文章编号:1000-5404(2006)03-0253-04

论著

一个新的肝癌分期系统的构建

张百红[1],贺 佳[2],朱德增[1],陈 哲[1],俞超芹[1],李 柏[1],翟笑枫[1],于 洋[1],凌昌全[1] (第二军医大学:[1]长海医院中医科,[2]卫生勤务系卫生统计学教研室,上海 200433)

提 要:目的 构建肝癌新的分期系统。**方法** 1999-2003年166例肝癌纳入研究,单因素和多因素分析预后影响因素。内部效度交叉程序(internal cross-validation procedure)将研究样本分为运算组(67%)和测试组(33%),重复10次。最佳模型在每个运算组计算,Cox模型计算每个变量相对风险度。测试组评估新分期的效度。**结果** 最后模型由TNM、Child-Pugh和AFP 3个协变量构成,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。该分期较Okuda分期提供了更准确的信息并具有CLIP记分相似的预后鉴别。**结论** 新的分期系统考虑肝功能和肿瘤特征因素,能够较准确预测肝癌预后,较适宜晚期肝癌。

关键词:肝癌;分期;生存期;Cox回归分析
中图法分类号:R361;R730.4;R735.7 **文献标识码**:A

Construction of a new staging system for hepatocellular carcinoma

ZHANG Bai-hong[1], HE Jia[2], ZHU De-zeng[1], CHEN Zhe[1], YU Chao-qin[1], LI Bai[1], ZHAI Xiao-feng[1], YU Yang[1], LING Chang-quan[1] ([1] Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, [2] Department of Health Statistics, Faculty of Health Service, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To construct a new staging scheme for patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A retrospective analysis of HCC cases from 1999 to 2003 was performed. The Cox model was used for multivariate analyses. The final model was derived from 10 randomly-chosen training samples and the prognostic validity of the new staging score was assessed on the corresponding testing samples. **Results** A simple scoring system was produced, assigning linear scores (0/1/2) to the covariates (TNM, α-fetoprotein, and Child-Pugh). Compared with Okuda stage and CLIP score, the new staging system, structured as a five-category tool, had a greater discriminant ability. **Conclusion** The new staging system, accounting for both liver function and tumor characteristics, can accurately identify patients with different prognoses, particularly in the advanced phases of HCC, thus representing a useful tool in the treatment of the disease.

Key words: hepatocellular carcinoma; staging; survival; Cox regression analysis

肝癌有限的治疗和较差的预后提示我们发展新的策略的重要性[1]。对大多数晚期肝癌来说,缺乏合理而有效的临床分期,从而影响治疗模式的选择。TNM(tumor, nodes, metastasis)分期仅考虑肿瘤特征而未涉及肝功能状态;CLIP(Cancer of the Liver Italian Program)记分系统较准确地评估各期患者的预后,但对于晚期肝癌的治疗并无指导意义[2]。CUPI(Chinese University Prognostic Index)和JIS(Japan integrated staging)分期系统,也显示了对晚期肝癌较差的分层能力[3,4]。新近Llovet等[5]虽然分析了非手术治疗肝癌的自然病程和预后因素,但在纳入标准中排除了终末期患者。这样,晚期肝癌的病程评估和治疗选择就不能被明确界定,从而导致了晚期肝癌治疗的随意性和极差的预后,尽管有各种治疗模式[6]。

肝癌患者常伴有肝硬化,手术切除率低。我们在分析多模式治疗下不能切除的中晚期肝癌预后因素基础上,尝试构建肝癌新的分期系统,以期对晚期肝癌较好分层并指导治疗。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1999-2003年初次在我科诊治并有完整随访资料的166例肝癌患者纳入研究。1999-2003年各年份病例数分别为32、33、38、31和32例。8例(4.8%)为组织学或细胞学诊断,

基金项目:上海市卫生局科研基金资助项目(2002L004A)
Supported by the Research Foundation of Shanghai of Health Bureau (2002L004A)
作者简介:张百红(1970-),男,河南省陕县人,博士,主治医师,主要从事肝癌的基础和临床方面的研究。电话:(0931)8975260, E-mail: bhzhang200010@126.com
收稿日期:2005-03-28;修回日期:2005-09-05

158 例为临床诊断[7]。下列变量用于分析:患者年龄和性别,肝癌诊断日期,肝硬化,病因学,死亡日期或截尾状态,Child-Pugh 分期和它的构成变量(总胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间、腹水、肝性脑病),肿瘤形态,肿瘤大小,α-甲胎蛋白值(α-fetoprotein, AFP),门静脉癌栓,肝外转移, TNM 分期,Okuda 分期,CLIP 记分和治疗类型。记录诊断时变量特征。

随机样本抽取(5%)评估数据准确性。数据和逻辑检查进一步确保数据准确。

1.2 统计学方法

观察终点指标为生存状态和生存期。Kaplan-Meier 法进行单变量分析,log rank 检验。分层 Cox 比例风险模型用于多变量分析。Child-Pugh 分期、AFP、肿瘤形态、肿瘤大小、门静脉癌栓、TNM 分期和 Okuda 分期作为协变量进入多因素 Cox 分析,治疗类型是分层因素。

运用内部效度交叉程序(internal cross-validation procedure)构建分期系统[8]。研究样本近似(approximately)随机分为两组:运算组(67% 入选病例)和测试组(33% 入选病例)。这个过程重复 10 次。这样我们有 10 个运算样本和对应的 10 个测试样本。在每个运算组计算和评估最适模型。在分析中我们注意到 Okuda 分期和 Child-Pugh 分期显著相关($P < 0.01$)从而减弱 Okuda 分期的预后能力,因此用它的构成变量(Child-Pugh 分期)代替 Okuda 分期;肿瘤形态、肿瘤大小和门静脉癌栓是构成 TNM 分期的主要变量,并影响 TNM 分期的预后,用调整 TNM 分期代替其构成变量。记录最后模型每个变量相对风险度的中位值和四分位值。在 10 个测试组中评估新分期的预后效度,并和 CLIP 记分和 Okuda 分期比较。所有统计学处理用 SPSS 10.0 软件分析。

2 结果

2.1 患者特征

166 例患者中男性 146 例,女性 20 例,男女比例7.3∶1;平均年龄(54.14 ± 14.12)岁。绝大多数伴肝硬化(78.3%)。病因学调查显示大部分患者(60.8%)有肝炎病毒感染史。TNM 分期示Ⅱ期2 例,ⅢA 期30 例, ⅢB 期1 例,ⅣA 期101 例,ⅣB 期32 例,其中Ⅳ期占 80.1%。Child-Pugh 分级示 Child's C 占 20.0%;Okuda 分期 Ⅱ – Ⅲ占 83.1%。

2.2 单变量和多变量分析

至 2004 年 6 月,144 例患者(86.7%)死亡。整个中位生存期是 3.8 个月。1,2,3,4 和 5 年生存率分别是 28.07%, 15.61%,9.76%,7.32% 和 2.74%。单因素分析显示肿瘤形态、肿瘤大小、门静脉癌栓、TNM 分期、Child-Pugh 分级、Okuda 分期和治疗与预后有关($P < 0.01$,表 1);AFP 作为连续变量(continuous variable)进行 Kaplan-Meier 法分析,显示与预后有关($P < 0.01$),亦进入多因素分析。表 2 显示了最后模型中 3 个协变量(Child-Pugh、TNM 分期和 AFP)10 个相对风险度的中位数和四分位数值。

2.3 联合分期记分

新的分期系统,我们称之为联合分期记分(clinic integrated staging score, CIS score),产生于最后模型 3 个协变量的线性记分(0/1/2)。AFP≤400 μg/L 和 >400 μg/L 分别为 0 和 1;TNM 分期≤ Ⅲ、Ⅳa 和Ⅳb 分别赋值为 0,1,2;Child-Pugh 分级 A、B 和 C 分别赋值为 0、1、2。相加 3 个变量值得到一个 0 ~ 5 分的记分。它的预后效度在 10 个测试样本中评估。10 个测试样本的不同 CIS 患者的中位生存期显示在表 3。总体来讲,CIS 分期的鉴别力在 10 个测试样本中是一致的,即 CIS 值越高,则中位生存期越短。CIS 分期的预后能力最后与 Okuda 分期和 CLIP 记分比较。表 4 显示了 3 个分期系统在 10 个测试样本中中位生存期的中位值和四分位数间距。CIS 分期具有 CLIP 记分相似的预后鉴别并较 Okuda 分期提供了更准确的信息。3 个分期系统在 10 个测试样本中的百分比分布的中位数值也在表 4 中显示。

表 1 肝癌患者 9 个变量的单因素分析

变量	例数	中位生存期(月)	*P*
Child-Pugh 分级			0.0000
A	73	7.7	
B	60	3.3	
C	33	1.2	
AFP(μg/L)			0.0502
≤400	97	6.4	
>400	69	3.4	
肿瘤形态			0.0000
单结节	34	15.6	
多结节	89	3.9	
巨块型	43	1.7	
肿瘤大小			0.0001
≤5 cm	58	14.2	
>5 cm	108	3.1	
门静脉癌栓			0.0000
有	87	2.0	
无	79	10.0	
肝外转移			0.0212
有	34	1.8	
无	132	5.7	
TNM 分期			0.0000
Ⅱ/ Ⅲ	33	18.7	
Ⅳa	101	3.5	
Ⅳb	32	1.8	
Okuda 分期			0.0000
1	30	13.9	
2	108	4.0	
3	28	1.2	
治疗情况			0.0009
TACE	68	8.6	
其他	98	2.1	

表 2 多因素分析:10 个运算组相对危险度的中位值和四分位数间距

协变量	RR(运算组)	
	中位值	四分位数(IQ)间距
TNM 分期		
≤Ⅲ	1	
Ⅳa	2.99	2.57 – 3.39
Ⅳb	3.37	2.97 – 4.17
Child-Pugh 分级		
A	1	
B	1.38	1.25 – 1.43
C	2.43	2.15 – 2.94
AFP(μg/L)		
≤400	1	
>400	1.26	1.11 – 1.32

表3　新分期系统在10个测试组中的中位生存期

测试组	CIS记分					
	0	1	2	3	4	5
1(n=51)	[a]	11.6	6.9	3.5	1.3	[a]
2(n=57)	[a]	12.7	3.4	2.0	0.5	1.3
3(n=57)	[a]	10	5.7	2.0	1.2	–
4(n=54)	54.9	12.7	3.4	2.4	1.8	1.3
5(n=50)	18.7	4.1	4.0	2.0	1.2	1.3
6(n=53)	18.7	6.6	2.7	2.0	1.7	–
7(n=51)	[a]	9.3	7.7	2.0	1.8	1.2
8(n=49)	12.1	8.6	4.0	3.8	1.3	1.3
9(n=41)	54.9	12.7	4.2	1.9	0.9	–
10(n=52)	18.7	18.7	2.2	2.0	1.7	[a]

a：无中位生存期（生存率>50%）；－：无患者

表4　3个分期系统在10个测试组中生存期的中位值和四分位数间距

分期系统(%)	中位生存期	四分位数间距
CIS记分		
0(10.3)	18.7	18.7－[a]
1(16.6)	10.8	8.6－12.7
2(35.3)	4.0	3.4－5.7
3(23.9)	2.0	2.0－2.4
4(9.7)	1.3	1.2－1.7
5(1.9)	1.2	1.2－1.3
Okuda分期		
Ⅰ(19.8)	14.1	12.7－31
Ⅱ(64.80)	4.2	3.5－4.6
Ⅳ(14.7)	1.2	0.9－1.2
CLIP记分		
0(3.9)	[a]	[a]
1(14.9)	12.7	7.4－31
2(14.2)	7.1	6.7－10.5
3(16.6)	3.8	3.3－8.2
4(31.6)	2.8	2.2－3.0
5(11.7)	1.5	1.2－1.6
6(4.0)	0.5	0.3－0.5

a：中位生存期的中位值和四分位数间距不能计算

3　讨论

肝癌的治疗并不成功。即使近年来各种新的治疗方法，如肝移植、射频治疗、新化疗药物，不断涌现，但无信服的证据证明这些治疗能够提高生存期。传统的TNM分期系统在分层患者进入不同的风险组方面有限制，因为不包括肝功能状态。一个好的肝癌分期系统能够根据患者预后精确分层和比较不同治疗模式的疗效，从而也有助于前瞻性随机临床试验的设计和评估。

多因素Cox回归模型是较早应用于预测生存期的数学模型。意大利肝癌研究组[8]和Leung等[3]运用Cox模型分别构建了CLIP和CUPI肝癌预后系统。我们在应用Cox模型分析肝癌预后因素的基础上，运用交叉核实法（cross validation）构建分期：研究样本随机分为运算组和测试组，在运算组计算每个变量相对风险度并产生最后模型协变量的线性记分，测试组评估新分期的预后效度。在这个研究中，我们应用Cox模型尝试构建了肝癌新的分期系统。这个联合分期记分考虑肝功能和肿瘤特征两方面因素；同时，从中晚期肝癌的预后相关因素中选择既有预后价值又较客观、易获得的变量进入Cox回归分析，确保新分期的临床实用。

无疑，肿瘤特征是肝癌最重要的预后因素。Fielding等建议TNM分期系统应该作为参考分类系统（reference classification system），因为它易于理解、记忆和应用。UICC也建议TNM分期中可以纳入其他疾病相关因素从而提高其预后预测能力[9]。我们通过Cox多变量分析发现TNM分期的构成变量（肿瘤形态，P=0.001；肿瘤大小，P=0.002）与预后相关；考虑到其另一构成变量血管侵犯与否在非手术肝癌患者无法确定，因此难以区分T_1、T_2和T_3，故统一归为一类，即≤Ⅲ期（$T_{1\text{-}3}N_{0\text{-}1}M_0$）。这样调整后的TNM分期成为最后模型的协变量之一。将TNM分期调整为三类易于临床应用，即：≤ 期（$T_{1\text{-}3}N_{0\text{-}1}M_0$）指单结节或多结节局限于一叶；Ⅱa期（$T_4N_{0\text{-}1}M_0$）指多个，超出一叶；或侵犯门静脉主要分支或肝静脉；或穿破内脏腹膜；Ⅱb期（$T_{1\text{-}4}N_{0\text{-}1}M_1$）指有远处转移。

肝癌的预后不仅与肿瘤特征相关，且依赖于肝功能状态。这和我们的分析结果一致。实际上，肝癌是各自拥有独立自然病史的两种疾病。这样反映肝功能状态的Child-Pugh进入新的分期系统不仅符合逻辑更能精确判断预后。如果考虑血清AFP水平是肿瘤负荷的间接测量而反映肿瘤特征，则新的分期系统可看作是TNM分期和Child-Pugh的联合。

AFP和预后关系的研究都显示高AFP较低AFP患者的生存期短。但当AFP作为分类变量研究时则涉及临界值（cut offs）的选择。本研究用两个临界值（30和400 μg/L）将患者分为3组：正常AFP，中等升高AFP和高AFP。单变量分析发现前两组（<30和30～400）无预后差异。而高AFP组（>400）则预后较差。因此临界值<30并未在随后的分析中应用。对单因素分析有意义的变量进行多因素Cox回归分析，结果显示AFP是独立预后因素，提示AFP可能是肿瘤进展的一个生物标记。AFP作为新分期的协变量之一有其价值。

我们纳入1999－2003年连续诊治的不能切除肝癌患者以减少偏差；而且仅仅收集我们机构的患者，以保证整个研究方案和治疗的统一。因为本研究以不能切除肝癌为研究群体，所构建的CIS分期更适宜晚期

肝癌的分层和指导手术治疗以外的多模式治疗。除了TNM分期外,Okuda分期和CLIP记分也是肝癌常用的分期系统。Okuda分期第一个把肝功能引入肝癌分期,因其简洁性而被广泛应用。CLIP记分基于肿瘤和患者的简单特征能精确地将不同预后的肝癌患者分层,尤其早期肝癌患者[10]。我们提出的CIS分期较Okuda分期有更多的分类和鉴别力,筛选不同分类患者接受不同治疗模式。同时,CIS分期有和CLIP记分相似的分层能力,但克服了CLIP记分构成变量(肿瘤浸润程度)主观性和对晚期肝癌缺乏鉴别力的不足。因此,CIS分期是一个较好的肝癌临床分期系统。

较少有临床分期兼具精确分层能力和指导治疗模式,包括TNM分期、Okuda分期和CLIP记分。Llovet等[11]提出的BCLC(barcelona-clinic liver cancer)分期不仅能预测预后,而且能指导肝癌患者治疗模式的选择。我们发现CIS分期具有类似BCLC分期特点。所不同的是,BCLC分期指导外科综合治疗的选择,我们的分期可能在指导手术以外的多模式治疗选择方面有一定的实用价值。

总之,我们提出的CIS分期不仅对晚期肝癌有较好的分层能力,对肝癌最佳治疗模式的选择也有一定的指导意义;其构成变量较客观且易获得,便于计算。但是,本研究绝大多数患者为晚期肝癌(Ⅳ期80.1%),是否也适用于早、中期肝癌尚未知。在被广泛接受并应用前,CIS分期也必须行前瞻性效度研究。目前我们正在本机构进行新分期系统的效度研究。

参考文献:

[1] KANEKO S, URABE T, KOBAYASHI K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis [J]. Oncology, 2002, 62(Suppl 1): 69-73.

[2] FARINATI F, RINALDI M, GIANNI S, *et al*. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system [J]. Cancer, 2000, 89(11): 2266-2273.

[3] LEUNG W T, TANG A M, ZEE B, *et al*. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian program staging system: a study based on 926 patients [J]. Cancer, 2002, 94(6): 1760-1769.

[4] KUDO M, CHUNG H, OSAKI Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score) [J]. J Gastroenterol, 2003, 38(3): 207-215.

[5] LLOVET J M, BUSTAMANTE J, CASTELLS A, *et al*. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials [J]. Hepatology, 1999, 29(1): 62-67.

[6] POON R T, FAN S T, TSANG F H, *et al*. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective [J]. Ann Surg, 2002, 235(4): 466-486.

[7] 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]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.

[8] The cancer of the liver Italian program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients [J]. Hepatology, 1998, 28(3): 751-755.

[9] FIELDING L P, FENOGLIO PREISER C M, FREEDMAN L S. The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer[J]. Cancer, 1992, 70(9): 2367-2377.

[10] The cancer of the liver Italian program (CLIP) investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2000, 31(4): 840-845.

[11] LLOVET J M, FUSTER J, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(43): 7-11.

(编辑 张大春)

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是:凡是可以使用阿拉伯数字,而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字:

1 公历世纪、年代、年、月、日和时刻 例如:公元前5世纪、20世纪90年代、1995年6月8日14时30分。

表示年份要写全称,1995年不能写成95年或'95年;1953-1958年不能写成1953-58年。年月日可以写成1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如:13时45分8秒可以写成13:45:08。

2 计数和计量(整数、小数、分数、百分数、均数)包括序数、编号 4位和4位以上的数字采用三位分节法,不用"千分撇",节与节之间留半个阿拉伯数字的空隙(如2.431改为2 431)。年份、部分代号、仪器型号等非计量数字不用分节,也不加千分撇。尾数"0"多、5位以上的数字,可以用"万""亿"表示,但不得以十、百、千、百万、十亿等汉字表示,例如3 579 000可写成357.9万但不能写成3百57万千或357万9千。

本刊编辑部