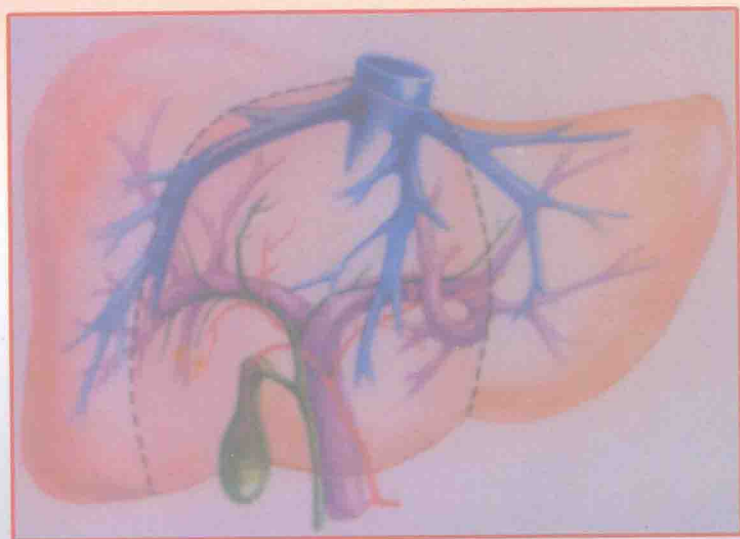


原发性肝癌基础与临床

主编 王庆才



YUANFAXING
GAN AI JICHU
YU LINCHUANG

 黄河出版社

原发性肝癌基础与临床

黄河出版社

2003 年·济南

责任编辑 李景荣
封面设计 张宪峰

图书在版编目(CIP)数据

原发性肝癌基础与临床/王庆才等主编. —济南:黄河出版社,2003.9

ISBN 7-80152-502-7

I.原... II.王... III.原发性疾病:肝脏肿瘤-诊疗IV.R735.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 079454 号

书名 原发性肝癌基础与临床
著者 王庆才
出版 黄河出版社
发行 黄河出版社发行部
(济南市英雄山路 19 号 250002)
印刷 山东山大科苑印刷厂
规格 787×1092 毫米 16 开本
20 印张 512 千字
版次 2003 年 9 月第 1 版
印次 2003 年 9 月第 1 次印刷
印数 1—1000 册
书号 ISBN7-80152-502-7/R·025
定价 38.00 元

《原发性肝癌基础与临床》编委会

主 编	王庆才	李晓光	田守智	陈殿双	郭冬梅	
副主编	肖德明	张荣银	陈秋华	王 军	赵风岭	王要军
编 委	王庆才	王 军	王要军	田守智	李晓光	刘同亭
	肖德明	张 军	张荣银	陈秋华	陈殿双	赵风岭
	胡作林	郭冬梅	徐晓丽	崔玉宏	谢华丽	

编者及所在单位

王庆才	山东省泰安市中心医院
王 军	山东省烟台市传染病医院
王要军	中国人民解放军济南军区总医院
田守智	青岛大学医学院第二附属医院
李晓光	山东中医药大学附属医院
刘同亭	中国人民解放军济南军区总医院
肖德明	山东省泰安市中心医院
张 军	山东省泰安市中心医院
张荣银	山东省泰安市中心医院
陈秋华	中国人民解放军济南军区总医院
陈殿双	山东省聊城市第二人民医院
赵风岭	山东省肿瘤医院
胡作林	山东省泰安市防疫站
郭冬梅	山东省菏泽市立医院
徐晓丽	山东省泰安市中心医院
崔玉宏	山东省东明县中医院
谢华丽	山东省泰安市中心医院

前言

近一个世纪以来,医学科学取得巨大的进展,人类藉化学、免疫、抗生素疗法三大防治手段,基本上控制了以往主要威胁人类健康的传染病,而诸如肿瘤、心脑血管等非传染性疾病逐渐成为人类健康的主要敌人,其中尤以肿瘤的危害为甚。多年来,人们虽然进行了很大的努力,也取得不少的进展,甚至是突破性的进展,但迄今肿瘤的危害仍未能被遏制。最近,人类基因组的公布预示着医学将进入一个新的阶段,在疾病的防治方面正酝酿着新的突破。但科学的进步经常是步履维艰的,对于基础研究、预防学、治疗学的进展,无一不是不积跬步无以至千里,从一个新思路发展到一个经临床验证确定为成功的治疗方案或方法,需要积年累月的努力。

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,死亡率高。我国每年死于肝癌的患者约 11 万人,占全世界肝癌死亡人数的 45%。由于依靠血清甲胎蛋白检测结合超声显像对高危人群的监测,使肝癌在亚临床阶段即可作出诊断,早期治疗的远期效果尤为显著。回顾我国肝癌诊断与治疗学几十年来的发展历程,在原发性肝癌的临床诊治方面积累了较丰富的经验;同时,尽管我国临床肝移植起步较晚,但近年来已形成良好的研究势头,技术水平和疗效均有显著提高。在肝癌研究方面,对肝癌的病因学、相关基因、转移复发机制、信号传导、生物治疗等方面已具有较高研究水平,其中不乏一些在国际同类研究中处于前列的工作。基于此,国内十余位年轻学者、专家,以最新理论成果与临床实践经验为基础,结合国内外原发性肝癌科研新进展,认真组稿,倾心撰写,对原发性肝癌的基础与临床进行了全面、系统的阐述。

全书 50 万字,并配有图表,共有二十一章。第一章概述了原发性肝癌的研究历史与现状;第二章阐述了肝脏的解剖学基础;第三章叙述了肝癌的流行病学;第四章为肝癌的病因学及发病机制,包括病毒与肝癌病因学的关系、乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生的关系;第五章为肝癌的病理生理;第六章为肝癌的分子生物学,包括肝癌生物学行为及基因改变的异质性、肝癌与异常表达基因及细胞凋亡、细胞周期调控、线粒体 DNA、星状细胞活化、自由基、整合素、基质金属蛋白酶、端粒酶、DNA 甲基化等与肝癌的关系;第七章为临床表现;第八章为实验室检验诊

断;第九章为影像学诊断;第十章为病理学诊断;第十一章为鉴别诊断;第十二章为肝癌治疗概述;第十三章为肝癌的外科治疗,包括肝癌外科治疗的进展、术前准备、手术麻醉、手术方法、姑息治疗、二期切除治疗、术后处理及常见并发症等;第十四章为原发性肝癌药物治疗,包括肝癌的药物治疗分类、肝癌化疗的常用药物、肝癌的化疗方法、药物诱导细胞凋亡治疗肝癌等;第十五章为肝癌的放射治疗;第十六章为肝癌的介入治疗;第十七章为肝癌的基因治疗;第十八章为人工肝;第十九章为肝移植,包括受体的术前评估、肝移植的术前准备、手术方法、成人间活体肝移植、术后并发症及术后处理、肝移植基因治疗、肝细胞移植等内容;第二十章为原发性肝癌的中医药治疗;第二十一章为肝癌护理。

本书内容翔实、条理清晰、文字严谨,注重理论与实践的互相结合,充分吸收新理论、新知识、新进展,具有很强的指导性,可作为各级医务人员、大专院校教师、科研人员的专业书籍和参考读物。

编写过程中,由于作者水平有限,加上时间仓促,不当之处在所难免。希望各位同道海涵并批评指正。

编 者

二〇〇三年八月十日

目 录

第一章 概述	(1)
第二章 肝脏的解剖学基础	(10)
第三章 肝癌的流行病学	(15)
第四章 肝癌的病因学及发病机制	(18)
第一节 病因及发病机制	(18)
第二节 病毒与肝癌病因学的关系	(21)
第三节 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生的关系	(25)
第五章 肝癌的病理生理	(31)
第一节 肝癌的病理	(31)
第二节 肝干细胞的研究	(32)
第六章 肝癌的分子生物学	(35)
第一节 概述	(35)
第二节 肝癌生物学行为及基因改变的异质性	(37)
第三节 肝癌与异常表达基因	(40)
第四节 细胞凋亡与肝癌	(46)
第五节 细胞周期调控异常与肝癌	(48)
第六节 线粒体 DNA 与肝癌	(51)
第七节 星状细胞活化与肝癌	(53)
第八节 自由基与肝癌	(55)
第九节 整合素与肝癌	(56)
第十节 基质金属蛋白酶与肝癌	(57)
第十一节 端粒酶与肝癌	(60)
第十二节 DNA 甲基化与肝癌	(66)
第七章 原发性肝癌的临床表现	(70)
第八章 实验室检验诊断	(72)
第一节 甲胎蛋白在肝癌诊断中的意义	(72)
第二节 肝癌的其他血清学标志物	(76)
第三节 肝功能试验	(82)
第四节 肝癌患者血液流变性异常	(90)
第九章 影像学诊断	(93)
第一节 超声显像诊断	(93)

第二节	CT 诊断	(101)
第三节	磁共振诊断	(113)
第四节	微小肝癌的影像学诊断	(119)
第十章	原发性肝癌的病理学诊断	(123)
第十一章	原发性肝癌的诊断与鉴别诊断	(125)
第一节	诊断标准	(125)
第二节	鉴别诊断	(127)
第十二章	肝癌治疗概述	(130)
第一节	肝癌防治的历史回顾	(130)
第二节	肝癌的综合治疗方法	(134)
第十三章	肝癌的外科治疗	(137)
第一节	肝癌外科治疗的进展	(137)
第二节	术前准备	(140)
第三节	手术麻醉	(142)
第四节	手术方法	(143)
第五节	姑息治疗	(155)
第六节	二期切除治疗	(156)
第七节	术后处理及常见并发症	(157)
第八节	肝癌术后复发的诊断与对策	(160)
第十四章	原发性肝癌药物治疗	(163)
第一节	肝癌的药物治疗分类	(163)
第二节	肝癌化疗的常用药物	(164)
第三节	肝癌的化疗方法	(169)
第四节	药物诱导细胞凋亡治疗肝癌	(176)
第五节	化疗辅助用药	(179)
第六节	肝脏疾病辅助治疗药物	(189)
第十五章	肝癌的放射治疗	(206)
第十六章	肝癌的介入治疗	(215)
第一节	肝动脉化疗栓塞术	(215)
第二节	肝癌的瘤体内注射治疗	(226)
第三节	肝癌的经皮瘤体高温固化治疗	(229)
第四节	肝癌的超声介入治疗中应注意的问题	(231)
第十七章	肝癌的基因治疗	(233)
第一节	基因治疗现状	(233)
第二节	体内基因治疗研究	(235)
第三节	肝细胞生成素与肝癌治疗	(238)
第四节	细胞因子与肝再生	(240)
第五节	树突状细胞与肝癌治疗	(245)
第十八章	人工肝	(248)

第一节	非生物型人工肝·····	(248)
第二节	生物人工肝·····	(252)
第三节	人工肝支持系统治疗的操作指南·····	(256)
第十九章	肝移植·····	(263)
第一节	概述·····	(263)
第二节	肝移植受体的术前评估·····	(265)
第三节	肝移植的术前准备·····	(268)
第四节	肝移植手术·····	(269)
第五节	成人间活体肝移植·····	(271)
第六节	术后并发症及术后处理·····	(275)
第七节	肝移植基因治疗·····	(281)
第八节	肝细胞移植·····	(282)
第二十章	原发性肝癌的中医药治疗·····	(286)
第一节	中医药治疗原发性肝癌研究的思路与方法·····	(286)
第二节	中医中药治疗原发性肝癌的进展·····	(288)
第三节	中医治疗肝癌的治则治法·····	(289)
第四节	中医药治疗肝癌的实验研究·····	(293)
第五节	中医治疗肝癌的难点与对策·····	(296)
第二十一章	肝癌护理·····	(298)
第一节	内科护理·····	(298)
第二节	外科护理·····	(300)
第三节	临床化疗的全方位护理·····	(301)
第四节	原发性肝癌切除并皮下置入化疗泵病人的护理·····	(303)
第五节	肝癌病人行立体定向低分割适形放射治疗的护理·····	(304)
第六节	计算机自动导航多弹头射频治疗肝癌术护理·····	(306)
第七节	微波治疗原发性肝癌的配合及护理·····	(306)
第八节	肝移植术后“五抗”的护理·····	(308)

第一章 概 述

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一。死亡率高,在恶性肿瘤死亡顺位中仅次于胃、食道而居第三位,在部分地区的农村中则占第二位,仅次于胃癌。我国每年死于肝癌约 11 万人,占全世界肝癌死亡人数的 45%。由于依靠血清甲胎蛋白(AFP)检测结合超声显像对高危人群的监测,使肝癌在亚临床阶段即可作出诊断,早期切除的远期效果尤为显著。加之积极综合治疗,已使肝癌的 5 年生存率有了显著提高。回顾我国肝脏外科四十余年来的发展历程,主要进步可简要概括为:(1)在我国高发的原发性肝癌的临床诊治方面积累了较丰富的经验,其中上世纪 50 年代开始的肝脏解剖研究和规则性肝切除术,70 年代开始的甲胎蛋白(AFP)检测及其由此建立的肝癌早诊早治方法,80 年代医学影像技术的进步,以及相继出现的局部治疗、介入治疗方法,导致肝癌外科中“二期切除”,“复发再切除”两个创新性工作的出现,90 年代以来建立在对肝癌恶性生物学研究基础上的更为合理的、个体化的综合治疗概念等,对肝癌外科发展均有重大意义。在肝脏外科技术方面,国内对规则性肝脏切除术,常温下间歇肝门阻断切除术,无血肝切除术,局部根治性切除术,位于第一、二、三肝门的巨大肝肿瘤切除术等均进行了研究,积累了国际上最大宗的临床肝切除病例数并大大提高了肝癌诊疗水平。(2)尽管我国临床肝移植起步较晚,但在 70 年代初步尝试的基础上,近年来又重新形成良好的研究势头,技术水平和疗效均有显著提高。(3)在肝癌研究方面,对肝癌的病因学、相关基因、转移复发机制、信号传导、生物治疗等方面已具有较高研究水平,其中不乏一些在国际同类研究中处于前列的工作。

一、肝癌的病因研究

肝癌的病因因不同地区而异,但大多有乙型(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染的背景。乙型肝炎多见于我国和东南亚地区,而丙型肝炎则多见于发达国家(如日本、法国、意大利等)。近年报道,我国肝癌病人有 HBsAg 或抗 HCV 者分别为 63.2%和 11.2%,泰国则分别为 65%和 17%。日本有报道肝癌病人血清或组织中 HBV 和/或 HCV 标记阳性率高达 98.2%。HBV 和 HCV 感染对肝癌的发生有相加的作用。HCV-1b 型感染的肝硬化发生肝癌的危险性高于感染 HCV 其他型者。尽管肝癌病人中也有 HGV 的感染,但其在肝癌的发病中并非起主导作用。关于输血传播的病毒(TTV)感染与肝癌的关系也没有足够的证据。然而也有作者认为 HGV 仍不能完全排除。也有发现非甲非乙相关肝癌中 TTV 的检出率不低,提示 TTV 与肝癌可能有潜在关系。而我国,HBV 和 HCV、饮食中黄曲霉毒素(AFB₁)的摄入以及饮水污染(如微囊毒素)仍为肝癌主要病因因素。最近一个研究提示黄曲霉毒素的代谢物 M1 (AFM₁)与肝癌有重要关系。

有报道在非洲黑人中,食物中铁过量的肝癌危险性为没有铁过量者的 4.1 倍。日本证实饮酒和吸烟均为肝癌的危险因素,且二者有协同作用。意大利肝癌的归因分析,大量饮酒占 45%,HCV 占 36%,HBV 占 22%。糖尿病可解析意大利 8%的肝癌病人。在 HCV 肝硬化的病人中,谷丙转氨酶(SGPT、ALT)越高,发生肝癌者越快越多。家族史也是一个独立的因素。

同时有 AFB₁ 和 HBV 感染者肝癌的危险性更高,提示二者的协同作用;此外 AFB₁ 相关

肝癌常有 P53 抑癌基因在 249 密码子的突变,提示其分子发病机制。通过转基因鼠模型也观察到 HBV、AFB1、P53 突变和男性性别这四个因素是如何相互作用而导致肝癌的。

关于 HBV 感染如何导致肝癌,研究最多者为 HBV 的 X 蛋白。有报告 HBV-X 转基因鼠肝癌的发生率高达 86%,另一个报告发现在肝癌组织中 X 蛋白的结构常发生改变,提示突变的 X 基因在 HBV 相关肝癌的癌变中可能起一定作用。再者,HBV-X 可能通过上调 IL-6 导致肝脏炎症并最终导致肝癌。HBV 的 preS1 还可能通过反式激活转化生长因子(TGF)而致癌。也有发现 TGF 与 HBsAg 在肝细胞增殖和癌变中有协同作用。近年文献报道,用干扰素治疗 HBV,5 年后发生肝癌的比例治疗组为 7%,而对照组达 19.6%。有报道,Oltipraz(奥替普拉,一种治疗血吸虫的药物)可以在大鼠中抑制黄曲霉毒素 B1 所诱发的肝癌,从而有作为肝癌化学预防的潜在价值。

用荧光原位杂交(FISH)和流式细胞仪(FCM)分析,发现在肝癌癌变过程中有多个染色体的畸变,如第 16、17 和 18 对染色体。在肝癌癌变相关的分子水平变化中,血管内皮生长因子(VEGF)在与内皮细胞的配合下可能起重要作用。用 CD34 作为肿瘤新生血管的染色,观察到腺瘤样增生(adenomatous hyperplasia,AH)已有阳性的染色,说明 AH 中已有部分癌变。然而,过去认为肝细胞发育不良(liver cell dysplasia)是癌前期病变,现在认为它可能是肝癌经常伴随的现象,而不一定是癌前期病变。

二、肝癌的早期发现

在肝癌的临床研究中,至今还没有其他途径取得像小肝癌切除所取得的大幅度提高生存率的效果。为此上世纪 70 年代开展的亚肝癌或小肝癌的研究是 20 世纪人类对肝癌研究的一大进步。但历来文献对肝癌普查持有不同意见。近年支持普查的报道有所增加。有学者在 164 例肝硬化病人中查出 34 例肝癌,单个或小于 4 厘米者占 76%,认为对肝硬化病人每 3~6 月作超声显像可检出早期肝癌。另外,都认为肝癌普查可在较低耗费的条件下有效延长生存期,在 1125 例有 HBV 或 HCV 背景的人中查出 67 例肝癌,其中 24 例获切除,切除后中位生存期为 26 个月。但也有人认为普查并不降低死亡率,而每查出一例肝癌耗费 8472 美元,且所有查出的肝癌均不能切除。经过前瞻性随机分组肝癌普查试验发现,普查组与对照组比:查出的肝癌数为 86 例对 51 例,直径小于 5 厘米肝癌占 45.3%和 0%,切除比例为 46.5%对 7.8%,5 年生存率为 52.7%对 0%,肝癌死亡率为 77.3/105 对 121.4/105;认为在高危人群中每 6 个月用 AFP 和超声显像监测,可查出小肝癌并降低死亡率,但前提是对查出的对象作出诊断要够早,且治疗要及时、积极和充分,包括对复发的再切除等。

三、肝癌的诊断研究

1964 年证实肝癌病人血中可能测得甲胎蛋白(AFP)以来,肝癌诊断产生了重大变化,以 AFP 为代表的肝癌标记和影像医学的进步,是肝癌临床研究上具有划时代意义的大事,它们是使肝癌诊断由难变易的基础。关于肝癌标记,近年没有太多进展。有报道用敏感的酶免疫法测定异常凝血酶原(DCP),小肝癌的阳性率已提高到 53%。1999 年 Okuda 等认为此法使小于 2 厘米肝癌的敏感性由 20%提高到 35%,大于 3 厘米肝癌则由 56%提高到 78%。近年的彩色超声、螺旋 CT 和磁共振成像(MRI)的进步,都导致肝癌疗效的提高。上述 5 年生存率由 8.2%提高到 42.6%,和这两个阶段肝癌的中位直径由 10 厘米降低到 7 厘米是相符的。但过去认为能检出 0.5 厘米肝癌的碘油 CT,通过肝移植切除肝脏的病理对照,发现其敏感性仅为 37%,且有假阳性。

关于肝癌切除后复发转移的预测,已日益成为临床研究的一个目标。除已报道的增殖细胞核抗原(PCNA)、AFPmRNA外,近年进展有三:(1)肿瘤血管相关指标。如循环中血管内皮生长因子(VEGF)测定可能是肝癌转移的有用标记;血中的血小板源性内皮细胞生长因子(PD-ECGF),也可能是肝癌进展的一个指标。(2)免疫相关指标。对比有淋巴细胞浸润的肝癌和没有淋巴细胞浸润的肝癌,前者门静脉癌栓率较低、切除后复发率较低、5年生存率较高。术前检测自然杀伤细胞(NK)活性也有助于预测预后。巨噬细胞金属弹性蛋白酶 mRNA(macrophage metalloelastase mRNA)也可作为肝癌切除后分子预后指标。(3)其他分子指标。如尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、Ki-67、转移抑制基因 Kai-1、端粒酶活性和 p16 甲基化等均有报道。研究证实 VEGFmRNA 与肝癌的侵袭性呈正相关;微血管密度(MVD)与小肝癌的 5 年生存率呈负相关;转移抑制基因 Kai-1 的表达与肝癌的侵袭性呈负相关;其他如 uPA、细胞间粘附分子(ICAM-1)等均有潜在的预测预后价值。

四、肝癌的外科治疗

在肝癌的治疗中,外科治疗始终占主导地位。415 位生存 5 年以上的肝癌病人中,53.7% 为小肝癌切除,30.4% 为大肝癌切除,11.3% 为不能切除肝癌的缩小后切除。即在 415 例中,有 396 例(95.4%)曾接受一期或二期切除。2571 例手术切除的 5 年生存率由前 20 年的 24.6% 提高到后 20 年的 49.7%,与小肝癌切除在全组中的比例由 5.2% 提高到 30.1% 有关。1106 例小肝癌切除的 5 年生存率达 63.7%,而 1465 例大肝癌切除仅为 34.8%;109 例不能切除肝癌的姑息性外科治疗缩小后切除为 62.2%,113 例不能切除肝癌 TACE 治疗缩小后切除者为 46.9%。近年文献小于 5 厘米肝癌切除的 5 年生存率约为 50% 左右。Takayama 等认为分化好、含“肝三联”(肝动脉、门静脉和肝管)的早期肝癌,是一类绝大部分可获得手术根治的肝癌,其 5 年生存率达 93%。近年肝癌切除总的 5 年生存率也提高到 38% 至 47% 不等。肝癌外科禁区已一一被突破,如 Takayama 等 30 例尾叶肝癌切除的 5 年生存率达 41%。手术操作倾向于简化,连大肝癌切除也可不用肝门阻断。近年认为,HBV/HCV 感染、围手术期输血和糖尿病等均为手术切除的预后因素。实验研究提示,肝切除常伴有 TGF 和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)在肝脏的增多,从而加快肿瘤的局部生长,这可以解析肝癌姑息性切除后残余肿瘤复发快的现象。

肝移植究竟在肝癌治疗中占何种地位,一直到上世纪 90 年代才有定论。近年有一些关于肝癌用肝移植和手术切除的对比:Michell 等报道,5 年生存率肝切除(102 例)为 31%,肝移植(113 例)为 32%,但 5 年无瘤生存率则为 14% 对 60%。Colella 等报道,5 年生存率肝切除(41 例)为 44%,肝移植(55 例)则为 68%。Otto 等(1998)认为肝切除(52 例)和肝移植(50 例)比,其 3 年生存率和复发率均无明显差别;认为从肿瘤学角度,肝移植的优越性是不肯定的。为此,肝移植仅适于早期肝癌由于肿瘤的位置或肝功能的缘故而不能切除者。Yamamoto 等对比 294 例肝切除和 270 例肝移植,其生存率相仿,而手术死亡率切除者较低,认为肝移植只适于肝癌复发和/或肝功能进行性衰竭者。1999 年 Nature 报道环孢霉素 A 可直接促癌,其作用并非是抑制免疫反应的结果。

五、肝癌的非手术治疗

在肝癌的治疗中,继外科治疗后,20 世纪 50 年代化疗和放疗用于肝癌治疗,是第二个进步,而第三个进步当推局部治疗。在各种局部治疗中,经导管动脉内化疗栓塞(TACE)已取代放疗成为多数不能切除肝癌的首选疗法。文献认为 TACE 适于 ChildA 或 Okuda I 期的多结

节肝癌,但也有认为 TACE 并不延长不能切除或晚期肝癌的生存期,目前临床上一个问题是 TACE 的过度治疗。文献报道,对比“按计划”和“按需(根据 CT 所见,需要时再作 TACE)”进行 TACE 的两组,结果两次 TACE 的间隔分别为 4 个月和 14 个月,3 年生存率在 Okuda I 期病人分别为 11% 和 39%,Okuda II 期病人分别为 0% 和 15%,说明“过犹不及”。关于 TACE 的副反应,文献报道有:TACE 后 2 周内发生肝功能衰竭者为 2.1%;TACE 后 2 周内发生肝癌结节破裂者 1.5%。另一个报道,在 2300 次 TACE 治疗中,并发症的发生率为 4.4%。包括:急性肝功能衰竭、肝梗死和肝脓肿、多发性肝内动脉瘤、急性胆囊炎、脾梗死、胃肠粘膜病变、肺梗死、癌结节破裂、食管静脉曲张出血、腹腔动脉破裂等。另一局部治疗是经皮乙醇注射(PEI),对小肝癌的疗效仅次于切除;对较大肝癌也有效,如单个 5~8.5 厘米肝癌的 4 年生存率为 44%。近年还有在全身麻醉下作一次大剂量乙醇注射者,其疗效可取,但死亡率似较高。PEI 后的针道种植已有报道。Ohnishi 等认为醋酸注射优于乙醇注射,小肝癌的 2 年生存率为 92% 对 63%。经皮微波治疗也有认为优于 PEI 的,5 年生存率为 78% 对 35%。冷冻治疗 80 例小肝癌的 5 年生存率为 55.4%。局部治疗最大问题是治疗的不彻底性。

全身化疗无太多新发展,紫杉醇(paclitaxel)对肝癌也未见疗效。近年新的 5-Fu 前体药值得重视,如 Capecitabine(Xeloda)为 5-Fu 的前体药,此药在 PD-ECGF 表达阳性的肝癌细胞可转化为有细胞毒的 5-Fu,而侵袭性高的肝癌多表达 PD-ECGF。动脉内化疗合并干扰素-2b 对仍局限的较晚期肝癌有效。生物治疗中,胸腺肽也有助提高 TACE 疗效,CTL 治疗优于 LAK 细胞治疗,三苯氧胺的疗效仍有争议,随机分组试验认为善得定(Ocreotide)使晚期肝癌中位生存期由 4 个月延长至 13 个月。

综合治疗是一个趋势。越来越多主张 TACE 与 PEI 合用以治疗不能切除肝癌。比较 TACE+PEI 和单用 PEI 或 TACE,中位生存期分别为 25、18 和 8 个月。另一报道用 TACE+PEI 治疗 86 例 3.1~8 厘米肝癌,5 年生存率为 47%。还有报道 83 例大于 3 厘米肝癌 TACE+PEI 治疗的 5 年生存率为 35%,属 Child A 和 3~5 厘米肿瘤者达 75%。结果提示,5 年生存率三联治疗(肝动脉结扎 HAL+肝动脉插管 HAI+放疗 RT/放射免疫治疗 RAIT/冷冻治疗)者为 33.5%;二联治疗(HAL+HAI,或 HAL/HAI+RT/冷冻治疗)者为 17.9%;单一治疗(HAL 或 HAI 或冷冻治疗)者为 16.7%。这个顺序和各组的二期切除率相关,分别为 34.8%、13.1% 和 1.6%。

六、肝癌转移复发的研究

肝癌根治切除后的 5 年复发率高达 61.5%,为此肝癌转移复发的研究已引起广泛重视。肝癌的肝内复发有两个来源,一是“肝内转移”,另一乃多中心发生,前者的关键是肝癌的侵袭性。肝癌转移复发的临床研究,可分为预测指标、复发治疗和复发预防三个方面。关于复发指标,在上面诊断一节中已有叙述。关于复发治疗,曾报道根治性切除后用 AFP 监测可发现亚临床期复发,再切除可明显延长生存期;至今已有 170 例复发的再切除,其 5 年生存率达 59.3%。关于复发的预防,对可切除肝癌而言,文献多不主张术前 TACE,因术前 TACE 可延长近期生存率,但降低远期生存率。文献认为,大于 8 厘米的肝癌,术前作 TACE 有用,而对小于 8 厘米者则无用。而术后 TACE 或插管化疗,则多认为对有残癌者有用。105 例根治性切除,术后作留置肝动脉/门静脉插管化疗栓塞,3 年复发率为 18%,低于过去报道的 33%。实验研究主要包括:(1)分子水平研究。与侵袭性呈正相关者有 P16(CDKN2)突变、P53 突变、P21(ras)、mdm-2、c-erbB-2、TGF(转化生长因子)、EGFR(表皮生长因子受体)、VEGF、PD-ECGF、

bFGF、MMP-2、ICAM-1、uPA 及其受体 uPA-R 与抑制剂 PAI-1 等;与侵袭性呈负相关者如 nm23-H1、Kai-1、TIMP-2(金属蛋白酶的抑制剂-2)、整合蛋白-5(Integrin-5)和钙粘蛋白(E-Cadherin)等。提示肝癌侵袭性的分子水平变化与其他实体瘤相仿,但小肝癌的生物学特性略好于大肝癌者,还发现染色体 8p 的缺失与肝癌转移有关。(2)肝癌与血管生成的关系:研究 MVD、VEGF、PD-ECGF、Endostatin 等,证实肿瘤血管与肝癌的转移复发有重要意义。(3)关于转移模型,建成在肝内、肺和淋巴结转移率达 100% 的 LCI-D20 模型,与同时建立的低转移裸鼠模型(LCI-D35)比较,与侵袭性相关的 c-fos、c-jun、N-ras、H-ras 和 P53 突变,其表达均较高。随着(LCI-D20)肿瘤的增大,PAI-1 亦随之上升。裸鼠角膜微囊模型提示,LCI-D20 肿瘤比 LCI-D35 肿瘤能诱导更多的新生血管。此外还建成接种于裸鼠肝脏出现肺转移的 MHCC97 细胞系,其染色体众数为 60~61。以上两个模型均为国际上首例。(4)关于干预试验,证实多种抗血管生成制剂在 LCI-D20 模型有抑制肿瘤和转移的作用,包括:苏拉明、TNP-470、突变型 flk-1 基因转染、endostatin 和干扰素等。其他干预治疗也有类似作用:如反义 H-ras 寡核苷酸、金属蛋白酶抑制剂 BB94、肝素等,但未证实单独应用全反式维甲酸在 LCI-D20 模型中的作用。

尽管我国肝脏外科发展迅速,但远未达到成熟的水平,突出的问题是原发性肝癌的远期疗效并不理想,回顾自 1960~1996 年共施行肝癌肝切除 3932 例,术后 5 年生存率为 36.1%,影响疗效的主要因素是复发。此外,能作手术切除的肝癌不足 1/5。因此,当前提高肝癌外科总体疗效的关键在于对术后复发的预防和治疗,以及选择合理的综合治疗手段延长中晚期肝癌患者的生存时间。

七、肝癌研究的重点

(一)提高肝癌术后的无瘤生存率 大肝癌切除术后 5 年复发率约 60%~80%,小肝癌亦达到 40%~50%。综合资料表明,肝癌切除后总体 5 年生存率 1977 年以前为 16.0%,1978~1989 年为 30.6%,1990 年后则为 48.6%,疗效有所提高,以近十年来的进步更为显著,但同期患者术后的 5 年无瘤生存率为 23.3%,表明随着综合治疗的进步,带瘤生存时间在总体疗效中起着重要作用,如何提高无瘤生存率就显得甚为重要和迫切。无瘤生存以根治性切除为基础,临床上以距瘤体 2cm 完整切除肿瘤,影像学或术中未发现血管或胆管癌栓,肿瘤包膜完整,切面阴性,完整切除可能的肝癌转移灶,术后 AFP 阳性者转阴为根治切除依据。我们认为以下几个方面对提高肝癌的术后无瘤生存率有密切关系。(1)早期切除:早期切除无疑是提高无瘤生存的关键性因素,3932 例肝癌术后 5 年生存率为 36.1%,而同期<5cm 的小肝癌 709 例术后 5 年生存率达 79.0%,其中<3cm 者达 83.3%,可见早诊早治与提高术后生存率密切。此外,从肝癌分期看 1990.1~1995.12 的 1725 例肝癌切除中,3.0%为 TNM I 期(T1N0M0),38.6%为 II 期(T2N0M0),36.7%为 III 期(T3N0M0)或(T1~3N0M0),20.5%为 IV a 期(T4N0~1M0),1.2%为 IV b 期(T14N0~1M0),全组术后平均无瘤生存时间为 20.2 个月, I~IV a 期患者的 5 年无瘤生存率分别为 38.4%、24.6%、15.9%和 5.3%($P<0.05$)。亚临床期和临床期的 5 年无瘤生存率分别为 26.6%和 22.3%($P<0.05$)。因此,早诊早治仍是应当积极提倡的肝癌外科治疗原则。(2)术前 TACE:术前 TACE 对可切除性肝癌的抗复发价值评价不一,有作者认为术前 TACE 可能致癌细胞间的脱粘附增加转移复发的机会,另外 TACE 后短时间(1 个月以内)的手术,可能不利于肝切除和术后肝功能的恢复。另有作者认为术前 TACE 对>8cm 肝癌有效,<8cm 则无益。还有作者认为可手术切除的肝癌术前不应常规作

TACE,不仅延误手术时期,而且增加病人痛苦和不必要的经济负担。对既往手术病例的临床和病理资料通过 COX 模型单因素和多因素分析表明,肝癌无包膜或包膜不完整,子灶的形成和早期血管侵犯是导致术后早期复发的重要因素,临床上也常见到包膜完整的巨大肝癌切除后获得长期生存。提示术前 TACE 的施行是否应个体化,对上述具有早期复发倾向者先作 TACE 仍不失为延长无瘤生存的一种措施,120 例此类患者经术前 TACE 再行手术切除后 5 年无瘤生存率为 35.5%~51.0% (依术前 TACE 不同次数),显著优于对照组的 21.4%。同时,作者不提倡术前 TACE 扩大化,应适用于上述有早期复发倾向,且肿瘤位于右叶,导管可超选至肝段动脉或亚段动脉,为肿瘤直接供者,否则 TACE 疗效不佳,延误手术时期影响疗效。(3)术中预防:术中的预防措施对延长无瘤生存亦至关重要,最基本的注意点是在整个手术过程中尽量避免挤压肝脏和肿瘤,有报道瘤内压力增高是肝癌转移的重要原因。尽量减少术中失血和肝门阻断时间。条件允许时应尽可能使切缘 $\geq 2\text{cm}$ 。对无法达到足够距离切缘者肝创面应作相应处理,如无水酒精注射,无水酒精或化疗药物海绵包埋,肝切面作微波固化、冷冻等。对肉眼可见的癌栓应尽量吸除,血管内化疗药物灌注等。术中 B 超亦有助于根治性切除。门静脉或肝动脉内置入药物灌注装置(DDS)也是一种可取的选择。(4)术后综合治疗:术后综合治疗既往已研究较多,如免疫治疗,DDS,化疗及中医中药等也曾得到不同程度的疗效。近年来对术后 TACE 的报道甚多,多数倾向于术后 TACE 可能延长无瘤生存,且对于肝内或血管内有侵犯倾向者疗效为优。对于术后肝功能良好(Child I 期)者疗效尤佳,国内作者的回顾性分析亦提示术后 TACE 有较大价值。大宗病例的回顾性资料分析亦表明,在影响术后无瘤生存的单因素分析中术后 TACE 亦具有显著延长术后无瘤生存的作用($P<0.05$)。此外,对肝功能良好者,术后系统性化疗如口服 5-Fu 制剂,及中医中药,辅以保护性药物如四氢叶酸钙等,显示有一定抗复发作用。(5)复发的再手术:复发的再手术是延长带瘤生存的重要方法。我院 162 例肝癌再切除后 5 年生存率达 43.6%,显著优于 TACE 和 PEI,国内外其他作者的报道亦证实再手术的优越性,因此,凡复发性肝癌有条件者应积极提倡再手术切除。

(二)肝癌复发转移的预测 临床上能建立一些准确的复发转移预测指标有益于进行早期预防。对 1725 例肝癌的 53 个可能影响复发的临床和病理因素通过 COX 模型作单因素和多因素分析,筛选出影响术后复发最为显著的相关性因素依次为:多发瘤、切面较大血管分支癌栓、腹水、多结节性无包膜、主瘤旁子灶、镜下癌栓、术后腹水、术前术后是否作综合治疗等。单因素中年龄、HBsAg、切缘距离、术前 AFP 肝门阻断时间、术后 TACE 亦是影响术后复发的显著性因素。总体而言复发危险性与临床分期, TNM 分期和肝功能分期呈负相关性,除个别指标的危险性程度外,为国内外其他作者观察的结果基本相似。在实验室检查方法中至今尚未建立临床应用的检测方法,国内外报道的可能有益的指标如 AFP mRNA、CD44 mRNA、MMP-9、ICAM-1、PCNA、PAI-1、VEGF,雌激素或雄激素受体、瘤体内压力、瘤体内微血管密度(MVD),DNA 倍体水平, P53 实变率及 P53 蛋白表达与否等,但这些指标尚待临床前瞻性研究资料的验证。今后如能建立临床和病理性因素综合分析的量化指标,如能发现更特异、敏感、简便易行的,尤其是术前即能通过检测作出判断实验室指标,对指导临床工作颇有价值。

(三)肝癌的二期切除 目前肝癌的二期切除率报道不一,主要在于二期切除与可切除性肝癌的术前 TACE 之间缺乏一个界定范围,前者应指肿瘤巨大确实无法切除,经手术或非手术综合治疗明显缩小后再切除,后者适用于可直接切除的肝癌。作者对二期切除的看法为:(1)巨大肝癌,只要包膜完整,无小灶,无血管癌栓,即使靠近肝门部,仍可选择手术切除,多个

作者报道此类手术的手术死亡率和严重并发症发生率已降低至最低点,术后复发率也不一定比小肝癌高;(2)可切除性肝癌,只要边界清楚,无子灶,仍应首选一期切除,不必待 TACE 后以免部分病人失去根治切除机会;(3)术前判断确为无法切除肝癌,首先作 TACE。术中探查发现的无法切除肝癌可行微波固化、射频、冷冻、无水酒精注射等减瘤手术,是否作肝动脉结扎,化疗栓塞还是留待术后作 TACE 尚是一个值得对比研究的问题,因后者可反复进行,但术中作肝周韧带离断有利于减少以后侧支循环的建立。(4)TACE 有效的病例,肿瘤缩小后应不失时机地作二期切除,病理资料表明,约 80% 患者 TACE 后瘤灶内存在生长活跃的癌组织,肝内外转移甚为常见。因此,TACE 仍被认为非根治性治疗方法,尚无法取代手术切除的地位。肝癌疗效的根本性提高,取决于新世纪多个方面研究水平的提高,如进一步认识肝癌发生、发展的个体和环境因素以及其作用机理,认识肝癌切除术后转移、复发的机制,识别肝癌的特异性抗原和基因以及其发挥功能的信号机制等,从中获得特异性干预肿瘤形成、生长的手段。另一个需加以注意的问题是有关肝癌癌前期病变问题,从分子基础上作出科学的定义并探讨抑制癌前期病变进一步发展的治疗方法,可较大幅度提高疗效。在临床上仍应坚持早诊早治原则,以外科切除为首选手段,围绕外科疗法探讨术前、术后放射介入和超声介入等综合治疗对提高无瘤生存率的影响,重视局部治疗的价值,研究瘤内或区域性治疗中新的方法和技术,并期望在放疗、生物治疗、物理治疗、中医中药等方面有新的发现。还需要重视将现有的各种方法进行综合、优化,获得适合于不同个体的优化的治疗方案,应将“大肝癌变小”和抗复发两个方面作为主要研究方向。对早期肝癌的肝移植也应进行积极的尝试。此外,提高国人的健康保健意识,加强“治水、防霉、防肝炎”措施,提高早期肿瘤检出率。由于我国数量可观的人群有 HBV、HCV 感染等肝癌发生的背景,新世纪肝癌仍将是威胁国人健康的重大疾病,因此肝癌外科研究仍需不断加强。

八、中国肝癌研究进展

据卫生部统计,上世纪 90 年代起原发性肝癌已上升为我国第二位癌症杀手,在城市仅次于肺癌,在农村则次于胃癌。半个世纪以来,肝癌研究取得了可喜进展,但离攻克肝癌尚远。

(一)病因研究与一级预防 1995 年卫生部统计,上世纪 90 年代初期我国肝癌死亡率为 20.40/10 万,男性为 29.07/10 万,女性为 11.23/10 万。我国肝癌的病因流行病学研究表明,我国南方肝癌的危险因素有乙型肝炎病毒感染(HBV)、饮沟塘水和家族肝癌史,而北方则为乙肝感染、家族肝癌史、肝炎病史和饮酒史。HBV 与饮沟塘水其作用相乘;HBV 与黄曲霉素或饮沟塘水与黄曲霉素,其作用相加。关于病毒性肝炎,除 HBV 和 HCV 外,近年还有针对 HEV 和 HGV 的研究,厦门报道,肝癌中抗-HEV 阳性率达 58.9%,其中 HBsAg 和抗-HCV 均阴性者 12.2%。近年来在肝癌高发区水中分离到由蓝绿藻产生的微球囊毒素,并证实为促肝癌剂,为此肝癌高发区的一级预防包括改善饮水、控制黄曲霉素的摄入和新生儿乙肝疫苗的接种工作。

(二)肝癌的二级预防 关于普查的耗费与效益问题,我们的研究表明高危人群(上海肝癌高危人群为男性>45 或女性>55,伴 HBsAg 或抗-HCV 阳性,或有肝炎)中每 6 个月用甲胎蛋白(AFP)和超声普查,查出的亚临床期病人的比例、切除率和 2 年生存率分别为 76%、71%、78%;而未作普查的对照组均为 0。普查超前时间约 0.45 年,每查出一肝癌病人耗 12600 元,效益的取得关键是查出后抓紧有效的治疗。

(三)外科治疗进展 主要包括:早期切除、再切除、二期切除、姑息性外科治疗和肝移植

等。手术切除的进步包括切除率的提高。

小肝癌的切除:在高危人群和年度体检中用甲胎蛋白和超声显像普查或监测伴肝硬化者用局部切除代替肝叶切除,从而提高了切除率、降低手术死亡率,国外文献报道小肝癌切除的5年生存率亦约50%。

根治性切除后亚临床期复发的再切除:再切除可使5年生存率在原有基础上又提高了10%~20%。

二期切除:二期切除的关键是如何使肿瘤有效地缩小。现有两类方法,一是手术肝动脉插管加结扎,再由导管注射化疗或导向治疗药物;或通过手术进行冷冻、微波治疗等。此法可使20%左右的肿瘤明显缩小。二是通过非手术的方法,如反复经导管作肝动脉化疗栓塞、放射治疗等。

姑息性外科治疗:我们将切除以外的各种外科治疗如肝动脉结扎、插管、冷冻、微波、瘤内酒精注射等统称姑息性外科治疗,过去单一应用收效甚微,但如综合应用,常可获长期生存者。文献提示部分肝切除对残癌有促进生长作用。冷冻治疗经20年的研究提示有一定作用,近年并加用插入式冷冻头,使深部肿瘤也能治疗,191例肝癌冷冻治疗5年生存率37.5%,其中56例小肝癌为53.1%。

肝移植:肝移植在治疗肝癌中的地位长期未得到证实,近年无论美国或法国均认为,肝移植治疗小肝癌的疗效较好。因肝移植将肝癌多中心发生的土壤——肝硬化也一并切除。Mazzaferro等1996年报道48例伴有肝硬化的小肝癌作肝移植,手术死亡率17%,4年生存率75%,复发率仅8%。通常肝移植后的5年生存率与肿瘤大小有关,例如单个肿瘤<4厘米者为57.1%,4~8厘米者为44.4%,>8厘米者仅11.1%。但对我国而言,因供肝来源和经费问题,近年仍然难以推广。

(四)局部治疗的进展 局部治疗可分为经手术和不经手术两方面:经手术者如上述姑息性外科治疗;不经手术者如放射介入或超声介入、局部外放射治疗、导向治疗等。其他局部治疗的探索如有报道用超声导引光动力治疗30例肝癌。此外,有人探索了高功率聚焦超声,初步研究表明可导致局部肿瘤坏死,局部碘油应用可增强其效应,但临床还有很多问题需解决。

(五)放射治疗与导向治疗 放疗适于肿瘤局限的不能切除肝癌,不宜或不愿作放射介入治疗者,上海医科大学肿瘤医院用放疗合并健脾理气中药获得比单用放疗更好的疗效。肝癌导向治疗:近年癌的缩小后切除为不能切除肝癌提供了根治的希望,但关键是如何使肝癌缩小,实践表明,亲肿瘤抗体导向治疗是一种能大量杀伤肿瘤的方法。

(六)药物治疗 肝癌化疗进展不大,可能与多耐药基因有关。常用者仍为顺氯铂、阿霉素或表阿霉素、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶或氟苷等。最近羟基喜树碱又有重新应用的报道。肝动脉内给药效果较肯定,全身用药效果甚微,上海用分化诱导剂维甲酸治疗66例肝癌,56%的病人病情稳定。

(七)生物治疗 过去用的生物治疗剂如卡介苗、小棒状杆菌、混合菌苗、OK42、瘤苗、胚胎细胞、胸腺素、转移因子、免疫核酸等疗效很显著。目前常用者为干扰素、白介素2、淋巴因子激活杀伤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞等,但其疗效仍有待更多的实践。生物治疗适用于消灭少量的残癌,故对防治复发与转移有战略意义,综合应用不同的生物治疗剂可能是一个方向。近年的新型瘤苗、基因治疗等为肝癌的生物治疗提供了诱人的前景。

回顾历史,上世纪50年代肝癌临床的进展(大肝癌切除)主要是建立在解剖和生化进步的