

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合射频消融治疗超米兰标准原发性肝癌疗效评价的比较研究

刘 家, 聂春生, 刘施乾, 何东风, 刘瑞宝

【摘要】 目的 对比分析 mRECIST 标准与 RECIST 标准评价 TACE 联合射频消融(RFA)治疗超米兰标准原发性肝癌疗效的一致性,确定哪种标准可以更好地评价疗效。**方法** 应用两种标准分别评价 78 例 TACE 联合 RFA 治疗超米兰标准原发性肝癌疗效,计算 KAPPA 系数确定两种标准的一致性。运用 Kaplan-Mier 法计算不同缓解程度的中位生存时间,通过 log-rank 检验绘制生存曲线,比较不同缓解程度的中位生存时间及生存曲线的差异是否有统计学意义。**结果** 应用 SPSS19.0 计算两种标准评价结果的 KAPPA 系数为 0.243($\chi^2=5.250, P<0.01$),通过运用 Kaplan-Mier 法计算不同缓解程度的中位生存时间,通过 log-rank 检验绘制生存曲线显示 RECIST 标准评价出的 SD 与 PR 的曲线有多处交叉重合的部分,两者的 P 值大于 0.05 差异无统计学意义,而 mRECIST 标准的不同缓解情况的生存曲线相对较平衡没有重合部分, P 值均小于 0.01 差异有统计学意义。**结论** ①mRECIST 标准并不适合所有超米兰标准原发性肝癌的治疗后评估,病灶边缘不清和强化不明显的将导致无法应用 mRECIST 标准。②mRECIST 标准更准确地评估了 TACE 联合 PRA 治疗超米兰标准肝癌的疗效。

【关键词】 mRECIST 标准; 超米兰标准; 原发性肝癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-10-0889-05

TACE combined with radiofrequency ablation for primary hepatocellular carcinoma exceeding Milan liver transplantation standard: comparative study of therapeutic evaluation between mRECIST criterion and RECIST criterion LIU Jia, NIE Chunsheng, LIU Shiqian, HE Dongfeng, LIU Ruibao. Department of Interventional Radiology, Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150081, China

Corresponding author: LIU Ruibao, E-mail: ruibaoliu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the consistency of mRECIST criterion and RECIST criterion in evaluating the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) for primary hepatocellular carcinoma (PHC) which condition exceeds Milan liver transplantation standard in order to determine which criterion can evaluate the curative effect better. **Methods** A total of 78 PHC patients, whose lesion's extent exceeded Milan standard and who had received TACE combined with RFA therapy, were included in this study. The curative effect was separately evaluated by mRECIST criterion and RECIST criterion. KAPPA coefficient was calculated to determine the consistency of the evaluation results by the two criteria. By using Kaplan-Mier method, the median survival time (MST) of patients achieving different remission degree was calculated. Log-rank test was used to draw survival curve. The MST and the survival curve of patients with different remission degree were statistically compared between the two criteria. **Results** By using SPSS19.0 software, the KAPPA coefficient of the evaluation results of the two criteria was 0.243 ($\chi^2=5.250, P<0.01$). The MST of patients, which was calculated by Kaplan-Mier method, had multiple overlapping parts with SD and PR curves that were drawn by log-rank test based on RECIST criterion, the difference between the two was not statistically significant ($P>0.05$). When mRECIST criterion was based on,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.007

作者单位: 150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科(刘家、聂春生、何东风、刘瑞宝);中航工业哈尔滨二四二医院放射科(刘施乾)

通信作者: 刘瑞宝 E-mail: ruibaoliu@hotmail.com

the survival curve of patients with different remission degree was relatively balanced and showed no overlapping parts, the difference between the two was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** (1) The mRECIST criterion is not suitable for the evaluation of the curative effect of PHC patients whose lesion's extent exceeds Milan standard, and mRECIST criterion can not apply to make evaluation of the curative effect for PHC when the lesion's border is unclear and its enhancement is not obvious. (2) mRECIST criterion can more accurately evaluate the curative effect of TACE combined with PRA in treating PHC which extent exceeds Milan liver transplantation standard. (J Intervent Radiol, 2017, 26; 889-893)

[Key words] mRECIST criterion; beyond Milan criterion; primary hepatocellular carcinoma

目前国际上公认的肝移植标准为米兰标准:即单独存在瘤体直径 ≤ 5 cm 或者同时存在 2~3 个瘤体且瘤体最大径 ≤ 3 cm,无大血管侵犯及肝内外转移。符合该标准患者行肝移植术 5 年平均生存率提高到 70%以上,5 年复发率小于 10%^[1-2]。TACE 为不可切除性肝癌的首选治疗方法,亦是肝癌术后复发的重要治疗方法^[3-4]。射频消融术(RFA)对于大于 5 cm(超米兰标准)或生长不规则的肿瘤会出现不完全灭活^[5],TACE 联合 PRA 是治疗超米兰标准原发性肝癌有效手段之一。RECIST^[6](R 标准)是判断实体瘤治疗效果的标准,因该标准在判断 TACE、RFA 以及靶向药物治疗的疗效方面存在缺陷,美国肝病委员会于 2010 年在 EASL 标准^[7]及 RECIST 标准基础上提出 mRECIST 标准(m 标准)^[8],但该标准在临床上尚未普及。其评价结果的准确程度以及适用范围仍需要验证。

1 材料与方法

1.1 一般资料

共收集 2010 年至 2012 年在我院行 TACE 联合 RFA 的超米兰标准原发性肝癌患者 69 例。男 58 例,女 11 例,中位年龄 58 岁,病灶直径 3.0~13.2 cm,具体临床资料见表 1。术前术后均于我院行增强 CT 扫描检查。纳入标准:①肝癌诊断标准,均经增强 CT 和/或 MR 等影像学检查及 AFP、乙、丙肝检测或肝穿刺活检确诊原发性肝癌且符合超米兰标准;②肝功能 Child-Pugh 评分 A/B 级;③ECOG 评分 ≤ 2 分;④预期生存期 >3 个月;⑤TACE 术后复查增强 CT 病灶碘油沉积良好,无复发转移情况。排除标准:①符合米兰标准原发性肝癌;②肝功能 Child-Pugh C 级,重度腹水,凝血功能障碍;③凝血功能障碍评分 >2 分;④预期生存期 <3 个月;⑤门脉癌栓,骨髓抑制,合并其他脏器功能衰竭;⑥TACE 术后复查增强 CT 病灶碘油沉积不良,有复发转移情况;⑦平均随访时间小于 6 个月。

表 1 标题患者资料及肿瘤特点

参数	数量/例
年龄/岁	
≤ 50	44
> 50	34
性别	
男	67
女	11
HBsAg	
阳性	64
阴性	14
肿瘤分布	
单发	56
多发	22
AFP 值/(ng/ml)	
≤ 400	52
> 400	26
Child-Pugh 分级	
A 级	57
B 级	21

1.2 评估方法

分别采用 R 标准及 m 标准评价疗效,R 标准是基于病灶最长径之和,m 标准是基于强化的病灶部分最长径之和(见表 2)。分别运用 R 标准及 m 标准评价本组病例疗效。评估结果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)4 种。分别计算通过这两种标准评估治疗后的有效率,即 $PR+CR/PR+CR+SD+PD$ 。

表 2 R 标准和 m 标准比较

结果	m 标准	R 标准
CR	病灶完全消失	所强化的病灶完全消失
PR	病灶的最长径之和减小 30% 以上	强化的病灶最长径之和减小 30% 以上
SD	病灶最长径之和在增长 20% 和减小 30% 之间视为稳定	强化的病灶最长径之和在增长 20% 和减小 30% 之间
PD	病灶最长径之和增长 20% 以上视为进展,出现 1 个或多个新的病变也被认为是进展	强化的病灶最长径之和增长 20% 以上,出现 1 个或多个新的病变也被认为是发展

1.3 统计学方法

将评估后得到的数据通过统计学软件 SPSS19.0 计算 KAPPA 系数确定两种标准的一致性,KAPPA

值大于 0.75 说明一致性较好,小于 0.75 大于 0.4 说明一致性较差,小于 0.4 说明一致性很差。样本数量较少可运用 Kaplan-Mier 法计算不同缓解程度的中位生存时间,单因素分析可通过 log-rank 检验绘制生存曲线,比较不同缓解程度的中位生存时间及生存曲线的差异是否有统计学意义。最终确定哪一种标准可以更准确地评估 TACE 联合 PRFA 治疗超米兰标准肝癌的疗效。

2 结果

将 TACE 术前与 PRA 术后的增强 CT 进行对比并分别通过 R 标准及 m 标准进行评估。78 例中 9 例无法进行 m 标准的评估,其中 3 例病灶边缘不清(如图 1①所示),6 例病灶强化不明显。将这 9 例剔除后,其余 69 例分别通过两种标准进行评估,评估结果详见(表 3、4)。R 标准评为 PR 的 21 例里有 12 例在 m 标准评为 CR,R 标准里评为 SD 的 36 例里有 3 例在 m 标准里被评为 CR(如图 1②③所示),有 26 例被评为 PR,R 标准中被评为 PD 的 12 例里有 1 例在 m 标准里被评为 SD。R 标准有效率明显较 m 标准低,为验证两者的一致性,KAPPA 检验值为

0.243($\chi^2=5.250, P<0.01$),R 标准评价出的 SD 曲线与 PR 曲线有很多交叉重合的部分,两者的 P 值 >0.05 差异无统计学意义,而 m 标准的不同缓解情况的生存曲线没有重合部分而且分层较好, $P<0.01$ 差异具有统计学意义,图 2。

表 3 根据 m 标准及 R 标准评估疗效

R 标准	M 标准			
	CR	PR	SD	PD
PR	12	9	0	0
SD	3	26	7	0
PD	0	0	1	11

KAPPA 检验值为 0.243($\chi^2=5.250, P<0.01$)

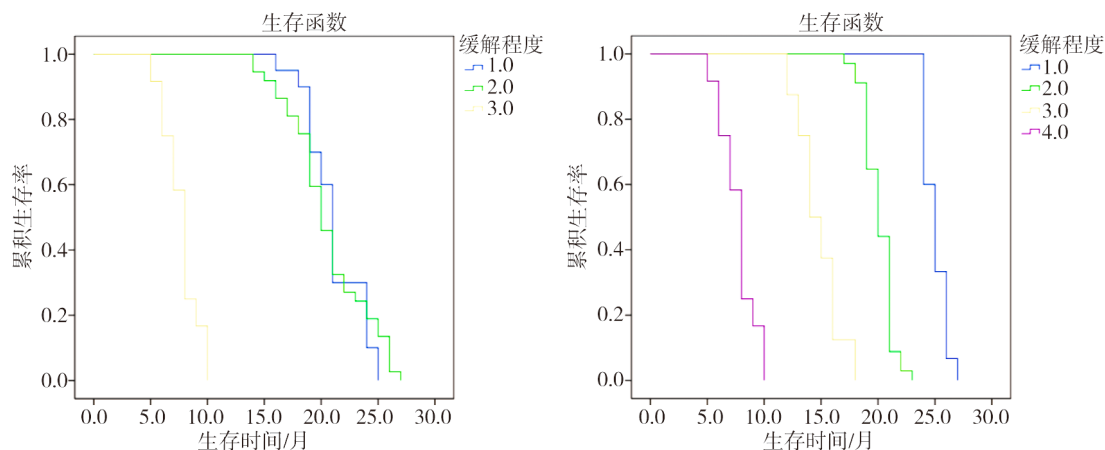
表 4 R 标准和 m 标准评估的肿瘤反应及其生存期

方法	例数	中位生存期(95%CI)/月	整体有效率(CR+PR)/%
R 标准			
CR	0		30.4
PR	21	22(19.434~24.566)	
SD	36	21(20.265~21.735)	
PD	12	7(5.693~8.307)	
m 标准			
CR	15	24(23.816~25.384)	72.5
PR	35	21(19.738~20.807)	
SD	8	15(13.39~16.60)	
PD	11	7(6.193~8.306)	



①肿瘤边缘模糊,强化不均匀,无法通过 R 标准及 m 标准进行评估;②患者术前行增强 CT 检查见肝右叶近膈顶处一长径约 6 cm 的类圆形强化影;③患者经 TACE 联合 PRA 术后 1 个月复查增强 CT,根据 R 标准病灶的长径仍为 6 cm 左右可评估为 SD,根据 m 标准由于病灶内无强化评估则为 CR

图 1 两种评估标准示意



①RECIST 标准评价不同缓解程度的生存曲线;②mRECIST 标准评价不同缓解程度的生存曲线图

图 2 两种评估标准生存曲线

3 讨论

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤,首诊切除率仅为 20%,也就是说近 80%的原发性肝癌为超米兰标准原发性肝癌,对于超米兰标准原发性肝癌的治疗方法很多,TACE 术为首选治疗方法,而且大量文献报道 TACE 联合 RFA 可得到更好的治疗效果^[9],RFA 是指通过加热肿瘤组织从而诱导肿瘤破坏,操作时要求非常精准,消融范围需要超过肿瘤边缘 5 mm 以上^[10]。RFA 术的可重复性可以保证肿瘤完全坏死^[11]。TACE 联合 PRA 治疗超米兰标准肝癌能将两者优势互补是因为:①肿瘤组织的血供经 TACE 术后明显减少,增强消融的效果;②研究表明热效应可增强肝癌组织与药物的结合进而强化药物对癌细胞的毒性;③碘油中的重离子碘可增强高温效应使消融更彻底。两者的联合不仅可以弥补各自不足还可以将优势发挥到最大,TACE 联合 RFA 可取得令人满意的效果^[12-14]。

通过影像学评估治疗反应被广泛用于临床研究的替代终点,成为实体肿瘤研究中评估治疗反应和预测生存期的关键,为后续的治疗及随访提供准确的预后评估。对于影像学的评估标准国际上最早应用的是 1981 年提出 WHO 标准^[15],是将肿瘤实体长径之乘积和作为对比依据,并且在近 20 年的时间里都用此标准进行评估,但此标准的测量计算方法比较复杂。于 2000 年提出的 R 标准仅需测量肿瘤长径亦可得到较为相近的评估。但与此同时这种仅通过整体肿瘤的测量结果随着医学的发展已经受到越来越多的质疑,由于超米兰标准肝癌目前主要是通过 TACE 及其相关的疗法进行联合治疗,而 TACE 的原理就是通过化疗药物及栓塞剂使肿瘤缺血坏死进而达到治疗的目的,R 标准只是在病灶的整体大小上进行测量比较,势必会对一些大小没有改变而内部已经发生坏死的肿瘤作出错误的评估,从而作出的预后判断出现更大的偏差,直接影响到后续的治疗及随访。Gillmore 等^[16]的研究显示根据 RECIST 标准病灶的变化并未反映在改变患者的生存期中,认为取得近期疗效并不能准确判断预后。2010 美国肝病联合会提出 m 标准,m 标准强调评估时必须以术前术后的增强 CT 或者增强 MR 为准,可以清晰地显示肿瘤内部坏死情况(坏死部分不会产生强化),通过增强 CT 或 MR 的术前术后比较是 m 标准的主要更新部分。

评估中发现对于增强 CT 显示肿瘤边缘模糊不清的和肿瘤强化不明显的均不能用 m 标准进行评

估,而且肿瘤边缘模糊亦不能用 R 标准进行评估,因为边缘模糊无法进行准确测量肿瘤的长径(普通 CT 平扫与增强 CT 均无法测量)。肿瘤强化的不明显使术前术后的增强 CT 无法对比从而无法测量,但 R 标准是对整体肿瘤的测量,即使强化不明显也可以通过 R 标准进行评估。两种标准的评估结果一致性较差[KAPPA 检验值为 0.243 ($\chi^2=5.250, P<0.01$)]。样本数量较少运用 Kaplan-Mier 法计算不同缓解程度的中位生存时间,单因素分析通过 log-rank 检验绘制生存曲线,比较不同缓解程度的中位生存时间及生存曲线的差异是否有统计学意义。从生存曲线中可以明显看出,R 标准所评估出 PR 及 SD 有交叉重叠的部分其 $P>0.05$ 差异无统计学意义,说明 R 标准并没有很好把 PR 及 SD 区别开来,该标准评价 TACE 联合 RFA 治疗超米兰原发性肝癌的疗效上不够准确;反观 m 标准评价不同缓解程度的生存曲线没有交叉重叠的部分,而且分层较好, P 值小于 0.01 差异具有统计学意义,m 标准评价出的 CR、PR、SD、PD 与其所对应的生存时间更吻合,所以更能客观准确的反映预后情况。两种标准评估的差异主要是由于病灶碘油沉积的部分以及 RFA 的部分 R 标准均视为有活性的肿瘤部分,测量时包含了这部分从而导致 PR 比实际数量低,SD 比实际数量多,而实际上碘油沉积良好的部分内部肿瘤组应该是缺血坏死应属于完全缓解的部分,RFA 后的病灶增强扫描时不会发生强化也应属于完全缓解的部分。m 标准是以强化的部分作为有活性的肿瘤部分,碘油沉积良好的部分以及 RFA 的部分在增强 CT 扫描中均不会产生强化故测量时会将碘油沉积及 RFA 的部分视为完全缓解的部分,这是符合实际缓解情况的,与很多文献报道的结果是一致的^[17]。

目前国内外 m 标准已经逐渐开始应用于临床的术后评估中,其优点是通过 CT 和 MR 动态增强扫描可以更准确地显示病灶大小、形态、位置及血供情况等,m 标准可以为 TACE、RFA 以及靶向药物等治疗方法作出更准确的评估。但其不足之处也比较明显,其适用范围还是有很多局限性的,对于肿瘤边缘模糊以及强化不明显不均的病灶是无法应用。而 R 标准是对整体肿瘤的测量,只要肿瘤边缘清楚,强化不显著不均是不会影响 R 标准的评估,但其评估的结果的准确性不够与 m 标准存在较大差异是其明显不足的地方。有研究表明 PET-CT 的术前术后对比可在一定程度上弥补增强 CT 或增强 MR 的不足^[18],PET-CT 可以检查出一部分增强 CT

或增强 MR 不能发现的病灶,而且通过 PET-CT 作出的评估结果与 m 标准做的评估结果无明显差异 ($P>0.05$),但 PET-CT 也存在假阴性的可能,而且价格昂贵是不能普遍推广的一个重要因素。

综上所述,m 标准并不适合所有超米兰标准原发性肝癌的治疗后评估,病灶边缘不清和强化的不明显将导致无法应用 m 标准。m 标准与 R 标准在评价 TACE 联合 RFA 治疗超米兰标准肝癌的疗效一致性较差。m 标准更准确地评估了 TACE 联合 RFA 治疗超米兰标准肝癌的疗效。m 标准在临床中应用的报道还不是很多,其在临床中的应用远未得到普及,m 标准评价 TACE 联合 RFA 治疗超米兰标准原发性肝癌的效果的准确性是值得肯定的,但其适用范围的局限性也是阻碍临床推广的重要原因,所以未来努力的方向是不断完善 m 标准,突破现有的局限性使其在临床中可以推广使用,同时也应该不断提高我们影像学的检查水平,使 m 标准的评估结果更准确,为后续的随访治疗提高更有价值的信息。

[参考文献]

- [1] Fortune BE, Umman V, Gilliland T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a surgical perspective[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(Suppl): S37-S42.
- [2] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report[J]. Lancet Oncol, 2012, 13: e11-e22.
- [3] 任 伟, 杨 薇. 射频消融治疗复发性肝癌疗效及预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 923-927.
- [4] 程洪涛, 郭晨阳, 黎海亮, 等. TACE 联合射频消融治疗原发性肝癌疗效的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 216-219.
- [5] Sugo H, Futagawa S, Beppit T, et al. Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor of tumor recurrence[J]. World J Surg, 2003, 27: 1295-1299.
- [6] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 205-216.
- [7] 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.
- [8] Lencioni R, Liovet JR. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [9] Ni JY, Liu SS, Xu LF, et al. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139: 653-659.
- [10] Mori K, Fukuda K, Asaoka H, et al. Radiofrequency ablation of the liver: determination of ablative margin at MR imaging with impaired clearance of ferucarbotran: feasibility study[J]. Radiology, 2009, 251: 557-565.
- [11] Guo WX, Zhai B, Lai EC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for multicentric small hepatocellular carcinomas: a nonrandomized comparative study [J]. World J Surg, 2010, 34: 2671-2676.
- [12] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 426-432.
- [13] Lu Z, Wen F, Guo Q, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25: 187-194.
- [14] 冯 超, 赵剑波, 陈 勇, 等. 原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗: 肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 679-682.
- [15] Palmer MK. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[J]. Br J Cancer, 1982, 45: 484-485.
- [16] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization [J]. J Hepatol, 2011, 55: 1309-1316.
- [17] Fomer A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable?[J]. Cancer, 2009, 115: 616-623.
- [18] 刘 琦. mRECIST 标准在评估原发性肝癌治疗疗效肿瘤活性的临床价值[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.

(收稿日期:2016-11-16)

(本文编辑:俞瑞纲)