

# 改良 RECIST 标准更适用经 TACE 治疗的肝癌患者的预后评价

李虎子, 贾英杰, 孔凡铭, 方文岩, 赵 成, 姜付显

**【摘要】目的** 本研究拟确定采用哪一种短期疗效评价标准能够客观、有效、准确地预测经 TACE 治疗的肝癌患者的预后。**方法** 回顾性分析 59 例行 TACE 治疗的肝癌患者, 收集治疗前及治疗后 1 个月的增强 CT 或增强 MRI 影像学资料。分别依据 RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准行短期疗效评价, 分析两种标准评价结果的一致性; 然后依据不同的评价结果, 将所有患者分为有效组和无效组, 分别分析两组患者中位生存时间和 2 年生存率的差异。**结果** 对所有患者进行短期疗效评价, 依据 RECIST 1.1 标准评价为 CR、PR、SD、PD 的患者; 依据 mRECIST 标准评价为 CR、PR、SD、PD 的患者; 两种标准内部一致性极差 ( $\kappa=0.19$ , 95%CI, 0.16~0.26)。依据 RECIST 1.1 标准, 有效组和无效组患者中位生存时间分别为 25 个月和 20 个月, 2 年生存率分别为 62% 和 80%, 两组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 依据 mRECIST 标准, 有效组和无效组患者中位生存时间分别为 25 个月和 14 个月, 2 年生存率分别为 84% 和 68%, 两组差异有显著统计学意义 ( $P<0.001$ )。多因素分析, mRECIST 标准评价结果是预后的独立预测因素 ( $P=0.02$ )。**结论** 采用 mRECIST 标准评价经 TACE 治疗的肝癌患者较 RECIST 标准更有优势。

**【关键词】** 肝癌; 疗效评价; 选择性肝动脉栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-01-0029-05

Evaluation of modified RECIST criteria in predicting the prognosis of HCC patients treated with TACE LI Hu-zi, JIA Ying-jie, KONG Fan-ming, FANG Wen-yan, ZHAO Cheng, JIANG Fu-xian. Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Corresponding author: JIA Ying-jie, E-mail: xlueang@163.com

**【Abstract】Objective** To determine which criteria, RECIST 1.1 criteria or modified (mRECIST) criteria, is more objective, effective and accurate in predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) treatment. **Methods** The clinical data of 59 HCC patients who had received TACE were retrospectively analyzed. The enhanced CT or enhanced MRI imaging materials, which were performed before and one month after TACE, were collected. According to the RECIST 1.1 standard and the modified RECIST (mRECIST) standard the short-term effectiveness was separately evaluated, and the consistencies of the two evaluation results were analyzed. Based on the different evaluation results, all patients were divided into effective group and ineffective group, and the differences in median survival time and 2-year survival rate between the two groups were compared. **Results** The short-term efficacy was evaluated in all patients. According to RECIST 1.1 criteria, the patients were classified into CR, PR, SD and PD subgroups; and also according to mRECIST criteria, the patients were classified into CR, PR, SD and PD subgroups. The internal consistency of the two standards was poor ( $\text{Kappa}=0.19$ , 95% CI: 0.16~0.26). According to RECIST 1.1 standard, the median survival time of the effective group and ineffective group was 25 months and 20 months respectively, and the 2-year survival rate was 62% and 80% respectively, the differences between the two groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ). According to

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.01.007

基金项目: 国家自然科学基金 (81403220)

作者单位: 300193 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科

通信作者: 贾英杰 E-mail: xlueang@163.com

mRECIST standard, the median survival time of the effective group and ineffective group was 25 months and 14 months respectively, and the 2-year survival rate was 84% and 68% respectively, and the differences between the two groups was statistically significant ( $P<0.001$ ). Multivariate analysis showed that mRECIST standard evaluation results were independent predictors of prognosis ( $P=0.02$ ). Conclusion In evaluating the prognosis of HCC patients after TACE treatment, mRECIST criteria is superior to RECIST criteria. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 29-33)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; efficacy evaluation; selective hepatic arterial embolization

选择性肝动脉栓塞(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)已成为不可切除的中晚期肝癌患者的首选治疗措施之一,如何评价其疗效一直是临床研究的重点之一。生存时间依然是长期疗效的参考指标,而应用实体瘤疗效评价标准进行短期疗效的评估同样重要。目前学者认为,mRECIST 标准比传统的 RECIST 标准更能够有效、客观地评价 TACE 的短期疗效。但是,依据不同标准进行短期疗效评价对长期疗效的评估是否存在差异,尚不明确。本研究分别依据传统 RECIST 标准和 mRECIST 标准对同一组经 TACE 治疗的患者进行短期疗效评价,拟找出能更客观、有效、准确地预测生存时间的标准。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 患者的选择 回顾性分析自 2013 年 1 月—2014 年 6 月在我院住院的肝癌患者。收集所有患者的基本资料,包括:性别、年龄、BCOG PS 评分、肝炎病毒感染、肝硬化、BCLC 分期、治疗前 AFP 水平等;收集所有患者的影像学资料,尤其是治疗前和治疗后 1 个月的强化 CT 或强化 MRI 资料;定期随访。

1.1.1.1 纳入标准:①通过影像学或病理学依据明确诊断为肝细胞肝癌;②行 TACE 治疗 3 次及以上;③具有完善的 TACE 前、TACE 后 1 个月的动脉期增强 CT 或增强 MRI 影像学资料。

1.1.1.2 排除标准:①失访;②病例资料不齐全;③曾行过肝移植、外科切除术、消融治疗、化放疗、索拉菲尼等治疗。

1.1.2 治疗过程 TACE 术中以 2%利多卡因 5 ml

逐层麻醉右侧腹股沟区,以 Seldinger 技术成功穿刺右侧股动脉,送入 5 F 动脉鞘及 RH 导管行选择性肝动脉造影,可见肿瘤染色区并寻找肿瘤供血动脉,将导管或微导管超选择性插入相应供血动脉,经导管缓慢注入由表阿霉素(40 mg)、氟尿嘧啶(250 mg)和超液化碘油(5~20 ml)充分混匀乳化的碘油化疗药乳化剂,直至复查 DSA 造影时肿瘤染色基本消失,术毕拔管,压迫止血 15 min,加压包扎。

### 1.2 评价方法

1.2.1 影像学评价 对比分析治疗后 1 个月和治疗前的动脉期增强 CT 或增强 MRI 图像,分别依据 RECIST 1.1 和 mRECIST 标准进行疗效评价<sup>[1-4]</sup>。RECIST 1.1 标准测量靶病灶最大直径;mRECIST 标准测量靶病灶动脉期强化区域最大直径。

CR、PR、SD、PD 定义如表 1 所示。客观有效率(OR)=CR+PR;肿瘤控制率(DCR)=CR+PR+SD。定义获评为 CR、PR 的患者为有效组,获评为 SD、PD 的患者为无效组。

所有患者的影像学资料分别由 3 名放射科专业医师单独评价,结果存在分歧时,重复评价,最终采纳以多数人意见。

1.2.2 生存分析 定期随访获得所有患者的生存时间及生存状态。生存时间是指确诊到死亡或随访结束的时间。

### 1.3 数据分析

使用 SPSS 17.0 软件统计分析数据,应用 Kappa 检验分析不同标准间的一致性,Kaplan-Meier 和 Cox-regression 用于生存分析,当  $P<0.05$  时具有统计学意义。

表 1 RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准的主要区别

结果	RECIST 1.1 标准	mRECIST 标准
CR	所有目标病灶都消失	所有目标病灶的动脉期强化区域消失
PR	目标病灶的直径至少减小 30%	目标病灶强化区域的直径至少减少 30%
SD	介于 PR 和 PD 之间	介于 PR 和 PD 之间
PD	目标病灶的直径至少增加 20%和(或)有新病灶出现和(或)非靶病灶明确进展	目标病灶强化区域的直径至少增加 20%,或者出现新病灶

## 2 结果

### 2.1 患者的基本资料

遵照本研究的纳入标准和排除标准,共有 59 例患者纳入研究,所有患者的临床特征如表 2 所示。其中,男 49 例,女 10 例;年龄为 38~80 岁,平均 60.5 岁,其中 60 岁及 60 岁以上患者 29 例,60 岁以下患者 30 例;所有患者 ECOG PS 评分小于 3 分,其中评分为 1 分的患者最多,占全部患者的 52.5%,0 分和 2 分的患者分别占 25.4%、22.0%;有 50 例患者明确有肝炎病史,其中乙型肝炎患者 45 例,丙型肝炎患者 5 例,其余 9 例患者肝炎病史不明确;81.4%(48/59)患者有肝硬化病史,11%患者未确诊为肝硬化;依据 Child-Pugh 肝功能评级,A 级患者 62.7%,B 级患者 37.3%,没有 C 级患者;依据 BCLC 肝癌分期,仅有 4 例(6.8%)患者为 A 期,B 期、C 期患者分别占全部的 47.5%、45.8%;所有患者中 AFP 水平在 200 ng/ml 以上的占有 67.8%,200 ng/ml 以下的患者占有 32.2%。

表 2 所有患者基线临床资料

参数	例数	百分比/%
性别		
男/女	49/10	
年龄		
≤60	29	
>60	30	
ECOG PS 评分		
0	15	25.4
1	31	52.5
2	13	22.0
肝炎病毒感染		
HBV	45	76.3
HCV	5	8.5
未确定	9	15.3
肝硬化		
无	11	18.6
有	48	81.4
Child-Pugh		
A	37	62.7
B	22	37.3
BCLC 分期		
A	4	6.8
B	28	47.5
C	27	45.8
AFP 水平		
≤200 ng/ml	19	32.2
>200 ng/ml	40	67.8

### 2.2 近期疗效评价

分别依据 RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准对所有患者进行近期疗效评价,结果如表 3 所示。

采用 RECIST 1.1 标准进行短期疗效评价,无一

例患者获得 CR;获得 SD 的患者占 62.7%(37/59);评价为 PR、PD 的患者分别为 8.5%(5/59)、28.8%(17/59)。肿瘤治疗有效率为 5%,而肿瘤控制率为 71.2%。

表 3 依据不同标准进行短期疗效评价结果 n(%)

评价体系	CR	PR	SD	PD
RECIST 1.1	0(0)	5(8.5)	37(62.7)	17(28.8)
mRECIST	8(13.6)	28(47.5)	14(23.7)	9(15.3)

采用 mRECIST 标准再次进行评价时,有 13.6%(8/59)患者获得 CR;评价为 PR、SD、PD 的患者分别为 47.5%(28/59)、23.7%(14/59)、15.3%(9/59)。因此,肿瘤治疗有效率为 61.1%,肿瘤控制率为 84.7%。

依据两种评价标准,结果差异明显。其中仅有 30.5%(18/59)患者在两种评价标准的评价结果一致,获评 CR、SD、PD 的患者分别为 3、6 和 9 例;依照 mRECIST 标准中评为 8 例 CR 的患者,在依照 RECIST 1.1 标准时 2 例评为 PR,6 例仅被评为 SD;在 mRECIST 标准中评价为 PR 的患者中有多达 89.3%(25/28)依照 RECIST 1.1 标准评价为 SD;在 mRECIST 标准中评价为 SD 的患者中有多达 57.1%(8/14)依照 RECIST 1.1 标准评价为 PD。

应用内部一致性分析,κ 系数为 0.19(95%CI 0.16~0.26),说明 RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准之间的一致性极低。

### 2.3 生存分析

根据评价结果是否有效,将所有患者分为有效组(overall responders,OR)和无效组(non responders,non OR),通过 K-M 曲线分别分析两种标准评价结果中有效组患者和无效组患者的中位生存期和 2 年生存率(表 4)。

表 4 中位生存时间及 2 年生存率分析

评价体系	中位生存期/月	2 年生存率/%
RECIST 1.1		
有效组(n=5)	25	67
有效组(n=54)	20	80
mRECIST		
有效组(n=36)	25	84
无效组(n=23)	14	68

依照 RECIST 1.1 标准,有效组患者中位生存时间为 25 个月,无效组患者的中位生存时间为 20 个月;有效组和无效组患者的 2 年生存率分别为 67%和 80%;两组患者的生存时间无明显差异( $P>0.05$ )(图 1)。

依照 mRECIST 标准,有效组患者中位生存时

间为 25 个月,无效组患者的中位生存时间为 14 个月;有效组和无效组患者的 2 年生存率分别为 84% 和 68%;有效组患者的生存时间明显延长,差异显著( $P<0.001$ )(图 2)。

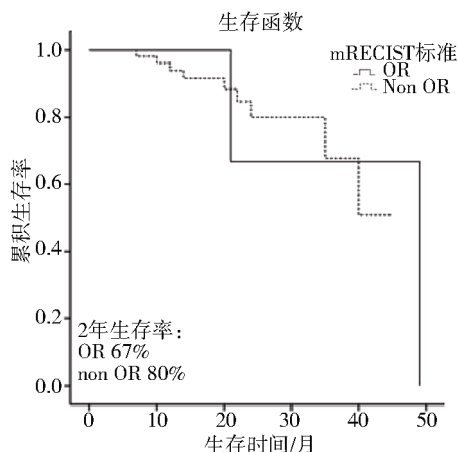


图 1 基于 RECIST 1.1 标准时患者的生存曲线

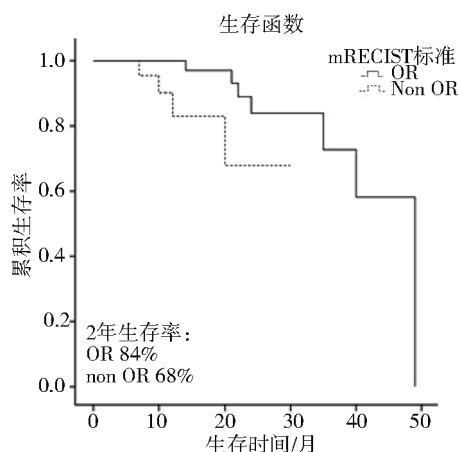


图 2 基于 mRECIST 标准时患者的生存曲线

## 2.4 多因素分析

除了 mRECIST 标准外,年龄( $P=0.04$ )、ECOG 评分( $P<0.01$ )、BCLC 分期( $P=0.02$ )、AFP 基础水平( $P<0.01$ )也是影响预后的重要因素。将这些因素和 mRECIST 标准评价结果联合起来构成多因素分析模型进行多因素分析,结果显示 mRECIST 标准评价结果是生存时间的独立预测因素( $P=0.02$ )。

## 3 讨论

目前,实体瘤疗效评价标准主要有:WHO (World Health Organization) 标准,RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 标准,EASL (European Association for the Study of Liver)标准,和改良 RECIST(modified RECIST,mRECIST)标准。20

世纪 70 年代提出的 WHO 标准是最先被应用于实体瘤的疗效评价,但是随着 CT/MRI 技术的发展,逐渐被 RECIST 标准取代<sup>[5]</sup>。

RECIST 标准的设计是为了评价细胞毒药物的抗肿瘤疗效,对化疗的疗效评价非常有效,但是用这一标准去衡量其他抗肿瘤治疗措施,比如局部治疗,就可能出现偏差<sup>[6]</sup>。局部治疗方法主要导致肿瘤病灶的急性坏死,与肿瘤体积的变化并非同步。研究表明,肿瘤坏死程度与疗效相关<sup>[7]</sup>,而 RECIST 标准仅仅聚焦于肿瘤体积的变化,忽略了坏死区的存在,意即 RECIST 标准低估了局部疗法的疗效,不能够客观、有效地评估局部治疗患者的预后。为解决这一问题,2008 年 AASLD(American Association for the Study of Liver Diseases)的专家,对 RECIST 标准做了一些修正,形成了基于强化影像学检查的 mRECIST 标准。mRECIST 标准主要测量在增强 CT 或增强 MRI 检查中动脉期强化区域的最大直径,排除了肿瘤坏死区的干扰,更加有效、客观地评估局部治疗的疗效。

评价局部治疗的疗效,选择一种合适的评价标准非常重要。对于局部治疗的患者,依据不同的评价标准进行疗效评价,结果差异显著。Shim 等<sup>[8]</sup>报道,WHO、RECIST、mRECIST 三种标准之间的一致性极差( $\kappa<0.20$ ),而 EASL 标准和 mRECIST 标准之间一致性较强( $\kappa=0.94$ )。我们在研究氩氦冷冻治疗肝癌的疗效时,也发现 mRECIST 标准和 RECIST 标准之间一致性极差( $\kappa<0.2$ )<sup>[9]</sup>。学者公认,mRECIST 标准评价局部疗法的疗效较 RECIST 标准更有优势。Edeline 等<sup>[10]</sup>报道了依照 RECIST 标准评价为 SD 的 42 例患者,依照 mRECIST 标准再评价时只有 69%(29/42)仍然被评为 SD,26%(11/42)评为 OR,5%(2/42)被评为 PD。丁婕等<sup>[11]</sup>发现,采用 RECIST 1.0 标准评价原发性肝癌 TACE 术后的 CR、PR、SD、PD 分别 0 例、9 例、38 例、23 例,缓解率为 12.86%;而采用 mRECIST 标准再评价 CR、PR、SD、PD 分别为 12 例、15 例、22 例、21 例,缓解率为 38.57%;两种标准评价结果差异显著。本研究显示对于经 TACE 治疗的患者,mRECIST 标准和 RECIST 标准差异显著,且 mRECIST 标准较 RECIST 标准更加客观、准确,与上述文献报道相一致。

国内研究很多聚焦于 mRECIST 标准在近期疗效评价中的优势,但鲜有涉及短期疗效评价与长期疗效的关联性,意即在预测远期疗效方面,mRECIST 标准是否仍然较 RECIST 标准更有优势尚不明确。



本研究是国内首次将两种标准评价 TACE 治疗的短期疗效评价结果和生存时间关联起来,研究采用 mRECIST 标准预测生存时间的优势。

在国际上,Riaz 等<sup>[12]</sup>首次分析了经 TACE 治疗的患者近期疗效评价结果与肿瘤进展时间、生存时间的关联性。他们分别采用 WHO 标准、RECIST 标准、EASL 标准 3 种不同的标准评价 TACE 治疗肝癌后疗效,在肿瘤进展时间、生存时间两个方面分析有效组患者对无效组患者的相对风险比(HR)。分析肿瘤进展时间发现,WHO 标准的 HR 为 0.36(95%CI, 0.23~0.57),RECIST 标准的 HR 为 0.38(95%CI, 0.24~0.58),EASL 标准的 HR 为 0.38(95%CI, 0.22~0.64);生存时间的单因素、多因素分析发现,WHO 标准的 HR 分别为 0.46(95%CI, 0.32~0.67)、0.55(95%CI, 0.35~0.84),EASL 标准分别为:0.36(95%CI, 0.22~0.57)和 0.54(95%CI, 0.34~0.85)。但是,该项研究中未纳入 mRECIST 标准。Edeline 等<sup>[10]</sup>研究了 mRECIST 标准评价抗血管生成药物的疗效,发现有效患者中位生存期为 18 个月,无效患者的中位生存期为 8 个月,差异显著( $P=0.013$ )。在国内,我们首次研究了经冷冻治疗的肝癌患者<sup>[9]</sup>,发现 mRECIST 标准的 HR 为 0.51,EASL 标准的 HR 为 0.61,说明采用 mRECIST 标准和 EASL 标准可以有效评估冷冻治疗的效果。本研究结果显示采用 RECIST 1.1 标准,有效组患者与无效组患者的生存时间、2 年生存率无明显差异,而采用 mRECIST 标准,有效患者生存期较无效患者生存期明显延长;多因素分析发现,mRECIST 标准是生存时间的独立预测因素。这些与前述各项研究的结论相一致。

总之,对于 TACE 治疗的 HCC 患者,采用 mRECIST 标准更能客观、准确地评价疗效,且是预后的独立预测因素。虽然一些新兴的指标,比如外周血调节性 T 细胞(Treg)水平<sup>[13]</sup>、血管内皮生长因子基因型<sup>[14]</sup>,逐渐受到学者的重视,用以预测 TACE 的预后,但这些指标的可行性、可靠性尚需进一步研究。因此,mRECIST 标准仍应是目前公认、易行的首选标准。

本研究的不足之处:①本研究为了严格把握 TACE 治疗的适应证,排除了进行 TACE 治疗 3 次以下的患者,导致样本量小,可能出现选择偏倚;②本研究只对比了 RECIST 标准和 mRECIST 标准,而没有将 WHO 标准、EASL 标准纳入研究。为了进一步研究如何有效、准确地评估 TACE 治疗肝癌患者的疗效,尚需多中心、双盲、大样本的研究。

对于经 TACE 治疗的肝癌患者,mRECIST 标准较 RECIST 标准更适用于近期疗效的评价,且是生存时间的独立预测因素。

#### [参考文献]

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.
- [2] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol, 2001, 35: 421-430.
- [3] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [4] World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment[M]. Geneva: World Health Organization, 1979.
- [5] Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 3245-3251.
- [6] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 205-216.
- [7] Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2004, 40: 1352-1360.
- [8] Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models[J]. Radiology, 2012, 262: 708-718.
- [9] Li H, Guo Z, Si T, et al. EASL and mRECIST responses are independent predictors of survival in hepatocellular carcinoma patients treated with cryoablation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25: 620-627.
- [10] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118: 147-156.
- [11] 丁 婕, 戴 旭, 苏红英, 等. RECIST 1.0 和 mRECIST 在原发性肝癌 TACE 术后疗效评价中的对比研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25: 623-626.
- [12] Riaz A, Miller FH, Kulik LM, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma[J]. JAMA, 2010, 303: 1062-1069.
- [13] 李虎子, 郭 志, 王海涛, 等. 肝细胞癌患者 TACE 术后外周血调节性 T 细胞水平对预后的影响[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 998-1001.
- [14] 王黎洲, 李 兴, 宋 杰, 等. 血管内皮生长因子基因型对介入化疗栓塞治疗原发性肝癌预后的评估[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 396-399.

(收稿日期:2015-06-24)

(本文编辑:俞瑞纲)