

· 临床应用 ·

早期 AFP 应答预测原发性肝癌伴门脉癌栓 TACE 术后疗效与生存*

王其波^{①②③} 林小军^{①②} 崔伯康^{①②} 朱红波^{①②} 劳向明^{①②} 谢传淼^{②④}
张敏^{②④} 李升平^{①②} 陈敏山^{①②}

摘要 目的:探讨早期甲胎蛋白(AFP)应答在肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗原发性肝癌伴门脉癌栓中的临床价值。**方法:**收集中山大学肿瘤防治中心2007年6月至2008年12月行TACE术且AFP \geq 200 ng/mL原发性肝癌伴门脉癌栓患者110例。选取TACE术后4~6w AFP及相对应的影像学结果进行评估。AFP值较术前基线值下降 \geq 20%定义为AFP应答(AFP-R),而下降 $<$ 20%则定义为AFP非应答(AFP-NR)。**疗效评价**采用mRECIST评价标准。**结果:**110例患者中位年龄为44岁,105例(95.5%)患者乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,基线AFP的平均值为21 700 ng/mL,57例(51.8%)呈结节型肝癌(F-HCC),53例(48.2%)呈弥漫型肝癌(D-HCC),48例(43.6%)侵犯门静脉主干,37例(33.6%)评价为AFP-R,73例(66.4%)评价为AFP-NR。根据mRECIST评价标准:33例(89.2%)AFP-R患者和16例(21.9%)AFP-NR患者临床获益(CB),AFP-R与影像学评价结果呈正相关。 $(r=0.677, P<0.001)$ 。AFP-R和AFP-NR患者的6、12、24、36个月的累计生存率分别为76%、35%、11%、5%和21%、8%、4%、2%,中位生存时间分别为7.9个月和4.1个月,差异有统计学意义 $(P<0.001)$ 。多因素分析结果显示F-HCC $(P=0.041)$ 和AFP-R $(P=0.004)$ 均为独立预后因子。**结论:**早期AFP应答可用于预测原发性肝癌伴门脉癌栓患者TACE术后的疗效与生存。

关键词 肝癌 门静脉癌栓 甲胎蛋白应答 mRECIST 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.016

Clinical Value of Early Alpha-Fetoprotein Response in Predicting Radiologic Outcomes and Survivals for Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Tumor Thrombosis Undergoing Transarterial Chemoembolization

Qibo WANG^{1,2,3}, Xiaojun LIN^{1,2}, Bokang CUI^{1,2}, Hongbo ZHU^{1,2}, Xiangming LAO^{1,2}, Chuanmiao XIE^{2,4}, Min ZHANG^{2,4}, Shengping LI^{1,2}, Minshan CHEN^{1,2}

Correspondence to: Xiaojun LIN; E-mail: linxj@sysucc.org.cn

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Center of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China

²State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Guangzhou 510060, China

³Department of Hepatobiliary Surgery, PingXiang People's Hospital, Pingxinang 337000, China

⁴Department of Medical Imaging and Interventional Radiology, Cancer Center of Sun Yat-Sen University, 651 Dongfeng Road East, Guangzhou 510060, China

This work was supported by a grant from the Department of Science and Technology of Guangdong Province (No. 2008B030301322)

Abstract Objective: To evaluate the clinical value of alpha-fetoprotein (AFP) response in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis receiving transarterial chemoembolization (TACE) treatment. **Methods:** A total of 110 advanced hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis, with baseline AFP levels above 200 \geq ng/mL and undergoing TACE therapy at the Sun Yat-Sen University Cancer Center between June 2007 and December 2008, were included in this study. AFP was collected in conjunction with radiologic outcomes after four to six weeks of treatment for transarterial chemoembolization. AFP response (AFP-R) was defined as more than 20% decrease from baseline after four weeks to six weeks of TACE treatment. Any case which did not qualify for AFP-R was defined as AFP non-response (AFP-NR). Radiographic response was assessed by modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST). **Results:** The characteristics of the 110 patients were as follows: the median age of the patients was 44 years old; hepatitis B surface antigen (HBsAg) was positive in 105 of the patients (95.5%); and the median base level of AFP was 21 700 ng/mL. A total of 57 cases (51.8%) were focal hepatocellular carcinoma (F-HCC), whereas the other 53 cases (48.2%) were diffused hepatocellular carcinoma (D-HCC). A total of 48 cases (43.6%) were infringed upon

作者单位:①中山大学肿瘤防治中心肝胆外科(广州市510060);②华南肿瘤学国家重点实验室;③萍乡市人民医院肝胆外科;④中山大学肿瘤防治中心影像及微创介入中心

*本文课题受广东省科学技术厅产业技术研究与开发基金计划项目(编号:2008-144号)资助

通信作者:林小军 linxj@sysucc.org.cn

the portal vein. AFP-R was found in 37 of the patients (33.6%) and AFP-NR was found in 73 patients (66.4%). According to the mRECIST criterion, clinical benefit (CB) was seen in 33 cases (89.2%) with AFP-R and 16 (21.9%) with AFP-NR, respectively. AFP-R had a positive correlation with radiologic response ($P < 0.001$, $r = 0.677$). The 6-, 12-, 24-, and 36-month overall survival rates were 76%, 35%, 11%, and 5%, respectively, for the AFP responders and 21%, 8%, 4%, and 2%, respectively, for the AFP non-responders. Median overall survival time (7.9 months vs. 4.1 months; $P < 0.001$) was longer in the AFP-R patients than in the AFP-NR patients. Multivariate analysis suggested that F-HCC ($P = 0.041$) and AFP response ($P = 0.004$) were significantly associated with survival. **Conclusion:** Early AFP-R may be useful in predicting radiologic response and clinically beneficial for the survival rate of hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis undergoing transarterial chemoembolization.

Keywords Hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombosis; Alpha-Fetoprotein Response; mRECIST; Prognosis

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,中国是肝癌高发区,其病例数占全球总病例的50%^[1]。肝癌多数患者就诊时已是晚期,TACE术已经成为晚期肝癌的主要治疗方法^[2]。大约70%的肝癌患者血清甲胎蛋白阳性^[3]。研究表明血清AFP含量的测定可作为辅助诊断原发性肝癌,高AFP值是肝癌患者预后不良的危险因素^[1,4]。近期有研究报道AFP应答可作为预测肝癌治疗疗效及预后指标^[1-2,5-7]。现收集本院110例原发性肝癌伴门脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT)临床资料进行分析,探讨肝癌伴门脉癌栓行TACE后血清AFP浓度变化与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集中山大学肿瘤防治中心肝胆科确诊为原发性肝癌伴门脉癌栓患者,资料完整,共110例。术前检查包括血常规、生化、甲胎蛋白、影像学B超、CT等。所有患者均符合以下入选标准:1)影像学证实有PVTT,无远处转移;2)术前AFP ≥ 200 ng/mL,定期检测AFP;3)首次治疗均为TACE;4)首次术前及术后4~6w复查对比增强CT(MRI)扫描;5)首次TACE术后复查AFP和CT(MRI)均在同一时段内(相差 < 1 w)。

1.2 方法

1.2.1 定义 甲胎蛋白应答(AFP response, AFP-R): TACE术后4~6w AFP值较术前基线值下降 $\geq 20\%$;而较基线值下降 $< 20\%$ 则定义为甲胎蛋白非应答(AFP nonresponse, AFP-NR)。

1.2.2 疗效评价 评价标准:根据术前及复查对比增强CT或MRI,采用肝癌改良实体肿瘤疗效评价标准(mRECIST)作为疗效评价标准。完全缓解(complete response, CR):增强CT扫描时目标病灶动脉期无强化;部分缓解(partial response, PR):所有目标病灶动脉期强化半径总和至少减小30%;稳定(stable disease, SD):既未达到缓解也未达到进展标准者;进展(progressive disease, PD):所有目标病灶动脉期强化半径总和至少增加30%或出现新病灶。所有影像

学评估由本中心2位专业放射科医生及1位肝胆肿瘤医生按上述体系进行评价。临床获益(clinical benefit, CB):TACE治疗后4~6w影像学评估为CR、PR、SD的患者定义为CB。

1.2.3 肝动脉化疗栓塞方法及步骤 采用Salinger's技术,经皮股动脉穿刺,使用5-F YASILO或RH导管插管,在DSA下行腹腔动脉或肠系膜上动脉造影,必要时行膈动脉造影,明确肿瘤供血动脉后选择性将导管置入肿瘤供血动脉,在供血动脉内注入碘油和抗肿瘤药物。化疗药物含有洛铂50 mg(103例)或卡铂300 mg(17例)、表阿霉素50 mg(110例)、丝裂霉素6 mg(110例)。化疗药溶解于10mL造影剂中,然后混合5mL碘油并混匀成乳化液缓慢注入。如果可见肿瘤供血动脉仍有快速的血流则补充注入纯碘油(0~30 mL)和(或)栓塞剂(明胶海绵5例,聚乙烯醇颗粒1例),直至完全栓塞肿瘤供血动脉或至患者无法耐受。

1.2.4 复查及后续治疗 在首次TACE最初3个月内患者每1~2个月常规复查AFP及对比增强CT(MRI),且入选患者均在首次TACE术后4~6w内至少复查1次AFP和对比增强CT(MRI)。根据首次TACE术后疗效选择最佳后续治疗方案,如TACE、局部消融、肝切除、靶向治疗、系统性化疗或对症支持治疗。

1.2.5 随访 全组110例患者中位随访时间为4.8个月,随访截止2012年2月1日。TACE术后生存时间计算从首次TACE治疗日期至任何原因的死亡日期或末次随访日期。

1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件。两个独立样本比较采用Mann-Whitney U检验。组间差异性检验采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验,分类变量采用Spearman法进行相关性分析,用Kaplan-Meier法进行生存分析,生存时间比较采用Log rank检验,并以Cox比例风险回归模型进行多因素分析。所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

全组 110 例患者临床特点: 男性 104 例, 女性 6 例; 年龄 27 ~ 74 岁, 中位年龄 44 岁, 105 例(95.5%) 患者 HBsAg 阳性; 104(94.5%) 为 Child-Pugh A 级; 平均肿瘤最大直径为 11.3 cm, 其中 66 例(60%) ≥ 10 cm; 74 例(67.2%) 患者肿瘤分布于左叶或右叶, 36 例(32.8%) 肿瘤分布于两叶肝脏; 57 例(51.8%) 呈结节型肝癌(focal hepatocellular carcinoma, F-HCC), 53 例(48.2%) 呈弥漫型肝癌(diffuse hepatocellular carcinoma, D-HCC); 全组患者均伴门脉癌栓, 未侵及门脉主干为 62 例(56.4%), 而侵及门脉主干为 48 例(43.6%)。其中 43 例(39.1%) 患者肿瘤负荷占肝脏体积 50% 以上。AFP-R 组与 AFP-NR 组临床特征: 在年龄、性别、肝硬化、Child-Pugh 分级, 术前 AFP、肿瘤最大直径等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而 AFP 应答组较 AFP 非应答组肿瘤多局限于左半肝或右半肝、呈结节型且肿瘤负荷 $\leq 50%$ (表 1)。

2.2 AFP 应答结果

37 例(33.6%) 术后 AFP 值较术前降低 $\geq 20%$, 定义为 AFP-R 组; 另外 73 例(76.4%) 为 AFP-NR 组。入选 110 例患者术前 AFP 均 ≥ 200 ng/mL, 全组中位 AFP 值为 21 700(203 ~ 121 000) ng/mL, AFP-R 与 AFP-NR 组术前中位 AFP 值分别为 1 698、32 061 ng/mL, 两组差异无统计学意义($P = 0.113$)。术后 4 ~ 6w 复查 AFP 值, AFP-R 组明显低于 AFP-NR 组, 但差异无统计学意义($P = 0.134$)。全组 51 例(46.4%) AFP 较术前下降, 59 例(53.6%) 较术前升高; 其中 30 例(27.3%) AFP 较术前下降 $> 50%$, 3 例(2.7%) AFP 下降至正常。

2.3 影像学评价结果

通过分析 110 例患者 362 次影像学检查, 平均 3.3 次/例, 根据 mRECIST 评价标准 CR 1 例(0.9%)、PR 23 例(20.9%)、SD 25 例(22.7%) 及 PD 61 例(55.5%)。

2.4 AFP 应答与影像学评价的关系

37 例 AFP-R 患者中获 CR 1 例(27.0%), PR 19 例(51.4%), SD 13 例(35.1%), PD 4 例(10.8%); 而 AFP-NR 组 CR 0 例(0), PR 4 例(5.6%), SD 12 例(16.4%), PD 57 例(78.1%)。AFP-R 组 CB 率高于 AFP-NR 组, 分别为 33 例(89.2%) 和 16 例(21.9%), 差异有统计学意义($P < 0.001$)。在 AFP-NR 组 PD 患者明显多于 AFP-R 组。AFP-R 与影像学评价结果呈正相关($r = 0.677, P < 0.001$)。

2.5 生存结果

全组患者 109 例死于肿瘤进展及其相关并发症, 至末次随访时 1 例患者生存。总体中位生存时间为 4.8 个月, 6、12、24、36 个月的总体生存率分别为 39%、17%、6%、3%。AFP-R 组和 AFP-NR 组中位生存时

间分别为 7.9 个月和 4.1 个月, 两组总体生存差异有统计学意义($P < 0.001$)。两组 6、12、24、36 个月的总体生存率分别为 76%、35%、11%、5% 和 21%、8%、4%、2%, 两组生存曲线比较见图 1。根据 mRECIST 评价体系 CR、PR、SD、PD 组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$), 且 CB 患者较 PD 患者组间差异有统计学意义($P < 0.001$), 评价为 CB 患者的总体生存率好于评价为进展期的患者(表 2)。mRECIST 评价体系可用于评价原发性肝癌伴门脉癌栓 TACE 术后的疗效。

表 1 原发性肝癌伴门脉癌栓患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 110 hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis

| 临床特征 | 例数 (n=110) | AFP-R 组 (n=37) | AFP-NR 组 (n=73) | P* |
|---------------|---------------|-------------------|--------------------|-------|
| 年龄(岁) | | | | |
| ≤ 50 | 78(70.9) | 24(64.9) | 54(74.0) | 0.219 |
| > 50 | 32(29.1) | 13(35.1) | 19(26.0) | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 104(94.5) | 36(97.3) | 68(93.2) | 0.339 |
| 女 | 6(5.5) | 1(2.7) | 5(6.8) | |
| HBsAg | | | | |
| 阳性 | 105(95.5) | 33(89.2) | 72(98.6) | 0.090 |
| 阴性 | 5(4.5) | 4(10.8) | 1(1.4) | |
| 肝硬化 | | | | |
| 有 | 100(90.9) | 35(94.6) | 65(89.0) | 0.281 |
| 无 | 10(9.1) | 2(5.4) | 8(11.0) | |
| 甲胎蛋白(ng/mL) | | | | |
| ≥ 400 | 101(91.8) | 32(86.5) | 69(94.5) | 0.140 |
| < 400 | 9(8.2) | 5(13.5) | 4(5.5) | |
| Child-Pugh 评分 | | | | |
| A | 104(94.5) | 35(94.6) | 69(94.5) | 0.677 |
| B | 6(5.5) | 2(5.4) | 4(5.5) | |
| 肿瘤最大直径(cm) | | | | |
| ≥ 10 | 66(60.0) | 19(51.4) | 47(64.4) | 0.133 |
| < 10 | 44(40.0) | 18(48.6) | 26(35.6) | |
| 肿瘤分部 | | | | |
| 半肝 | 74(67.3) | 30(81.1) | 44(60.3) | 0.022 |
| 全肝 | 36(32.7) | 7(18.9) | 29(39.7) | |
| 肿瘤类型 | | | | |
| F-HCC | 57(51.8) | 27(73.0) | 30(41.1) | 0.001 |
| D-HCC | 53(48.2) | 10(27.0) | 43(58.9) | |
| 癌栓类型 | | | | |
| 未侵及门脉主干 | 62(56.4) | 29(78.4) | 33(45.2) | 0.001 |
| 侵及门脉主干 | 48(43.6) | 8(21.6) | 40(54.8) | |
| 肿瘤负荷(%) | | | | |
| ≤ 50 | 67(60.9) | 29(78.4) | 38(52.1) | 0.006 |
| > 50 | 43(39.1) | 8(21.6) | 35(47.9) | |

注: *比较 AFP-R 组与 AFP-NR 组间差异; () 内为%

2.6 预后分析

将可能影响临床预后因素进行单因素分析(表1),其中癌栓类型($P=0.005$)、肿瘤分布($P=0.001$)、肿瘤负荷($P=0.023$)、肿瘤类型($P<0.001$)、AFP-R($P<0.001$)均为影响原发性肝癌伴门脉癌栓预后因子。将单因素分析有意义因素全部纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析,结果表明肿瘤结节类型($P=0.041$)和早期AFP-R($P=0.004$)为独立预后因子(表3)。原发性肝癌伴门脉癌栓的患者肿瘤呈结节型的生存时间长于肿瘤呈弥漫型患者,获AFP-R的患者预后好于AFP-NR患者。

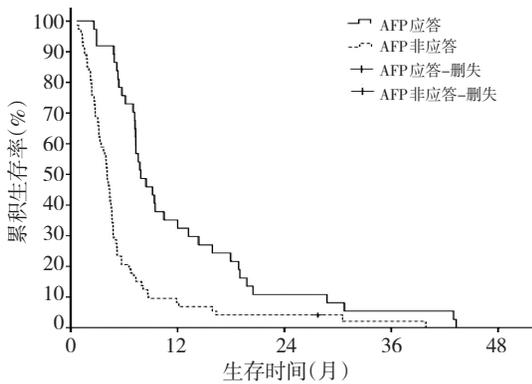


图1 AFP-R组和AFP-NR组患者生存曲线
Figure 1 Comparison of the overall survival curves between the AFP responders and non-responders

表2 早期甲胎蛋白应答与疗效评价的关系

Table 2 Association of early alpha-fetoprotein response with therapeutic efficacy

| 项目 | 例数 | CB | | | |
|--------|-----|--------|----------|----------|----------|
| | | CR | PR | SD | PD |
| 总例数 | 110 | 1 | 23 | 25 | 61 |
| AFP-R | 36 | 1(2.7) | 19(51.4) | 13(35.1) | 4(10.8) |
| AFP-NR | 73 | 0(0) | 4(5.5) | 12(16.4) | 57(78.1) |

注:()内为%

表3 影响原发性肝癌伴门脉癌栓预后因素的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of factors contributing to overall survival in HCC with PVTT patients

| 临床特征 | | 风险比 | 95%CI | P |
|-------|--------|-------|---------------|-------|
| 癌栓类型 | 未侵及主干 | 1.331 | 0.873 ~ 2.030 | 0.183 |
| | 侵及主干 | | | |
| 肿瘤分布 | 半肝 | 1.513 | 0.937 ~ 2.444 | 0.091 |
| | 全肝 | | | |
| 肿瘤负荷 | ≤50% | 1.228 | 0.814 ~ 1.852 | 0.327 |
| | >50% | | | |
| 肿瘤类型 | F-HCC | 1.61 | 1.019 ~ 2.543 | 0.041 |
| | D-HCC | | | |
| AFP应答 | AFP-R | 2.003 | 1.248 ~ 3.212 | 0.004 |
| | AFP-NR | | | |

3 讨论

肝癌是一种发病率较高且预后差的消化系统恶性肿瘤。大约30%的患者初诊时肉眼可见门静脉癌栓^[8]。临床实践证明,TACE术已经成为无法手术的肝癌患者主要的姑息治疗方法。一项前瞻性非随机对照研究表明,与保守治疗相比TACE术可以延长肝癌伴门脉癌栓患者的生存时间^[2]。

目前,对于实体瘤疗效评价主要采用WHO或RECIST标准。Lencioni等^[9]建议采用以动脉期强化区域的大小(mRECIST评价标准)来评估原发性肝癌的治疗疗效。本研究采用mRECIST评价标准对110例肝癌伴门脉癌栓患者首次TACE术后的治疗疗效进行评价,根据mRECIST评价结果,临床获益患者的总体生存率明显好于进展期患者(图2),表明mRECIST评价标准可以较好的反映肝癌伴门脉癌栓TACE术后患者的预后。

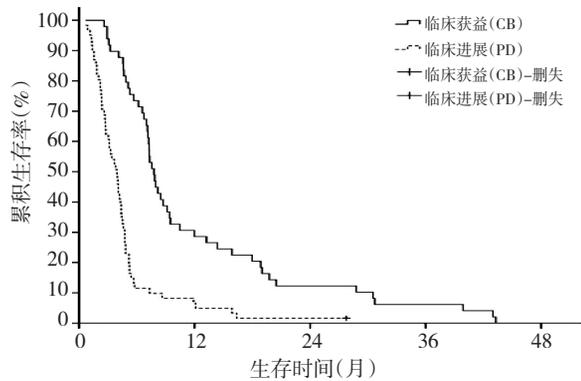


图2 临床获益和临床进展期患者的生存曲线比较
Figure 2 Comparison of the overall survival curves between the patients with clinical benefit and clinical progression

目前各种针对晚期肝癌的新型治疗方式,以影像学为基础的评价标准包括WHO、RECIST标准和一些改良标准不能够恰当而又准确的反映实际治疗疗效;尤其是对于肝癌的分子靶向治疗和局部治疗,这些治疗方式通常是使肿瘤坏死而不是使瘤体缩小。因此寻找有效的替代评价指标显得尤为重要。

根据AFP可以持续的反映肿瘤负荷或活性的假设,因此临床实践过程中常用检测AFP来反映治疗疗效^[10]。AFP的检测方法一直被用于肝癌的诊断及其治疗疗效的监测^[11],也有研究显示高水平AFP是原发性肝癌伴门脉癌栓的不良预后因素^[4]。然而,AFP-R在预测肿瘤生存预后中价值的研究却甚少,如其与无进展生存率或总体生存率之间的关系^[12]。目前有研究表明AFP-R可用于预测肝癌患者的预后,且为独立的预后因素,如晚期肝癌患者接受系统性化疗后,AFP值较基线值下降一定程度可作为预后

的早期预测指标^[5,10]。Yau等^[13]研究表明晚期肝癌患者口服索拉非尼6w后,血清AFP值较用药前下降>20%,可作为有效预测临床获益和较好的无疾病进展生存的指标。本研究中,以110例AFP \geq 200 ng/mL的原发性肝癌伴门脉癌栓的患者为研究对象,提示首次TACE术后早期(4~6w)AFP-R组患者相对AFP-NR组患者有更好的治疗反应率和更好的总体生存率。多因素分析发现AFP应答为独立的预后因子。本研究结果进一步验证了Riaz等^[6]的研究结果,采用mRECIST评价标准来评价治疗疗效,能较好的反映肝癌伴门脉癌栓的预后,且AFP-R与以mRECIST标准的客观影像学评价结果呈正相关($r=0.677$)。早期AFP应答是可用于预测原发性肝癌伴门脉癌栓的临床疗效与预后,而对于未能在单次TACE治疗后的AFP非应答的患者,临床上可较早采用其他的辅助治疗手段或更换治疗方案,可能会使得AFP-NR患者获益,从而改善此类患者的预后。

将AFP应答用于临床尚需解决如下问题。首先,目前无统一AFP应答的定义,争论主要焦点是AFP降低比例的选取,有研究采用降低20%^[3,10,13]而另外一些作者则采用降低50%^[5-6]。本研究选取AFP降低50%作为临界值,虽然可以提高研究结果的特异性,但可能使部分患者的临床获益被低估。其次,基线AFP水平也是需要考量的问题,因为治疗前较高水平及较低水平的AFP值在反映临床预后中具有更高的特异性;而且高水平的AFP基线值不容易出现AFP-R假阳性的结果。因此多数研究者选取AFP>200 ng/mL的患者作为研究对象^[6-7,13]。最后,本研究为回顾性研究,评估疗效和检测AFP值并非同一时间间隔或时间点,因此需要前瞻性的研究来验证结论的可靠性。此外,原发性肝癌患者肝炎肝硬化背景在一定程度上影响AFP水平。

总之,客观影像学评价结果表明,使用AFP应答评价方法与mRECIST方法具有高度相关性,且AFP应答是良好生存的独立预后因素。由于AFP应答的评估较mRECIST方法更便捷、更经济。因此,AFP应答在原发性肝癌伴门脉癌栓患者的疗效预测及生存预测中具有一定临床应用价值。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2): 413-420.
- Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, et al. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2010, 116(19): 4590-4596.
- Hagiwara S, Kudo M, Kawasaki T, et al. Prognostic factors for portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(12): 1214-1219.
- Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, et al. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncologist, 2009, 14(7): 717-725.
- Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5734-5742.
- Chen LT, Liu TW, Chao Y, et al. Alpha-fetoprotein response predicts survival benefits of thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(3): 217-226.
- Kuo YH, Lu SN, Chen CL, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(4): 744-751.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(3): 446-452.
- Oka H, Tamori A, Kuroki T, et al. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1994, 19(1): 61-66.
- Sherman M. The resurrection of alphafetoprotein[J]. J Hepatol, 2010, 52(6): 939-940.
- Yau T, Yao TJ, Chan P, et al. The significance of early alpha-fetoprotein level changes in predicting clinical and survival benefits in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib[J]. Oncologist, 2011, 16(9): 1270-1279.

(2012-02-28收稿)

(2012-05-19修回)

(本文编辑:张佷)