

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

Thalidomide 對鼠部分肝切除後殘存腫瘤細胞生長之影響

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2314-B-002-274-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院外科

計畫主持人：胡瑞恆

計畫參與人員：胡瑞恆

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 11 月 23 日

## 一、研究背景

肝癌是台灣地區十大癌症死亡之第二位。雖然部份的病人可以利用外科手術加以切除，但是術後腫瘤的復發仍是常常發生。另外，有些病人雖可手術切除主要的腫瘤，但極可能仍存有影像學檢查所看不到的殘存腫瘤。這些復發或殘存腫瘤若要長大，勢必要增加其血流供應。因此，有關血管增生之各種因子理論上都在此步驟中扮演一部份的角色。(1-8) 而能夠抑制血管增生或新生的物質理論上也可能可以減慢或停止此步奏之進行。在我們以前的實驗知道：在肝臟部份切除之後，會有很多的生長因子被刺激表現。其中很多都直接或漸接與血管新生有關。這些生長因子是否會加快殘存腫瘤的生長，值得我們的研究。另外，Thalidomide，一種可以抑制血管內皮生長因子的藥物，其在一些血液之腫瘤及一些固體腫瘤也表現出抑制生長的效果。(9-16) 然而這些報告都只是針對傳統療法失敗的病例，這些病人的腫瘤多已大到一個程度，已經超出了血管新生的必要步驟。此時再使用 Thalidomide 來抑制血管新生，可以預見的是缺乏明顯的腫瘤消退的效果。若將 Thalidomide 用在手術後減緩殘存腫瘤的生長，理論上應該是有延緩腫瘤再生的效果。這研究也是很有興趣的話題。本實驗將利用鼠部分肝切除之模式研究這些有興趣的課題。

## 二、研究方法、進行步驟及執行進度

二之一：實驗動物：雄性 Balb C mouse，年齡 4 至 6 週，共 90 隻，分為三組。飼養於台大醫學院動物中心。動物之飼養及使用遵守實驗動物之相關規定。

二之二：動物分組及實驗：將 90 隻鼠分為三組，每組 30 隻。

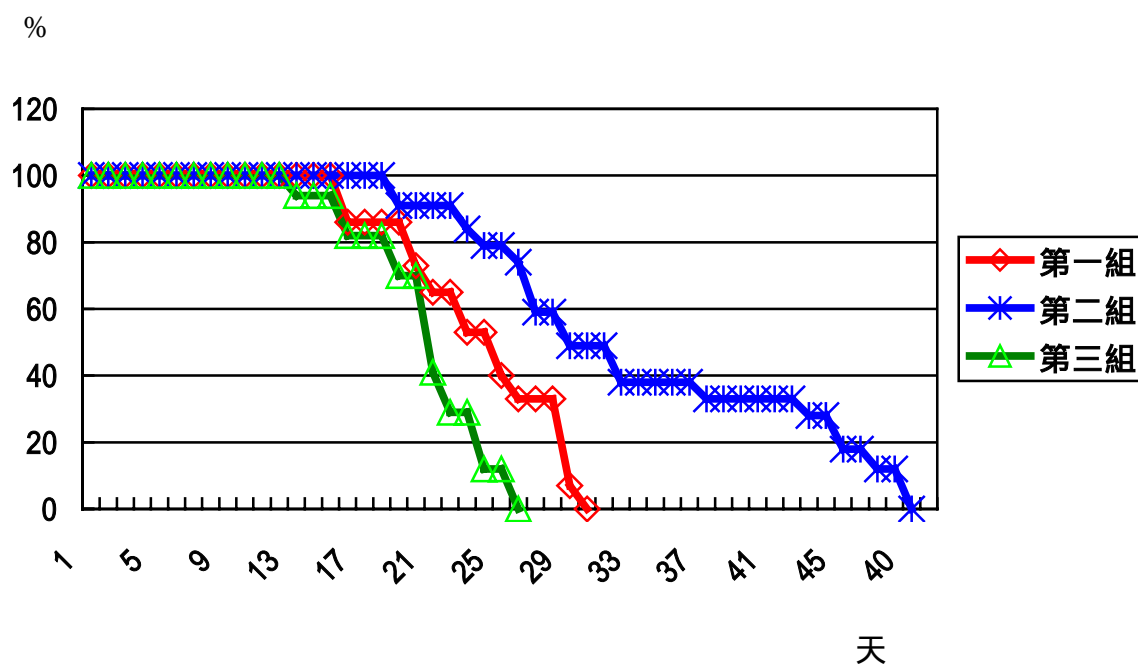
第一組：為對照組。不做部分肝切除、麻醉剖腹後自門靜脈注入 10000 個肝癌細胞後關閉傷口。飼養於動物中心。於兩週時犧牲 10 隻鼠，將肝臟取出，切成 1mm 厚度之薄片，計算其中肝癌顆粒之數目。另外 20 隻繼續飼養，觀察其死亡時間及存活曲線。死亡時並收集其血液作為研究之用。

第二組：肝部分切除組。在全身麻醉之下行 70% 之肝臟切除。在肝臟切除之後自門靜脈注入 10000 個肝癌細胞後關閉傷口。飼養於動物中心。於兩週時犧牲 10 隻鼠，將肝臟取出，切成 1mm 厚度之薄片，計算其中肝癌顆粒之數目。另外 20 隻繼續飼養，觀察其死亡時間及存活曲線。死亡時並收集其血液作為研究之用。

第三組：肝部分切除加 Thalidomide 組。自手術前一星期開始，每日餵食 Thalidomide 200mg/kg 劑量。於手術當日施行與第二組相同之手術。在全身麻醉之下行 70% 之肝臟切除。在肝臟切除之後自門靜脈注入 10000 個肝癌細胞後關閉傷口。飼養於動物中心。每日繼續餵食 Thalidomide 200mg/kg。於兩週後犧牲 10 隻鼠，將肝臟取出，切成 1mm 厚度之薄片，計算其中肝癌顆粒之數目。另外 20 隻鼠繼續飼養，觀察其死亡時間及存活曲線。死亡時並收集其血液作為研究之用。

### 三、結果

- 1、第一組：共 19 隻。注射 300000 HCC 細胞後死 1 隻，3 日後死 2 隻，共 15 隻列入追蹤。自 15 日開始陸續死亡，於 30 日內完全死光。（生存曲線見圖一）
- 2、第二組：共 20 隻。作部份肝切除後注射 300000 HCC 細胞，死 1 隻，共 19 隻列入追蹤。於 19 日起陸續死亡，於 48 日全部死亡。（生存曲線見圖一）
- 3、第三組：共 20 隻。作部份肝切除後注射 300000 HCC 細胞，死 1 隻。隔日死 1 隻，共 18 隻列入追蹤。每日給予 Thalidomide ip 注射。於 14 日開始陸續死亡，於 25 日完全死亡。（生存曲線見圖一）
- 4、死亡之鼠解剖時可發現腹腔內有許多之肝癌腫塊，肝臟內亦有少數肝癌顆粒。



### 四、討論：

1. 本實驗並未印證以往所說在肝部份切除後存留的肝癌細胞會較快增生。
  2. 在本人另外之實驗發現肝部份切除後血液中並不會有大量之 VEGF 出現，倒是腹腔引流液中有大量之 VEGF。因此在肝部份切除後注入之 HCC 細胞並未如預期的快速增生。
  3. 肝切除後給予 Thalidomide 並不能阻止 HCC 細胞的增生。有幾種可能：(1) 此 HCC 細胞之增生並不完全依靠 VEGF 之刺激；(2) 此 HCC 細胞之增生可能經由多種生長因子之刺激，而不單純由 VEGF 之刺激。因此單單阻斷 VEGF 並不能顯出抑制之效果。(3) 腹腔注射 Thalidomide 可能引發腹腔內的炎性反應，進而引發多種炎性物質（包括多種生長因子）之分泌，進而刺激 HCC 細胞之增生。
- 以上數點可能還需進一步之實驗以釐清。

#### ：參考文獻

1. Poon RT, Ng IO, Lau C, et al: Correlation of serum basic fibroblast growth factor levels with clinicopathologic features and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma.

- American Journal of Surgery 2001;182:298-304
2. Dhar DK, Naora H, Yamanoi A, et al: Requisite role of VEGF receptors in angiogenesis of hepatocellular carcinoma: a comparison with angiopoietin/Tie pathway. *Anticancer Research* 2002;22:379-86
  3. Sugimachi K, Tanaka S, Terashi T, et al: The mechanisms of angiogenesis in hepatocellular carcinoma: angiogenic switch during tumor progression. *Surgery* 2002;131(1 suppl) S135-41
  4. Kim YB, Park YN, Park C: Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumor cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. *Histopathology* 2001;38:160-6
  5. Yamaguchi R, Yano H, Nakashima Y, et al: Expression and localization of vascular endothelial growth factor receptors in human hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 2000;7:725-9
  6. Tanaka S, Mori M, Sakamoto Y, et al: Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Investigation* 1999;103:341-5
  7. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide. *American Journal of Clinical Oncology* 2000;23:319-21
  8. Hidalgo M, Pierson AS, Holden SN, et al: Therapeutic angiogenesis inhibitors in the treatment of cancer. *Advances in Internal Medicine* 2001;47:159-90