

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

¹²⁵I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓

刘清欣, 颜志平, 李 说, 罗建均, 瞿旭东, 王建华

【摘要】 目的 评估 ¹²⁵I 粒子条联合金属支架门静脉内植入+动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉主干癌栓的疗效。**方法** 选取 17 例原发性肝癌伴门静脉主干癌栓患者,行 ¹²⁵I 粒子条联合门静脉内支架 + TACE。粒子植入数量 17 ~ 23 粒 (6711 型,0.7 mCi/粒),第 1 个半衰期组织内平均吸收剂量为 73.51 ~ 76.22 Gy。疗效和不良反应评价指标包括:术后并发症,肝肾功能及血常规改变等。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的生存时间、支架通畅时间、累积生存率和累积支架通畅率。**结果** 所有患者门静脉支架和 ¹²⁵I 粒子条均成功植入,未发生手术相关严重并发症。术后随访 2 ~ 13 个月,12 例存活,5 例死亡(肝功能衰竭 4 例,多发转移 1 例)。60、180 和 360 d 的累积支架通畅率为 94%、94% 和 94%;累积生存率为 87%、65% 和 53%。**结论** ¹²⁵I 粒子条联合金属支架门静脉内植入+动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉主干癌栓可以提高支架通畅率,延长生存时间。但远期效果尚需进一步观察。

【关键词】 肝细胞肝癌; 癌栓; ¹²⁵I 粒子; 支架; 经动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2009)-08-0593-03

Linear ¹²⁵I seed strand implantation combined with portal vein stenting and TACE for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus LIU Qing-xin, YAN Zhi-ping, LI Shui, LUO Jian-jun, QU Xu-dong, WANG Jian-hua. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic efficacy of linear ¹²⁵I seed strand implantation combined with portal vein stenting and transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in treating hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombus. **Methods** Seventeen HCC patients with tumor thrombus in the main branch of the portal vein received a combination therapy of linear ¹²⁵I seed strand implantation with TACE. A total of 17 - 23 seeds of ¹²⁵I (model 6711, 0.7 mCi) with a dosage of (73.51 ~ 76.22) Gy on the first half-decay period was delivered to each patient. The postoperative complications, tumor response, stent patency rate and the successful rate of the procedure were all recorded, and the Kaplan-Meier method was used for analyzing the survival rate. **Results** Stents and ¹²⁵I seed strands were successfully placed in the portal veins in all patients. No serious complications occurred. The 60-, 180- and 360-day cumulative stent patency rates were 94%, 94% and 94% respectively, and the overall survival (OS) rates were 87%, 65% and 53% respectively. During a follow-up period of (2 - 13) months, twelve patients remained alive and five patients died of hepatic dysfunction ($n = 4$) or metastasis ($n = 1$). **Conclusion** For the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus, a combination of linear ¹²⁵I seed strand implantation with portal vein stenting and TACE can increase the stent patency rate, elongate the survival span, although its long-term efficacy needs to be further studied. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 593-595)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; tumor thrombus; ¹²⁵I seed; stent; transcatheter hepatic arterial chemoembolization

基金项目:2008 复旦大学青年基金医院资助 (中山医院科补 269)

作者单位:200032 上海 复旦大学附属中山医院放射科
通信作者:颜志平

原发性肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 侵犯门静脉形成门静脉癌栓的发生率高达 30% ~ 60.2%^[1,2]。行经皮穿刺门静脉支架植入术 (percutaneous transhepatic portal vein stenting, PTPVS)可及时开通门静脉,降低门脉压,恢复门静

脉血流,保护肝功能。但支架不能阻止癌栓的发展,仍有再阻塞的可能^[3,4]。¹²⁵I 粒子目前已广泛用于肿瘤的近距离照射治疗^[5]。我科自 2008 年 2 月至 2008 年 12 月共收治此类患者 17 例,采用连续线状排列的 ¹²⁵I 粒子条联合金属内支架门静脉内植入+TACE 治疗,获得良好疗效,报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2008 年 2 月至 2008 年 12 月收治 HCC 伴门静脉癌栓患者 17 例,年龄 39 ~ 64 岁,平均 52 岁,均经临床病史、AFP 及 CT、MRI、彩色多普勒超声和 DSA 影像学资料确诊。其中肝功能 Child-Pugh A 级 11 例, B 级 6 例;巨块结节型肝癌 10 例,浸润型 7 例。预计生存期超过 3 个月。至少有 1 支 1 级门静脉分支未完全闭塞。

1.2 手术方法

1.2.1 TACE 参照常規方法,使用药物为: FUDR 500 ~ 1 000 mg, 奥沙利铂 100 ~ 150 mg, 表阿霉素 30 ~ 50 mg + 超液化碘油 (Guerbet, France) 5 ~ 15 ml 混合乳剂栓塞,随后再用 1 mm × 3 mm 明胶海绵小颗粒加强栓塞。栓塞程度根据瘤体大小及术前肝功能情况而定。

1.2.2 经皮穿刺 ¹²⁵I 粒子条联合门静脉支架植入术

在多普勒超声导引下用 22 G Chiba 针 (Cook, USA) 穿刺未受累肝段的门静脉分支,交换 NPAS 套管系统 (Cook, USA),再次通过导丝置入 5 F 导管鞘。用猪尾导管越过门静脉狭窄段入脾静脉或肠系膜上静脉造影,判断癌栓累及程度。测量癌栓长度,计算所需 ¹²⁵I 粒子 (6711 型, 0.7 mCi/粒, 上海欣科) 数。将所需 ¹²⁵I 粒子连续封装入 4 F 透明导管内制成粒子条备用,经鞘内分别置入合适金属内支架及粒子条。再次行脾静脉造影后,用直径 3 mm 弹簧圈封堵穿刺道。17 例患者共植入 19 枚支架 (其中 2 例患者各植入 2 枚支架),支架类型包括 LUMINEXX 血管支架 (Bard, USA), SMART CONTROL NITINOL 支架 (Cordis, USA), EV3 支架 (EV3, USA); 长度 60 ~ 100 mm、直径 10 ~ 14 mm。植入粒子数: 12 ~ 23 粒,平均 17.6 粒。据计算得出粒子半径 1 cm 内 60 d 平均吸收剂量为 73.51 ~ 76.22 Gy。9 例患者同时行胃冠状静脉栓塞术。所有患者术后加强保肝、对症及支持治疗,术后第 2 天始低分子肝素抗凝 (4 100 u, 每 12 小时 1 次),连续 3 d。

1.2.3 术后随访 术后 3 d、4 周复查肝肾功能,血

常规。每月电话随访 1 次,了解患者的生存状况 (生存期、生活质量及有无临床症状和治疗并发症)。每 4~6 周复查 AFP 及上腹部平扫+增强 CT,彩色多普勒超声等,评价门静脉支架通畅情况,并且评估肝内病灶以决定下次 TACE 的时间。

1.3 统计方法

采用统计软件 SPSS13.0,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间临床因素各参数差异采用 χ^2 检验比较;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的生存时间、支架通畅时间、累积生存率和累积支架通畅率; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有 17 例患者门静脉支架及 ¹²⁵I 粒子条均顺利植入,成功率为 100% (图 1)。术中及术后 72 h 均未发生大出血及急性肝功能衰竭等严重并发症,围手术期无死亡病例。患者术后出现不同程度的栓塞后综合征,表现为疼痛、发热、恶心呕吐、不同程度的腹胀,分别给予对症处理。术后 4 周肝功能及白细胞与术前比较无明显差异 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者术前及术后肝功能及血常规比较

项目	术前	术后1个月	t值	p值
TLB (μmol/L)	19.1 ± 10.93	23.8 ± 25.09	-0.743	0.468
ALT (U/L)	61.4 ± 60.66	68.1 ± 68.70	-0.458	0.653
ALB (g/L)	338 ± 5.91	32.1 ± 4.72	0.863	0.401
WBC (× 10 ⁹ /L)	4.6 ± 1.87	4.4 ± 2.33	0.739	0.471
PLT (× 10 ⁹ /L)	109.2 ± 41.75	105.9 ± 38.51	0.297	0.771

术后最长随访时间 13 个月,12 例至今仍然存活,死亡 5 例,除 1 例死于多发转移外,其余 4 例均死于肝功能衰竭。

采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析得出门静脉支架 90、180、360 d 的累计通畅率分别为 94%、94%、94%。

本组 90、180、360 d 的累计生存率分别为 87%、65%、53%。

3 讨论

目前,对于合并门静脉癌栓的肝癌患者,只要肝功能尚能代偿,肿瘤局限,大多主张积极行主瘤切除联合癌栓取出术^[6]。Yamakado 等^[3]研究了 TACE 联合门静脉支架植入术治疗 HCC 伴门静脉癌栓。结果 15 例患者中位生存期为 13.7 个月;术后 6 个月、1 年和 2 年生存率分别为 64.2%、29.2% 和 29.2%。平均支架通畅时间为 12.4 个月。龚高全等^[4]对 19 例 HCC 伴门静脉癌栓患者植入门静脉支架,结果

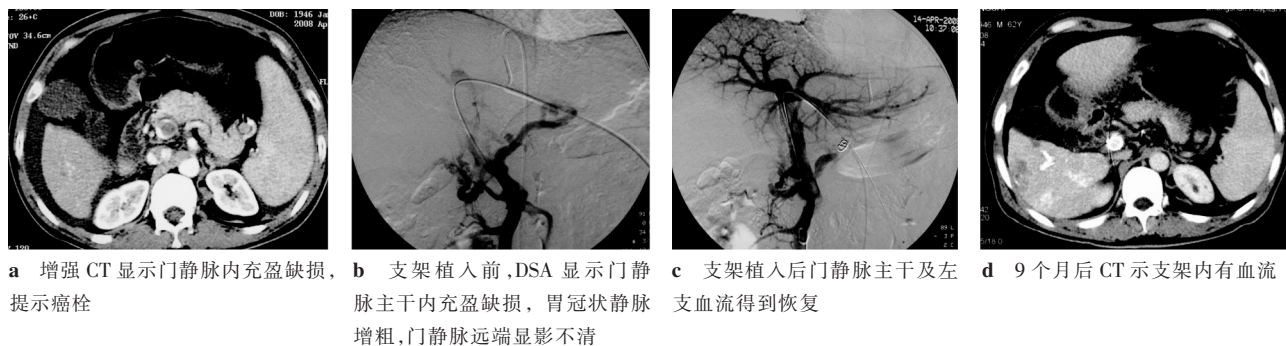


图 1 肝癌伴门静脉癌栓患者治疗前后

3、6、12 个月生存率分别为 43.8%、25% 和 12.5%, 平均支架通畅时间仅 4 个月。

^{125}I 粒子组织间种植治疗肿瘤具有创伤小、并发症低等优点, 临床应用治疗颅内肿瘤、头颈部肿瘤、胰腺癌、早期前列腺癌和肝癌等具有显著疗效^[5]。放射性粒子直接种植在瘤体中, 射线有效射程 1.7 cm, 射线集中肿瘤内照射, 极少损伤正常组织, 不会引起白细胞下降等不良反应。

门静脉的解剖位置难于直接将粒子均匀置入癌栓内, 且直接多次穿刺易致出血, 放射性粒子在门静脉内亦可能移位。本研究将放射性粒子 ^{125}I 封装于导管内, 在门静脉支架置放后, 将导管置入支架与门静脉癌栓之间。支架可将导管压迫固定, 不会移动。放射性粒子可使癌栓缩小, 减少支架再阻塞的概率, 以达到开通门静脉, 治疗癌栓的目的。

本研究 60 d 内给予癌栓的平均剂量为 73.51 ~ 76.22 Gy, 远高于肝脏的耐受剂量^[7], 同样也高于外放疗治疗门静脉癌栓的 40 ~ 60 Gy^[8]。由于 ^{125}I 粒子的射线组织内有效射程短, 在距离大于 1 cm 后绝大部分能量已经衰减, 对周围的正常组织损伤小。卢鸣剑等^[9]将粒子埋于兔股动脉旁, 周边匹配剂量为 100 ~ 120 Gy, 所受到的照射剂量远大于多数正常临床治疗中重要大血管的受照射量, 病理学检查粒子植入侧与正常侧血管壁未见可分辨的差别。本组术前、术后肝功能及血常规均无显著变化, 未发生放射性肝损伤及消化道溃疡等不良反应, 安全可行。

本组结果表明 ^{125}I 植入可以控制癌栓, 保持门静脉支架的通畅性, 提高生存率。本组中的 1 例支架堵塞患者为术中置放了 2 枚支架, 且球囊扩张后支架仍有部分膨胀不全, 阻塞可能与支架内血流不畅, 急性血栓形成有关。文献报道伴有 PVTT 的 HCC 发生消化道出血的概率达 57%, 而一旦发生出血病死率更高达 83.3%。本组 5 例死亡病例均未发生门

静脉高压消化道出血, 说明 ^{125}I 植入可能减少 HCC 患者因消化道出血而死亡。

本组 17 例均采用彩色多普勒超声引导下经皮穿刺门静脉分支, 成功率 100%。此法优点是相比透视下穿刺可减少肝穿次数, 降低出血机会, 可选择合适的进针位置, 尽量避开癌栓, 有利于支架的植入。

[参考文献]

- [1] Fujii T, Takayasu K, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma with portal tumor thrombus; analysis of factors determining prognosis[J]. Jpn J Clin Oncol, 1993, 23: 105 - 109.
- [2] Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2000, 127: 603 - 608.
- [3] Yamakado K, Tanaka N, Nskstsuka A, et al. Clinical efficacy of portal vein stent placement in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein[J]. J Hepatol, 1999, 30: 660 - 668.
- [4] 龚高全, 王小林, 周康荣, 等. 肝癌伴门静脉癌栓的金属内支架治疗的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22: 498 - 500.
- [5] 罗开元. 实用组织间植入内放射治疗恶性肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [6] Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 7561 - 7567.
- [7] Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS. Partial irradiation of the liver[J]. Semin Radiat Oncol, 2001, 11: 240 - 246.
- [8] Ishikura S, Ogino T, Furuse J, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25: 189 - 193.
- [9] 卢鸣剑, 张福君, 张亮, 等. 放射性粒子 ^{125}I 对兔股动脉放射性损伤的实验研究[J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7: 134 - 135.

(收稿日期: 2009-06-11)

作者: 刘清欣, 颜志平, 李说, 罗建均, 瞿旭东, 王建华, LIU Qing-xin, YAN Zhi-ping, LI Shui, LUO Jian-jun, QU Xu-dong, WANG Jian-hua
作者单位: 上海复旦大学附属中山医院放射科, 200032
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2009, 18(3)
被引用次数: 0次

参考文献(9条)

1. Fujji T, Takayasu K, Muramatsu Y Hepatocellular carcinoma with portal tumor thrombus; analysis of factors determining prognosis 1993
2. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with respectable hepatocellular carcinoma 2000
3. Yamakado K, Tanaka N, Nskstsuka A Clinical efficacy of portal vein stent placement in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein 1999
4. 龚高全, 王小林, 周康荣 肝癌伴门静脉癌栓的金属内支架治疗的初步研究[期刊论文]-临床放射学杂志 2003
5. 罗开元 实用组织间植入内放射治疗恶性肿瘤学 2008
6. Minagawa M, Makuuchi M Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus[期刊论文]-World Journal of Gastroenterology 2006(12)
7. Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS Partial irradiation of the liver 2001
8. Ishikura S, Ogino T, Furuse J Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus 2002
9. 卢鸣剑, 张福君, 张亮 放射性粒子¹²⁵I对兔股动脉放射性损伤的实验研究[期刊论文]-中国微创外科杂志 2007

相似文献(10条)

1. 期刊论文 曾昭冲, 汤钊猷, 樊嘉, 周俭, 钦伦秀, 叶胜龙, 王建华, 王斌樑, 王小林, Zeng Zhaochong, Tang Zhaoyou, Fan Jia, Zhou Jian, Qin Lunxiu, Ye Shenlong, Wang Jianhua, Wang Binliang, Wang Xiaolin 肝细胞肝癌伴门静脉/下腔静脉癌栓接受与不接受放射治疗的比较-癌症进展2006, 4(4)

目的探讨肝细胞肝癌患者伴门静脉和/或下腔静脉癌栓接受外放射治疗的疗效。方法回顾总结近8年180例原发性肝细胞肝癌伴门静脉和/或下腔静脉癌栓患者, 其中66例接受直线加速器外放疗作为放疗组, 114例未接受外放疗作为对照组, 放疗组与对照组间影响患者的主要预后因素除肿瘤标志物有差别外, 其他因素无明显差别。放疗组放疗方法为常规分割, 局部放疗癌栓, 放射治疗剂量介于36~60Gy(中位50 Gy)。放疗治疗中及治疗后随访肝功能、影像学检查和生存情况。应用Cox回归模型, 多因素分析比较两组的生存期。结果66例癌栓患者接受外放射治疗, 22例(33.3%)患者癌栓完全缓解, 16例(24.2%)部分缓解, 26例(39.4%)稳定, 2例(3.1%)进展; 1年生存率27.9%, 中位生存期7.3个月。对照组1年生存率为12.3%, 中位生存期为4个月。多因素回归分析显示, 外放射治疗显示出很强的保护因素(RR=0.408, P<0.001)。放疗组病人生存情况与甲胎蛋白水平无关; 但与 γ -GT水平、肝内病灶数多发、癌栓存在的部位有关。死亡原因多为肝内肿瘤未控制导致肝衰。对照组下腔静脉系统癌栓患者生存情况比门静脉癌栓患者差, 相反, 放疗组下腔静脉癌栓患者的生存情况好于门静脉癌栓患者。结论结合外放射治疗可明显延长肝细胞肝癌伴门静脉和/或下腔静脉癌栓患者的生存期, 肝内原发肿瘤灶为单发的癌栓患者, 放射治疗更能延长其生存期。

2. 学位论文 赵雅娟 Raf-1、MEK-1、ERK-1及CyclinD1在肝细胞肝癌组织的表达及临床意义 2008

目的: Raf/MEK/ERK通路在周期调控、细胞增殖、细胞凋亡、细胞的生长抑制及分化中起着重要的调控作用, 是一种重要的肿瘤生物学进程。Cyclin D1是一种作用于G1期的细胞周期相关蛋白, 与多种癌基因协同作用而发生过度表达。Raf/MEK/ERK通路激活后, 促进Cyclin D1与CDK4/6结合形成复合体而磷酸化并激活CDK, 加速细胞G1/S期的转化而促进细胞增殖, 进而促进肿瘤发生。有研究提示Raf/MEK/ERK通路的激活及Cyclin D1的过表达与肝细胞肝癌的发生密切相关。本实验用免疫组织化学技术比较Raf-1、MEK-1、ERK-1及Cyclin D1在肝细胞癌、癌旁硬化肝组织及正常肝组织中的表达情况, 探讨各蛋白间相关性、临床意义及对预后的影响。

方法: 1研究对象: 50例肝细胞癌组织、17例癌旁硬化肝组织及14例肝血管瘤周边正常肝组织(作为对照)均来自河北医科大学第四医院肝胆外科2001年11月~2006年5月手术切除标本。所有组织类型均经河北医科大学第四医院病理科确诊。所有患者术前均未进行任何形式的治疗。

2研究方法: 组织切除后经10%中性甲醛固定后石蜡包埋备用。应用免疫组织化学法检测Raf-1、MEK-1、ERK-1及Cyclin D1在不同肝组织中的表达情况。对肝癌患者的临床资料进行汇总, 探讨各蛋白间的相互关系及其与肝细胞癌患者临床表现的关系。随访患者生存情况, 比较各蛋白表达对不同临床分期肝癌患者预后的影响。结果: 1临床病理资料对肝癌患者术后生存的影响: 年龄、癌栓、病灶大小、HBsAg、HBeAb、癌灶数目及包膜完整性等对肝细胞癌患者的预后的影响无显著性差异, 而临床分期($\chi^2=7.636$, P=0.006)、病理分级($\chi^2=6.296$, P=0.001)及AFP($\chi^2=4.07$, P=0.000); 在年龄大于或等于50岁者癌组织Raf-1的表达强于小于50岁者(Z=-2.109, P=0.035; r=0.301, P=0.034); 在肿瘤小于5cm者癌组织Raf-1的表达强于大于或等于5cm者(Z=-2.502, P=0.012; r=-0.357, P=0.011); 在不伴癌栓者癌组织Raf-1的表达强于伴癌栓者(Z=-3.246, P=0.001; r=-0.464, P=0.001)。Raf-1表达(---+)及(++++)者累积生存率分别为14.3%和54.3%, 平均生存时间分别为12.93月和28.23月。Raf-1表达越强, 生存率越高, 平均生存时间越长, 预后越好($\chi^2=6.793$, P=0.009)。

2 Raf-1在各组肝组织均有表达, 表现为细胞浆及细胞膜黄染。Raf-1在癌组织的表达(弱17例、中20例、强9例/50例)显著高于癌旁硬化肝组织(弱5例/17例)和正常肝组织(弱2例/14例)(Z=-5.079和Z=-5.082, P=0.000), 癌旁硬化肝组织表达和正常组织表达统计学差异无显著性。Raf-1在肝癌组织的表达与性别、癌灶数目、AFP、HBeAb阴阳性、乙肝有无及包膜是否完整均无关; 在肝癌临床分期较早的癌组织Raf-1的表达强于分期较晚者($\chi^2=13.496$, P=0.009; r=-0.452, P=0.001); 在肝癌病理分级高分化的癌组织Raf-1的表达强于低分化者($\chi^2=14.904$, P=0.001; r=-0.547, P=0.000); 在年龄大于或等于50岁者癌组织MEK-1的表达强于小于50岁者(Z=-2.109, P=0.035; r=0.301, P=0.034); 在肿瘤小于5cm者癌组织Raf-1的表达强于大于或等于5cm者(Z=-2.502, P=0.012; r=-0.357, P=0.011); 在不伴癌栓者癌组织Raf-1的表达强于伴癌栓者(Z=-3.246, P=0.001; r=-0.464, P=0.001)。Raf-1表达(---+)及(++++)者累积生存率分别为14.3%和54.3%, 平均生存时间分别为12.93月和28.23月。Raf-1表达越强, 生存率越高, 平均生存时间越长, 预后越好($\chi^2=6.793$, P=0.009)。

3 MEK-1在各组肝组织均有表达, 表现为细胞浆及细胞膜黄染。MEK-1在肝癌组织的表达(弱14例、中24例、强7例/50例)显著高于癌旁硬化肝组织(弱6例/17例)和正常肝组织(弱3例/14例)(Z=-4.909和Z=-4.873, P=0.000), 癌旁硬化肝组织表达和正常组织表达统计学差异无显著性。MEK-1在肝癌组织的表达与性别、癌灶数目、AFP、HBeAb阴阳性、乙肝有无及包膜是否完整均无关; 在肝癌临床分期较早的癌组织MEK-1的表达强于分期较晚者($\chi^2=9.869$, P=0.043; r=0.433, P=0.002); 在肝癌病理分级高分化的癌组织MEK-1的表达强于低分化者($\chi^2=17.569$, P=0.000; r=0.599, P=0.000); 在年龄大于或等于50岁者癌组织MEK-1的表达强于小于50岁者(Z=-2.375, P=0.018; r=0.339, P=0.016); 在肿瘤小于5cm者癌组织MEK-1的表达强于大于或等于5cm者(Z=-2.635, P=0.008; r=-0.376, P=0.007); 在不伴癌栓者癌组织MEK-1的表达强于伴癌栓者(Z=-2.891, P=0.004; r=-0.413, P=0.003)。MEK-1表达(---+)及(++++)者累积生存率分别为15.4%和51.5%, 平均生存时间分别为13.77月和27.64月。MEK-1表达越强, 生存率越高, 平均生存时间越长, 预后越好($\chi^2=6.581$, P=0.01)。

4 ERK-1在各组肝组织均有表达, 表现为细胞浆和(或)细胞核黄染, 以细胞浆为主。ERK-1在肝癌组织的表达(弱13例、中22例、强7例/50例)显著高于癌旁硬化肝组织(弱7例/17例)和正常肝组织(弱2例/14例)(Z=4.264和Z=-4.635, P=0.000), 癌旁硬化肝组织表达和正常组织表达统计学差异无显著性。ERK-1在肝癌组织的表达与性别、癌灶数目、AFP、HBeAb阴阳性、乙肝有无及包膜是否完整均无关; 在肝癌临床分期较早的癌组织ERK-1的表达强于分期较晚者($\chi^2=10.227$, P=0.037; r=-0.422, P=0.002); 在肝癌病理分级高分化的癌组织ERK-1的表达强于低分化者($\chi^2=18.946$, P=0.000; r=-0.615, P=0.000); 在年龄大于或等于50岁者癌组织ERK-1的表达强于小于50岁者(Z=-2.266, P=0.023; r=0.324, P=0.022); 在肿瘤小于5cm者癌组织

组织ERK-1的表达强于大于或等于5cm者($Z=-2.769$, $P=0.006$; $r=-0.396$, $P=0.004$); 在不伴癌栓者癌组织ERK-1的表达强于伴癌栓者($Z=-2.953$, $P=0.003$; $r=-0.422$, $P=0.002$)。ERK-1表达(—~+)及(++~++)者累积生存率分别为9.5%和55%, 平均生存时间分别为11.71月和28.92月。ERK-1表达越强, 生存率越高, 平均生存时间越长, 预后越好($\chi^2=9.869$, $P=0.002$)。5 Cyclin D1在各组肝组织均有表达, 表现为细胞核和(或)细胞浆黄染, 以细胞核为主。Cyclin D1在肝癌组织的表达(弱14例、中17例、强8例/50例)显著高于癌旁硬化肝组织(弱6例/17例)和正常肝组织(弱3例/14例)($Z=-3.853$ 和 $Z=-3.987$, $P=0.000$), 癌旁硬化肝组织表达和正常组织表达统计学差异无显著性。Cyclin D1在肝癌组织的表达与临床分期、性别、年龄、癌灶数目、肿瘤大小、AFP、HBeAb阴阳性、乙肝有无、有无癌栓及包膜是否完整均无关; 在肝癌病理分级高分化的癌组织Cyclin D1的表达强于低分化者($\chi^2=6.227$, $P=0.044$; $r=-0.352$, $P=0.012$)。Cyclin D1表达(—~+)及(++~++)者累积生存率分别为14.3%和55.6%, 平均生存时间分别为15.55月和27.26月。Cyclin D1表达越强, 生存率越高, 平均生存时间越长, 预后越好($\chi^2=4.219$, $P=0.04$)。6 肝癌组织Raf-1、MEK-1、ERK-1与Cyclin D1表达情况的相关性: 肝癌组织中Raf-1与MEK-1的表达呈正相关($r=0.747$, $P=0.000$), 与ERK-1的表达呈正相关($r=0.691$, $P=0.000$), 与Cyclin D1的表达呈正相关($r=0.341$, $P=0.015$); MEK-1与ERK-1的表达呈正相关($r=0.858$, $P=0.000$), 与Cyclin D1的表达呈正相关($r=0.429$, $P=0.002$); ERK-1与Cyclin D1的表达呈正相关($r=0.378$, $P=0.007$)。

结论: 1 临床分期、病理分级及AFP对肝细胞癌患者的预后的影响有显著性差异, 临床分期较早、病理分化较好、AFP较低者, 生存率较高, 生存期较长, 预后较好。

2. Raf-1、MEK-1、ERK-1在肝癌组织中的表达显著升高; 青壮年患者、伴有癌栓、分化较差、肿瘤较大、属临床分期较晚期者, Raf-1、MEK-1、ERK-1阳性表达较弱, 生存率较低, 生存期较短, 预后较差。

3. Cyclin D1在肝癌组织中的表达显著升高; 在肝癌病理分级为高分化的癌组织中Cyclin D1的表达较强, 生存率较高, 生存期较长, 预后较好。

4 肝癌组织中Raf-1、MEK-1、ERK-1、Cyclin D1的表达两两之间均呈正相关。

3. 期刊论文 敖建阳. 蒋天安 肝细胞肝癌门脉癌栓介入治疗的研究进展 -国际外科学杂志2006, 33(2)

原发性肝癌合并门静脉癌栓发病率较高, 预后差, 手术机会少; 对于癌栓, 介入治疗起着重要的作用。本文阐述介入治疗的方法、疗效, 并作一对比分析和讨论。

4. 期刊论文 梅洪亮. 张志伟. 沈先锋. 张贵启. 陈孝平. 吴在德. MEI Hong-liang. ZHANG Zhi-wei. SHEN Xian-feng. ZHANG Guan-qi. CHEN Xiao-ping. WU Zai-de 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体在人肝细胞肝癌的原发灶及其门脉癌栓中的表达及意义 -中华实验外科杂志2010, 27(2)

目的 探讨肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)受体DR4、DR5、DcR1、DcR2在人肝细胞肝癌的原发灶及其门脉癌栓中的表达及意义。方法 采用实时荧光定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法, 检测20例人肝细胞肝癌的原发灶及其门脉癌栓和20例未发生转移的原发性肝癌组织中TRAIL受体mRNA的表达水平。结果 死亡受体DR4、DB5在无转移的肝癌组织分别为(3.59 ± 0.87)、(1.98 ± 0.54), 伴有门脉癌栓的肝癌原发灶组织(分别设定为1)及其门脉癌栓组织中的表达量分别为(0.62 ± 0.28)、(0.31 ± 0.12), 呈递减趋势($P<0.05$)。诱骗受体DcR1、DcR2在伴有门脉癌栓的肝癌组织中的表达量分别为(0.29 ± 0.04)、(0.54 ± 0.08), 显著低于无转移的肝癌组织(分别设定为1)($P<0.05$)。而在伴发PVTT的HCC中, 门脉癌栓组织与其肝肿瘤原发灶组织中DcR的表达量差异无统计学意义($P>0.05$)。DR的表达水平与肿瘤的分化程度($r=0.461$, $P<0.05$)及门静脉浸润情况($r=0.587$, $P<0.05$)呈显著正相关。DR的表达水平与肿瘤的大小及血清甲胎蛋白(AFP)浓度无明显相关($P>0.05$)。结论 TRAIL死亡受体DR的表达下可能与肝癌的恶性进展密切相关。TRAIL 途径诱导凋亡在肝癌转移过程中可能起到重要的作用。

5. 学位论文 孙绮雯 Ezrin在肝细胞肝癌中的表达及其在门静脉癌栓形成和肿瘤粘附侵袭中的作用 2004

目的: 肝癌的侵袭转移以及门静脉癌栓的形成是影响患者预后的重要因素, 深入研究其机制对于改善肝癌患者的总体预后有重要作用。肝癌的侵袭转移以及门静脉癌栓的形成是一个多步骤、多环节共同参与的过程, 包括原发瘤脱落、进入血管的肿瘤细胞聚集成微癌栓以及与内皮细胞粘附着床并形成转移灶。进入血管内的肿瘤细胞其肿瘤细胞间的同型粘附和肿瘤细胞与血管内皮细胞以及血液细胞的异型粘附均增强, 促进肿瘤微癌栓的形成。而相对于单个细胞, 肿瘤微癌栓更易于在循环系统中存活并着床, 更加利于肿瘤侵袭转移和门静脉癌栓的形成。因此, 研究肿瘤细胞粘附的相关机制对于了解肿瘤侵袭转移和门静脉癌栓形成是十分必要的。结论: 1. 肝癌组织中Ezrin表达增加, 其表达量增加的程度与肿瘤侵袭性相关, 高侵袭肝癌的Ezrin含量显著高于低侵袭肝癌, 尤其合并门静脉癌栓的肝癌表达程度更高。2. MHCC97H、LM3三株细胞系均表达Ezrin, 其表达程度随细胞系的侵袭潜能增加而相应增加。3. 脂质体转染Ezrin反义寡核苷酸能够安全有效地抑制MHCC97H细胞Ezrin表达。4. 抑制Ezrin表达能够明显抑制MHCC94H细胞体外粘附、运行和侵袭能力。5. Ezrin在MHCC97H细胞粘附过程中调节细胞膜表面粘附分子ICAM-1和CD44v的聚集, 这一功能是通过促进肌动蛋白聚合, 调节肌动蛋白细胞骨架重建而实现的。

6. 期刊论文 姚问我. 颜志平. 王建华. 王小林. 马建中. 陈颀. 罗剑钧. YAO Wenwo. YAN Zhiping. WANG Jianhua. WANG Xiaolin. MA jianzhong. CHEN yi. LUO jianjun 介入治疗肝癌伴门脉癌栓的若干问题 -中国临床医学2007, 14(6)

目的: 探讨介入治疗肝癌合并门脉一级分支和(或)门脉主干癌栓的适应证和治疗方法。方法: 25例原发性肝癌合并门脉一级分支和(或)门脉主干癌栓患者接受动脉化栓栓塞术(TACE), 部分患者同时接受门脉支架置放术。结果: 25例患者分别接受TACE术1~4次, 共46次, 5例患者放置门脉支架。术后1周Child-Pugh分级11例次由术前A级升至B级, 2例次由B级升至C级, 1例次由A级升至C级。1例次术后第2天出现肝性脑病。1例患者未完成门脉支架随访, 其余4例至患者死亡时支架仍保持通畅。1例患者于6个月失访, 其余24例生存期3~15个月, 平均6.4个月。结论: TACE和门脉支架置放治疗肝癌合并门脉一级分支和(或)门脉主干癌栓是安全有效的方法, 但必须严格掌握适应证和治疗方法。

7. 学位论文 饶雪峰 Ets-1转录调节因子与基质金属蛋白酶7在肝细胞肝癌组织中的表达及其临床意义 2006

肝细胞肝癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 我国HCC占全球发病的40%以上, 且近年来发病率有增高趋势, 严重威胁着人类的健康和生命。

肿瘤细胞的侵袭转移是肿瘤的重要生物学行为, 与患者的预后密切相关。它的发生发展是多阶段性、多基因参与、多种转录因子调控的过程, 涉及一系列病理生理反应, 包括细胞异常的增殖、粘附、运动、细胞外基质[ECM]降解、血管生成等多步骤完成的分子生物学变化的过程。Ets-1转录调节因子和基质金属蛋白酶7(MMP-7)的表达在HCC的发生、增长、和肿瘤血管生成及侵袭转移等生物学行为中起重要作用; 二者在HCC中的联合表达以及他们与血管生成关系的研究目前报道很少。

目的 通过检测Ets-1转录调节因子、MMP-7在HCC组织中的表达, 对其生物学意义与预后的关系及其相互之间关系进行探讨研究, 试图阐明HCC的微转移机制并了解其预后。

方法 本试验以南昌大学第一附属医院2002年1月~2004年12月手术切除63例肝细胞肝癌患者的病理标本及临床资料为研究对象。应用EliVision™ Plus二步法(AB法)免疫组化检测CDK、34)、Ets-1和MMP-7单克隆抗体在63例HCC标本的表达情况。阴性对照用PBS代替一抗CDK、34)、Ets-1和MMP-7抗体, 阳性对照以美国NEOMARKERS公司的标准阳性片作为对照。Ets-1表达以细胞核出现棕黄色至深棕色颗粒作为阳性判断标准, 无阳性着色或阳性细胞数≤5%为阴性(-); 阳性细胞数在5~50%之间为阳性(+); 阳性细胞数>50%为强阳性(++), 阳性与强阳性合计为阳性表达。MMP-7表达以细胞浆出现棕黄色至深棕色颗粒作为阳性判断标准, 即阳性细胞数≤10%为阴性(-), >10%为阳性(+), >35%为强阳性(++); 阳性与强阳性合计为阳性表达。肿瘤微血管计数(MVD): 按照Weidner的评判标准进行判断。统计学分析采用SPSS10.0统计软件进行, 计量资料用t检验, 计数资料用 χ^2 检验, 相关性检验用Spearman等级相关分析。

结果 本试验发现在63例HCC标本中Ets-1阳性表达42例, 阳性率66.7%; MMP-7阳性表达37例, 阳性率58.7%。Ets-1和MMP-7的表达与肿瘤大小、肿瘤数单个或多个、被膜浸润、MVD及临床分期均具有相关性($P<0.05$)。: 肿瘤直径大于5cm组Ets-1和MMP-7表达率高于肿瘤直径小于或等于5cm组, 肿瘤数多个组Ets-1和MMP-7表达率高于肿瘤数单个组, 有被膜浸润组Ets-1和MMP-7表达率高于无被膜浸润组, Ets-1和MMP-7阳性表达组MVD值高于阴性组, 均有显著性差异; Ets-1和MMP-7表达临床分期越晚其表达率越高, 也具有显著性差异, 且MMP-7的表达与血管癌栓也具有相关性: 有血管癌栓组MMP-7表达率高于无血管癌栓组, 有显著性差异。Ets-1和MMP-7在HCC组织中表达二者之间也密切相关, 42例Ets-1表达阳性HCC组中有32例MMP-7表达阳性; 经Spearman等级相关分析, 呈明显正相关性($P<0.05$)。HCC组织中Ets-1和MMP-7的表达与患者性别、年龄和AFP均无相关性。HCC组织中Ets-1的表达与血管癌栓也无相关性: 有血管癌栓组Ets-1表达率(75.0%)高于无血管癌栓组(63.8%), 但差异无显著性($P>0.05$)。

结论 (1) Ets-1和MMP-7在HCC组织中的表达明显高于肝硬化和正常肝组织, 提示Ets-1和MMP-7可能在HCC的发生发展过程中起重要作用。

(2) Ets-1和MMP-7的表达与HCC的大小、病灶数目、肿瘤被膜浸润、临床分期和肿瘤血管生成具有相关性, 与预后呈负相关; 因此认为二者促进HCC浸润转移和血管生成, 可成为临床判定预后的良好指标。(3) Ets-1和MMP-7在HCC中的表达呈正相关, 提示Ets-1可上调MMP-7的表达。

8. 期刊论文 陈荣新. 叶胜龙. 樊嘉. 吴志全. 周俭. 邱双健 门静脉癌栓影像学诊断的比较 -临床肝胆病杂志2006, 22(4)

比较术前各影像学检查对门静脉癌栓诊断的敏感性和特异性。回顾性分析110例肝细胞肝癌(HCC)伴门静脉癌栓患者的术前影像学特征及诊断。以同期100例HCC不伴门静脉癌栓患者为阴性对照。US、CT和MRI/MRA诊断门静脉癌栓的敏感性分别为88%、93%和94%, 其特异性分别为95%、96%和98%。经 χ^2 检验, 各影像学诊断门静脉癌栓敏感性和特异性的差异无统计学意义($P>0.05$)。各影像学检查对门静脉癌栓诊断的敏感性和特异性相近。

9. 期刊论文 高志芹. 燕霞 肝细胞肝癌肿瘤血管生成及其临床病理意义 -临床与实验病理学杂志2003, 19(4)

目的 探讨肝细胞肝癌(HCC)肿瘤血管生成与临床病理的意义, 及其调控因素p53与血管内皮生长因子(VEGF)和微血管密度(MVD)之间的内在联系。方法 经手术治疗的HCC 60例, 分别进行HE染色和p53、VEGF和CD34的免疫组化染色。根据CD34阳性结果计数测定MVD。记录HCC患者的手术及临床病理特征如AFP结果、包膜情况、肝内转移、病理分级、汇管区癌栓等资料, 并将p53、VEGF和MVD结果分别与上述指标进行统计分析。结果 MVD值在汇管区癌栓组(220.76±89.84)和肝内转移组(225.31±87.17)高于无汇管区癌栓组(168.79±87.57)和无肝内转移组(173.05±89.40), 差异有显著性($P<0.05$)。VEGF表达的阳性率在汇管区癌栓组(71.43%)、肝内转移组(75%)和包膜完整组(75%)均高于无汇管区癌栓组(41.03%)、无肝内转移组(43.18%)和无包膜(40%)或包膜不完整组(35.29%), 差异有显著性($P<0.05$)。p53蛋白表达的阳性率在汇管区癌栓组(57.14%)、肝内转移组(62.50%)和中低分化组(41.30%)均高于无汇管区癌栓组(20.51%)、无肝内转移组(22.75%)和高分化组(7.14%), 差异有显著性($P<0.05$)。当p53蛋白表达阳性时, MVD值增高(221.90±73.19), 与p53表达阴性组(169.53±94.92)差异有显著性($P<0.05$)。VEGF与MVD之间密切相关, 差异有非常显著性($P<0.01$)。p53与VEGF之间也存在较明显的相关性($P<0.05$)。结论 p53基因和VEGF相互作用影响MVD, 通过促进HCC肿瘤血管的生成而促进HCC的生长和浸润转移, p53、VEGF和MVD可作为反映HCC生物学行为的重要指标。

10. 学位论文 吴波 mTOR/P70S6K信号通路在肝细胞肝癌中的表达及临床意义 2009

目的: 检测mTOR/P70S6K信号通路中mTOR和P70S6K在肝细胞肝癌组织(HCC)中的表达, 探讨其在HCC发生、发展中的作用及临床意义。

方法: 选取20例HCC组织及相应癌旁组织, 10例正常肝组织。采用两步法提取总RNA, RT-PCR法检测mTOR及P70S6KmRNA在HCC组织和相应的癌旁组织及正常肝组织中的表达情况, 并分析mTOR及P70S6KmRNA的表达与相关临床病理参数的关系。

结果:

1) mTORmRNA在HCC组织中的表达水平 (0.594 ± 0.218) 明显高于癌旁组织 (0.437 ± 0.156) 及正常肝组织 (0.383 ± 0.081) ($P < 0.05$)。P70S6KmRNA在HCC组织中的表达水平 (0.610 ± 0.147) 明显高于癌旁组织 (0.486 ± 0.162) 及正常肝组织 (0.440 ± 0.141) ($P < 0.05$)。

2) 在mRNA水平mTOR、P70S6K在HCC ($r=0.548$, $P=0.012$)、癌旁组织 ($r=0.607$, $P=0.005$) 及正常肝组织 ($r=0.737$, $P=0.015$) 均呈正相关。

3) 在有门脉癌栓的HCC组织中mTORmRNA的表达水平为 (0.784 ± 0.187)，在无门脉癌栓的HCC组织中为 (0.531 ± 0.193)，两组间比较有统计学差异；在病理分级为iv级的HCC组织中mTORmRNA的表达水平为 (0.734 ± 0.167)，病理分级为i-iii级的为 (0.519 ± 0.209)，两组间比较亦有统计学差异。在有门脉癌栓的HCC组织中P70S6KmRNA的表达水平为 (0.733 ± 0.088)，在无门脉癌栓的HCC组织中为 (0.570 ± 0.142)，两组间比较有统计学差异；在病理分级为iv级的HCC组织中P70S6KmRNA的表达水平为 (0.745 ± 0.145)，病理分级为i-iii级的为 (0.538 ± 0.086)，两组间比较亦有统计学差异。

结论：

1) 与相应癌旁组织及正常组织相比，HCC中mTOR信号通路的表达明显增高。

2) mTOR及P70S6KmRNA在HCC组织中的表达水平与病理分级、门静脉癌栓等明显相关，而与肿瘤直径、血清AFP水平、性别等无明显关系。

3) mTOR/P70S6K信号通路在HCC中特异性激活，mTOR/P70S6K信号通路可能在HCC的发生、发展中起重要作用。

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200908009.aspx

授权使用：qknfy(qknfy)，授权号：9374f8b6-10f0-4946-b511-9df7016a0d42

下载时间：2010年9月20日