机分组,但未提及分配隐藏及盲法,研究质量中等。其他 3 个研究为队列研究,研究质量低。根据 NOS 评估队列研究质量,3 个队列研究可靠性高。

### 四、疗效及安全性分析

1. 半年生存率:共 3 个研究<sup>[4,9-10]</sup>报道了半年生存率。统计分析发现组内所有研究间均无明显异质性( $P = 0.52, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型行 Meta 分析。合并结果显示,TACE 联合索拉非尼为试验组的半年生存率高于用 TACE 做单一治疗的对照组,差异有统计学意义( $RR = 1.13, 95\% CI 1.03 \sim 1.25, P = 0.01$ )。见

图1。

2. 一年生存率:4个研究<sup>[4,8-10]</sup>报道了一年生存率。由于姜海英等<sup>[8]</sup>的研究是随机对照试验,其他3个是队列研究,因此合并后做亚组分析,统计分析发现亚组及总合并数据间均无明显异质性( $P=0.89, I^2=0; P=0.97, I^2=0$ ),采用固定效应模型行 Meta 分析。合并结果显示,TACE 联合索拉非尼为试验组的一年生存率高于用 TACE 做单一治疗的对照组,亚组分析及总分析的差异均有统计学意义(亚组: $RR=1.42, 95\% CI 1.17 \sim 1.74, P=0.0005$ ;总结果: $RR=1.44, 95\% CI 1.21 \sim 1.71, P<0.001$ )。见图2。

3. 3个月临床获益率:共3个研究<sup>[4,8-9]</sup>报道了3个月的临床获益率。由于姜海英等<sup>[8]</sup>的研究是随机对照试验,其他2个是队列研究,因此合并后做亚组分析,统计分析发现亚组及总合并数据间均无明显异质性( $P=0.69, I^2=0; P=0.70, I^2=0$ ),采用固定效应模型行 Meta 分析。合并结果显示,TACE 联合索拉非尼为试验组的3个月临床获益率高于用 TACE 做单一治疗的对照组,亚组分析及总分析的差异均有统计学意义(亚组: $RR=1.33, 95\% CI 1.05 \sim 1.68, P=0.002$ ;总结果: $RR=1.40, 95\% CI 1.15 \sim 1.71, P=0.001$ )。见图3。

4. TACE 及索拉非尼的不良反应:TACE 术后常见不良反应是发热、恶心、呕吐,其他的不良反应包括肝功能异常(主要为转氨酶升高)、腹水、乏力和白细胞减少等,经对症处理均可缓解。索拉非尼常见不良反应为手足皮肤反应、高血压、腹泻、脱发、食欲减退、乏力、口腔黏膜炎等,其中手足皮肤反应最为常见和严重,刘亚妮等<sup>[10]</sup>的研究中有高达85%的患者出现手足综合征,手足综合征直接影响患者的生活质量,少数患者需要剂量减半或停止服药2周才能缓解。

## 讨 论

本研究纳入5个研究共307例患者。尽管各个研究中的 TACE 使用的化疗栓塞的药物及 TACE 的次数各不相同,Meta 分析结果显示,TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝癌与单用 TACE 治疗比较,能显著增加中晚期肝癌患者的半年生存率、一年生存率、3个月临床获益率。Sansanno 等<sup>[13]</sup>的研究为临床随机对照试验,研究质量较高,但是没有报道生存率及临床获益率,只报道了中位肿瘤进展时间(TTP),试验组与对照组分别为9.2个月和4.9个月,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),同样证明 TACE 联合索拉非尼的积极作用,但是参与此试验的患者均为丙型肝炎的 BCLC B 期患者,对于乙型肝炎相关性肝癌以及晚期肝癌的患者的作用

还有待进一步探究。纳入的5个研究有2个报道了 TACE 的不良反应,包括发热、恶心、呕吐是最主要的不良反应,呈自限性,经对症治疗均可恢复,患者能较好的耐受;4个研究报道了索拉非尼常见不良反应,最常见的为手足综合征,少数患者需要剂量减半或停止服药才能缓解,减量、停药的患者没有与未减量、停药的患者做对比,因此目前不明确减量或停药后药物对肿瘤的抑制情况。

刘亚妮<sup>[10]</sup>的研究显示,TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝癌可提高半年生存率( $RR=1.22, 95\% CI 1.04 \sim 1.42$ ),然而,另外两个研究<sup>[4,9]</sup>却不支持这个结论。可能是由于刘亚妮的研究所纳入的患者以中期肝癌患者为主(70%),而其他两个研究患者以晚期为主,也可能与纳入研究的样本量少有关,需加大样本量及更多研究共同论证。在吴祥斌等<sup>[4]</sup>的研究中,两组患者的3个月临床获益率并无统计学差异( $RR=1.26, 95\% CI 0.90 \sim 1.77$ ),而魏小勇等<sup>[9]</sup>与姜海英等<sup>[8]</sup>的研究中却支持 TACE 联合索拉非尼的临床获益率高于 TACE 单一治疗,也可能为纳入患者肿瘤分期不同所致,吴祥斌等的研究中纳入 TNM IV 期患者占67%,而其他两个研究中的 IV 期患者分别占35%和22%,是否可说明 TACE 联合索拉非尼对于晚期肝癌患者相对于中期患者可取得更好的临床获益率还有待于更进一步的研究。

TACE 联合索拉非尼与索拉非尼单药的疗效比较的研究相对较少,黄振等<sup>[11]</sup>的队列研究中,进行了 TACE 联合索拉非尼与索拉非尼单药治疗无远处转移的晚期肝癌,试验组的中位无进展时间为10.0个月,中位生存时间16.0个月;对照组中位无进展时间为4.5个月,中位生存时间为5.3个月,差异均有统计学意义。李枫等<sup>[16]</sup>的队列研究也证明了 TACE 联合索拉非尼相对于索拉非尼单药使用有明显的中位无进展时间的延长(38周/16周)。以上研究纳入的患者,根据 BCLC 分期,均属于 B 期和 C 期,所以 TACE 联合索拉非尼对于中晚期肝癌相对于单一的索拉非尼治疗有显著的获益。

但是在 Kudo 等<sup>[12]</sup>的研究中,纳入了日韩458例患者,是一个大样本、多中心的临床随机对照试验,研究结果证明 TACE 联合索拉非尼没有比 TACE 联合安慰剂得到明显的临床获益。这可能是由于大部分患者 TACE 之前接受过系统化疗、手术、射频消融、酒精注射等多重治疗,也可能是与 TACE 术后间隔过长时间(1~3个月)开始服用索拉非尼有关。

已有系统评价证明 TACE 能明显提高中晚期肝癌患者的中位生存期<sup>[17]</sup>。化疗药物的选择及其剂量疗程

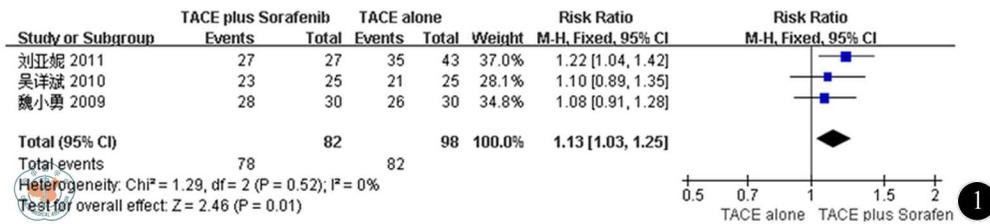


图1 TACE联合索拉非尼组与TACE单一治疗组半年生存率比较的Meta分析

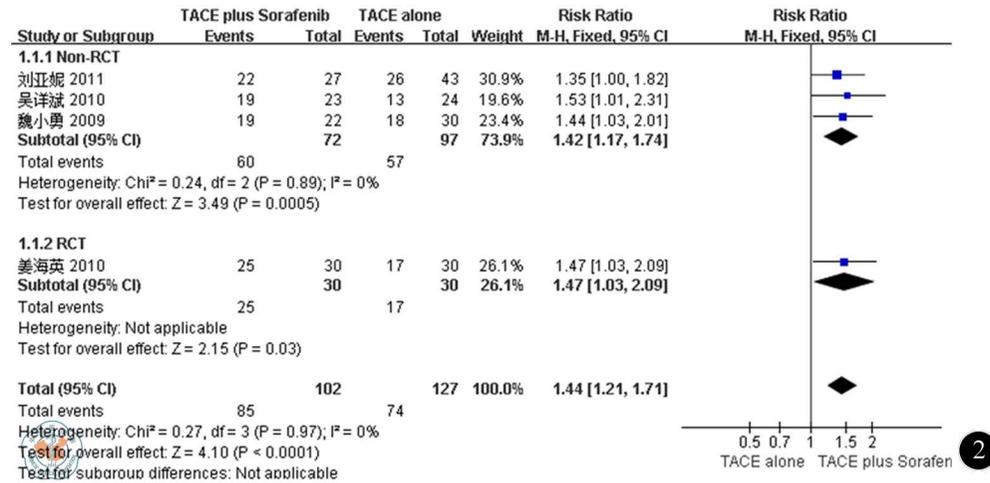


图2 TACE联合索拉非尼组与TACE单一治疗组一年生存率比较的Meta分析

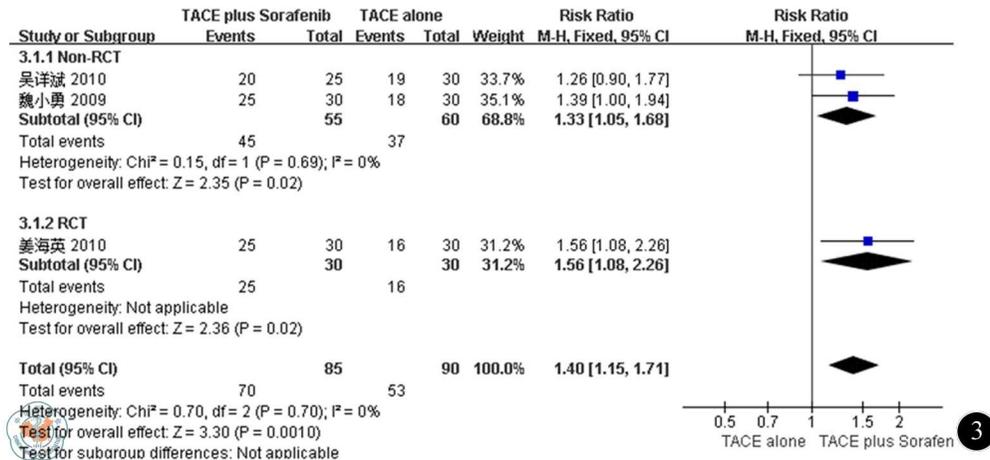


图3 TACE联合索拉非尼组与TACE单一治疗组3个月临床获益率比较的Meta分析

时间间隔, 栓塞剂的使用及栓塞程度等, 至今没有形成统一意见。虽然本研究中纳入 Meta 分析的文献之间所用的化疗药物、疗程等因素各异, 但是汇总分析时没有出现明显异质性。由 Llovet 等<sup>[18]</sup> 在欧美人群中开展的 SHARP 试验和 Cheng 等<sup>[19]</sup> 在亚洲人群中开展的 Oriental 试验证明了索拉非尼单药对于治疗不能手术切除的肝癌在不同人群中的有效性。本研究发现 TACE 联合索拉非尼或许会得到更好的临床获益。目前阻止索拉非尼在临床进一步推广的重要障碍是其昂贵的费用, 索拉非尼没有进入我国的医疗保险药品目录, 使大部分适合接受其治疗的患者放弃选择。

由于纳入的研究包括随机对照试验和非随机对照

试验, 故不能排除治疗组和对照组在病例特征上的不平衡。另外, 一些因素如随机对照试验未详细报道随机分配方案、隐蔽分组等以及纳入非随机对照试验, 病例数不多, 不同研究报道使用不同的化疗药物及疗程等都可能影响本系统评价的结果的可信度。因此, 要得到更准确可信的结论还需要多中心大样本的随机对照试验及长期随访来进一步证实。

本系统评价证明, TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝癌与单用 TACE 治疗比较, 能显著增加中晚期肝癌患者的半年生存率、一年生存率、3 个月临床获益率。TACE 联合索拉非尼相对于索拉非尼单药使用也有明显的中位无进展时间的延长。因此, TACE 联合索拉非

尼治疗中晚期肝癌或许会使患者受益更多。

参 考 文 献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.

[2] 叶家才, 崔书中, 巴明臣. 原发性肝癌的流行病学特征及其危险因素. *实用医学杂志*, 2008, 24: 1839-1841.

[3] Merle P, Mornex F. [Medical therapies for hepatocellular carcinoma]. *Cancer Radiother*, 2011, 15: 28-31.

[4] 吴祥斌, 林德新, 周蒙滔, 等. TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝癌疗效观察. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22: 466-468.

[5] Suzuki H, Mori M, Kawaguchi C, et al. Serum vascular endothelial growth factor in the course of transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 1999, 14: 1087-1090.

[6] Guan YS, He Q. Sorafenib: activity and clinical application in patients with hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12: 303-313.

[7] Strebler BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma; a new treatment concept for nonresectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 1743-1749.

[8] 姜海英, 谢晓东. 索拉非尼联合 TACE 术治疗中晚期肝细胞癌 30 例临床观察. *海南医学*, 2010, 21: 6-9.

[9] 魏小勇, 饶荣生. 索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床观察. *实用临床医学(江西)*, 2009, 10: 17-19.

[10] 刘亚妮. 索拉非尼联合介入治疗中晚期肝癌 27 例的临床观察. 吉林: 吉林大学, 2011.

[11] 黄振, 毕新宇, 赵建军, 等. 索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗无远处转移的晚期肝细胞癌. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15: 355-358.

[12] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 2011, 47: 2117-2127.

[13] Sansonno D, Lauletta G, Russi S, et al. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma; a randomized clinical trial. *Oncologist*, 2012, 17: 359-366.

[14] Wells GA, SBOC. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. 2005.

[15] Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.0.2 updated September 2009).

[16] 李枫, 王峰, 李军, 等. 多吉美联合介入治疗原发性肝癌 20 例. *世界华人消化杂志*, 2010, 18: 517-520.

[17] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma; Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003, 37: 429-442.

[18] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.

[19] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma; a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 25-34.

(收稿日期: 2012-08-16)

(本文编辑: 戚红丹)

王洪良, 钟鉴宏, 马良, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌疗效的系统评价[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(23): 7653-7658.

