

AFP含量和寄生血管对中晚期肝癌患者TACE治疗的影响

何二霞, 聂忠仕, 朱明月, 林海峰, 王琳, 林志东, 谢协驹, 李孟森

何二霞, 林海峰, 王琳, 海南省农垦总医院肿瘤内科 海南省海口市 570311

聂忠仕, 林志东, 海南省农垦总医院放射科 海南省海口市 570311

朱明月, 谢协驹, 李孟森, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室 海南医学院 海南省海口市 571199

何二霞, 副主任医师, 主要从事肝癌的诊治工作。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260306, 81160261, 31060164

教育部新世纪优秀人才基金资助项目, No. NCET-10-0124

教育部重点科技基金资助项目, No. 211146

海南省重点科技基金资助项目, No. DZXM20110038

海南省自然科学基金资助项目, Nos. 309034, 310044

海南省卫生计生厅科研基金资助项目, No. 琼卫2011-71

作者贡献分布: 何二霞负责实验设计及实施; 聂忠仕负责肝癌的CTA重建; 林海峰、王琳及林志东负责肝癌的TACE治疗; 朱明月与谢协驹负责数据分析; 李孟森负责项目的总体设计、临床实施和协调、论文数据的整理和论文撰写、审校。

通讯作者: 李孟森, 教授, 571199, 海南省海口市学院路3号, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室, 海南医学院。

mengsenli@163.com

电话: 0898-66895322

收稿日期: 2013-04-22 修回日期: 2013-05-18

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-07-18

Hainan Province, China. mengsenli@163.com

Received: 2013-04-22 Revised: 2013-05-18

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To assess the value of alpha fetoprotein (AFP) levels and presence of parasitical blood vessels in evaluating response to transarterial chemoembolization (TACE) in patients with advanced liver cancer.

METHODS: One hundred and sixty-three patients who were diagnosed with advanced liver cancer by pathology, iconography and tumor molecular biomarker detection and underwent TACE were included in this study. Serum levels of AFP were detected by radioactive enzyme-linked immunoassay. Computer tomography angiography (CTA) was used to detect parasitical angiogenesis.

RESULTS: Of 131 AFP-positive patients before TACE, 82 had decreased AFP after TACE, and the response rate (survival time over one year) was 87.8% (72/82); 13 had increased AFP, and the response rate was 30.8% (4/13); 36 had unchanged AFP, and the response rate was 58.3% (21/36). In contrast, the response rate was 100% (32/32) in 32 AFP-negative patients. The response rate was significantly higher in AFP-negative patients and patients with decreased AFP than in those with increased or unchanged AFP ($P < 0.01$). Fifty-six patients developed parasitical blood vessels (including 53 AFP-positive and 3 AFP-negative patients). After TACE, the response rate was significantly higher in patients without parasitical blood vessels than in those having parasitical blood vessels (78.5% vs 41.1%, $P < 0.05$). The percentage of AFP-positive patients having parasitical blood vessels was significantly higher than that of AFP-negative patients having parasitical blood vessels (40.1% vs 9.4%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: High serum levels of AFP and presence of parasitic blood vessels are associated with a poor response to TACE in patients with advanced liver cancer. Measurement of

■背景资料

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是肝癌发生过程中高特异性标志物,在临床上作为早期诊断肝癌的金标准,AFP含量的高低能预测肝癌治疗的效果。研究已经发现,AFP和肝癌组织血管生成有关,而肝癌组织血管生成对中晚期肝癌患者行经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗效果有较大的影响。中晚期肝癌患者目前公认首选的治疗方法是TACE,所以预期TACE效果显得尤为重要。

Association of alpha fetoprotein levels and presence of parasitical blood vessels with response to TACE in patients with advanced liver cancer

Er-Xia He, Zhong-Shi Nie, Ming-Yue Zhu, Hai-Feng Lin, Lin Wang, Zhi-Dong Lin, Xie-Ju Xie, Meng-Sen Li

Er-Xia He, Hai-Feng Lin, Lin Wang, Department of Tumor Internal Medicine; Hainan Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Zhong-Shi Nie, Zhi-Dong Lin, Department of Radioactive Medicine, Hainan Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Ming-Yue Zhu, Xie-Ju Xie, Meng-Sen Li, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention; Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260306, 81160261 and 31060164; the Program for New Century Excellent Talents in University of China, No. NCET-10-0124; the Key Program of Science and Technology, Ministry of Education of China, No. 211146; the Key Program of Science and Technology of Hainan Province, No. DZXM20110038; the Natural Science Foundation of Hainan Province, Nos. 309034 and 310044; the Research Fund of Department of Health of Hainan Province, No. 2011-71

Correspondence to: Meng-Sen Li, Professor, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention; Hainan Medical College, 3 Xueyuan Road, Haikou 571199,

■同行评议者

康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

■研究前沿

肝癌是严重威胁人类健康的重点疾病,由于肝癌发生有很大的隐蔽性,所以临床上确诊为肝癌时,大多数已经是中晚期。中晚期肝癌的治疗手段,目前公认是TACE治疗法,但是对TACE治疗的评价、预期是亟待开拓的研究领域。由于AFP含量和寄生血管的存在是影响TACE治疗效果的重要因素,所以很有必要开展AFP与肝癌组织血管生成相关性研究。

AFP concentration and detection of parasitological angiogenesis by CTA may be used to evaluate the response to TACE therapy in patients with advanced liver cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Advanced liver cancer; Alpha fetoprotein; Transarterial chemoembolization; Parasitological angiogenesis

He EX, Nie ZS, Zhu MY, Lin HF, Wang L, Lin ZD, Xie XJ, Li MS. Association of alpha fetoprotein levels and presence of parasitological blood vessels with response to TACE in patients with advanced liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1931-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1931>

摘要

目的: 评价血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)含量变化和寄生血管存在对中晚期肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗的影响。

方法: 临床上病理学、影像学和肿瘤分子标志物检测,确诊163例中晚期肝癌的患者,在行TACE治疗前后用放射酶联免疫法检测患者血清AFP含量变化以及TACE治疗前行供血动脉CT血管造影(computer tomography angiography, CTA)检查,了解肝癌的寄生血管供血动脉情况。

结果: 在163例患者中,有131例AFP阳性,经TACE治疗后,其中82例AFP降低,有效治疗(1年生存以上)率为87.8%(72/82); 13例AFP升高,有效治疗率为30.8%(4/13); 36例AFP含量没有显著变化,有效治疗率为58.3%(21/36)。32例AFP阴性患者的有效治疗率为100%(32/32); 分析显示,AFP降低或AFP阴性的患者的有效治疗率均显著性高于AFP升高或不变的患者($P < 0.01$)。CTA成像显示在163例患者中,有56例患者有寄生血管存在(AFP阳性53例,AFP阴性3例),经与数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查对照,吻合率100%。经TACE治疗后,无寄生血管患者有效治疗率为78.5%(84/107),而有寄生血管患者有效治疗率则为41.1%(23/56),两者比较有显著性差异($P < 0.05$); 分析AFP含量与寄生血管存在的相关性表明,AFP阳性患者有寄生血管存在率为40.1%(53/131),而AFP阴性患者有寄生血管存在率为9.4%(3/32),两者比较有显著性差异($P < 0.01$)。

结论: 血清AFP含量高和有寄生血管供应是导致TACE治疗中晚期肝癌患者效果不良的重要因素; AFP含量升高与肝癌组织寄生血管生成有关; 联合AFP含量监测和CTA检查能评价TACE治疗中晚期肝癌患者的价值。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 中晚期肝癌; 甲胎蛋白; 经导管动脉化疗栓塞术; 寄生血管

核心提示: 本文以肝癌细胞高表达的特异性标志物甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和影响肝细胞营养供应、癌细胞转移的寄生血管为目标,研究这两者的存在对中晚期肝癌患者行经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗效果的影响。本文报道高含量的AFP和有寄生血管存在能导致TACE治疗效果不良的重要因素,所以行TACE治疗时要检测AFP含量和寄生血管存在的情况。

何二霞, 聂忠仕, 朱明月, 林海峰, 王琳, 林志东, 谢协驹, 李孟森. AFP含量和寄生血管对中晚期肝癌患者TACE治疗的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(20): 1931-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1931>

0 引言

肝癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤。在世界范围,每年有610000例死于肝癌^[1],我国是肝癌的高发区,发病约占世界的一半^[2],因而防治肝癌是我国医学领域的重要任务。由于肝癌恶性度高、发生过程隐蔽性强,所以临床诊断肝癌发生时,大多数肝癌已经进展到中晚期。临床观察已经证明中晚期肝癌的自然生存期一般为1-4 mo^[3,4]。肝癌细胞表达的甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对肝癌细胞的恶性行为和肝癌的治疗效果有重大的影响,AFP升高是导致肝癌难治的一个重要因素^[5]。我们前期研究发现,AFP能促进肝癌细胞增殖,是诱导肝癌细胞表达Src和CXCR4的细胞因子^[6,7],而Src表达能促进癌细胞耐受药物作用,CXCR4表达则能导致癌细胞具有转移的特性,所以AFP表达的高低能预期肝癌治疗的效果,但是,应用AFP与肝癌寄生血管生成的关系以及评价肝癌的治疗效果报道较少。在临床上,由于中晚期肝癌患者肿瘤体积较大,同时多伴有转移,所以临床上常规采取保守治疗来延长患者生存期,目前公认首选的治疗方法是经导管动脉化疗栓塞术(transarterial che-

moembolization, TACE)^[8-10], 然而TACE治疗后患者生存期的差别很大, 有研究认为肝癌寄生血管是影响TACE疗效的重要因素之一^[11-14], 因此TACE治疗前后详细了解AFP含量以及肝癌寄生供血动脉状况有着非常重要的价值. 本研究分析中晚期肝癌患者血清AFP含量变化和肝癌寄生血管存在与TACE治疗效果的关联性, 为中晚期肝癌治疗的预期提供临床依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2008-06/2011-06海南省农垦总医院肿瘤内科共有163例中晚期肝癌患者行TACE治疗, 其中男139例, 女24例, 年龄最小28岁, 最大84岁, 平均年龄60.6岁. 所有患者均按照2001版“原发性肝癌的临床诊断与分期标准^[15]”明确诊断为中晚期肝癌. 临床表现主要为上腹部不适、腹胀、食欲不振及肝区疼痛, 部分患者出现黄疸. 按照Child-Pugh分级^[16]: A级60例, B级92例, C级11例. 影像学表现巨块型113例(部分合并肝内子灶), 弥漫型24例, 结节型26例. 乙型肝炎病毒标志物一项或一项以上阳性143例. AFP阳性者131例, 水平在20-60000 ng/mL. 所有患者观察研究均得到海南农垦总医院医学伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 AFP检测: TACE治疗前1 wk内及治疗后每个月均抽血外周静脉血化验, 利用放射免疫法测定血清AFP值, 设定AFP含量<20 ng/mL为阴性, AFP含量≥20 ng/mL为阳性. 以患者TACE治疗前后AFP含量变化情况分为下降、上升及无明显变化, 其中治疗后AFP含量下降超过10%界定为下降, AFP含量上升超过10%界定为上升, AFP含量变化未超过10%界定为无明显变化.

1.2.2 影像学检查: 所有患者均以GE公司生产的64排螺旋CT行三期增强扫描, 扫描范围为膈顶至肾下极. 采用层厚5 mm, 层间距5 mm进行螺旋扫描, 延迟时间为肝动脉期25 s, 门静脉期60 s, 延迟期180 s, 扫描完成后把动脉期采集的原始数据行0.625 mm薄层重建后传至AW4.3工作站进行肝癌供血动脉CT血管造影(CT angiography, CTA), 重建方法为最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)及容积再现(volume rendering technique, VRT), 重点显示腹腔动脉、肝动脉及肿瘤血管, 并根据肿瘤生长部位及向周围累及情况, 选择性重建肠系膜上动脉、膈动脉、胃左动脉、胃右动脉、脾动脉、右肾动脉、右肾上腺下动脉、胸廓内动脉、右侧肋间动脉、右侧腹

壁上动脉及网膜动脉分支等, 明确肿瘤所有供血动脉的条数、走行及相互吻合情况.

1.2.3 治疗: TACE治疗在意大利生产Sias型C臂下进行, 采用Seldinger穿刺技术行股动脉穿刺插管, 根据CTA重建肿瘤供血动脉情况选用不同型号的导管, 先行肝动脉造影, 进一步确认肿瘤供血情况, 对于多条供血动脉的肝癌尽可能把所有供血动脉全部栓塞, 化疗药物选用5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、栓塞剂为EADM与40%碘化油混合乳化剂, 患者行TACE次数为1-6次, 平均为3次. 经造影确认栓塞满意后, 结束治疗.

1.2.4 疗效观察: TACE治疗后要求患者每30 d返院系统复查一次并根据复查结果制定个体化治疗方案, 复查结果按WHO实体瘤客观疗效评定标准^[17], 分为完全缓解, 部分缓解, 无变化, 进展恶化, 并统计近期(治疗3 mo)客观有效率[完全缓解(complete response, CR)+部分缓解(partial response, PR)]; 所有患者均至少随访1年以上, 有效治疗的界定为生存1年以上; 无效治疗界定为无变化和进展恶化, 患者生存期在6 mo内.

统计学处理 本研究采用SPSS17.0临床上观察病例的各种数据均采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 TACE的治疗效果 治疗有效率. 经治疗1年后还存活, 认定为有效治疗. 163例患者至少随访1年, 在所有随访记录的患者中, 1年生存率为有效率79.1%(129/163).

2.2 血清AFP含量对TACE治疗的影响 放射酶联免疫法监测发现, 163例患者中有131例AFP阳性, 阴性32例. 在住院期间, 这131例AFP阳性的患者中, 经过TACE治疗后, 有82例血清AFP含量下降, 其治疗有效率为87.8%(72/82), 治疗无效率为12.2%(10/82); 有13例血清AFP含量升高, 其治疗有效率为30.7%(4/13), 治疗无效率为69.3%(9/13); 有36例血清AFP含量没有显著性改变, 其治疗有效率为58.3%(21/36), 治疗无效率为41.7%(9/13). 32例血清AFP含量阴性患者, 其治疗有效率为100%(32/32). 统计学分析显示, 治疗后AFP下降患者和AFP含量阴性患者的有效治疗率显著高于AFP升高者和AFP不变者($P<0.01$)(表1).

2.3 患者寄生血管供血动脉变异情况及其对TACE治疗的影响

2.3.1 CTA检查163例患者寄生血管供血动脉变异情况: CTA显示有56例共69支肝外血管参与肿

■ 相关报道

本文观察临床中晚期肝癌患者治疗前后AFP含量变化对TACE治疗效果的影响, 以及分析了AFP与肝癌组织寄生血管的相关性, 研究发现, AFP是一个非常重要的影响TACE治疗中晚期肝癌的重要因素, 可能的原因是AFP具有促进肝癌组织寄生血管生成的生物学作用.

■创新盘点

本文的研究结果证明AFP含量升高和寄生血管的存在是导致TACE治疗中晚期肝癌效果不良的因素,并证明AFP与寄生血管生成有相关性。所以在行TACE治疗中晚期肝癌时要监控患者AFP含量的变化来调整药物的使用剂量和治疗次数,同时利用靶向抑制AFP表达的生物药物是将来要考虑的手段。

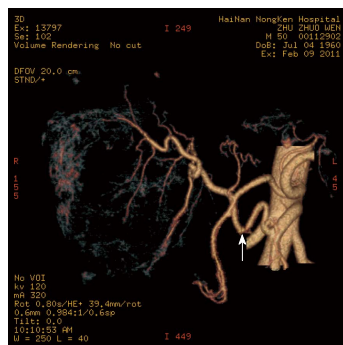


图1 CTA显示肝右动脉变异情况。患者行肝CTA检查后图像显示肝右动脉变异(箭头所示),该动脉变异发自肠系膜上动脉,肝右动脉明显增粗迂曲,肝右叶巨块性肝癌由肝右动脉供血,肿块内可见大量迂曲肿瘤血管。

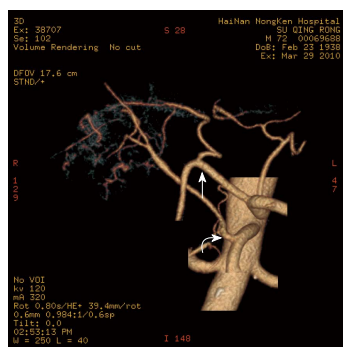


图2 CTA检查显示肝寄生血管对肝内固有供血血管的影响。肝CTA显示肝左内叶肿块由肝右动脉及肝中动脉共同供血,而且肝动脉可见变异,肝右动脉发自肠系膜上动脉(弯箭头所示),肝固有动脉较细小,肝中动脉发自肝固有动脉(直箭头所示),肝左动脉发自胃左动脉。

瘤供血,其中右膈动脉42支,胃左动脉7支,右肾上腺下动脉5支,胃右动脉4支,网膜动脉分支、胸廓内动脉及左膈动脉各3支,右侧腹壁上动脉1支,脾动脉1支。肝动脉起源变异25例,其中肝副左动脉起源于胃左动脉16支,肝副右动脉或替代肝右动脉起源于肠系膜上动脉9支。在本研究中,我们选择发自肠系膜上动脉的肝右动脉变异图显示肝癌寄生血管情况(图1)。在有寄生血管供血的肝癌病例中,我们选择行肝CTA显示异常动脉存在对肿瘤供血的影响,该肝右动脉发自肠系膜上动脉;结果显示肝左内叶肿块由肝右动脉及肝中动脉共同供血,可见肝动脉变异,肝内固有动脉较细小,供血降低(图2)。为了观察肝癌瘤体存在寄生血管对行TACE治疗时导管引导的影响,本研究在行TACE治疗前做CTA观察,结果显示由于寄生血管存在导致导管引导困难,药物无法顺利到达肿瘤内部,表现在瘤体内大量迂曲肿瘤血管,但腹腔干开口后明显狭窄,而且腹腔干与腹主动脉夹角明显变小,

表1 经TACE治疗前后AFP含量与有效治疗率的关系

分组	治疗有效(n)	治疗无效(n)	治疗有效率(%)
AFP阳性			
AFP下降	72	10	87.8 ^b
AFP上升	4	9	30.8 ^d
AFP不变	21	15	58.3 ^{fd}
AFP阴性	32	0	100.0

^b $P < 0.01$ vs AFP上升组; ^d $P < 0.01$ vs AFP下降组; ^f $P < 0.01$ vs AFP上升组。AFP: 血清甲胎蛋白; TACE: 经导管动脉化疗栓塞术。

导管很难通过狭窄位置(图3A); CTA显示肝寄生血管可以指导TACE治疗,本研究选择与图2为同一病例作为观察对象,该患者行肝CTA检查结果显示肠系膜上动脉分支与肝固有动脉远端有交通支,因而在行TACE治疗时导管采用经肠系膜上动脉通过交通支进入肝右动脉(图3B),该患者治疗效果良好。寄生血管在肿瘤生长也发挥作用,在行TACE治疗时也要考虑栓塞寄生血管的供血,在本研究中,我们选择有寄生血管供血的患者在行TACE治疗前做CTA观察,有些患者显示瘤体除有肝动脉供血外,寄生血管也参与肿瘤供血,所以行TACE治疗时除常规栓塞肝动脉外还需栓塞寄生动脉(图3C)。在有寄生血管患者的治疗过程,通过肝内固有血管导管栓塞肝动脉外,还需要栓塞寄生动脉,采用这些方法能有效地把药物输送到瘤体,同时也能防治寄生动脉供血导致治疗效果不佳(图4A)。在本研究中,为了证明TACE治疗效果,我们用图1的同一病例,在患者行TACE治疗后1 mo复查时行CT增强扫描,发现肿块较前缩小,肿块内碘油聚集呈“集簇型”,肿块部分区域仍可见强化,提示因为有寄生血管存在,瘤体的供血丰富,尽管已经通过肝内固有供血动脉行TACE治疗,但是还没有达到栓塞瘤体的目的,提示患者仍需第二次TACE治疗,在第2次治疗时,我们考虑同时栓塞肝内固有供血动脉和寄生动脉(图4B)。采取双重栓塞后,治疗效果明显好转。

2.3.2 寄生血管存在对TACE治疗效果的影响: 随访记录中的56例有寄生血管供血患者1年生存率为41.1%(23/56), 107例无寄生血管供血患者1年生存率为78.5%(84/107), 经 χ^2 检验1年生存率,无寄生血管供血的患者1年生存率明显高于有寄生血管供血患者($P < 0.01$)。结果提示,肿瘤组织是否存在寄生血管仍然是影响患者生存率的重要因素之一(表2)。

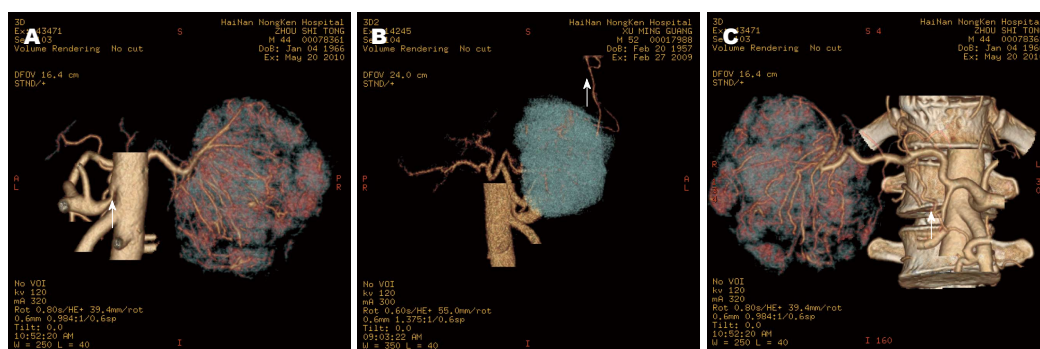


图 3 CTA检查显示肝右动脉寄生血管对TACE治疗的影响. A: 行CTA检查显示肝右动脉明显增粗迂曲, 肝右叶巨块性肝癌由肝右动脉供血, 肿块内可见大量迂曲肿瘤血管, 但腹腔干开口后明显狭窄(箭头所示), 而且腹腔干与腹主动脉夹角明显变小, 显示患者行TACE治疗时导管很难通过狭窄的腹腔干进入肝右动脉. B: CTA显示肝寄生血管指导TACE治疗. 与图2为同一病例, CTA检查显示肠系膜上动脉分支与肝固有动脉远端有交通支(箭头所示), 显示患者行TACE治疗时导管可经肠系膜上动脉通过交通支进入肝右动脉; C: CTA检查显示肝内寄生血管肝CTA显示肝左内叶肿块除有肝动脉供血外, 寄生血管(右侧内乳动脉)(箭头所示)也参与肿瘤供血, 显示TACE治疗时除常规栓塞肝动脉外还需栓塞寄生动脉. TACE: 经导管动脉化疗栓塞术.

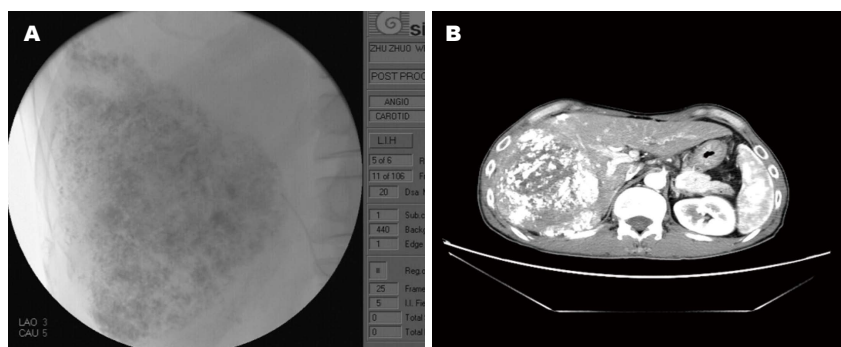


图 4 肝内寄生血管患者接受治疗时的Sias型C臂机器图像和CT增强扫描显示药物分布. A: 与图1同一病例. 患者正在行TACE时用Sias型C臂机器观察到的治疗引导图. B: 图1同一病例, 患者行TACE治疗后1 mo复查CT增强扫描, 可见肿块较前缩小, 肿体内碘油聚集呈“集簇型”, 肿体部分区域仍可见强化区域, 显示寄生血管供血影响TACE治疗时药物分布效果. TACE: 经导管动脉化疗栓塞术.

表 2 有寄生血管供血与无寄生血管供血患者的有效治疗率比较

分组	治疗有效(n)	治疗无效(n)	治疗有效率(%)
有寄生血管供血	23	33	41.1
无寄生血管供血	84	23	78.5 ^b

^b $P < 0.01$ vs 有寄生血管供血.

表 3 163例患者行经导管动脉化疗栓塞术治疗前AFP含量与寄生血管存在的相关性

分组	有寄生血管(n)	无寄生血管(n)	寄生血管阳性率(%)
AFP阳性	53	78	40.1 ^b
AFP阴性	3	29	9.4

^b $P < 0.01$ vs AFP阴性. AFP: 血清甲胎蛋白.

2.4 有寄生血管供血和患者血清AFP含量的关系 107例无寄生血管供血的患者TACE治疗前AFP含量阳性78例, 阴性29例. 在56例有寄生血管供血的病例中TACE治疗前AFP含量阳性53例, 阴性3例; AFP阳性患者有寄生血管率为40.1%(53/107), 而AFP阴性患者有寄生血管率为9.4%(3/32), AFP阳性患者和AFP阴性患者有寄生血管率比较, 有统计学差异($P < 0.01$), 提示患者AFP含量与肿瘤是否存在寄生血管有明显的相关性(表3).

3 讨论

AFP是肝癌细胞高表达的特异性肿瘤标志物, AFP表达可能与肝癌细胞的恶性行为密切相关. 经典理论认为, AFP是肝癌发生的伴随物质, 但是近期研究发现AFP不仅有抑制体内免疫能力, 也有促进肝癌细胞增殖的功能^[18,19], 我们研究也发现AFP是肝癌细胞耐受体内肿瘤坏死因子等生物药物和化学药物作用的关键细胞因子^[20,21], AFP能通过阻断Caspase3信号通路抑制凋亡信号的传递, AFP也能激活PI3K途径导致肝癌细胞

同行评价

本文有很好的学术和应用价值, 发现了AFP和有寄生血管存在是导致TACE治疗效果不良的重要因素, 对行TACE治疗中晚期肝癌患者有临床指导价值.

抗凋亡物质的细胞毒性作用^[22,23], 这些研究结果提示, AFP是肝癌细胞在体内赖以生存的重要细胞因子. 研究已经证明AFP阴性的肝癌患者, 经TACE治疗后存活率明显高于AFP阳性者^[24], 本研究结果显示, 对于中晚期肝癌患者, 行TACE治疗后, AFP阴性患者和AFP降低患者的治疗效果明显高于AFP升高和AFP不变患者, 从临床的整体水平上阐明肝癌细胞高表达AFP不仅是肝癌细胞耐药的关键因子, 也是影响药物治疗效果的重要因素.

肝癌瘤体的复杂血管供血影响TACE治疗效果. 研究已经证明, 肝癌的血供85%-90%来源于肝动脉^[11], 而正常肝组织的血供来自肝动脉的较少, 70%-75%由门静脉供应, 所以栓塞肝动脉可以有效阻断瘤体的血供, 而对正常肝组织影响较小, 并且经动脉注入化疗药物, 增高了瘤体部位的药物浓度, 由于药物浓度集中于瘤体, 对肿瘤细胞的杀灭作用效果更加明显, 同时也减少了患者全身的不良作用, 这是行TACE治疗中晚期肝癌的组织结构基础和优势所在. 已经有大量研究报道^[4,8,25,26]经过TACE为主的综合治疗, 患者的生存期及生存质量均有明显提高. 本研究结果显示, 同样是中晚期肝癌患者, 他们在接受TACE治疗后生存期的差别很大, 有寄生血管供血患者TACE治疗效果和治疗后1年存活率明显低于无寄生血管供血患者, 究其原因, 我们认为肝动脉解剖变异多、肝脏多源血供、门静脉供血以及肿瘤侧支循环等因素是导致复发率高, 远期疗效不良的主要原因之一. 因此, 在肝动脉化疗栓塞治疗中, 应熟悉肝动脉的解剖与变异, 积极寻找靶动脉, 尽可能超选择插管施行栓塞治疗, 以获得良好的疗效. 为了尽可能彻底地栓塞肝癌所有供血动脉, 在介入治疗过程中, 除常规行腹腔动脉、肠系膜上动脉造影外, 要扩大血管造影范围. 为减少漏栓, 部分学者推荐标准的血管造影的程序是: 腹主动脉造影→腹腔动脉造影→肠系膜上动脉造影→选择性肝动脉造影; 肠系膜上动脉→腹腔动脉→肝总动脉造影. 但无论何种程序, 操作均耗时, 对比剂用量大, 并且增加医患接受辐射剂量^[27]. 本研究充分发挥64层螺旋CT强大的软硬件及图像处理功能, 利用患者行肝脏CT增强扫描后的数据, 在不增加患者射线量及经济负担的前提下, 利用软件重建肝癌的所有供血动脉, 图像立体感强, 并可多方位旋转、多角度观察, 清晰显示肝癌供血动脉的起源与走向, 还可添加胸椎和腰

椎等标志性背景作为寻找肝癌供血动脉开口标志, 进而指导TACE导管的选择及介入治疗, 可直观地了解肿瘤的供血及侧支血管的来源及解剖关系, 从而可减少造影次数, 减少对比剂用量, 缩短手术时间, 降低医患辐射剂量, 提高介入治疗效果. 在我们的研究过程中, 由于考虑到治疗效果的原因, 有些患者需要行多次TACE治疗, 患者行TACE次数取决于治疗后AFP含量的变化和寄生血管数量, TACE次数过多或过少均对患者的病情控制不利, 所以TACE次数主要是由临床医生根据患者的AFP含量和寄生血管的数量决定的, 如果患者经过1次TACE, 其AFP含量下降到正常范围并且经过CTA显示寄生血管已消失, 这部分患者就不需要再进行TACE, 只需定期随访即可, 如果在随访过程中出现AFP升高或经过CTA显示寄生血管又出现, 就要求患者进行第2次TACE. 因此, 每一位患者的TACE次数取决于治疗后AFP含量的变化和寄生血管数量, 其效果用这两个指标来确定. 本研究采用CTA检查显示在163例中晚期肝癌患者中, 有56例共69支肝外血管参与肿瘤供血, 肝动脉起源变异25例, 均得到DSA证实, 符合率为100%, 说明在肝癌供血动脉的显示方面CTA可以完全代替DSA, 也是指导行TACE治疗前应开展CTA检查的有力依据.

肝癌在发生过程, 寄生血管的生成原因还不明确. 已有研究发现, AFP能促进胚胎时期和肿瘤瘤体的血管生成, 包括肝癌^[28-30]. 本研究分析显示, AFP的高表达与中晚期肝癌瘤体寄生血管的存在有密切的相关性. 研究已经发现, AFP激活EpCAM信号途径促进血管生成^[29], 我们前期研究发现, 肝癌细胞内AFP能与PTEN结合后抑制PTEN活性, 从而激发PI3K/AKT信号途径的信息传递^[23], PI3K/AKT是介导EpCAM信号的重要信息分子, 提示肝细胞在恶性的转化过程, AFP基因被激活后不仅能促进细胞增殖, 同时也能促进供血血管的生成, 这可能是本研究发现AFP与肝癌寄生血管供血的内在分子机制. 本研究结果还显示AFP和肝癌寄生血管存在是导致行TACE治疗效果不良的两个因素. 所以在中晚期肝癌患者行TACE治疗前后, 监测血清AFP含量变化和行CTA检查是很有必要的治疗步骤, 也提示AFP和肝癌寄生血管具有评价TACE治疗效果的重要价值.

4 参考文献

- 1 Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular

- carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1122-1132 [PMID: 21665892 DOI: 10.1093/carcin/bgr108]
- 2 Szymańska K, Chen JG, Cui Y, Gong YY, Turner PC, Villar S, Wild CP, Parkin DM, Hainaut P. TP53 R249S mutations, exposure to aflatoxin, and occurrence of hepatocellular carcinoma in a cohort of chronic hepatitis B virus carriers from Qidong, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1638-1643 [PMID: 19366907 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1102]
 - 3 Wong H, Tang YF, Yao TJ, Chiu J, Leung R, Chan P, Cheung TT, Chan AC, Pang RW, Poon R, Fan ST, Yau T. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Oncologist* 2011; 16: 1721-1728 [PMID: 22135121 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0192]
 - 4 Jin B, Wang D, Lewandowski RJ, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Larson AC, Salem R, Omary RA. Chemoembolization endpoints: effect on survival among patients with hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 919-928 [PMID: 21427346 DOI: 10.2214/AJR.10.4770]
 - 5 Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, Ibrahim SM, Sato KT, Baker T, Miller FH, Newman S, Omary R, Abecassis M, Benson AB, Salem R. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-5742 [PMID: 19805671 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1282]
 - 6 Li M, Xie X, Fu S, Zhu M, Li G. Alpha-fetoprotein up-regulated the expression of c-Src in hepatoma cells is PTEN/AKT signaling pathway dependent or independent. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstract e21061
 - 7 Li MS, Zhu MY, Zhou S, Xie XJ, Li G. α -fetoprotein is a novel inhibitor of RAR- β for regulating the expression of CXCR4 in hepatoma cells. *Hepatol Int* 2010; 4: abstract 289
 - 8 Kim JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Jang CS, Song HY, Shin JH, Sung KB. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2010; 255: 270-277 [PMID: 20308463 DOI: 10.1148/radiol.09091076]
 - 9 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3960-3967 [PMID: 21911714 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1021]
 - 10 Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011; 258: 627-634 [PMID: 21273524 DOI: 10.1148/radiol.10101058]
 - 11 杨伟洪, 刘鹏程. MSCTA对肝癌寄生血管的评价及其对TACE的价值. *罕少疾病杂志* 2007; 14: 55-58
 - 12 Kim MU, Kim H, Chung JW, An S, Seong NJ, Jae HJ, Park JH. Hepatocellular carcinoma: prediction of blood supply from an intercostal artery with multidetector row computed tomography. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1403-1408. e1 [PMID: 21763155 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.05.009]
 - 13 姜在波, 单鸿, 黄明声, 李征然, 沈新颖, 关守海, 朱康顺. 多层螺旋CT显示肝癌寄生动脉在介入治疗中的意义. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1044-1047
 - 14 杨伟洪, 刘鹏程, 梁珊瑚, 袁知东, 余宏建, 邓乾华. 多层螺旋CT血管造影在判断肝癌寄生供血中的价值. *介入放射学杂志* 2008; 17: 654-656
 - 15 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 324-325
 - 16 李琴, 王宝恩, 贾继东. 肝功能分级的演变及特点: 从Child到MELD. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 319-320
 - 17 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 839-841
 - 18 Hung TM, Hu RH, Ho CM, Chiu YL, Lee JL, Jeng YM, Shih DT, Lee PH. Downregulation of alpha-fetoprotein expression by LHX4: a critical role in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1815-1823 [PMID: 21965270 DOI: 10.1093/carcin/bgr219]
 - 19 Wang XW, Xu B. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1998; 75: 596-599 [PMID: 9466662 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980209)75]
 - 20 Li M, Zhou S, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha-Fetoprotein shields hepatocellular carcinoma cells from apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Cancer Lett* 2007; 249: 227-234 [PMID: 17046153 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.09.004]
 - 21 Li M, Liu X, Zhou S, Li P, Li G. Effects of alpha fetoprotein on escape of Bel 7402 cells from attack of lymphocytes. *BMC Cancer* 2005; 5: 96 [PMID: 16080799 DOI: 10.1186/1471-2407-5-96]
 - 22 Li M, Li H, Li C, Zhou S, Guo L, Liu H, Jiang W, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 2845-2854 [PMID: 19267404 DOI: 10.1002/ijc.24272]
 - 23 Li M, Li H, Li C, Wang S, Jiang W, Liu Z, Zhou S, Liu X, McNutt MA, Li G. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011; 128: 524-532 [PMID: 20473866 DOI: 10.1002/ijc.25373]
 - 24 Wang Y, Chen Y, Ge N, Zhang L, Xie X, Zhang J, Chen R, Wang Y, Zhang B, Xia J, Gan Y, Ren Z, Ye S. Prognostic significance of alpha-fetoprotein status in the outcome of hepatocellular carcinoma after treatment of transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3540-3546 [PMID: 22532305 DOI: 10.1245/s10434-012-2368-5]
 - 25 Liu HQ, An JZ, Liu J, Yang YF, Zhang HX, Zhao BY, Li JB, Yang HS, Chen ZN, Xing JL. Leukocyte telomere length predicts overall survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1040-1045 [PMID: 22318909 DOI: 10.1093/carcin/bgs098]
 - 26 Daniels JR. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W220 [PMID: 21257869 DOI: 10.2214/AJR.10.4558]
 - 27 林志东, 文宠佩, 符孔, 王邦浩. 肝癌肝外血管多层螺旋CT三维重建的临床应用. *介入放射学杂志* 2010; 19:

- 607-609
- 28 Liang OD, Korff T, Eckhardt J, Rifaat J, Baal N, Herr F, Preissner KT, Zygmunt M. Oncodevelopmental alpha-fetoprotein acts as a selective proangiogenic factor on endothelial cell from the fetomaternal unit. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1415-1422 [PMID: 15001643 DOI: 10.1210/jc.2003-031721]
- 29 Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1658-1663 [PMID: 10364040 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01158.x]
- 30 Shan YF, Huang YL, Xie YK, Tan YH, Chen BC, Zhou MT, Shi HQ, Yu ZP, Song QT, Zhang QY. Angiogenesis and clinicopathologic characteristics in different hepatocellular carcinoma subtypes defined by EpCAM and α -fetoprotein expression status. *Med Oncol* 2011; 28: 1012-1016 [PMID: 20571936 DOI: 10.1007/s12032-010-9600-6]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括:(1)保证无重复发表或一稿多投;(2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突;(3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负;(4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿;(5)列出作者贡献分布;(6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信;(7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负.作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码.如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有.编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.