

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.048

原发性肝癌临床分期的对比探讨

王 鑫^{1,2} 周宁新^{2△} 段伟宏²

(1 山西医科大学研究生学院 山西 太原 030001; 2 解放军第二炮兵总医院肝胆胃肠研究所 北京 100088)

摘要:原发性肝癌严重威胁着人类的健康,全球每年新增的病例数约为 50 万,其中 54% 发生在我国,且患者在 3 年内复发率高于 60%,可见诊治形势十分严峻。肝癌的临床分期系统对于患者的预后评估以及选择何种治疗方案有着极其重要的意义。国内外虽有此类研究的相关内容,但将各种分期的评价及适用范围、发展趋势相结合进行分析的较少。本文对国际上多种常用的分期方案(TNM 分期、Child-Pugh 分期、Okuda 分期、CLIP 评分、JIS 分期、CUPI 指标、CIS 记分)进行探讨,论述各种方案间的差异及相互关系,并对未来可能发展方向进行展望。经本文分析多项研究发现:TNM 分期更适用于外科病人,Child-Pugh 对肝功能受损的患者具有较好的预后价值,而 Okuda、CLIP、JIS 分期适用于不适合手术治疗的进展期病人,CUPI 指数则对慢性乙肝患者有疗效,CIS 适用于非手术治疗的病人。随着肿瘤分子生物学技术的进步,肝癌分期有可能上升到分子病理学的水平,肝癌切除的根治程度将划分得更为细致,以反映患者肝癌切除后所处状态的多种可能性,分子指标也将更加客观、敏感,有利于患者早期的诊断与治疗。

关键词:原发性肝癌;临床分期;预后;对比

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)08-1576-04

The Comparison and Discussion on the Clinical Staging Systems of Primary Liver Cancer

WANG Xin^{1,2}, ZHOU Ning-xin^{2△}, DUAN Wei-hong²

(1 Graduate Department of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China; 2 Institute of Hepatobiliary & Gastrointestinal Diseases, PLA Second Artillery General Hospital, Beijing, 100088, China)

ABSTRACT: Primary liver cancer threatens people's health severely. Over five hundred thousand new cases are diagnosed each year on worldwide. A total of 54 % of these patients were diagnosed in china, and recurrence rates of those patients are higher than 60%. Thus, the treatment situation of primary liver cancer is very serious. Clinical staging systems are very significant to evaluate prognosis, and make clinical treatment plan on primary liver cancer patients. Some related studies have been discussed in the world, but it is few of integration on evaluation, application and prospect for development. Several common clinical staging systems are compared and discussed, including TNM system, Child-Pugh, Okuda staging system and CLIP, JIS, CUPI, CIS system. Multiple studies have shown that: TNM is suitable for surgical patients; Child-Pugh system has better prognosis value on patients with liver function damage. Staging systems of Okuda, CLIP and JIS are not good for patients on hospitalized and underwent operation. Hepatitis B patients are suitable for using CUPI index, CIS score are better on no-surgical patients. With the developmental technology of tumor molecular biological, primary liver cancer staging systems could evolvement upon molecular pathology. The level of primary liver cancer radical resection will be more in detail, in order to reflect multiple possibilities of patients status on radical resection. With the development of objective and sensitive molecular index, diagnosis and treatment will be more prompt.

Key words: Primary liver cancer; Staging systems; Prognosis; Comparison

Chinese Library Classification: R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)08-1576-04

前言

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类的生命及健康。2008 年统计显示,在致命癌症中,它居于第五位^[1]。复发率极高(3 年内复发率高于 60%),据调查,全球每年新增病例数约为 50 万^[2],其中 54% 发生在中国^[3],可见我国肝癌的诊

治形势十分严峻。

肝癌起病隐匿,生长快,患者从诊断到死亡的平均时间约 4 个月,5 年生存率不超过 5%^[4]。随着医学的发展,在临床经验丰富的治疗中心,近 20%-25% 的患者可以接受根治治疗,另外近一半的患者可以纳入实验评估新的治疗方式,剩余的则属于真正的终末期疾病^[5]。正确划分这三类病人对于制定治疗方案,评估预后具有重要意义。

目前,国内外虽有关于原发性肝癌临床分期的相关研究,但多集中于对某一种或少数几种分期系统的实验研究,将各种分期的评价及适用范围、发展趋势相结合进行分析的较少。本文拟对国际上常用的几种肝癌分期标准进行探讨比较,并对未

作者简介:王鑫(1984-),男,硕士研究生,主要研究方向:肝胆外科,E-mail: 153381328@qq.com

△ 通讯作者:周宁新,Email: zhounx301@163.com

(收稿日期:2013-04-10 接受日期:2013-04-30)

来相关研究的可能发展方向进行展望,以期对肝癌患者的判断具有实际指导意义。

1 肝癌的临床分期系统

1.1 TNM 分期

1953 年美国癌症联合会以及国际抗癌联盟(AJCC/UICC),正式提出了组织病理学分级,这个分级系统广泛应用于实体瘤当中。肝癌 TNM 分期(Tumor, Node, Metastasis)主要根据肿瘤(T)、区域淋巴结(N)和有无远处转移(M)的情况分为 I-IV 期,由低到高反映了肿瘤的严重程度,被认为能较全面和准确的反应肝癌的发展过程。TNM 主要依赖病理学资料分期,非常适用于评估需要外科治疗的病人^[6],但它属于事后分期,并不适用于不能手术者,且缺乏肝功能的指标^[7]。UICC 于 2002 年制定了新的版本,最重要的变化之一是肿瘤大小因素的作用被弱化,而且肿瘤大小的影响仅限于针对多个肿瘤患者,该分期在预测肝癌术后伴肝硬化患者的预后具有优越性^[8],但它对预后的判断仍不够准确,因为新分期仍主要关注肿瘤因素,未把肝纤维化程度作为一个具体量化参数,从而影响了预测疗效的准确性^[9]。日本肝癌研究者(LCSGJ)建立了日本 TNM 分期,较之 A-JCC/UICC TNM 分期系统,日本 TNM 分期对早期肝癌似乎有更好的分层能力^[10]。

1.2 Child-Pugh 分期

1964 年 Child 和 Turcotte 联合提出 Child-Turcotte 分期,该方法简单易操作,很快在世界中广泛使用。之后 Pugh 用“凝血酶时间”代替了“营养状态”,以避免因主观性造成对肝功能评价的不准确性,称为 Child-Turcotte-Pugh 分期,又称 Child-Pugh 分期。

分期包含 5 种变量,分别为:白蛋白、血清总胆红素、腹水、肝性脑病、PT。每项变量为 1-3 分,5 种变量的分值相加,根据总分值即可将肝功能分为 A、B、C 三个等级,分值越大则病情越重^[11]。

Child-Pugh 分期对一些由于肿瘤进展而导致肝功能重度受损的患者具有较好的预后价值,毛羽^[12]、袁继丽^[13]等学者的研究也证实 Child-Pugh 分期能反映肝脏病变程度,Reszeja-Wyszomirska 等^[14]发现,Child-Pugh 分级联合肌酐能够有效地预测原位肝移植术后患者的早期病死率。但 Child-Pugh 分期仅将患者分为三级,缺乏连续性,且敏感性较差,对于病期较早的患者,不能很好地评估其预后。

1.3 Okuda 分期

1985 年 Okuda 通过分析 850 名原发性肝癌患者的临床资料,发现了四项和预后有关的变量,分别是肿瘤大小、腹水有无、血清胆红素和白蛋白,并首次将肝脏功能和肿瘤变量两方面的因素结合起来,据此提出了 Okuda 分期。该分期表明,不经任何治疗的早、中、晚三期患者的中期生存率分别为:8.3 个月,2 个月,0.7 个月,但经切除后的早、中期生存率分别为:25.6 个月,12.2 个月^[15]。由于该方法简便易行,得以很快地被推广,成为世界上应用最广泛的分期方法之一。由于当时对肝癌认识水平有限,Okuda 没有纳入与预后相关的变量,如血管侵犯,肿瘤数目等,且分层比较粗糙,仅以肿瘤侵犯是否 > 50% 为限,不能诊断出早、中期一部分可通过根治手术和移植治疗后获得较好

预后的病人^[5]。随着医疗技术的提高,越来越多的肝癌患者可以在早期得到确诊,Okuda 分期显然难以满足临床需要。

1.4 CLIP 评分

1998 年意大利协作组根据 435 名肝癌患者的临床资料回顾分析,提出了 CLIP 评分系统(Cancer of the Liver Italian Program Scoring System)。在这 435 名患者中,仅有 12 例接受手术治疗,247 例接受局部区域治疗^[16]。CLIP 分期将治疗前 AFP 水平、门静脉癌栓、肿瘤形态特征及肝功能 Child-Pugh 分级四项指标综合形成了评分系统,其具体记分方法如下:0 分: A 级,单结节型,并肿瘤侵犯 ≤ 50%,AFP < 400 μg/L,无门静脉癌栓。1 分: B 级,多结节型,并肿瘤侵犯 ≤ 50%,AFP ≥ 400 μg/L,有门静脉癌栓。2 分: C 级,巨块型或肿瘤侵犯 > 50%^[17]。相较于 TNM 与 Okuda,CLIP 评分是建立在非手术切除病例的预后资料之上,因此对于非手术治疗的患者具有很好的区分能力。有研究显示,CLIP 在预测经肝动脉化疗栓塞术后发生急性肝损伤方面显示出独特优势^[18,19],但是对早期以及手术治疗(如肝切除、肝移植)患者的评估性较差。

研究者后来对 CLIP 评分系统进行了修正,提高了肝部分切除患者的预后预测能力。修订后的 CLIP 评分用终末期肝病模式(MELD)取代了 Child-Pugh 评分,提高了预测局部治疗肝癌患者的疗效能力。目前,将 CLIP 评分与基础血浆血管内皮生长因子和患者的一般状况相结合,是预测姑息性晚期肝癌预后的很好指标^[15]。

1.5 JIS 综合分期法

Kudo 等人在 2003 年提出了 JIS 综合分期法(Japanese Integrated System)。研究者回顾了 722 名患者的临床资料,并将日本肝癌研究组修订的 TNM 分期与 Child-Pugh 联合起来,整合成一项新的方法-JIS 综合分期法^[20]。通过对患者的分析,他们发现 JIS 记分为 0 的病人 10 年生存率为 65%;而 CLIP 为 0 的病人 10 年生存率仅为 23%,因此推断在低分值上,JIS 具有更好的鉴别能力,是早期肝癌患者的首选模式^[21]。对于肝切除、早期和其它根治性治疗患者,JIS 有最好的预后分层能力^[22]。也有研究表明,在 JIS 低分值中(0 或 1 分)患者病毒状况是患者存活预后的首要影响因素^[23]。JIS 分期法只是单独地在日本病人得到了验证,日本以外的病人尚有待于进一步考证。虽然 Kudo 等人将 JIS 分期法直接应用于非手术治疗的病人,但对于未手术的病人,其使用的合理性及评分准确性尚待商榷。

1.6 CUPI 预后指标

香港中文大学预后指标(Chinese University Prognostic Index)是根据 926 名患者的资料建立而来的系统,这些患者大多数(79%)患有乙肝^[14]。它综合了 TNM 评分、总胆红素、腹水、AFP、碱性磷酸酶及疾病无症状的 6 个变量,将肿瘤生物学与肝脏功能相结合,简便易用。研究者将患者分为 3 个风险组,积分 ≤ 1 为低危险组;2-7 分为中危险组;≥ 8 分为高危险组。结果显示,CUPI 对于不同风险组的患者具有良好的区别力,并且在预测患者生存率方面比 TNM、Okuda 及 CLIP 更加精确。在合并有乙型肝炎的患者中,CUPI 可以更好地将患者进行分组,对其预后进行评估^[24]。但不足之处在于缺乏前瞻性验证,且因为它的预后因子分数是主观赋予而不是客观计算出来的,对早期预后的分析不理想^[25]。患者也仅限于华裔范围,是否适用于其

他种族还有待于进一步考察。

1.7 CIS 联合记分分期

张百红等研究者对 166 例患有中晚期原发性肝癌患者的临床资料进行回顾性分析,提出了符合我国国情的联合记分分期 (China integrated score-CIS)^[26]。该分期由 TNM、Child-Pugh 和 AFP 三项变量联合构成,分配线性记分(0、1、2)给每个协变量产生一个 0-5 分的联合分期记分(CIS)^[27]。CIS 分期对中晚期肝癌患者有较好的预后分层能力,它在 TNM 分期的基础上增加了两种新的变量: Child-Pugh 和 AFP。CIS 与 CLIP 评分虽有相似的分层能力,但不同之处在于,CLIP 更适于早期患者。CIS 评分可作为肝癌非手术治疗的一个简单实用模型,它能帮助临床医生决定采取哪种合理的模式,使中、晚期患者有较好的临床受益性^[8]。

2 结论与展望

通过以上探讨,不难发现总胆红素、AFP、碱性磷酸酶、腹水、门脉侵犯、肿瘤大小等这些变量是制定分级评分的重要考虑因素。但由于病患群体、肿瘤特点以及治疗背景不尽相同,目前还没有一种系统适用于所有的肝癌患者。总体来看,TNM 主要依赖病理学资料,属于事后分期,因此更适用于外科病人; Child-Pugh 分级是目前肝功能评估常用的方法之一,较好地反映了肝脏病变程度; Okuda 虽提供了未加干预措施的各期病人生存期资料的评分方法,但对早期患者的鉴别力较差,稍显过时; CLIP 是众多分期系统中唯一进行过前瞻性研究的方法,在不同地区、不同类型患者当中证明有效; 对于根治性治疗的患者, JIS 具有很强的分层能力, 但样本适用范围还有待深入考察,因为它的结论大部分只是单一的来自日本病人内部; 较其他分期方法, CUPI 可以更好地将患者进行分组, 且对慢性乙肝患者有疗效。CIS 较符合中国国情, 更适宜中、晚期肝癌患者进行参考。

肝癌临床手术切除率低,对放、化疗敏感性差,转移情况普遍,预后差,迫切需要新的治疗方法^[28]。随着肿瘤分子生物学技术的进步,肝癌分期有可能从细胞病理学上升到分子病理学的层次,并将肝癌切除的程度划分得更为细致,如肝癌病理性根治可以再分为绝对根治(无潜在转移)和相对根治(有潜在转移),临床根治者再分为有反应切除(有关指标有短期的下降)和无反应切除(指标持续异常),以及姑息性切除等^[29]。分子分期更具有客观性及鉴别力,但现有的分期大多不具备客观、简洁的特点,尽管 Parasole 等研究者尝试将临床分期和分子分期进行联合,但血清学预后指标并不能提高临床分期的辨别力^[29]。有研究表明,在肝细胞癌变过程中,某些癌变相关的基因表达异常,且合成并分泌一些微量蛋白进入外周血管,但大多在正常肝细胞中难以检测得到。临床上现有肝癌标志物众多,如参与调控肝细胞凋亡的基因 p53、ICE、TGFB 等,导致细胞恶性转化的增殖相关基因 C-myc 核癌基因等,但并无单一标准能够诊断所有肝癌,这些标志物的进一步具体研究有助于早期诊断、治疗及复发或监测转移性^[30]。如何从这些变量中筛选出更加敏感、客观、实用的分子指标,将是肝癌分期的未来发展方向^[26]。

参考文献(References)

[1] Bai-Hong Zhang, Xiang-Hui Wang, Hong-Yun Yue, et al. A new

staging system is more discriminate than conventional staging systems for unrespectable hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136:821-827

[2] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2003, 362:1907-1917

[3] Liguó Liu, Ruoyu Miao. Prognostic factors after liver resection for hepatocellular carcinoma: a single-center experience from China [J]. The American Journal of Surgery, 2012, 203:741-750

[4] 汤钊猷. 临床肝癌学[M]. 上海:上海科技教育出版社, 2001:2-3
Tang Zhao-you. Hepatocellular Carcinoma [M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technological Education Press, 2001:2-3

[5] 王海鹏. 原发性肝癌分期方法的比较研究[D]. 2003:5-21
Wang Hai-peng. Prognostic value of different staging systems of hepatocellular carcinoma [D]. 2003:5-21

[6] Wenping Lu, Jiahong Dong, Zhiqiang Huang, et al. Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPI [J]. Journal of Gastroenterology Hepatology, 2008 (7): 1874-1878

[7] 盛建民, 赵文和, 马致敏, 等. 原发性肝癌的中国分期与 TNM 分期对肝癌切除的预后价值的比较研究[J]. 中华普通外科杂志, 2005, 20(10):644-646

Sheng Jian-min, Zhao Wen-he, Ma Zhi-min, et al. Prognostic evaluation of China Classification System compared with TNM stage in liver cancer patients undergoing resection [J]. Chin J Gen Surg, 2005, 20(10):644-646

[8] 张百红, 王湘辉, 凌昌全. 肝癌多模式治疗疗效观察[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(9):855

Zhang Bai-hong, Wang Xiang-hui, Ling Chang-quan. Observation of Curative Effect on Multiple Types of hepatocellular carcinoma [J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2009, 30(9):855

[9] 李斌奎, 崔伯康, 元云飞等. 新 TNM 分期系统对评价手术切除肝癌预后的意义[J]. 癌症, 2005, 24(7):769-773

Li Bin-kui, Cui Bai-kang, Yuan Yun-fei, et al. Evaluation of New TNM Staging System for hepatocellular carcinoma after Hepatectomy [J]. Chinese Journal Cancer, 2005, 24(7):769-773

[10] Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC /UICC TNM systems in a cohort of 13, 772 patients in Japan [J]. Ann Surg, 2007, 245(6): 909-922

[11] 邢荣春, 郑军, 肖建华. Child-Pugh 分级的发展及临床应用[J]. 山东医药, 2001, 51(52): 114-115

Xing Rong-chun, Zheng Jun, Xiao Jian-hua. Development and Clinical Value of Child-Pugh Staging System [J]. Shandong Medical Journal, 2001, 51(52):114-115

[12] 毛羽, 李昆, 陈佛来等. Child-Pugh 分级与肝脏病理改变的相关性研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 1998, 4(6): 372-374

Mao Yu, Li Kun, Chen Fo-lai, et al. Study on correlation between Child-Pugh grading and hepatic pathological changes [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 1998, 4(6):372-374

[13] 袁继丽, 刘成海, 赵长青. 肝硬化 Child-Pugh 评分的相关因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(3):270-272

Yuan Ji-li, Liu Cheng-hai, Zhao Chang-qing. Studies on relevant

- gactors of Child-Pugh grading in hepatic Cirrhosis [J]. *Clini Hepatol*, 2011, 27(3):270-272
- [14] Raszeja-Wyszomirska J, Wasilewicz MP, Wunsch E, et al. Assessment of a modified Child-Pugh-Turcotte score to predict early mortality after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8): 3114-3116
- [15] Nancy Reau, Fred F Poordad. Primary Liver Cancer [M]. Humana Press Inc, 2012:161-175
- [16] 董莘. 肝细胞肝癌临床分期现状 [J]. 沈阳部队医药, 2007, 20(5): 348-352
Dong Shen. Clinical Staging Systems of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Shenyang Army Medical*, 2007, 20(5):348-352
- [17] 赵文和, 马志敏, 周杏仁, 等. Clip 评分系统对评价手术切除肝癌预后的意义[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(5):321-325
Zhao Wen-he, Ma Zhi-min, Zhou Xing-ren, et al. Prognostic value of CLIP score system for patients with resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2002, 40(5):321-325
- [18] 牛照生. Clip 评分在肝癌经肝动脉化疗栓塞术后急性肝损伤的应用[J]. 医学信息, 2009, 9(22): 797-798
Niu Zhao-sheng. The value of CLIP score for patients with acute liver injure after transcatheter: chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. *Medical Information Medicine&Surgery*, 2009, 9(22): 797-798
- [19] 赵鹏, 崔红凯. Clip 评分系统在肝癌经肝动脉化疗栓塞术后急性肝损伤的意义[J]. 医药论坛杂志, 2010, 6(31):45-47
Zhao Peng, Cui Hong-kai. Value of CLIP Score System for Patients with Acute Liver Injury After Transcatheter Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Journal of Medical Forum*, 2010, 6(31):45-47
- [20] Kudo M, Chung H, Haji S, et al: Validation of a new prognostic staging system for Hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score [J]. *Hepatology*, 2004, 4-6
- [21] Teh-Ia Huo, Han-Chieh Lin. The Model for End-Stage Liver Disease Based Cancer Staging Systems Are Better Prognostic Models for Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Sequential Survey [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 01370. x:1920-1930
- [22] Kondo K, Chijiwa K, Nagano M, et al. Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(77): 1534-1538
- [23] Kubo S, Tanaka H, Shuto T, et al. prognostic effects of causative virus in Hepatocellular carcinoma according to the Japan integrated staging (JIS) score [J]. *GASTROENTEROL*, 2005, 40(10):972-979
- [24] Justin M, Burns, Frederick L Greene. Controversies in staging of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12: 456-462
- [25] 许致远. 原发性肝癌不同临床分期的比较[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(12):715-718
Xu Zhi-yuan. The Comparison of Different Clinical Stage of Primary Liver Cancer [J]. *Chinese Journal Clinical Oncology*, 2005, 32(12): 715-718
- [26] 张百红, 王湘辉. 分子分期: 肝癌分期的未来 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(3): 605-607
Zhang Bai-hong, Wang Xiang-hui. The Future Staging of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2010, 18 (3): 605-607
- [27] 张百红, 贺佳, 朱德增, 等. 一个新的肝癌分期系统的构建[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(3): 253-256
Zhang Bai-hong, He Jia, Zhu De-zeng, et al. A New Structure of Hepatocellular Carcinoma staging system [J]. *Journal of the Third Military Medical University*, 2006, 28(3): 253-256
- [28] 吴孟超. 原发性肝癌的诊断和治疗进展 [J]. 中华外科杂志, 1998, 36(9): 515-516
Wu Meng-chao. Progress in Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 1998, 36(9): 515-516
- [29] 王悦华, 刘永雄. 原发性肝癌的分期、根治切除标准及预后指标[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(1): 3-7
Wang Yue-hua, Liu Yong-xiong. Tumor staging scheme, radical resection criterion and prognostic index of primary liver cancer [J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2003, 9(1): 3-7
- [30] 崔海银, 王飞. 肝癌发生的分子病理学机制研究进展[J]. 实用医药杂志, 2007, 1(24): 98-100
Cui Hai-yin, Wang Fei. The Development Of Molecular Mechanisms on Hepatocellular Carcinoma [J]. *Prac J Med&Pharm*, 2007, 1(24): 98-100