



天津市科协资助出版

肝癌 非手术治疗

N

ON-SURGICAL TREATMENT OF
LIVER CANCER

主编 陆伟 王平



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

天津市科协资助出版

NON-SURGICAL TREATMENT OF
LIVER CANCER

肝 癌

非手术治疗

主 编 陆 伟 王 平

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁建民 (天津市第三中心医院)
王 平 (天津医科大学肿瘤医院)
王 斌 (第三军医大学大坪医院)
王凤梅 (天津市第三中心医院)
刘会领 (天津市海河医院)
刘国旺 (天津市第二人民医院)
刘建勇 (天津市第二人民医院)
苏 瑞 (天津市第二人民医院)
李 萍 (天津市第二人民医院)
李 爽 (天津市第二人民医院)
李 嘉 (天津市第二人民医院)
杨 均 (第三军医大学大坪医院)
杨 晶 (天津市第三中心医院)
杨积明 (天津市第二人民医院)
时 钢 (天津市第二人民医院)
宋勇春 (天津医科大学肿瘤医院)
张 明 (天津市第三中心医院)
张宁宁 (天津市第二人民医院)
张德发 (天津市第二人民医院)
陆 伟 (天津市第二人民医院)
天津市肝病医学研究所
天津市第一中心医院

陈东风 (第三军医大学大坪医院)
欧阳华强 (天津医科大学肿瘤医院)
罗 雁 (天津市海河医院)
周 莉 (天津市第二人民医院)
周永和 (天津市第二人民医院)
周国强 (天津市第二人民医院)
宓余强 (天津市第二人民医院)
经 翔 (天津市第三中心医院)
侯 伟 (天津市第二人民医院)
天津市肝病医学研究所)
饶 瑶 (天津市第二人民医院)
徐 亮 (天津市第二人民医院)
高 斌 (天津市第二人民医院)
黄 勇 (南昌大学第二附属医院)
黄鼎智 (天津医科大学肿瘤医院)
梅 玫 (天津市海河医院)
梁树人 (天津市第二人民医院)
葛少华 (天津医科大学肿瘤医院)
程晓静 (天津市第二人民医院)
魏 巍 (天津市第二人民医院)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肝癌非手术治疗 / 陆伟, 王平主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20462-0

I. ①肝… II. ①陆…②王… III. ①肝癌—治疗
IV. ①R735.705

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 050676 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肝癌非手术治疗

主 编: 陆 伟 王 平

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18 插页: 4

字 数: 438 千字

版 次: 2015 年 12 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20462-0/R·20463

定 价: 55.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

《肝癌非手术治疗》一书是由陆伟、王平两位教授组织多家医院长期从事肝癌非手术治疗的临床一线和科研的中、青年专家倾力编写而成。该书内容新颖、全面，书中引用了最新的参考数据及文献，文字流畅，条理清楚，深入浅出、图文并茂。全书共 18 章，涵盖了肝癌从基础病理学、分期到临床多种非手术治疗的内容，包括当前临床应用于肝癌非手术治疗的方法。全书的内容，由浅入深、循序渐进，适合医学院校教学和中、青年肿瘤工作者自学；书中贯穿肿瘤多学科治疗的概念，将放疗、化疗、生物治疗及其他一些先进的治疗手段进行有机结合，尊重循证医学证据，坚持以延长患者生存期和改善生活质量为目的的个体化治疗原则。

本书可供肿瘤专业领域的医务工作者参考。

郭 伟

2015 年 12 月 10 日



前 言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是进展较快的实体恶性肿瘤之一。约有 80% 以上的肝癌患者确诊时已是晚期,失去手术机会或者切除率低且复发率高。在临床实践中,肝癌的治疗经历了手术、放疗、化疗、移植、介入、局部治疗及生物治疗等方法。我们的治疗研究意识也由以单纯消灭肿瘤为目的发展为在消灭肿瘤基础上调整肿瘤和机体,控制肿瘤发展,防止其复发与转移,在不能根治时使患者长期带瘤生存,提高患者生存质量。肝癌的发生、发展、演变与转归从分子到细胞再到组织的诸多层面上涉及错综复杂的机制,因此在其诊治过程中,必须由多学科医师共同组成团队,将各种有效诊断及治疗方法有机地整合为一体,充分发挥整合医学的优势,才能最大限度地提高疗效并改善肝癌患者的预后。

近年来,随着基础医学与临床技术的不断进步,新的治疗方法及药物不断问世,从而使得肝癌的治疗手段不断丰富,尤其肝癌的非手术治疗日益完善发展,在临床实践中越来越受到关注。很多临床学家认为,以局部灭活为主的微创靶向治疗将成为 21 世纪治疗肝癌的主导方向。新的局部微创治疗包括射频消融、微波消融、冷冻及激光等物理方法,无水乙醇瘤内注射等化学疗法,以及经血管介入治疗等方法,并已取得了大量循证医学证据。尤其是小肝癌的射频消融可达到或接近手术切除同样的疗效,目前已经被推荐为一线治疗。对于中、晚期无手术机会的肝癌患者采用上述治疗可以使其生存期明显延长,生活质量明显提高,其中部分病例经局部治疗后又获得了手术根除的机会。另外,肝癌化疗方案和化疗途径的改进、新放疗技术的应用等使传统放、化疗发生一场革命,从而提高了放、化疗对肿瘤局部的控制率和生存率。在基因调节水平上运用分子生物学和免疫学技术进行操作以杀伤或抑制肿瘤细胞的肝癌基因治疗方法也取得了重要进展。随着对肝癌发生、复发和转移的免疫机制研究以及免疫细胞体外扩增培养技术的提高,细胞免疫治疗也在肝癌综合治疗中占有重要地位。而包括索拉菲尼在内的多种分子靶向药物的问世及相应基础研究为肝癌治疗带来了光明前景,有可能为肝癌的治疗带来突破。

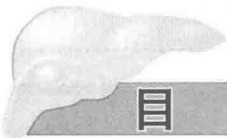
《肝癌非手术治疗》一书从基础到临床各个领域详细阐述了肝癌发生、进展的过程;从不同角度分别详细介绍了各种非手术治疗方法,包括不同时期肝癌患者选择何种治疗手段、适应证和禁忌证的掌握、微创靶向治疗术中术后的观察、术后并发症的处理、随访等。全书着重体现肝癌的规范化、个体化以及综合治疗的理念。

随着科学技术的发展,新的治疗方法不断出现,从事与肝癌治疗相关工作的医务人员应及时了解、掌握新的治疗方法及理念。本书由从事肝癌临床与科研不同领域的专家共同撰写,由于涉及范围较广,水平有限,书中会存在很多不足,敬请读者批评指正。

本书可供消化、肝病、肿瘤等专业领域的医务工作者作为参考。

陆 伟

2015年12月8日



目 录

第一章 肝脏解剖及肝癌病理·····	1
第一节 肝脏的表面解剖·····	1
第二节 肝脏的分叶与分段·····	2
第三节 肝脏的血管和胆管分布·····	2
第四节 肝脏的淋巴管和神经分布·····	4
第五节 肝癌病理·····	5
第二章 肝癌分期系统与预后评价·····	11
第一节 TNM 分期·····	11
第二节 Okuda 分期·····	12
第三节 CLIP 评分·····	13
第四节 Milan 标准·····	13
第五节 BCLC 期·····	14
第六节 其他分期·····	15
第三章 经导管肝动脉化疗栓塞治疗·····	17
第一节 肝动脉化疗栓塞术的适应证和禁忌证·····	17
第二节 肝动脉化疗栓塞术的治疗步骤·····	18
第三节 肝动脉化疗栓塞术常用化疗药物和栓塞剂·····	22
第四节 肝动脉联合门静脉化疗栓塞术·····	24
第五节 肝动脉化疗栓塞术的并发症及其防治·····	25
第六节 影响肝动脉化疗栓塞术疗效的因素·····	27
第七节 肝动脉化疗栓塞术的疗效评价·····	28
第八节 肝动脉化疗栓塞术中皮下药盒和弹性药物给药系统的应用·····	30
第四章 局部消融治疗·····	35
第一节 概述·····	35
第二节 经皮瘤体内药物注射治疗·····	40
第三节 射频消融·····	43
第四节 微波消融·····	52

第五节 高能聚焦超声对原发性肝癌的治疗作用·····	60
第五章 危险区域肝癌及大肝癌消融治疗·····	65
第一节 危险区域肝癌的消融治疗·····	65
第二节 大肝癌的消融治疗·····	73
第六章 化学药物治疗·····	77
第一节 肝癌化学药物治疗简介·····	77
第二节 适应证及禁忌证·····	78
第三节 常用化疗药物及其副作用·····	78
第四节 常用方案、疗效及毒副作用·····	86
第五节 化疗药物毒副作用的处理·····	97
第六节 小结与展望·····	99
第七章 肝癌的放射治疗·····	107
第一节 概述·····	107
第二节 肝癌细胞的放射敏感性和肝脏的放射耐受性·····	108
第三节 肝癌放射治疗的适应证·····	108
第四节 肝癌的放射治疗技术·····	110
第五节 肝癌的内放射治疗·····	115
第六节 肝癌的联合治疗·····	116
第七节 肝癌放射治疗的不良反应·····	118
第八章 肝癌的基因治疗及其研究·····	127
第一节 概述·····	127
第二节 基因导入方法及途径·····	127
第三节 肝癌基因治疗的策略·····	129
第四节 存在问题及发展方向·····	141
第九章 免疫治疗·····	145
第一节 概述·····	145
第二节 非特异性主动免疫治疗·····	145
第三节 特异性主动免疫治疗·····	147
第四节 过继免疫治疗·····	151
第十章 分子靶向治疗·····	157
第一节 针对表皮生长因子及其受体的靶向治疗·····	157
第二节 抗血管生成治疗·····	159
第三节 信号转导通路抑制剂治疗·····	162

第十一章	内分泌治疗	167
第一节	概述	167
第二节	肝癌的内分泌治疗进展	167
第十二章	干细胞治疗	179
第一节	概述	179
第二节	干细胞与肝癌治疗	180
第三节	干细胞治疗的安全性评估及政策解读	186
第十三章	肝癌与抗乙型肝炎病毒治疗	191
第十四章	肝癌并门静脉癌栓的治疗	197
第十五章	转移性与复发性肝癌的治疗	205
第一节	转移性肝癌的治疗	205
第二节	复发性肝癌的治疗	209
第十六章	肝癌并发症的治疗	213
第一节	肝癌上消化道出血	213
第二节	肝癌破裂出血	222
第三节	肝性脑病	226
第四节	肝肾综合征	230
第五节	肝肺综合征	233
第六节	肝静脉阻塞综合征	236
第七节	疼痛	241
第八节	其他并发症	244
第十七章	营养治疗	249
第一节	营养支持治疗	249
第二节	肝癌的氨基酸失衡疗法	256
第十八章	肝癌个体规范化综合治疗	261
第一节	肝癌的临床评估	261
第二节	肝癌的综合治疗	263

第一章

肝脏解剖及肝癌病理

第一节 肝脏的表面解剖

肝脏是人体最大的腺器官,呈红褐色,质地柔而脆,呈楔形,分为上、下两面,前、后、左、右4缘。

肝上面隆凸,与膈相对,叫做膈面。表面借镰状韧带分为左、右两叶。右叶大而厚,左叶小而薄。肝上面后部冠状韧带前、后层间有一无腹膜被覆的三角区,叫做肝裸区,借结缔组织与膈相连^[1](见文末彩图1-1)。

肝下面凹陷,与腹腔脏器接触,叫做脏面。有H形沟,左纵沟较窄,其前半部有肝圆韧带,是脐静脉闭锁后形成的条索状结构;后半部有静脉韧带,由静脉导管萎缩形成。右纵沟较宽,其前半部为胆囊窝,容纳胆囊;后半部为腔静脉窝,下腔静脉从此穿过,肝左、中、右静脉在此注入下腔静脉,故称为第二肝门。横沟有肝管、淋巴管、神经、门静脉及肝动脉的分支出入,叫做肝门或第一肝门。这些进出肝门的结构,周围为结缔组织所包绕,叫做肝蒂。肝下面左纵沟的左侧为左叶,右纵沟的右侧为右叶,两纵沟之间的部分又被横沟分为前方的方叶和后方的尾叶。肝下缘锐利,有两个切迹,右侧者为胆囊切迹,左侧者为肝圆韧带切迹(见文末彩图1-2)。

肝的大部分位于右季肋区,小部分位于腹上区和左季肋区。除腹上区外均被肋骨、肋软骨所遮盖。肝的上界与膈穹基本一致,在右锁骨中线平第5肋,在前正中线越过胸骨体与剑突交界处,在左锁骨中线相当于第5肋间隙水平。肝下界右侧与右肋弓一致,在右侧第8、9肋软骨结合处低于肋弓,继而斜向左上经左侧第7、8肋软骨结合处,至左侧锁骨中线第5肋间隙与上缘相交会。

肝的位置随呼吸和体位的不同而变化,立位和吸气时下降,卧位和呼气时回升。在前正中线肝下界突出于剑突下2~3cm,而与腹前壁相接触,故在此可触及肝脏下缘。在深吸气时,肝脏下缘下降,于右肋弓下缘亦可触及。小儿肝脏相对较大,下界低于肋弓,但正常不超过肋弓下2cm。

肝的比邻:肝右叶上面与右膈肋窦隔膈肌相对。右叶下面中部接近肝门处与十二指肠上曲相邻,前部与结肠右曲相邻,后部邻右肾及肾上腺,方叶下部接幽门;左叶下面与胃前壁相邻,后上部与食管腹部相邻(见文末彩图1-3)。

第二节 肝脏的分叶与分段

一、五叶四段划分法(国内常用的肝脏分区法)

肝脏以肝内血管和肝内裂隙为基础,可分为五叶四段:即左内叶、左外叶、右前叶、右后叶及尾状叶,左外叶又分为左外叶上、下段,右后叶又分为右后叶上、下段。

二、以 Healey 解剖为基础的肝脏划分法^[2]

这种分类主要在美国通用,是以 Healey 的解剖为基础,以胆管和肝动脉为肝内区段分界标志。将肝脏划分为:2个半肝(hemiliver)、4个区(section)和8个段(segment)。左半肝(left hemiliver, segment 2, 3, 4)又分为左外叶(left lateral section, segment 2, 3)和左内叶(left medial section, segment 4);右半肝(right hemiliver, segment 5, 6, 7, 8)又分为右前叶(right anterior section, segment 5, 8)和右后叶(right posterior section, segment 6, 7);最后一段即为尾状叶(caudate lobe, segment 1)。

三、Couinaud 肝脏分段法^[3]

Couinaud 肝脏分段法是以肝静脉为分段界限,用门静脉为分界标志,将肝脏分为2个半肝、4个扇区和8个段。左、中、右3支主肝静脉走行区所形成的纵形切面将肝分隔成4个扇区。每个扇区又被门静脉左、右支的水平切面分成上、下两段。4个扇区不包括尾状叶,尾状叶(segment I)为肝背扇区,位于肝脏后面的中间部分,处于肝脏主体和下腔静脉前缘之间的肝脏部分,是一个自主段,划为I段。肝中静脉切面(肝中裂)将肝脏分为左半肝(left hemiliver, segment II, III, IV)和右半肝(right hemiliver, segment V, VI, VII, VIII),该切面的肝表面位置为胆囊窝中部至腔静脉左缘连线。肝左静脉切面(左叶间裂)将左半肝分为左外扇区(left lateral sector, segment II, III)和左内扇区(left medial sector, segment IV)。以门静脉左支水平面为界,左外扇区的上部为II段,下部为III段。左内扇区为IV段,临床上还进一步将其分为IVa亚段和下部的IVb亚段。肝右静脉切面(右叶间裂)将右半肝分为右前扇区(right anterior sector, segment V, VIII)和右后扇区(right posterior sector, segment VI, VII),以门静脉右支水平面为界,右前扇区上部为VIII段,下部为V段。右后扇区上部为VII段,下部为VI段。1989年, Couinaud 根据研究,又将肝背扇区分为I段和IX段。I段位于肝背扇区的左侧,前界由肝门板分隔,上界是肝左静脉,右界是下腔静脉左缘,左界是腔静脉沟。IX段位于I段的右侧和下腔静脉的右前方,其左界是I段,前界是右肝门管根部和VIII段,右界为VII段,后界是下腔静脉,上界是肝中静脉和肝右静脉的末端部分。同时, Couinaud 还将肝背扇区IX段细分为b、c和d三个部分。在最左侧的部分是IXb,位于肝右静脉和肝中静脉之间。IX段的中间部分即为IXc段,位于肝右静脉的下方。IXd段为最靠右侧的部分,位于肝右静脉的后方(见文末彩图1-4)。

第三节 肝脏的血管和胆管分布

肝内管道包括 Glisson 系统和肝静脉系统。

一、Glisson 系统

Glisson 系统由伴行的门静脉、肝固有动脉、胆管的各级分支被结缔组织包绕而构成,是肝脏依据结构分叶、分段的基础。其中门静脉由腹腔消化器官(消化管和胰)、脾等的毛细血管逐级汇集形成,是肝脏血供的主要来源(约占 70%)。肝固有动脉则供给氧含量较高的血液。肝管及各级胆管是排出胆汁的导管系统^[4]。

(一) 门静脉的分支

门静脉分为左、右两支。左支较细长,分布于左半肝,主干沿横沟左行叫横部,至左纵沟弯向前上方,移行于脐部。横部的分支有尾状叶,1~3 支,分布于尾状叶左侧半。脐部的分支有外侧支和内侧支,外侧支多为两支,分别至左外侧叶上段和下段;内侧支也多为两支,分别至左内侧叶的上部和下部。门静脉右支短而粗,分布于右半肝,沿途发出的分支有:尾状叶支,1~2 支,分布于尾状叶右半;前支,自右支前上缘发出,分为两支,分布于右前叶上部和下部;后支为右叶的缘支,分为上、下两支,分别至右后叶上段和下段。

(二) 肝固有动脉的分支

肝固有动脉在肝门处分为肝左动脉和肝右动脉入肝。肝左动脉行向肝门左侧,一般先发出尾叶动脉,再分出内侧叶动脉和外侧叶动脉。外侧叶动脉又分为上段支和下段支。

肝右动脉行向肝门右侧,先发出尾叶动脉,继而发出前叶和后叶动脉,后叶动脉又分为上、下段支。

有时可见肝中动脉取代左内侧叶动脉分布于左内侧叶。存在由胃左动脉起始的肝左副动脉变异时,往往取代左外侧叶动脉或取代左外侧叶动脉的一个段支。

(三) 胆管

肝细胞分泌的胆汁经胆小管流入叶间胆管,经多次汇集,每半肝形成一条肝管,即左、右肝管,出肝后再汇成一个肝总管。

二、肝静脉系统

肝静脉系统包括肝左、中、右静脉和它们的属支。此外,还有一些肝短静脉。

(一) 肝左静脉

肝左静脉位于左叶间裂内,收集左外侧叶静脉血,开口于下腔静脉的左侧壁或左前壁,有时与肝中静脉汇合后注入下腔静脉。

(二) 肝中静脉

肝中静脉主干位于正中裂的后半部,收集左内侧叶和右前叶的静脉血,汇入下腔静脉的左前壁。

(三) 肝右静脉

肝右静脉主干走行于右叶间裂内,收集右后叶上、下段的血液,开口于下腔静脉右侧壁。

(四) 肝短静脉

肝短静脉为收集右后叶脏面和尾状叶的一些小静脉的总称,约 3~10 支,口径细(0.5~0.8cm),在肝后面直接汇入下腔静脉,因此将它们的汇入处称第三肝门。肝静脉系统的特点是壁薄,没有静脉瓣,被固定于肝实质内,管径不易收缩。

第四节 肝脏的淋巴管和神经分布

一、肝脏的淋巴管分布

肝的淋巴管分为浅、深两组。浅淋巴管位于肝被膜内,位于膈面中间后部的淋巴管经膈肌的腔静脉孔入胸腔,汇入膈上淋巴及纵隔后淋巴结,左侧部者注入胃左淋巴结,右侧部者注入主动脉前淋巴结。脏面的淋巴管汇入肝淋巴结。深淋巴管分为升、降两组。升组伴随肝静脉走行,经第二肝门、膈肌下腔静脉裂注入膈上淋巴结。降组伴门静脉的分支走行,大部分经肝门汇入肝淋巴结,小部分汇入胃左淋巴结或直接进入胸导管。肝淋巴结位于肝门,沿肝固有动脉和胆总管排列,其输出管注入腹腔淋巴结。由于肝的淋巴多经膈上淋巴结回流,故肝癌常转移至胸腔。

二、肝的神经分布

肝的神经来自腹腔丛和迷走神经前干的肝支,在肝固有动脉和门静脉周围形成肝丛,随血管分支而分布。肝脏接受交感与副交感神经的双重支配,肝脏神经支配的广泛性和重要性已毋庸置疑。

(一) 肝周神经的分布

肝脏与神经的联系是通过两侧胸 7~9 交感神经发出分支及延髓发出左右两侧迷走神经(副交感神经)并形成分支而实现的,此外还有右侧膈神经的分支。在人的肝十二指肠韧带内可见蔓状的神经丛,并可分为肝前丛与肝后丛。前丛由左右腹腔神经节和左迷走神经分支组成,包括胆囊管、胆囊和胆胰胆总管分支,其在肝动脉周围形成鞘,并沿肝动脉进入肝脏;后丛由右腹腔神经节和右迷走神经分支组成,主要沿肝外胆管和门静脉分布,有分支与前丛神经分支相沟通。右膈神经的感觉纤维分布于冠状韧带、镰状韧带及附近的肝包膜内尚有部分纤维与肝前后丛结合,随肝丛的纤维分布到肝内外的胆道系统;同时也发现有部分神经纤维是经肝静脉途径进入肝实质的。在某些动物,右膈神经也可能是肝脏副交感神经的来源。大鼠肝的迷走神经支配则主要是通过迷走神经在贲门上几毫米处发出的,肝支直接支配,而不是通过腹腔神经丛。

(二) 肝内神经的分布

夏锋^[5]等用 Sevier Munger 改良法染色切片显示人与大鼠肝脏内具有丰富的神经纤维分布,神经纤维粗细不一,直径 1~5 μm 。其中汇管区的神经纤维分布相对密集,纤维略增粗,神经纤维与肝动脉、门静脉分支血管紧密伴行。肝小叶内神经纤维相对于汇管区减少,但仍可见神经纤维与肝细胞相联系、末梢与细胞靠近。人的肝脏标本中汇管区内的神经纤维分布与大鼠类似,肝小叶内的神经分布较大鼠稍多。Stoyanova^[6]同样证实在肝汇管区和肝小叶内有大量的自主神经纤维存在。肝内的神经走行伴行与肝动脉和门静脉的分支在血管外膜形成神经丛,并终止于平滑肌细胞来支配肝脏血管。肝窦内神经分布的透射电镜观察表明,在 Disse 间隙和肝实质细胞间有神经纤维存在,一些还被 Schwann 细胞包裹;并发现神经纤维和肝窦细胞或肝实质细胞有密切的接触,接触的部位常可见有囊泡,囊泡内有致密的小囊可见。Akiyoshi^[7]认为虽然还未发现有膜特化结构在肝星状细胞和肝实质细

胞中,肝星状细胞(又称贮脂细胞或 Ito 细胞)的切迹或肝实质细胞的这些部位可能是突触的凹陷。Nobin 等也报道了神经纤维和库普弗细胞的密切接触。交感神经是肝内的主要神经,其主要分布于汇管区血管周围,尚有神经末梢分支分布于肝小叶内。Gardemann 证明门静脉周围有大量的肾上腺素能神经纤维,在肝门门静脉旁的大的神经束中大部分为肾上腺素能神经,而在门静脉分支及胆管旁却偶能见到;在肝动脉分支周围也常见到肾上腺素能神经纤维,此外还发现在人和大鼠的肝动脉周围还有多巴胺能神经分布。应用神经元特异性烯醇化酶(neuron specific endolase, NSE)与儿茶酚胺合成相关酶的抗体发现 60% 的无髓鞘轴索供应肝实质,那些供应脉管系统的神经纤维表现为交感神经。神经分布及其功能的研究尚需要更深入的探讨。

第五节 肝 癌 病 理

原发性肝癌是一种恶性程度较高且发病率及死亡率同样较高的顽症。肝癌结节外观多数呈球状,边界不甚规则,肿瘤周围可出现“卫星结节”^[8]。肝脏周边部靠近包膜的癌结节一般凸出表面但无中心凹陷。癌结节切面多呈灰白色,部分可因脂肪变性或坏死而呈黄色,亦可因含较多胆汁而显绿色,或因出血而呈红褐色。出血坏死多见于大结节的中央部。癌结节质地与组织学类型有关,实体型癌切面呈均质、光滑且柔软;梁状型癌切面则干燥呈颗粒状;多数肝癌伴大结节性或混合性肝硬化,部分门静脉、肝静脉腔内可见癌栓形成。

一、肝癌的病理分型

(一) Eggle 分型

1901 年的 Eggle 分型^[9]将肝癌大体分为巨块型、结节型和弥漫型 3 种类型。

1. 巨块型 癌组织呈大块状,可以是单发,也可以由许多密集的小结节融合而成。一般以肝右叶多见,约占 73%,类似膨胀性生长,周围可有假包膜形成,合并肝硬化较轻,手术切除率较高,预后也较好。但有报道伴有“卫星结节”的巨块型肝癌预后差。

2. 结节型 肝癌由许多大小不等的结节组成,也可由数个结节融合成大结节,常伴有明显肝硬化,手术切除率低,预后较差。

3. 弥漫型 最少见,主要由许多癌结节弥散分布于全肝,伴肝硬化,预后极差。

这一传统分型已沿用至今,主要适用于已有临床表现的肝脏较大和较晚期的肝癌。

(二) 奥田邦雄结合肝癌的生长方式对肝癌的分型^[10]

1. 膨胀型 肿瘤边界清晰并有包膜形成,有单结节或多结节,常伴有肝硬化。

2. 浸润型 肿瘤边界不清,多数不伴肝硬化。

3. 混合型 在膨胀型癌灶外伴有浸润型肝癌存在,同样分为单结节型和多结节型。

4. 弥漫型 肝脏弥散性的小结节癌灶,结节直径多在 1cm 以下,分布于整个肝脏。

5. 特殊型 如带蒂外生型、肝内门静脉癌栓而无实质癌块等。不同地区肝癌的病理表现不同,如日本以膨胀型为多,北美以浸润型为多,南非的肝癌常不伴有肝硬化。

(三) 我国目前应用的肝癌大体分类标准

全国肝癌病理协作组在 Eggle 分类基础上又提出以下分型即弥漫型、块状型(包括单块状、融合块状、多块状)、结节型(包括单结节、融合结节和多结节)及小癌型^[11]。

1. 弥漫型 癌结节小,呈弥散性分布。此型易与肝硬化混淆。

2. 块状型 肿瘤直径 $<5\text{cm}$,其中 $>10\text{cm}$ 者为巨块型。可再分为3个亚型。

(1) 单块型:单个癌块,边界较清楚或不规则,常有包膜。

(2) 融合型:相邻肿瘤融合成块,周围肝组织中有散在分布的卫星癌结节。

(3) 多块型:由多个单块或融合块肿瘤形成。

3. 结节型 癌结节直径 $<5\text{cm}$,可再分为3个亚型。

(1) 单结节型:单个癌结节,边界清楚有包膜,周边常见小的卫星结节。

(2) 融合结节型:边界不规则,周围散在卫星结节。

(3) 多结节型:分散于肝脏各处,边界清楚或不规则。

4. 小癌型 单个癌结节直径 $\leq 3\text{cm}$,或相邻两个癌结节直径之和 $\leq 3\text{cm}$ 。边界清楚,常有明显包膜。

(四) 多中心发生肝癌的病理

在肝癌中,多结节者占12%~19%。多结节肝癌的起源既有单一原发肿瘤的肝内转移(intrahepatic metastasis, IM),又有各个结节单独存在的多中心性发生(multicentric occurrence, MO)。分清肝癌的多中心发生与门静脉性肝内转移非常重要,因为MO切除效果类似首次肝切除或射频消融治疗,明显优于门静脉性肝内转移者,因此针对MO应首选外科治疗或选用相应的射频消融、微波凝固及无水乙醇注射等治疗方法。在多结节肝癌中MO发生率为22%~48%,如能早期明确多结节肝癌性质将大大提高肝癌总体的治疗水平^[12]。

多中心发生肝癌的组织病理学表现是现今被认为最好的鉴别MO与IM的方法。通过对活检标本和切除的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)标本的广泛的形态学研究,对早期肝癌及小肝癌有了一些重要的发现。

1. 绝大多数的微小肝癌,直径在1cm左右,且为高分化癌。

2. 随着肿瘤体积增大其内出现稍低分化的癌组织。

3. 癌灶中稍低分化的癌组织几乎总是被高分化的癌组织所包绕,随着肿瘤长大,后者比例逐渐减小,最终被中分化或低分化的癌组织所代替,此种丧失分化的现象与肝癌的增殖密切相关。

4. 腺瘤样增生(增生不良结节)作为HCC的癌前期病变,通常与肝癌并存,偶尔结节内有高分化的癌组织。

5. 某些腺瘤样增生在动态观察中演变成肝癌。

6. 小肝癌罕见有边界不清、侵犯门静脉及肝内播散者^[13]。

根据以上病理学证据,1997年日本肝癌研究组如下定义HCC的多中心发生^[14]:①腺瘤样增生含有癌灶;②高分化HCC;③在高分化HCC中含有中分化或低分化的癌组织,考虑是原位癌或增生。此外,Tsuda也报告了HCC多中心发生的标准:①多发的高分化HCC;②早期肝癌与进行期HCC并存;③各个结节之间涉及分化与非典型增生方面,有明显不同的组织学分级。其他学者也报告了类似的标准。以上这些标准是以推测高分化肝癌无转移或甚少转移为基础,它不适于某些多中心发生并迅速丧失分化能力,表现为中分化或低分化HCC形态学特征的癌灶。

多中心发生肝癌的科研病理:通过生物学检查对病理组织进行鉴别,使用Southern印迹杂交技术对HBV携带者HCC进行克隆分析可确定显微镜下不能检出的多中心发生肝癌,并

可进一步确定其同时性与异时性。Ohata 等^[15]使用 Southern 印迹杂交技术对 25 例多发结节的乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性和 3 例 HBsAg 阴性的 HCC 病例进行了是否有 HBV-DNA 模型进入肝癌细胞染色体 DNA 的分析, 结果发现 28 例 HCC 中有 17 例 (占 60.7%) 具有同一的整合模型, 认定为肝内转移, 余下的 11 例 (占 39.3%) 具有不同的整合模型, 认定为多中心发生。Pal 等^[16]研究肿瘤抑制因子 p53 的突变以区分多中心发生与肝内转移。其通过对 26 例 HCC 患者的 26 个癌性结节进行聚合酶链反应 - 单链构象多态性 (single strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction, PCR-SSCP) 分析, 发现 17 个结节 (占 65%) 有 p53 的突变。此 17 个结节中有 11 个表现为不同的突变模式, 6 个表现为同一突变模式。据此估计前者为多中心发生, 后者为肝内转移。Kubo 等^[17]报道, 非癌肝组织线粒体突变 3 个以上属多中心发生者占 30.3%, 而 2 个以下突变者多中心发生率为 0%。线粒体 D 袢突变可作为癌的多中心发生的克隆标志物。

二、组织学分型

根据肝癌的组织学来源, 将其分为 3 型^[18]。

(一) 肝细胞癌

肝细胞癌最多见, 多数伴有肝硬化。一般认为系由实质细胞产生, 占肝癌病例之 90%~95% (我国占 91.5%), 主要见于男性。癌细胞呈多角形, 核大而且核仁明显, 胞质呈颗粒状, 为嗜酸性, 排列成索状或巢状, 尤以后者为多见, 有时在分化较好的癌细胞中可见到胆汁小滴。癌巢间有丰富的血窦, 癌细胞有向血窦内生长的趋势。肝细胞癌分为索状 / 梁状型、索状腺样型、实体型和硬化型 4 种类型。同一病例中有时可见结节性增生、腺瘤和肝癌等不同病变同时存在, 且常伴有肝硬化。

(二) 胆管细胞癌

胆管细胞癌女性多见, 约占女性肝癌的 30.8%。根据其来源可分为两种, 一种来自小胆管, 癌细胞较小, 胞质较清晰, 形成大小不一的腺腔, 间质多而血窦少, 这一类在临床相对多见。另一种来自大胆管上皮, 癌细胞较大, 常为柱状, 往往形成较大的腺腔, 这一类较少见。胆管细胞癌不分泌胆汁而是分泌黏液。胆管细胞癌根据形态一般分为管状腺癌、鳞腺癌和乳头状腺癌 3 种亚型。与肝细胞癌相比, 胆管细胞癌往往无肝病背景, 极少伴有肝硬化, 肿块质硬而无包膜, 结缔组织较多, 以淋巴道转移为主, 临床表现为早期出现黄疸、发热, 门脉高压症状少见, 仅约 20% 患者甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 轻度增高。

(三) 混合型

混合型较少见, 其特点是部分组织形态似肝癌细胞, 部分似胆管癌细胞, 两种细胞成分有的彼此分隔, 有的混杂, 界线不清。混合型肝癌可分为分离型、过渡型、混杂型 3 种亚型。

(四) 超微结构^[19]

肝癌细胞超微结构特点有:

1. 细胞大, 形态不规则。血管壁有基底膜, Disse 间隙充以胶质纤维, 血窦内皮细胞可能缺如, 癌细胞直接与血液接触。毛细胆管少, 结构不清, 管侧细胞间隙不规则增宽, 相对的细胞膜有大小不一的微绒毛。上述增宽的间隙可与 Disse 间隙或血窦相连。

2. 细胞器数量和类型与肝癌分化有关, 高分化的癌细胞保留线粒体, 有较多扩张的粗面内质网, 核糖体较多, 有时光面内质网呈螺旋状, 称“指印”或“髓鞘”。分化低的癌细胞细

胞器减少,线粒体大而异形,稀少,有时有包涵体,整个细胞显得单调。

3. 细胞核大,不规则,可内陷,黏膜粗糙,核周间隙扩张,甚至形成囊泡。核仁多、大且不规则。

相对特征的亚微变化有:

1. 假包涵体 胞核不规则内陷,形成囊袋或分叶状,其中包含细胞器的胞质。

2. 髓样小体 由次级溶酶体中残留的线粒体或内质网形成的同心圆结构。

此外,在肝癌细胞中能发现一些特殊物质:糖原颗粒、脂滴、AFP在粗面内质网集中处、HBsAg位于光面内质网、HBcAg位于细胞核及HCV样颗粒位于细胞核内。

(张德发 李 萍)

参 考 文 献

1. Botero AC, Strasberg SM. Division of the left hemiliver in man--segments, sectors, or sections. *Liver Transpl Surg*, 1998, 4(3): 226-231.
2. HealEy JE Jr, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; Analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch Surg*, 1953, 66: 599-616.
3. Lafortune M, Madore F, Patriquin H, et al. Segmental anatomy of the liver: a sonographic approach to the Couniaud nomenclature. *Radiology*, 1991, 181(2): 443-448.
4. Takasaki K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1998, 5(3): 286-291.
5. 夏锋,董家鸿,何振平,等. 去交感神经状态对肝脏血流量的影响. *第三军医大学学报*, 2005, 27(1): 123-125.
6. Stoyanova. Metabolites of acetaminophen trigger Ca^{2+} release from liver microsomes. *Toxicology letters*, 1999, 106(1): 23-29.
7. Nagasue Y, Akiyoshi T, Ueno M, et al. Laparoscopic versus open multivisceral resection for primary colorectal cancer: comparison of perioperative outcomes. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(7): 1299-1305.
8. 董辉,从文明. 肝脏常见肿瘤的免疫病理学诊断新进展. *诊断学理论与实践*, 2009, 8(5): 561-563.
9. Akiba J, Nakashima O, Hattori S, et al. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(4): 496-505.
10. 从文铭,朱世能. 肝胆肿瘤诊断外科病理学. 上海:上海科技教育出版社, 2002: 132-298.
11. 张百红,贺佳,朱德增,等. 一个新的肝癌分期系统的构建. *第三军医大学学报*, 2006, 28(3): 253-256.
12. Chen XP, Qiu FZ, Wu ZD, et al. Chinese experience with hepatectomy for huge hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2004, 91(3): 322-326.
13. Nakashima O, Kojiro M. Recurrence of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? A view point in term of pathology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(5): 404-409.
14. Ueno S, Aoki D, Maeda T, et al. Preoperative assessment of multicentric occurrence in synchronous small and multiple hepatocellular carcinoma based on image patterns and histological grading of non-cancerous region. *Hepatol Res*, 2004, 29(1): 24-30.
15. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(6): 670-675.