

达。1999 年 Katsuhiko 等^[10]发现 VEGF 高表达出现在肝硬化的肝细胞中而肝癌细胞中仅是弱表达。在本研究中,我们发现了 107 例 HCC 切片中有少量 HCC 不表达 VEGF (0%)。综合分析,我们认为在 HCC 中 VEGF 的免疫组化的染色方法是否正确,应该参照癌旁组织和正常肝细胞组织是否表达 VEGF。

血管发生是所有实体肿瘤生长的先决条件,特别对于肝细胞癌这样多血管的癌组织更是这样。在众多报告的促血管发生的因子中,VEGF 较为突出,它特异性地作用于血管内皮细胞,强有力地促进其进行有丝分裂^[1]。从本组临床病理参数来看:VEGF 阳性表达和被膜浸润 ($P = 0.03$)、血管浸润 ($P = 0.026$)、肝内转移 ($P = 0.009$) 相关联。通过随访的临床资料所做出的生存曲线来看:VEGF 阳性表达的病人生存时间短,Kaplan-Meier curves 分析两者有显著差异 $P = 0.026$ 。无复发生存率:肝癌细胞 VEGF 阳性表达组是 20.1%,肝癌细胞 VEGF 阴性表达组是

43.7%, $P = 0.023$ 。从以上结果我们不难看出 VEGF 是手术治疗肝细胞癌监测预后情况的重要指标。

致谢 感谢日本国东京大学医学部肝胆胰外科幕内雅敏教授和回爱民讲师在本研究中给予的大力支持和帮助

参 考 文 献

- 1 Judah F, Yuen S. Angiogenesis. *J Biol Chem*, 1992, 267: 10931-10934.
- 2 Kunio S, Norio H, Yasuhide M, et al. Expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 1996, 56:3004-3009.
- 3 Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, et al. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node - negative breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 1998, 16:3121-3128.
- 4 Kiyoshi M, Masafumi O. Combined analysis of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor expression in gastric carcinoma. *Int J Cancer*, 1997, 74:545-550.
- 5 刘国利,杨竹林,李永国,等.胆系恶性肿瘤 VEGFmRNA、bFGFmRNA、PDGFmRNA 表达及意义. *中华肝胆外科杂志*, 2002, 8:124-125.

- 6 邵成浩,胡先贵,刘延玲,等.血管内皮生长因子在胰腺癌中的表达及其临床意义. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7: 546-548.
- 7 Brygida B, Lawrence FB, Van De Water L, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell*, 1992, 3:211-220.
- 8 Masahiro M, Shigeki A, Hiroaki H, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology*, 1996, 23:455-464.
- 9 Osama NE, Akira Y, Yukiko S, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology*, 1998, 27:1554-1562.
- 10 Katsuhiko S, Masaki M, Kenji S, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor mRNA expression in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 1999, 84:353-359.

(收稿日期:2002-09-11 修回:2002-11-14)

巨大原发性肝癌并门静脉癌栓的肝切术联合取癌栓的疗效分析

刘平果 王效民 李永国 尹震宇 吴国洋 于仁祥

1. 一般资料:自 1996 年 9 月至 2001 年 12 月,我们手术治疗原发性肝癌并门静脉癌栓 (hepatocellular carcinoma with portal vein occlusion by tumor thrombi, PVTT) 病人 32 例,男 25 例,女 7 例,平均年龄 (48.6 ± 9.4) 岁,HBV 血清学指标,HBsAg 阳性 32 例,HBcAb 和(或) HBcAb 阳性 26 例,血清 AFP > 20 μg/L 26 例,术前均经 BUS,CT 证实,肿瘤直径 7 ~ 17 cm,平均 11.8 cm,术前 TACE 1 ~ 2 次 22 例,病理示肝细

作者单位:410011 长沙市,中南大学湘雅二院肝胆外科(刘平果、李永国);361004 厦门市,厦门大学医学院第一附属医院肝胆外科(王效民、尹震宇、吴国洋、于仁祥)

胞性肝癌 30 例,肝透明细胞癌 2 例,本组均合并有慢性肝炎或结节性肝硬化。

2. 手术方式:全肝血流阻断 21 例,常温间歇第一肝门阻断 11 例,热缺血平均时间 31 min (15 ~ 48 min),右半肝切除 16 例,左半肝切除 9 例,左三区肝切除 2 例,其他肝切除 5 例;术中门静脉取栓采用抽吸,刮除法清除位于门静脉一级分支处的癌栓 26 例, Fogarty 导管拉出,冲出位于门静脉主干的癌栓 6 例;全组均经胃网膜右静脉置门静脉泵 (drug delivery system, DDS),其中门静脉主干癌栓 6 例同时置肝动脉泵;定期经 DDS 化疗,表阿霉素 10 mg,丝裂霉素 8 mg,超化碘油 5 ~ 10 ml。

定期随访,生命表法计算生存期,

组间 ² 检验,判断水准 $P < 0.05$ 。

3. 结果:本组 1, 2 年生存率分别为 50.0%, 18.7%, 无手术死亡 (表 1)。

4. 讨论:中晚期肝癌并 PVTT 相当常见 (40.6% ~ 83.2%), 手术死亡率及术后并发症率高,预后极差^[1,2]。PVTT 生存期中位数未经治疗,全身化疗,肝动脉栓塞化疗分别为 2.7 个月, 3.9 个月, 6.2 个月。我们对 PVTT 病人肝功能 Child A, B 级,心,肺,肾功能基本正常,肿瘤局限在相邻 2 ~ 3 肝区段内行肿瘤切除,术中门静脉取癌栓,肝动脉,门静脉置泵术。1, 2 年生存率分别为 50.0%, 18.7%, 无手术死亡;术

(下转第 70 页)

长、浸润转移的良好微环境;机体酶活性的改变、免疫缺陷及染色体畸变体现了机体对肿瘤易感性的遗传本质,并提供浸润和转移的温床。加强对肝癌细胞浸润转移分子机制的基础研究,可为临床有效地治疗肝癌提供理论依据。目前的研究虽已取得了上述进展,但与肿瘤的其他课题一样仍未完全阐明,相关治疗也仅用于动物实验,尚未运用于临床,因此尚需深入研究。随着人体基因密码的破译、基因工程药物的兴起、肿瘤血管抑制剂的临床应用以及肿瘤主动免疫疫苗的研制,人类终将找到治愈肝癌的途径。

参 考 文 献

- 1 Regimbeau JM, Olivier F, Bai YS, et al. Surgery for large hepatocellular carcinoma justified. *J Hepatol*, 1999, 31: 1062-1068.
- 2 汤钊猷. 试论原发性肝癌复发转移的研究(述评). *中华实验外科杂志*, 1999, 16: 485-486.
- 3 Arvelo F, Poupon MF. Molecular and cell aspects of the cancer metastasis. *Acta Cient Venez*, 2001, 52: 304-312.
- 4 Qin LX, Tang ZY, Ye SL, et al. Chromosome 8p deletion is associated with metastasis of human hepatocellular carcinoma when high and low metastatic models are compared. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127: 482-488.

- 5 Suzuki K, Hirooka Y, Tsujitani S, et al. Relationship between loss of heterozygosity at microsatellite loci and computerized nuclear morphometry in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 2000, 20: 1257-1262.
- 6 Liu F, Qi HL, Zhang Y, et al. Transfection of the c-erbB2/neu gene upregulates the expression of sialyl Lewis X, alpha1,3-fucosyltransferase VII, and metastatic potential in a human hepatocarcinoma cell line. *Eur J Biochem*, 2001, 12: 3501-3512.
- 7 Guo HB, Liu F, Zhao JH, et al. Down-regulation of N-acetylglucosaminyl transferase V by tumorigenesis or metastasis suppressor gene and its relation to metastatic potential of human hepatocarcinoma cells. *J Cell Biochem*, 2000, 79: 370-385.
- 8 Akita H, Iizuka A, Hashimoto Y, et al. Induction of KAF1 expression in metastatic cancer cells by phorbol esters. *Cancer Lett*, 2000, 153: 79-83.
- 9 Song BC, Chung YH, Kim JA, et al. Association between insulin-like growth factor-2 and metastases after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Cancer*, 2001, 91: 2386-2393.
- 10 Liu SH, Lin CY, Peng SY, et al. Down-regulation of annexin A10 in hepatocellular carcinoma is associated with vascular invasion, early recurrence, and poor prognosis in synergy with p53 mutation. *Am J Pathol*, 2002, 160: 1831-1837.
- 11 Zhang B, Chen H, Yao X, et al. E-selectin and its ligand sLeX in the metastasis of hepatocellular carcinoma. *Chin J Surg*, 2000, 38: 534-536.
- 12 McKenna GJ, Chen Y, Smith RM, et al. A role for matrix metalloproteinases and tumor host interaction in hepatocellular carcinomas. *Am J Surg*, 2002, 183: 588-594.
- 13 Akihiko T, Oliver S, Syed A, et al. Role of angiogenesis in the development and growth of liver metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9: 610-616.
- 14 Sakamoto M, Takamura M, Ino Y, et al. Involvement of c-Src in carcinoma cell motility and metastasis. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92: 941-946.
- 15 Kazuaki N, Michiie S, Jun Y, et al. Critical involvement of the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt pathway in anchorage-independent growth and hematogenous intrahepatic metastasis of liver cancer. *Cancer Res*, 2002, 62: 2971-2975.
- 16 Huang GT, Lee HS, Chen CH, et al. Correlation of E-cadherin expression and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46: 1923-1927.

(收稿日期:2003-01-20 修回:2003-04-07)

(上接第 64 页)

后并发症:暂时性肝功能不全,右胸腔积液,上消化道出血,术后护肝,右胸腔抽液 1~4 次,制酸,止血等治愈。有学者^[3]介绍多种门静脉取栓法,本组门静脉癌栓位于门静脉一级分支处 26 例,经吸、刮,门静脉血流自然冲出,门静脉癌栓延伸至主干者 6 例,经 Fogarty 导管拉出,吸出,肝动脉,门静脉置双泵,术后定期化疗,栓塞化疗^[4],6 例门静脉主干癌栓 1,2 年生存率分别为 16.7%,0%,低于癌栓位于门静脉一级分支者 57.7%,23.0%;半年内出现肝内复发者 1 年生存率 28.5%,低于半年内肝内无复发者 66.7%。本组资料还显示:1 年生存率在肿瘤切缘无癌残留 63.6%,病理分级 ~ 级 60.8%均优于切缘癌残留 20.0%,病理分级 ~ 级 22.2%;肿瘤切缘有无癌残留,肿瘤分化程度,半年内有无复发是影响 PVT T 预后的关键因素。尽管如此,本组一女病人术后 4 个月发现肝内复发,肺部转移,肺部经支气管动脉介入化

表 1 原发性肝癌并门静脉癌栓的临床病理资料

| 项目 | 数量 | 生存率(%)及 P 值 | | | |
|-------------|----|-------------|---------|------|-------|
| | | 1 年 | P 值 | 2 年 | P 值 |
| 性别 | | | | | |
| 男 | 25 | 48.0 | NS | 16.0 | NS |
| 女 | 7 | 57.1 | | 28.6 | |
| 年龄 | | | | | |
| 50 岁 | 24 | 54.6 | NS | 16.6 | NS |
| <50 岁 | 8 | 37.5 | | 25.0 | |
| AFP | | | | | |
| 20 μg/L | 26 | 53.8 | NS | 19.2 | NS |
| <20 μg/L | 6 | 33.3 | | 16.6 | |
| 切缘 | | | | | |
| 阳性 | 10 | 20.0 | 0.024 * | 10.0 | NS |
| 阴性 | 22 | 63.6 | | 22.7 | |
| 病理分级 | | | | | |
| ~ 级 | 23 | 60.8 | 0.049 * | 21.7 | NS |
| ~ 级 | 9 | 22.2 | | 11.1 | |
| 癌栓部位 | | | | | |
| 主干 | 6 | 16.7 | 0.07 | 0 | 0.254 |
| 分支 | 26 | 57.7 | | 23.0 | |
| 失血量 | | | | | |
| 1 000 ml | 23 | 47.8 | NS | 13.0 | NS |
| <1 000 ml | 9 | 55.6 | | 33.3 | |
| 肝内复发时间 | | | | | |
| 6 个月 | 14 | 28.6 | 0.031 * | 7.1 | NS |
| >6 个月 | 18 | 66.7 | | 27.7 | |
| 肿瘤大小 V/D | | | | | |
| ⊙5cm D<10cm | 13 | 53.8 | 0.26 | 15.4 | NS |
| ⊙10 cm | 19 | 47.4 | | 21.1 | |

注: *: P<0.05, NS: 差别不显著

疗, TACE 等,带瘤存活 26 个月,说明肝癌并 PVT T 积极肿瘤切除,术中取癌栓,肝动脉和(或)门静脉置泵术,术后定期化疗或栓塞化疗能延长部分病人生存期。

参 考 文 献

- 1 汤钊猷. 肝癌预后及影响预后因素的分析. 见:汤钊猷,余业勤,主编,原发性肝癌,第 2 版.上海:上海科技出版社,1999. 539.
- 2 樊嘉,吴志全,汤钊猷,等. 肝细胞癌并门静脉癌栓的手术切除及疗效观察. *中华外科杂志*, 1999, 37: 8-11.
- 3 Minagana M, Maknnchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombi. *Ann Surg*, 2001, 233: 378-384.
- 4 李锦清,张业奇,彭勤,等. 栓塞化疗在肝癌切除术后的价值. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16: 387-389.

(收稿日期:2002-07-30 修回:2002-11-18)