

文章编号 1006-8147(2016)05-0421-03

论著

BCLC-B 期肝细胞肝癌治疗效果分析

郑鹏, 李强

(天津医科大学肿瘤医院肝胆肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 分析对比手术切除与介入治疗对巴塞罗那(BCLC)分期中 B 期肝细胞肝癌患者的效果。方法: 回顾性分析 99 例 BCLC-B 期肝细胞肝癌患者的临床资料, 并将手术切除组进一步细分为 2 个亚组, 分析各组间无病生存期及总生存期间差异。结果: 手术组与介入组之间 1 年、2 年、3 年总生存率分别为 81.3%、53.9%、33.1% 和 59.7%、42.5%、16.8%, 差异具有统计学意义 ($P=0.024$); 手术组亚组 B1 组与 B2 组的 1 年、2 年、3 年的无病生存率分别为 67.5%、58.9%、43.0% 和 63.6%、34.6%、17.1%, 差异具有统计学意义 ($P=0.047$)。结论: 选择恰当的 BCLC-B 期的患者能够从手术切除中获益。

关键词 肝细胞肝癌; 巴塞罗那肝癌分期; 肝切除术; 介入治疗

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

Analysis of therapeutic effect on patients with BCLC -B hepatocellular carcinoma

ZHENG Peng, LI Qiang

(Department of Hepatobiliary Carcinoma, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To analyze the impact of liver resection (LR) on patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-B stage. **Methods:** Ninety-nine patients with BCLC-B HCC were included in this study. Survival and recurrence analyses were performed by log-rank tests and χ^2 tests. Further analyses were specifically carried out for the HCC subclassification (B1 and B2) proposed recently. **Results:** Ninety-nine patients were included, one, two and three-year survival rates were 81.3%, 53.9%, 33.1% and 59.7%, 42.5%, 16.8%, respectively ($P=0.024$) for surgery group and TAE group. In the surgical subgroup analysis, one, two and three-year disease free rates were 67.5%, 58.9%, 43.0% and 63.6%, 34.6%, 17.1%, respectively ($P=0.047$). No significant difference was observed in the overall survival analysis. **Conclusion:** BCLC-B stage HCC may be still a complex group, according to the updated criteria of B-stage subclassifications and selected BCLC-B stage patients may benefit from liver resection.

Key words hepatocellular carcinoma; Barcelona Clinic Liver Cancer staging system; liver resection; transarterial embolization

肝细胞肝癌是最常见的肝脏肿瘤, 是世界范围内第五常见的恶性肿瘤。巴塞罗那肝癌分期标准 (BCLC staging system) 明确了不同程度的肝癌的治疗方法以及对预后的判断, 并且是目前应用最广泛的分期系统。另外一些应用广泛的治疗指南, 例如欧洲肝病学会 (European Association for the Study of Liver Disease, EASL) 及美国肝脏疾病研究协会 (the American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) 的指南等, 同样建议早期或者极早期的肝细胞肝癌患者是适合根治性手术的, 而更晚的只能接受姑息治疗。根据 EASL/AASLD 指南的建议, 肝癌患者接受肝切除的手术指征限定于: 单发肿瘤, 肝功能 Child A 级, 无门静脉高压症状, 患者一般状况良好, 无肝外转移的患者; 而接受肝移植手术的

患者需满足 Milan 标准, 即: 单个肿瘤直径不超过 5 cm, 多发肿瘤数目 ≤ 3 个, 最大直径 ≤ 3 cm, 无血管、淋巴结的受累^[3]。考虑到肿瘤大小、肿瘤个数, 巴塞罗那分期中的 B 期 (BCLC-B) 肝癌, BCLC 分期推荐选择性肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 为首选治疗。TACE 能够使这组患者的生存平均延长至 19~20 个月, 而反应最高的患者的生存能够延长 36~45 个月, 对于未经治疗的患者, 平均生存期只有 11 个月^[4]。近期有很多研究来细化这一分期, 以便于更好地为患者选择治疗方案以达到最佳的预后; 同时也有很多研究着眼于联合 TACE 和其他治疗方法来改善预后。目前看来, 手术治疗是否适用于 BCLC-B 期的肝细胞肝癌患者尚无定论。本文主要研究目的是比较手术切除与介入治疗对于 BCLC-B 期肝癌患者的总生存期的影响, 并对手术组患者进一步分层, 分析无病生存期及总生存期的差异, 以指导对后续患者治疗方案的选择。

作者简介 郑鹏 (1989-), 男, 硕士在读, 研究方向: 肝胆胰肿瘤的临床与基础研究; 通信作者: 李强, E-mail: liqiang 4016@yahoo.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析自 2012 年 1 月–2014 年 6 月于我院初诊的 99 例 BCLC-B 期肝癌患者的临床资料,其中手术组患者根据 Bolondi 等^[2]的研究进一步分成 2 个亚组,分析亚组间无病生存期及总生存期间差异,随访截止时间为 2015 年 6 月。

1.2 入组标准 原发性肝癌的临床诊断标准为:(1)AFP \geq 400 μ g/L,能排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,并能触及肿大、坚硬及有大结节状肿块的肝脏或影像学检查有肝癌特征的占位性病变者;(2)AFP $<$ 400 μ g/L,能排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,并有两种影像学检查有肝癌特征的占位病变或有两种肝癌标志物(DCP、GGT II、AFU、CA19-9 等)阳性及一种影像学检查有肝癌特征的占位性病变者;(3)有肝癌的临床表现并有肯定的肝外转移病灶(包括肉眼可见的血性腹水或在其中发现癌细胞)并能排除转移性肝癌者^[3]。亚组分组标准为:B-1 组,超过 Milan 标准但肿瘤最大直径小于 7 cm,无门静脉瘤栓,Child 评分 5~7 分,ECOG 评分 0 分;B-2 组,超过 Milan 标准但肿瘤最大直径超过 7 cm,无门静脉瘤栓,Child 评分 5~6 分,ECOG 评分 0 分;B-3 组,

超过 Milan 标准但肿瘤最大直径超过 7 cm,无门静脉瘤栓,Child 评分 7 分,ECOG 评分 0 分;B-4 组 Child 评分 8~9 分,ECOG 评分 0~1 分。共有 99 例患者纳入分析,其中手术组 64 人,根据 Bolondi^[2]的研究进一步细分为两个亚组,即 B1 组 31 人,B2 组 33 人;介入组 35 人。

1.3 随访 患者术后前半年每个月进行 1 次复查,两年内每 3 个月进行 1 次复查,两年以后每半年进行 1 次复查;随访方式采取电话随访,随访终点为手术组患者的无病生存期、总生存期及介入组患者的总生存期。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料组间比较采用两样本均数 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法计算各组生存率,log-rank 方法进行预后因素检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本特征比较 手术组与介入组之间,B1 组与 B2 组之间患者一般情况包括性别、年龄、ECOG 评分、BMI(kg/m²)、HbsAg 阳性率等在内的患者基本情况无统计学差异(表 1、表 2),各组间患者具有可比性。

表 1 手术组与介入组临床基本特征比较[n(%)]

Tab 1 Clinical features of the surgery and TAE group[n(%)]

组别	n	性别		年龄/岁		ECOG PS		BMI/(kg/m ²)		HbsAg	
		男	女	≤ 50	> 50	0	1	≤ 18.5	> 18.5	阳性	阴性
手术组	64	48(75)	16(25)	38(59.4)	26(40.6)	61(95.3)	3(4.7)	6(9.4)	58(90.6)	50(78.1)	14(21.9)
介入组	35	24(68.6)	11(31.4)	22(62.9)	13(37.1)	30(85.7)	5(14.3)	7(20.0)	28(80.0)	30(85.7)	5(14.3)
P		0.491		0.831		0.127		0.211		0.432	

表 2 手术亚组间临床特征比较[n(%)]

Tab 2 Clinical features of the surgery groups[n(%)]

组别	n	性别		年龄/岁		ECOG PS		BMI/(kg/m ²)		HbsAg	
		男	女	≤ 50	> 50	0	1	≤ 18.5	> 18.5	阳性	阴性
B1 组	31	24(77.4)	7(22.6)	20(64.5)	11(35.5)	31(100.0)	0(0.0)	2(6.5)	29(93.5)	27(87.1)	4(12.9)
B2 组	33	24(72.7)	9(27.3)	18(54.5)	15(45.5)	30(90.9)	3(9.1)	4(11.4)	29(88.6)	23(69.7)	10(30.3)
P		0.776		0.455		0.239		0.673		0.132	

2.2 手术组与介入组总生存率比较 手术组与介入组患者的 1、2、3 年总生存率分别为 81.3%、53.9%、33.1%和 59.7%、42.5%、16.8%,差异具有统计学意义($P=0.024$,图 1)。

2.3 手术组各亚组之间无病生存率及总生存率比较 B1 组与 B2 组之间 1 年、2 年、3 年无病生存率

分别为 67.5%、58.9%、43.0%和 63.6%、34.6%、17.1%,差异具有统计学意义($P=0.047$,图 2)。

B1 组 1、2、3 年总生存率高于 B2 组,分别为 80.1%、64.8%、56.7%和 66.5%、38.9%、24.3%,但是差异无统计学意义($P=0.051$,图 3)。

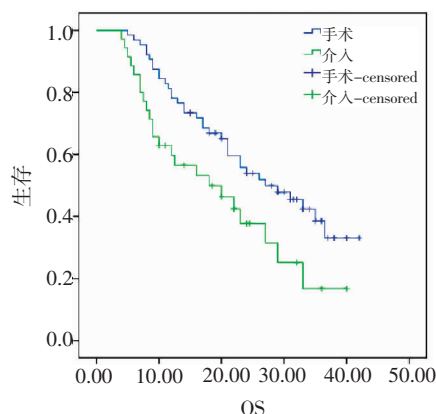


图 1 手术组与介入组总生存期比较

Fig 1 Overall survival of the surgery and TAE group

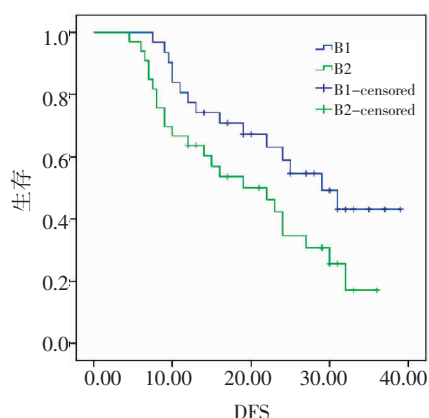


图 2 手术亚组间无病生存期比较

Fig 2 Disease free survival of the surgery groups

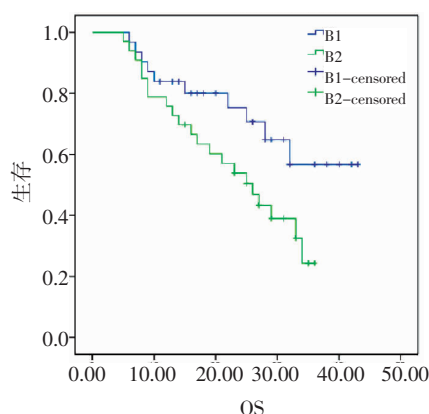


图 3 手术亚组间总生存期比较

Fig 3 Overall survival of the surgery groups

3 讨论

虽然包括肝移植、肝切除、射频消融术、氩氦刀冷冻术、选择性肝动脉化疗栓塞术等在内的肝癌的基本临床治疗方法已经成熟,然而面对一个如此复杂多变的疾病,如何为每一个患者作出最适合的选择仍然需要更深入的研究。就目前而言,BCLC分期系统仍然是最好的肝癌分期系统,较好的指导了肝

癌治疗方法的选择并判断预后^[4]。但是随着麻醉管理以及手术技术、器械的进步,肝切除术变得越来越容易为外科医生所掌握和实施,手术死亡率及手术相关的并发症较前明显减少^[1],多个大宗病例研究表明肝硬化、门脉高压、多发肿瘤等都不再是手术切除的绝对禁忌^[5-8],并且考虑到 BCLC 分期标准是基于西方患者人群建立起来的系统,东亚与欧美地区肝癌患者在流行病学特征上有着明确的差异,于是针对东亚地区肝癌患者而言,该指南过于保守,手术选择范围扩大的需求便随之而生。我们的研究认为手术切除对于有选择的 B 期肝癌患者而言仍然不失为一种好的治疗方法,手术组与介入组患者 1、2、3 年生存率之间的差异具有统计学意义,各手术亚组之间的无病生存率差异亦有统计学意义。欧洲肝脏研究学会和欧洲癌症研究治疗组织联合颁布的《肝细胞癌临床管理指南》,对肝细胞癌的监测、诊断、分期系统、分子分类和治疗策略提出建议,并也明确指出相对于局部治疗而言,肝切除术已经表现出了其独特的优越性^[9]。

在本研究中,手术亚组间的总生存率差异无统计学意义,原因在于一方面是由于入组病例数少,另外,本研究是一个回顾性研究,这样的研究难免存在选择性偏倚等可能影响结果的混杂因素,为了进一步减小偏倚,接下来的研究应该纳入更多的临床病例,同时介入治疗的方案需要进一步优化、统一,并设计针对 BCLC-B 期肝细胞肝癌患者的临床试验,来进一步验证手术的可行性。根据我们的研究结果,一些“理论上”上或既往治疗指南中认为是不可切除的大肝癌或者多发肝癌,在超越当前 BCLC 分期的情况下,接受手术治疗,仍然有着令人满意的预后,因此手术切除可能是对那些徘徊在肝移植和 TACE 之间的患者的一种潜在的治愈性治疗方法,从而为那些因为供体的短缺而只能接受介入治疗的患者提出新的手术指征,通过优化每一个患者的治疗方案的选择,为其提供更精准化的医疗服务。

参考文献:

- [1] Ciria R, López -Cillero P, Gallardo A B, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage -B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(9): 1153
- [2] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions[J]. Semin Liver Dis, 2012, 32(4): 348

症反应,引起机体某些功能的变化。临床研究发现,肿瘤相关的巨噬细胞密度越高,预后越差。肿瘤组织中肥大细胞的密度越高,肿瘤生长越快。CRC 组 TG 相对于对照组较低,可能因为肿瘤组织对血脂的需求增多,造成循环中血脂水平降低。国内有研究报道 CRC 合并冠心病患者 TC、TG、LDL-C 在其癌症后均明显降低。

因此,本研究结果发现性别、既往吸烟史、高血压史、冠心病史、高 GLU、高 WBC 以及高循环 IGF-1 水平是老年 CRC 的危险因素,其中循环 IGF-1 水平与 CRC 的进展密切相关,戒烟、低糖低脂饮食在一定程度上可预防 CRC 的发生。

参考文献:

- [1] International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- [2] 徐涛,刘福旭,张颖,等.老年人与青年人大肠癌的临床对比分析[J].中国老年学杂志,2007,27(16):1629
- [3] 郎森阳.老年期抑郁和痴呆与潜在的神经系统疾病[J].中华老年心脑血管病杂志,2009,12(11):945
- [4] Kilic L, Yildiz I, Sen F K, et al. D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(4):405
- [5] 谢克俭,陈筱华,竺海波,等.前列腺癌患者血清胰岛素样生长因子-1 检测的临床意义[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(2):117
- [6] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2015,24(1):1
- [7] Chen W, Wang S, Tian T, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies[J]. Eur J Hum Genet, 2009,17(12):1668
- [8] Probst-Hensch N M, Yuan J M, Stanczyk F Z, et al. IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 in prediagnostic serum: association with colorectal cancer in a cohort of Chinese men in Shanghai[J]. Br J Cancer, 2001, 85(11):1695
- [9] Hanson A M, Kittilson J D, Martin L E, et al. Environmental estrogens inhibit growth of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by modulating the growth hormone-insulin-like growth factor system [J]. Gen Comp Endocrinol, 2014,196:130
- [10] 万德森.我国结直肠癌的流行趋势及对策[J].中华肿瘤杂志,2011, 33(7):481
- [11] Tiryakioglu O, Kadiolgu P, Canerolgu N U, et al. Age dependency of serum insulin-like growth factor (IGF)-1 in healthy Turkish adolescents and adults[J]. Indian J Med Sci, 2003,57(12):543
- [12] 赵红,汪承亚,段宇,等.老年 2 型糖尿病患者胰岛素治疗后胰岛素样生长因子 I 的变化[J].中华内分泌代谢杂志,2001,17(5):295
- [13] Berster J M, Goke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer[J]. Arch Physiol Biochem, 2008,114(1):84

(2016-01-19 收稿)

(上接第 423 页)

- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].现代实用医学,2002,14(4):213
- [4] Marrero J A, Fontana R J, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort [J]. Hepatology, 2005, 41(4): 707
- [5] Poon R T, Fan S T, Lo C M, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Is it justified? [J]. Ann Surg, 2002, 236(5): 602
- [6] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2008, 134(7): 1908
- [7] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan[J]. Liver Transpl, 2004, 10(2 Suppl 1): S46
- [8] Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography [J]. Oncology, 2010, 78(Suppl 1): 125
- [9] European Association for the Study of Liver Disease. European organisation for the treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908

(2016-01-17 收稿)