

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

比较香港肝癌分期和巴塞罗那肝癌分期  
对 TACE 后生存的预测作用

陈 荔, 郭金和, 朱光宇, 仲斌演, 徐 圣, 滕皋军

**【摘要】目的** 比较香港肝癌分期(HKLC)和巴塞罗那肝癌(BCLC)分期对 TACE 治疗原发性肝癌预后判断能力的差别。**方法** 回顾性分析 2008 年 8 月—2015 年 12 月间 182 例初发的行 TACE 治疗的原发性肝癌患者,按两种分期方法完成分期评分,Kaplan-Meier 分析计算两种分期方法各分期期间的中位生存时间,并计算各分期系统似然比(LR) $\chi^2$ 值、赤池信息量准则(AIC)和 Harrell C 值。**结果** 两种分期方法各分期期间的生存时间差异有统计学意义( $P<0.001$ )。HKLC 分期系统的 AIC、LR $\chi^2$ 及 Harrell C 值分别是 1360、66.6、0.813,而 BCLC 的 AIC、LR $\chi^2$ 及 Harrell C 值分别为 1365、61.8、0.772。**结论** 相对于 BCLC 分期,HKLC 分期更适合预测国内行 TACE 治疗的原发性肝癌患者的生存时间。

**【关键词】** 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞;BCLC 分期;HKLC 分期

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-12-1088-05

**Clinical value of liver cancer staging in predicting the survival time in Chinese patients after receiving TACE: comparison of Hong Kong liver cancer staging system with Barcelona clinic liver cancer staging system** CHEN Li, GUO Jinhe, ZHU Guangyu, ZHONG Binyan, XU Sheng, TENG Gaojun. Department of Intervention and Vascular Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: TENG Gaojun, E-mail: gjteng@vip.sina.com

**【Abstract】Objective** To compare the prognostic ability of Hong Kong Liver Cancer (HKLC) staging system with that of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system for Chinese patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving transarterial chemoembolization (TACE). **Methods** The clinical data of 180 Chinese patients with primary HCC, who were treated with TACE during the period from August 2008 to December 2015, were retrospectively analyzed. HCC staging of each patient was scored by two staging methods separately. Kaplan-Meier analysis was adopted to separately calculate the median survival time of each stage that was judged by the two staging methods. The likelihood ratio (LR)  $\chi^2$  values, the Akaike information criterion (AIC) value and Harrell's C value of the two staging methods were calculated. **Results** Statistically significant differences in the survival time of each period existed between the two staging systems. AIC value, LR  $\chi^2$  value and Harrell's C value of HKLC staging system were 1360, 66.6, and 0.813 respectively, while those of BCLC staging system were 1365, 61.8, and 0.772 respectively. **Conclusion** Compared with BCLC staging, HKLC staging is more suitable for predicting the survival time of Chinese patients with primary liver cancer treated with TACE. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 1088-1092)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; Barcelona Clinic Liver Cancer Staging; Hong Kong Liver Cancer Staging

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是世界范围内比较常见的恶性肿瘤,我国肝癌患者占

世界发病的 50%以上<sup>[1]</sup>。在国内,2013 年有 63 800 例新发肝癌患者,发病率排在第 3,死亡率排在第 2 位<sup>[2]</sup>。基于 TNM 的经典分期系统不适合 HCC,在过去的 30 年里,已经提出了一些关于 HCC 的分级分类。这其中仅巴塞罗那 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期及香港肝癌 (Hong Kong Liver Cancer,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.006

作者单位:210009 南京 东南大学附属中大医院介入与血管外科

通信作者:滕皋军 E-mail: gjteng@vip.sina.com

HKLC)分期系统与治疗方案的选择相关<sup>[3-4]</sup>。TACE 是目前肝癌患者最常用的局部治疗方法,也是 BCLC B 期及 HKLC III 期患者的推荐治疗方法<sup>[5-6]</sup>。而在预后方面的判断,虽然有很多研究对一些分期系统进行了比较,但孰优孰劣至今尚无定论。尤其是 HKLC 分期系统,是以中国患者为研究背景,目前尚没有该分期对肝癌患者 TACE 术后生存的预测作用的报道。本研究旨在比较 HKLC 分期和 BCLC 分期系统对 TACE 治疗原发性肝癌预后评价作用的差别,以期对 TACE 治疗患者的预后判断寻找到一种有效的分期。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

病例来源为 2008 年 8 月至 2015 年 12 月在东南大学附属中大医院行 TACE 治疗的原发性肝癌患者。原发性肝癌的诊断遵循 2011 年卫生部原发性肝癌诊疗规范的诊断标准<sup>[7]</sup>。排除标准:①治疗前接受外科手术、肝移植、消融、全身化疗等其他针对肝癌的抗肿瘤治疗手段;②治疗后接受手术及肝移植的患者;③术前资料不完善,无法完成分期系统的评分。收集患者首次 TACE 治疗前 1 周内的临床资料,完成各分期系统的评分。评分由 2 位研究者独立完成后进行比较,评分不一致者讨论后最终确定。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用 Seldinger 技术常规行肝总动脉造影,观察肝内肿瘤血供,超选择插管至肿瘤供血动脉内,采用多柔比星及碘化油混合悬液进行栓塞,碘油用量不超过 20 ml,再予以明胶海绵颗粒进行栓塞。TACE 治疗均由我科具有丰富介入治疗经验的主任医师或副主任医师主持。患者每 4~6 周复查上腹部增强 CT 或 MRI,如病灶表现为完全缓解,则继续随访,否则继续行 TACE 治疗。

1.2.2 分期系统的预后能力判断 似然比(Likelihood ratio, LR) $\chi^2$ 是评价生存曲线特异度及灵敏度的综合指标,反映生存曲线的同质性,LR $\chi^2$ 值越高就表示生存曲线的预测价值越高。赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)值越低,则 COX 模型对信息的解释能力越强。Harrell C 值反映 COX 模型预测值与实际值的协同性,Harrell C 值越高,协同性越好。

### 1.3 统计学方法

生存时间定义为从首次行 TACE 治疗到死亡

日期或最后随访日期(2017 年 5 月 31 日)。分析采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据处理。患者基线数据采用 $\chi^2$ 检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法进行统计,并以 Log-rank 法检验, $\alpha$ 取 0.05。以 COX 回归模型计算各分期系统 LR $\chi^2$ 值,以及 AIC 和 Harrell C 值。均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

2008 年 8 月至 2015 年 12 月共 416 例肝细胞肝癌患者行 TACE 术,其中剔除者如下:112 例患者在 TACE 术前行消融及全身化疗等其他抗肿瘤治疗,75 例患者为外科术后复发,10 例患者 TACE 术后接受外科手术或肝移植治疗,初次随访即失访者 21 例,初始资料不全无法进行分期者 16 例,共 182 例患者最终入组。182 例中男 154 例,女 28 例,平均年龄( $60 \pm 13$ )岁。乙型肝炎患者 123 例,占 67.6%。肿瘤大小平均为( $8.7 \pm 4.3$ ) cm;单发病灶有 89 例,占 48.9%(表 1)。随访截止时仍存活 19 例,失访 2 例,病例死亡原因均为 HCC。中位生存时间为 9.7(7.8~11.5)月。

### 2.2 生存分析

HKLC 分期 I 至 V 期患者的中位生存时间分别为 41.9、15.5、8.2、5.2 和 2.9 个月;BCLC 分期 A 至 D 期的中位生存时间分别为 21.6、18.0、6.3 和 2.2 个月(表 2)。两种分期方法各分期间的生存时间差异有统计学意义( $P < 0.001$ )(图 1)。

### 2.3 两种分期对比

HKLC 分期系统的 AIC、LR $\chi^2$ 及 Harrell C 值分别是 1360、66.6、0.813,而 BCLC 的 AIC、LR $\chi^2$ 及 Harrell C 值分别为 1365、61.8、0.772。HKLC 的 LR $\chi^2$ 及 Harrell C 值均高于 BCLC 分期,而 AIC 值低于 BCLC(表 3)。

## 3 讨论

TACE 是原发性肝癌患者常用的局部治疗方法之一。Xiang 等<sup>[8]</sup>研究发现,36.7%原发性肝癌患者的首次治疗方法为 TACE,是所有治疗方法中比例最高的。BCLC 分期系统已经被临床广泛使用,尤其是针对西方的肝癌患者,得到了 EASL、EORTC 以及 AASLD 等协会的认同。但该法建立于西方肝癌患者的基础之上,这些患者大部分为丙型肝炎病毒感染者。许多研究表明东西方肝癌患者的病因、病理,对 TACE 的应答等方面都存在不同<sup>[9-12]</sup>。并且相对于西

表 1 患者的基线状况

项目	均值±标准差
年龄/岁	60.0±12.7
性别/例(%)	
男	154(84.6)
女	28(15.4)
肝炎病史/例(%)	
无	59(32.4)
有	123(67.6)
Child-Pugh/例(%)	
A	144(79.1)
B	35(19.2)
C	3(1.7)
肿瘤尺寸/cm	8.7±4.3
肿瘤数量/例(%)	
单发	89(48.9)
多发	93(51.1)
淋巴结转移/例(%)	
无	142(78.0)
有	40(22.0)
肝外转移/例(%)	
无	151(83.0)
有	31(17.0)
ECOG 评分/例(%)	
0	140(77.0)
1	36(19.8)
2	3(1.6)
3	3(1.6)
门静脉癌栓/例(%)	
无	132(72.5)
左支或右支	27(14.8)
主干	23(12.7)
BCLC 分期/例(%)	
A	55(30.2)
B	33(18.1)
C	90(49.5)
D	4(2.2)
HKLC 分期/例(%)	
I	24(13.2)
II	53(29.1)
III	66(36.3)
IV	32(17.6)
V	7(3.8)

表 2 各分期患者的中位生存时间

分期	例数	中位生存期	P 值
BCLC 分期		21.6(12.9~30.3)	<0.001
A	55	18.0(14.7~21.3)	
B	33	6.3(5.2~7.4)	
C	90	2.2(0.4~4.0)	
D	4		
HKLC 分期			<0.001
I	24	41.9(11.0~72.8)	
II	53	15.5(10.4~20.6)	
III	66	8.2(6.2~10.2)	
IV	32	5.2(2.8~7.6)	
V	7	2.9(1.6~4.2)	

方国家而言,中国对肝癌的治疗更加积极,以希望能够延长患者的生存期。HKLC 回顾性分析了 14 年间香港的 3 856 例肝癌患者,大部分为乙型肝炎病

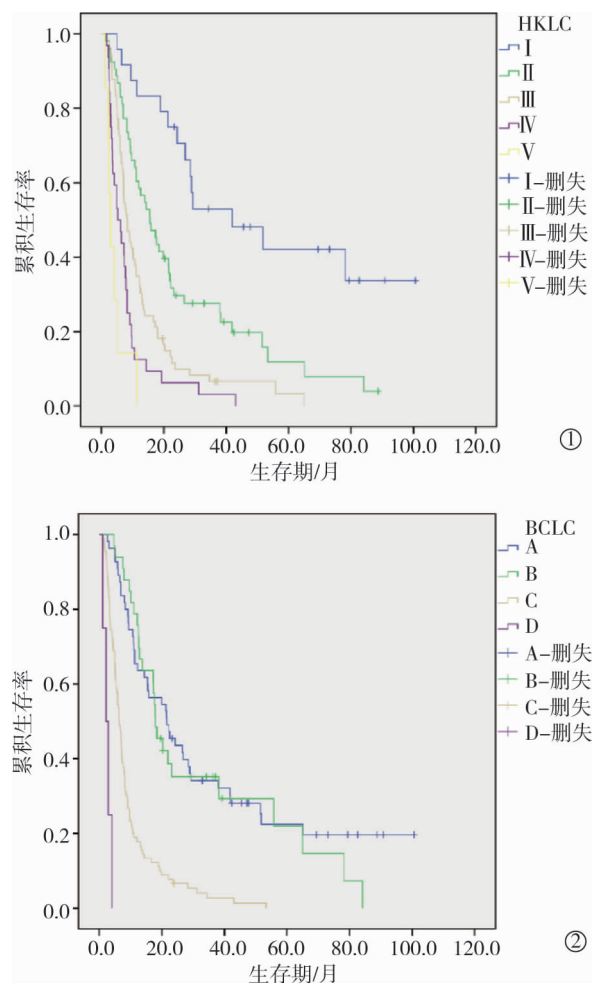


图 1 ①HKLC 分期各期患者的生存函数;②BCLC 分期各期患者的生存函数

表 3 两个分期系统评价能力对比

分期方法	AIC	LR $\chi^2$	Harrell's C
BCLC 分期	1 365	61.8	0.772
HKLC 分期	1 360	66.6	0.813

AIC: 赤池信息量准则

LR: 释然比

毒感染者。经过严谨的统计学分析,建立起一个全新的肝癌分期及治疗指导系统。相比较于 BCLC 分期, HKLC 最主要的改变是减低了 ECOG 评分的权重, 细化了门静脉癌栓的分类,治疗指导更加积极<sup>[13]</sup>。

本研究纳入的是行 TACE 的原发性肝癌患者, 大部分患者为乙型肝炎病毒感染者(67.6%)。通过生存分析可以显示, BCLC 及 HKLC 分期均显示了良好的生存预测能力。为了进一步区分 BCLC 及 HKLC 分期的预测能力, 我们采用了 AIC、LR  $\chi^2$  及 Harrell C 值 3 个方法, AIC 值越低, 则 COX 模型对信息的解释能力越强。LR  $\chi^2$  值越高就表示生存曲线的预测价值越高。Harrell C 值越高, 协同性越好。HKLC 分期的 AIC 值低于 BCLC, 而 LR  $\chi^2$  及 Harrell C

值均高于 BCLC 分期。因而 HKLC 对患者的生存预测能力优于 BCLC 分期。

在 BCLC 分期中 ECOG $\geq 1$  就被划分到 C 期以上,而在 HKLC 分期中,ECOG 评分的权重也被降低了,ECOG=0/1 划为一组,而 ECOG $\geq 2$  划为一组。Zhao 等<sup>[14]</sup>最近发表一篇关于中晚期肝癌的 TACE 治疗的文章,共分析了 508 例行 TACE 的肝癌患者,发现 ECOG=0 和 ECOG $\geq 1$  两组的中位生存时间无明显差异,但是 ECOG $<2$  的生存期却明显长于 ECOG $\geq 2$ 。由此可见,将 ECOG=0 或 1 分划为一组更加合理,也从侧面证实了 HKLC 划分的优越性,这样也使得更多的 ECOG=1 的患者能够接受到有效的手术及局部治疗<sup>[13]</sup>。Yan 等<sup>[15]</sup>分析了国内一所中心近 10 年内的 688 例肝癌患者,这部分患者中 97.5% 的患者为乙型肝炎病毒感染者,23.8% 的患者将 TACE 作为首选治疗方案。最终结论认为:对于中国的肝癌患者而言,HKLC 分期的生存预测能力比 BCLC 分期更好。有台湾学者回顾性分析了 3 182 例肝癌患者,其中乙型肝炎和丙型肝炎患者分别为 41% 和 23%,28% 的患者接受了 TACE 治疗。文章分析认为无论是所有患者,还是对乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染者分别进行了亚组分析,结果均是 HKLC 显示了更好的生存预测性<sup>[16]</sup>。以上这 2 篇 HKLC 和 BCLC 直接对比的文章得出的结论和本文类似。但是也有对 HKLC 提示质疑的,Adhoue 等<sup>[17]</sup>分析了 2 所法国中心的 665 例肝癌患者(丙型肝炎和酒精性肝硬化患者比率均为 36%),有 53% 患者将 TACE 作为一线或者二线治疗方案,最终认为相比较于 BCLC 分期,HKLC 分期并未体现出优势。但是这部分患者的病因和中国患者有很明显的不同,这或许仅能说明 HKLC 分期未必适用于欧洲患者。

在治疗指导上,BCLC 分期相对于 HKLC 更加保守,尤其是对于门静脉癌栓的处理。一篇来自澳大利亚的文献分析了 8 年间的 292 例肝癌患者(乙肝感染者为 15.4%),回顾性分析发现有 55.6% 的治疗方案选择符合 HKLC 分期指导,而仅有 47.9% 治疗符合 BCLC 指南( $P=0.01$ )<sup>[18]</sup>。这说明 HKLC 的治疗指导也更加符合澳大利亚的肝癌治疗现状。文章还指出:遵循 HKLC 指南和不遵循 HKLC 指南的患者生存期分别为 45.3 个月和 27.1 个月( $P<0.001$ )。而遵循和不遵循 BCLC 指南的两组患者生存期无明显差异( $P=0.96$ )。BCLC B 期及 HKLC III 期的患者建议采用 TACE 治疗。本研究中有 90 例 BCLC C 期的患者,而这部分患者在 HKLC 分期中有 56 例处

于 I~III 期,仍可接受外科切除、移植及有效的局部治理,这更加符合中国国情。目前,大量的伴有门脉癌栓的肝癌患者都在接受单独的或联合的 TACE 治疗,并且取得了良好的效果<sup>[19-21]</sup>。也有文章对于 HKLC 的治疗指导提出质疑的,对于 IVa 期的患者 HKLC 系统建议采取系统性治疗,索拉菲尼是系统性治疗中最重要的方法。然而,在中国很少有肝癌患者将单独口服索拉菲尼作为一线治疗方法。索拉菲尼联合 TACE 等其他治疗方法在临床上广泛使用。并且很多研究都证实了,索拉菲尼联合 TACE 相对于单独的 TACE 或索拉菲尼都更有效<sup>[22-23]</sup>。因此对于 IVa 期的患者,联合治疗或许更加有益<sup>[24]</sup>。

BCLC 分类是最重要的一个里程碑的肝癌分期系统,而 HKLC 系统可能是一个新的标准并且更加适合中国肝癌患者的分期系统。

#### [参考文献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136: 359-386.
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29: 1-10.
- [3] Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2014, 146: 1691-1700.
- [4] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2016, 150: 835-853.
- [5] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379: 1245-1255.
- [6] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53: 1020-1022.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929-946.
- [8] Xiang X, Zhong JH, Wang YY, et al. Distribution of tumor stage and initial treatment modality in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19: 891-897.
- [9] Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, et al. SALL4 immunoreactivity predicts prognosis in Western hepatocellular carcinoma patients but is a rare event: a study of 236 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38: 966-972.
- [10] Wong TC, Poon RT. Hepatobiliary malignancies: lessons from Asia[J]. Dig Dis, 2013, 31: 130-137.
- [11] Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on



- Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC)[J]. Liver Int, 2013, 33: 327-337.
- [12] Yu SJ, Lee JH, Jang ES, et al. Hepatocellular carcinoma: high hepatitis B viral load and mortality in patients treated with transarterial chemoembolization[J]. Radiology, 2013, 267: 638-647.
- [13] Chapiro J, Geschwind JF. Hepatocellular carcinoma: have we finally found the ultimate staging system for HCC? [J] Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11: 334-336.
- [14] Zhao Y, Duran R, Chapiro J, et al. Transarterial chemoembolization for the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20: 2002-2009.
- [15] Yan X, Fu X, Cai C, et al. Validation of models in patients with hepatocellular carcinoma: comparison of Hong Kong Liver Cancer with Barcelona Clinic Liver Cancer staging system in a Chinese cohort [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27: 1180-1186.
- [16] Liu PH, Hsu CY, Lee YH, et al. Hong Kong Liver Cancer staging system is associated with better performance for hepatocellular carcinoma: special emphasis on viral etiology[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94: e1772.
- [17] Adhoute X, Penaranda G, Bronowicki JP, et al. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HCC cohort[J]. J Hepatol, 2015, 62: 492-493.
- [18] Wallace MC, Huang Y, Preen DB, et al. HKLC triages more hepatocellular carcinoma patients to curative therapies compared to BCLC and is associated with better survival[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62: 2182-2192.
- [19] Lu J, Guo JH, Zhu HD, et al. Safety and efficacy of irradiation stent placement for malignant portal vein thrombus combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 786-794.
- [20] 姚 征, 陈玉堂, 罗 君, 等. <sup>131</sup>I 美妥昔单抗注射液联合 TACE 治疗 76 例中晚期原发性肝癌的疗效及安全性研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 65-69.
- [21] 纪岩磊, 韩 真, 邵丽梅, 等. 经肝动脉化疗栓塞术、经门静脉化疗栓塞术联合高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 256-260.
- [22] Zhang L, Hu P, Chen X, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9: e100305.
- [23] Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74: 947-954.
- [24] Yan X, Qiu Y. Impact of current staging systems on treatment strategy for HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2016, 379: 220-224.

(收稿日期:2017-08-23)

(本文编辑:俞瑞纲)