

Survival analysis of patients with different sub-stages of Barcelona clinic liver cancer classification stage B hepatocellular carcinoma after TACE

LIN Qingfeng, LIN Zhengyu, CHEN Yiping*, LIN Ruixiang, YAN Yuan, CHEN Jian

(Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the necessity of sub-classification for Barcelona clinic liver cancer (BCLC) classification stage B hepatocellular carcinoma (HCC), and to analyze the curative effect and survival of patients with different substages HCC after TACE. **Methods** Clinical and follow-up data of 133 patients with BCLC classification stage B HCC treated with TACE were retrospectively analyzed. There were 31 cases of substage B1, 77 of substage B2, 15 of substage B3 and 10 cases of substage B4. The curative effect and survival of patients were evaluated. **Results** Totally 567 times of TACE treatments were performed on 133 patients. There was no statistical difference of the TACE treatment times among patients with different substages ($F=1.702$, $P=0.170$). One month after the first time TACE, partial response was achieved in 47 cases, while stable disease and progressive disease were found in 74 cases and 12 cases respectively according to modified response evaluation criteria in solid tumors criteria. No statistical difference of curative effect was detected among patients with different substages ($\chi^2=2.121$, $P=0.908$). The overall survival of patients with different substages HCC after TACE was statistically different ($\chi^2=10.846$, $P=0.013$). The survival time of patients with substage B1 was significantly longer than that of patients with substage B3 ($P=0.020$) and B4 ($P=0.033$), respectively. **Conclusion** The overall survival of patients with BCLC classification stage B HCC after TACE are different. This sub-classification is beneficial for clinic to formulate specific treatment plan.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; Barcelona clinic liver cancer classification; embolization, therapeutic; survival analysis

DOI:10.13929/j.1672-8475.201809015

Barcelona 临床肝癌分期 B 期亚分期肝细胞癌患者 TACE 术后生存分析

林清锋, 林征宇, 陈一平*, 林瑞祥, 严媛, 陈健

(福建医科大学附属第一医院介入科, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 探讨 Barcelona 临床肝癌(BCLC)分期 B 期亚分期的必要性, 分析不同亚分期肝细胞癌(HCC)患者 TACE 术后疗效及生存情况。**方法** 回顾性分析 133 例接受 TACE 治疗的 BCLC B 期 HCC 患者的临床及随访资料, 包括 B1 期 31 例, B2 期 77 例, B3 期 15 例, B4 期 10 例, 评价 TACE 疗效及生存情况。**结果** 133 例患者共接受 567 次 TACE 治疗, 不同亚分期 HCC 患者间 TACE 治疗次数差异无统计学意义($F=1.702$, $P=0.170$)。首次 TACE 术后 1 个月, 根据改良实体肿瘤疗效评价标准, 部分缓解 47 例, 稳定 74 例, 进展 12 例。不同亚分期 HCC 患者间疗效差异无统计

[第一作者] 林清锋(1987—), 男, 福建福州人, 硕士, 医师。研究方向: 血管及肿瘤介入。E-mail: goodengel123@163.com

[通信作者] 陈一平, 福建医科大学附属第一医院介入科, 350001。E-mail: ptchenyp@163.com

[收稿日期] 2018-09-06 **[修回日期]** 2019-04-14

学意义($\chi^2=2.121, P=0.908$)。不同亚分期 HCC 患者 TACE 术后总生存时间差异有统计学意义($\chi^2=10.846, P=0.013$), B1 期患者生存时间明显长于 B3 期($P=0.020$)及 B4 期($P=0.033$)患者。结论 BCLC B 期各亚分期 HCC 患者 TACE 术后总生存时间不同, 进行亚分期有助于临床制定更有针对性的治疗方案。

[关键词] 癌, 肝细胞; Barcelona 临床肝癌分期; 栓塞, 治疗性; 生存分析

[中图分类号] R735.7; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2019)05-0285-05

Barcelona 临床肝癌 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期是目前国内外常用的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 分期标准, 将 HCC 分为极早期(0 期)、早期(A 期)、中期(B 期)、晚期(C 期)、终末期(D 期)^[1]。TACE 是治疗 BCLC B 期 HCC 的主要方案。BCLC B 期 HCC 分期标准宽泛, 其中包含不同肿瘤负荷和肝功能的患者, 2012 年 Bolondi 等^[2] 建议, 根据 Child-Pugh 评分、Milan 标准^[3] 及 UP-TO-Seven 标准^[4], 将 BCLC B 期再细分为 B1、B2、B3 及 B4 期。本研究回顾性分析 133 例接受 TACE 治疗的 BCLC B 期 HCC 患者, 探讨 BCLC B 期亚分期的必要性, 分析 TACE 对不同亚分期 HCC 的疗效及患者生存情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月—2013 年 1 月就诊于我院并接受 TACE 治疗的 133 例原发性 HCC 患者, 男 118 例, 女 15 例, 年龄 30~78 岁, 平均 (55.2 ± 13.7) 岁。根据原发性肝癌诊疗规范 (2017 版)^[5] 诊断原发性 HCC, 即肝内病灶在至少 2 种影像学检查动态增强扫描中表现为动脉期强化, 伴有门静脉期或肝静脉期强化减退, 或经病理证实。参照 Bolondi 等^[2] 推荐的分期标准 (表 1) 进行 BCLC B 期亚分期。纳入标准: ① TACE 术前无 HCC 相关治疗经历, 在整个随访期间仅接受 TACE 治疗, 直至疾病进展至晚期和终末期后采用靶向治疗或营养支持治疗; ② BCLC B 期患者; ③ 临床及影像学资料完善;

④ TACE 治疗后随访 6 个月以上; ⑤ 超出 Milan 标准。排除标准: ① 对比剂或相关治疗药品过敏; ② 发生肝外转移; ③ 患有其他器官原发恶性肿瘤。所有患者均为乙型肝炎相关性 HCC, 其中 120 例 (120/133, 90.22%) 患有肝硬化, 53 例 (53/133, 39.85%) 伴有门静脉高压; 根据亚分期标准^[2], BCLC B1 期 31 例 (31/133, 23.31%), B2 期 77 例 (77/133, 57.89%), B3 期 15 例 (15/133, 11.28%), B4 期 10 例 (10/133, 7.52%)。

1.2 仪器与方法

1.2.1 术前评估 TACE 治疗前完善相关临床及实验室检查 (Child-Pugh 评分、总胆红素、血清白蛋白) 及胸腹部影像学检查 (胸部 CT 平扫、上腹部 CT/MRI 平扫+增强扫描)。基于影像学图像分析肝内肿瘤大小、位置及血供情况 (图 1A), 综合临床及实验室检查预估栓塞面积。

1.2.2 TACE 治疗 采用 Toshiba Infinix 8000 型 DSA 机引导 TACE 治疗。嘱患者仰卧, 以 Seldinger 技术经股动脉穿刺插管, 采用 5F Yashiro 或 RH 导管 (Terumo 公司) 常规行腹腔干、肠系膜上动脉及膈下动脉造影 (图 1B)。疑肿瘤有异位血供时, 根据情况进行胃左动脉、胸廓内动脉或肋间动脉造影。通过 2.6F 微导管 (Boston Scientific 公司)、0.018in 微导丝 (Boston Scientific 公司) 行超选择性造影, 明确肿瘤大小、数目、位置及主要供血动脉后, 先以 500~1 000 mg 氟尿嘧啶及 100~150 mg 奥沙利铂动脉灌注, 灌注时间 >10 min, 而后缓慢推注超液化碘油 (根据



图 1 患者男, 71 岁, HCC A. 首次 TACE 术前肝脏 MR 动态增强扫描可见肝内多发占位, 动脉期呈不均匀强化, 病灶最大径 10.50 cm, 周围可见多发异常强化小结节灶; B. TACE 术中腹腔干造影可见片状肿瘤染色, 肿瘤主要由 2 支肝动脉供血 (箭); C. 以微导管超选择至肿瘤供血动脉后进行栓塞

肿瘤大小决定用量,一般情况下最大用量 $<15\text{ ml}$ 与表阿霉素(10 mg)乳化剂,最后以明胶海绵颗粒或微球颗粒加强栓塞(图1C)。栓塞终点为栓塞后再次造影显示对比剂滞留在2、3级分支动脉,肿瘤染色消失。

1.3 并发症及随访评价 观察

并记录患者首次TACE治疗后7天内的并发症情况。随后对患者进行随访。术后1个月复查肝脏CT动态增强扫描,选择单发病灶或多发病灶中最大径排序前2位的瘤灶作为观察目标。以改良实体肿瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)评估疗效^[6]:完全缓解(complete response, CR),动脉期未见明显强化灶;部分缓解(partial response, PR),动脉期可见强化灶,但强化范围较基线面积(术前)减小 $>30\%$;进展(progressive disease, PD),动脉期可见强化灶,且强化范围较基线面积(术前)增大 $>20\%$,或出现新发病灶;稳定(stable disease, SD),则介于PR与PD之间。此后每隔1~3个月门诊随访复查肝脏CT平扫+增强扫描,对疗效未达到CR的患者,在充分尊重其意愿的前提下予以补充TACE治疗。随访截至2018年1月。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析比较不同亚分期HCC患者,两两比较采用LSD- t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较。以Kaplan-Meier法进行生存分析,不同亚分期患者间生存分析时间比较采用log-rank检验;总生存时间指首次TACE治疗至患者死亡或末次随访的时间间隔。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

BCLC B期各亚分期HCC患者术前基线资料见表2。TACE术前,不同亚分期间患者间年龄差异无统

表1 BCLC B期 HCC 亚分期标准

亚分期	Child-Pugh 评分(分)	UP-TO-Seven 标准	ECOG-PS 评分	门静脉癌栓
B1 期	5~7	符合	0	无
B2 期	5 或 6	超出	0	无
B3 期	7	超出	0	无
B4 期	8 或 9	符合或超出	0 或 1	无

注:ECOG-PS 评分:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分

计学意义($F=0.102, P=0.959$);Child-Pugh 评分差异有统计学意义($\chi^2=83.992, P<0.001$)。随亚分期增加,患者总胆红素水平逐渐升高($F=8.492, P<0.001$),血清白蛋白水平逐渐降低($F=0.026, P=0.026$),两两比较显示:B1($P=0.004$)、B2 期($P=0.001$)患者总胆红素均低于B4 期,B1($P<0.001$)、B2($P=0.002$)、B3 期($P=0.005$)患者血清白蛋白均高于B4 期,其余各期两两比较总胆红素及血清白蛋白差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

133 例中,29 例(29/133, 21.80%)为单发HCC,104 例(104/133, 78.20%)为多发HCC;共391 个病灶,平均每例(2.94 ± 1.58)个病灶;病灶最大径 $3.10\sim 12.70\text{ cm}$,平均(7.20 ± 2.60)cm。不同亚分期患者间病灶最大径差异有统计学意义($F=24.495, P<0.001$),两两比较显示:B1 期病灶最大径明显小于B2($P<0.001$)、B3($P=0.007$)、B4 期($P=0.001$),B2 期病灶最大径明显大于B3 期($P=0.012$),而B2 期与B4 期、B3 期与B4 期病灶最大径差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

首次TACE术后并发症包括发热(98/133, 73.68%)、腹痛(60/133, 45.11%)、恶心/呕吐(77/133, 57.89%)、食管胃底静脉曲张破裂出血(3/133, 2.26%)、肝脓肿(2/133, 1.50%)及肝性脑病(10/133, 7.52%);无TACE手术相关死亡。

133 例患者共接受567 次TACE治疗,平均每例接受(4.26 ± 1.88)次。不同亚分期患者间TACE治疗次数差异无统计学意义($F=1.702, P=0.170$)。

表2 BCLC B期不同亚分期 HCC 患者首次 TACE 术前临床资料

亚分期	年龄(岁)	Child-Pugh 评分(例)					总胆红素 (mmol/L)	血清白蛋白 (g/L)	肿瘤最大径 (cm)
		5 分	6 分	7 分	8 分	9 分			
B1 期($n=31$)	55.3 ± 12.5	15	11	5	0	0	23.04 ± 10.60	37.28 ± 10.67	4.64 ± 0.80
B2 期($n=77$)	55.1 ± 14.7	44	33	0	0	0	24.25 ± 12.65	37.45 ± 9.82	8.41 ± 2.54
B3 期($n=15$)	56.4 ± 12.3	0	0	15	0	0	33.56 ± 12.62	31.40 ± 3.64	6.56 ± 1.61
B4 期($n=10$)	53.3 ± 13.1	0	0	0	8	2	45.36 ± 29.56	30.35 ± 3.64	6.74 ± 1.59
F/χ^2 值	0.102	83.992					8.492	0.026	24.495
P 值	0.959	<0.001					<0.001	0.026	<0.001

首次 TACE 术后 1 个月,根据 mRECIST 标准, PR 47 例 (47/133, 35.34%), SD 74 例 (74/133, 55.64%), PD 12 例 (12/133, 9.02%), 无术后疗效评价为 CR 者。不同亚分期患者间疗效差异无统计学意义 ($\chi^2=2.121, P=0.908$), 见表 3。

表 3 BCLC B 期不同亚分期 HCC 患者首次 TACE 术后 1 个月疗效评价情况(例)

亚分期	PR	SD	PD
B1 期 (n=31)	14	15	2
B2 期 (n=77)	25	45	7
B3 期 (n=15)	5	8	2
B4 期 (n=10)	3	6	1

本组 HCC 患者总生存时间为 8.00~77.00 个月, 平均 (31.11±22.19) 个月; 首次 TACE 术后 1、3、5 年累积生存率分别为 74.40%、35.30%、18.00%。不同亚分期患者 1、3、5 年累积生存率见表 4。BCLC B1 期患者平均生存时间为 (37.87±23.37) 个月, B2 期为 (31.56±22.82) 个月, B3 期为 (21.73±14.42) 个月, B4 期为 (20.80±15.92) 个月, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.846, P=0.013$); B1 期患者的生存时间明显长于 B3 期 ($P=0.020$) 及 B4 期 ($P=0.033$) 患者 (图 2)。

表 4 BCLC B 期不同亚分期 HCC 患者首次 TACE 术后 1、3、5 年累积生存率 (%)

亚分期	累积生存率		
	1 年	3 年	5 年
B1 期 (n=31)	83.90	48.40	25.80
B2 期 (n=77)	75.30	35.10	20.80
B3 期 (n=15)	60.00	20.00	0
B4 期 (n=10)	60.00	20.00	0

3 讨论

BCLC B 期对应 HCC 中期, 该分期对肿瘤数目、大小及患者肝功能限制均较为宽泛, 患者组成复杂, 其间 TACE 治疗效果可能存在较大差异^[7]。结合既往研究^[2]报道, 本研究着重于 Child-Pugh 评分、肿瘤数目和大小, 将 BCLC B 期 HCC 患者分为 B1、B2、B3、B4 共 4 个亚分期, 分析经反复 TACE 治疗后各期患者的总生存时间, 以此评价该亚分期方法的必要性。

肝功能是影响 HCC 患者预后的重要指标。本组 B2 期及 B3 期患者均超过 UP-TO-Seven 标准, B2 期患者肝功能优于 B3 期, 但生存分析结果显示二者总生存时间差异并无统计学意义 ($P=0.383$)。究其原因, 主要为 Child-Pugh 模型中腹腔积液和肝性脑病是

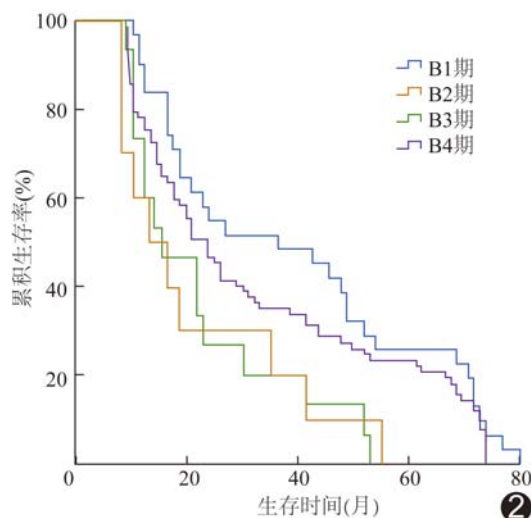


图 2 BCLC B 期不同亚分期 HCC 患者 TACE 术后生存曲线

相对主观的观测指标, 难以界定其评分; 此外, 肝功能是动态变化的, 部分肝功能较差者经过调整后虽然 Child-Pugh 评分得以提高, 却不一定能从 TACE 治疗中获益。

符合 Milan 标准的 HCC 患者接受肝移植治疗受益最为明显^[4], 但有学者^[8]认为 Milan 标准太过严格, 部分超标准患者也可能从肝移植中获益。UP-TO-Seven 标准主要限定了 HCC 病灶数目和大小^[9]。本研究发现, 亚分期 B1、B2、B3、B4 期患者首次 TACE 术后 1、3、5 年累积生存率均呈逐渐下降趋势, 且 B1 期患者生存预后显著优于 B3 期 ($P=0.020$) 及 B4 期 ($P=0.033$)。鉴于此, 临床对 BCLC B 期不同亚分期 HCC 患者应积极制定个体化治疗方案, 如 TACE 联合热消融^[10-11]或 TACE 联合全身靶向治疗^[12], 而不是单纯地进行 TACE 治疗; 对部分 B1 期患者在条件允许时可考虑外科手术治疗^[13]。

采用 mRECIST 标准^[6]对 HCC 患者进行 TACE 术后疗效评价有助于临床制定进一步治疗方案。本研究中, 35.34% (47/133) 患者 TACE 术后疗效评价为 PR, 但无 CR 者, 分析原因, 主要与肿瘤数目及大小有关。Kim 等^[14]发现单发 HCC、最大径 3~5 cm、术中行超选择性栓塞者 TACE 术后更易达到 CR。本研究中 B2、B3 及部分 B4 期患者均为超出 UP-TO-Seven 标准, TACE 术中难以做到完全栓塞。一般情况下, TACE 疗效越好, HCC 患者总生存时间越长^[14]。本研究中, 虽然不同亚分期患者间首次 TACE 术后 1 个月疗效差异无统计学意义 ($\chi^2=2.121, P=0.908$), 但

将疗效评价与亚分期标准相对照后,发现各亚分期中 B1 期患者 PR 所占比例最高[45.16%(14/31)],患者生存时间更长。

总之,对 BCLC B 期 HCC 患者进行亚分期,有利于更好地制定针对性的治疗方案。对 TACE 疗效不佳的 BCLC B 期 HCC 患者,应尽早联合应用其他治疗手段。

[参考文献]

- [1] 张璐西,施海彬,刘圣,等. TACE 联合索拉非尼治疗 BCLC-C 期肝细胞癌 20 例疗效分析. 介入放射学杂志, 2014, 23 (11): 954-958.
- [2] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. Semin Liver Dis, 2012, 32(4):348-359.
- [3] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 1996, 334(11):693-699.
- [4] Lee HW, Suh KS. Advancements of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Korea. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47 (2):93-100.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版). 中国肝脏病杂志, 2017, 25(12):886-895.
- [6] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60.
- [7] 廖玉波,赵妍,胡鸿,等. 肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌预后影响因素分析. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14 (12): 729-733.
- [8] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol, 2009, 10(1):35-43.
- [9] León Díaz FJ, Pérez Daga JA, Sánchez Pérez B, et al. Up-to-7 criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: A retrospective Analysis of experiences. Transplant Proc, 2016, 48 (9):2969-2972.
- [10] Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, et al. Hepatocellular carcinoma: Long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. Radiology, 2001, 219(3):669-678.
- [11] Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). Eur Radiol, 2006, 16 (3): 661-669.
- [12] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. J Hepatol, 2016, 64(5):1090-1098.
- [13] Régimbeau JM, Farges O, Shen BY, et al. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified. J Hepatol, 1999, 31 (6): 1062-1068.
- [14] Kim BK, Kim SU, Kim KA, et al. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2015, 62(6): 1304-1310.

《中国介入影像与治疗学》投稿须知(三)

7 赠刊及稿酬 论文见刊后,本刊将向第一作者邮寄两本赠刊。本刊按国家规定向作者支付稿酬,为一次性稿酬,纸质载体、光盘载体及网络版形式刊载文章的稿酬合并计算。如第一作者变更通信地址,请及时更改注册信息同时邮件通知编辑部。

8 本刊邮箱 cjiit@mail.ioa.ac.cn

9 本刊网址 www.cjiit.com

10 地址 北京市海淀区北四环西路 21 号(中科院声学所)大猷楼 502 室,《中国医学影像技术》期刊社,邮政编码 100190。电话:010-82547901/2,传真:010-82547903