

北美外科肿瘤临床学会

肝细胞癌、胆管细胞癌 和转移性肝癌

Surgical Oncology Clinics of North America:
Hepatocellular Cancer, Cholangiocarcinoma,
and Metastatic Tumors of the Liver

主编 [美] 劳伦斯D.韦格曼 (Lawrence D. Wagman)

主审 [美] 尼古拉斯J.彼得雷利 (Nicholas J. Petrelli)

主译 陆骊工

北美外科肿瘤临床学会

肝细胞癌、胆管细胞癌和 转移性肝癌

Surgical Oncology Clinics of North America: Hepatocellular Cancer,
Cholangiocarcinoma, and Metastatic Tumors of the Liver

主 编 [美] 劳伦斯 D. 韦格曼 (Lawrence D. Wagman)

顾 问 [美] 尼古拉斯 J. 彼得雷利 (Nicholas J. Petrelli)

主 译 陆骊工

图书在版编目 (CIP) 数据

肝细胞癌, 胆管细胞癌和转移性肝癌/ (美) 劳伦斯·韦格曼 (Lawrence D. Wagman) 主编; 陆骊工译. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2017. 10

ISBN 978-7-5591-0447-2

I. ①肝… II. ①劳… ②陆… III. ①肝细胞癌—肿瘤转移—肝癌 ②胆管肿瘤—肿瘤转移—肝癌 IV. ①R735.7 ②R735.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 244667 号

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200; Fax: (65) 6733-1817

Surgical Oncology Clinics of North America: Hepatocellular Cancer, Cholangiocarcinoma, and Metastatic Tumors of the Liver, 1/E

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

ISBN-13: 9780323341868

This translation of Surgical Oncology Clinics of North America: Hepatocellular Cancer, Cholangiocarcinoma, and Metastatic Tumors of the Liver [1/E], by Lawrence D. Wagman, was undertaken by Liaoning Science and Technology Publishing House and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Surgical Oncology Clinics of North America: Hepatocellular Cancer, Cholangiocarcinoma, and Metastatic Tumors of the Liver, 1/E by Lawrence D. Wagman 由辽宁科学技术出版社进行翻译, 并根据辽宁科学技术出版社与爱思唯尔 (新加坡) 私人有限公司的协议约定出版。

<肝细胞癌, 胆管细胞癌和转移性肝癌> (陆骊工译)

ISBN: 978-7-5591-0447-2

Copyright 2017 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at the website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the Publisher (other than as may be noted herein)

注 意

本译本由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 和辽宁科学技术出版社完成。相关从业及研究人员必须凭借其自身经验和知识对文中描述的信息数据、方法策略、搭配组合、实验操作进行评估和使用。由于医学科学发展迅速, 临床诊断和给药剂量尤其需要经过独立验证。在法律允许的最大范围内, 爱思唯尔、译文的原文作者、原文编辑及原文内容提供者均不对译文或因产品责任、疏忽或其他操作造成的人身及/或财产伤害承担责任, 亦不对由于使用文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任。

Printed in China by Liaoning Science and Technology Publishing House under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

版权所有 侵权必究

出版发行: 辽宁科学技术出版社

北京拂石医典图书有限公司

地址: 北京海淀区车公庄西路华通大厦 B 座 15 层

联系电话: 010-88019650/024-23284376

传 真: 010-88019377

E-mail: fushichuanmei@mail.lnpgc.com.cn

印刷者: 北京时尚印佳彩色印刷有限公司

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm

字 数: 337 千字

出版时间: 2018 年 1 月第 1 版

印 张: 13.75

印刷时间: 2018 年 1 月第 1 次印刷

责任编辑: 李俊卿

封面设计: 永诚天地

版式设计: 天地鹏博

责任校对: 梁晓洁

封面制作: 永诚天地

责任印制: 高春雨

如有质量问题, 请速与印务部联系 联系电话: 010-88019750

定 价: 120.00 元

原著编委会

顾问

NICHOLAS J. PETRELLI, MD, FACS

Bank of America Endowed Medical Director, Helen F. Graham Cancer Center & Research Institute, Christiana Care Health System, Newark, Delaware; Professor of Surgery, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania

主编

LAWRENCE D. WAGMAN, MD, FACS

Executive Medical Director and Director, Liver, Bile Duct and Pancreas Tumor Program, The Center for Cancer Prevention and Treatment, St Joseph Hospital, Orange, California

编者

KEVIN G. BILLINGSLEY, MD

Chief, Division of Surgical Oncology; Professor, Department of Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon

MARIA A. CASSERA, BSc

Research Fellow, Providence Cancer Center, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon

CLIFFORD S. CHO, MD, FACS

Associate Professor; Chief, Section of Surgical Oncology, Department of Surgery, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin

VINCENT CHUNG, MD, FACP

Clinical Associate Professor; Clinical Director Phase 1 Program, Department of Medical Oncology and Therapeutics Research, City of Hope, Duarte, California

ARAM N. DEMIRJIAN, MD

Assistant Professor, Department of Surgery, University of California – Irvine, Orange, California

KATHRYN J. FOWLER, MD

Assistant Professor of Radiology, Washington University, St Louis, Missouri

T. CLARK GAMBLIN, MD, MS

Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

PAUL D. HANSEN, MD, FACS

Medical Director, Surgical Oncology; Medical Co – Director, Liver and Pancreas Surgery, Providence Cancer Center, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon

MATTHEW F. KALADY, MD

Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

ALOK A. KHORANA, MD

Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

T. PETER KINGHAM, MD, FACS

Assistant Attending, Department of Surgery, Division of Hepatopancreatobiliary Surgery,
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

KELLY J. LAFARO, MD, MPH

Postdoctoral Fellow, Department of Surgery, Johns Hopkins Hospital, The Johns Hopkins
University School of Medicine, Baltimore, Maryland

JULIE N. LEAL, MD, FRCSC

Department of Surgery, Division of Hepatopancreatobiliary Surgery, Memorial Sloan
Kettering Cancer Center, New York, New York

EDWARD W. LEE, MD, PhD

Interventional Radiology, Department of Radiology, University of California – Los Angeles
Medical Center, David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California

DAVID LINEHAN, MD

Professor of Surgery, Washington University, St Louis, Missouri

DAVID M. LIU, MD

Interventional Radiology, Department of Radiology, University of British Columbia
Medical Center, Vancouver, British Columbia, Canada

KAIHONG MI, MD, PhD

Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

CHRISTOPH W. MICHALSKI, MD

Division of Surgical Oncology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon

JOHN T. MIURA, MD

Division of Surgical Oncology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

TIMOTHY M. PAWLIK, MD, MPH, PhD, FACS

Professor of Surgery and Oncology; Chief, Division of Surgical Oncology;
John L. Cameron Professor of Alimentary Surgery, Department of Surgery,
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

CRISTIANO QUINTINI, MD

Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

MARIA C. RUSSELL, MD

Assistant Professor of Surgery, Emory University Hospital, Atlanta, Georgia

NAEL E. SAAD, MD

Assistant Professor of Interventional Radiology, Washington University, St Louis, Missouri

BASHIR A. TAFTI, MD

Interventional Radiology, Department of Radiology, University of California – Los Angeles
Medical Center, David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California

AVNESH S. THAKOR, MD, PhD

Interventional Radiology, Department of Radiology, University of British Columbia
Medical Center, Vancouver, British Columbia, Canada

RONALD F. WOLF, MD, FACS

Medical Co – Director, Liver and Pancreas Surgery, Providence Cancer Center, Providence
Portland Medical Center, Portland, Oregon

翻译委员会

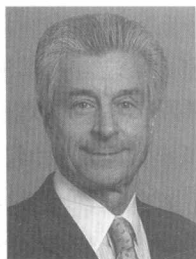
主译 陆骊工

主审 罗鹏飞

译者

李 勇 (珠海市人民医院)	彭秀斌 (珠海市人民医院)
许卫国 (珠海市人民医院)	程光森 (珠海市人民医院)
陈加源 (珠海市人民医院)	何 旭 (珠海市人民医院)
王 勇 (珠海市人民医院)	赵 炜 (珠海市人民医院)
忻勇杰 (珠海市人民医院)	殷 花 (珠海市人民医院)
廖少琴 (珠海市人民医院)	傅思睿 (珠海市人民医院)
占美晓 (珠海市人民医院)	郑游冰 (珠海市人民医院)
刘 冰 (珠海市人民医院)	刘永康 (珠海市人民医院)
李忠亮 (珠海市人民医院)	向青锋 (珠海市人民医院)
冯宇亮 (珠海市人民医院)	周紫章 (珠海市人民医院)
邱力戈 (珠海市人民医院)	李 佳 (珠海市人民医院)
苏燕红 (珠海市人民医院)	刘少卿 (珠海市人民医院)
华胜妮 (珠海市人民医院)	全瑛瑶 (珠海市人民医院)
刘 羽 (珠海市人民医院)	李海量 (珠海市人民医院)
李记华 (珠海市人民医院)	杨 旻 (珠海市人民医院)
肖 静 (珠海市人民医院)	王冰寒 (珠海市人民医院)
王 坤 (珠海市人民医院)	王春岩 (珠海市人民医院)
冯星辉 (珠海市人民医院)	唐 凯 (珠海市人民医院)
马明峰 (珠海市人民医院)	

序



Nicholas J. Petrelli, MD, FACS
Consulting Editor

本书主要讨论肝细胞癌、胆管细胞癌和转移性肝癌。特邀编辑包括 Lawrence D. Wagman, 医学博士, 来自加利福尼亚州 Orange, St. Joseph's 医院癌症防治中心的医学执行总监。Wagman 博士在弗吉尼亚医学院完成了普通外科住院医师培训, 同时也完成了其在美国卫生部癌症中心外科学组的研究工作。他是一名出色的外科肿瘤学家, 擅长肝脏、胆道和胰腺手术。Wagman 博士力主临床试验的进行, 他的职业生涯一直致力于制定国家指南和鼓励患者加入国家癌症中心的临床试验。

有人认为肝细胞癌、胆管癌和转移性肝癌的相关信息浩繁, 很难整合成 11 章的内容。然而, Wagman 博士及其霍普金斯大学的同事对肝细胞癌的流行病学进行了完善的讨论。David Linehan 博士, 来自圣路易斯华盛顿大学及 Siteman 癌症中心肝胆胰及胃肠外科中心的主任, 对肝细胞癌、胆管细胞癌和结直肠癌肝转移的影像学表现进行了完善的讨论。其他内容还包括肝切除术和动脉灌注化疗的并发症, 以及相关主题。

我希望借此机会感谢 Wagman 博士及其同事对此书的贡献。我希望读者能够分享到本书的更多信息。

Nicholas J. Petrelli, MD, FACS

Helen F. Graham Cancer Center & Research Institute

Christiana Care Health System

4701 Ogletown - Stanton Road, Suite 1213

Newark, DE 19713, USA

E - mail address:

npetrelli@christianacare.org

前言



Lawrence D. Wagman, MD, FACS
Editor

北美外科肿瘤学会出版本书的初衷是基于肝脏肿瘤研究的发展和关注度。过去 10 年，人们对于肝脏肿瘤治疗的研究兴趣与日俱增。相较于 20 年前对此专题的有限探讨，目前肿瘤学界的每一次会议都对该专题进行讨论，说明目前学界对肝脏肿瘤的关注度有明显上升。为了确定各个章节所涉及领域最权威的新知识，我查阅了最近几年的文献和专题会议，对其中专业化的优秀文献做了整理。

尽管原发性和转移性肝脏肿瘤目前多经多学科会诊，但是多重潜在治疗方法、流程和术式的存在增加了其治疗方案的多样性。肝脏的一些特性会对治疗方案产生较大影响，如其成瘤过程中病毒的作用、双重血供、肝脏药物代谢作用、重要的合成作用、肝功能储备以及最为重要的肝脏独有的细胞再生功能。

本书内容涉及肝脏原发肿瘤（肝细胞癌和胆管细胞癌）以及转移性肿瘤（最常见的是结肠癌转移中最先发生的肝转移）等多个方面。首先从肝细胞癌的流行病学入手，特别介绍了病毒诱导成癌的作用。其后介绍了相关的影像学知识，其中特别突出了扫描方法、造影剂、扫描技术以及癌症特异性的检查方法。背景性介绍对预后和危险因素相关研究做了总结，为后续介绍针对性的干预和治疗方法指明了方向。

其后我们采用抽丝剥茧的方法，细致地对相关手术、影像介入及化疗方法进行了回顾。其中多数章节针对某种特定治疗方法的适应证、预后、危险因素、获益进行了探讨，另有一章专门讨论了肝脏手术的并发症。如此安排旨在使读者按章节阅读后，以简洁的篇幅为其提供最全面的信息。

总而言之，让我首先感谢 Petrelli 博士邀请我作特邀编辑，也感谢相关作者对其所从事领域的投入。作为特邀编辑，我对本书所涉及内容的简洁性和全面性非常满意。作者在其所给定的范围内依据数据及个人临床经验做出了相关介绍。最后，我要感谢 Elsevier 的编辑团队，他们参与了本书的策划、构思、校对和成稿工作。

Lawrence D. Wagman, MD, FACS

Bile Duct and Pancreas Tumor Program

The Center for Cancer Prevention and Treatment

St Joseph Hospital

Orange, California 92868, USA

E-mail address:

Lawrence.Wagman@stjoe.org

译者序一

全球癌症调查显示,肝癌的发病率与死亡率分别高居第五位与第二位,而且其发病率还在逐年上升,全世界每年大约有 75 万新增的肝癌患者,其中半数以上发生在我国。目前,肝癌的治疗方法大致包括手术治疗和非手术治疗,微创介入治疗在肝癌治疗中的地位日趋重要。随着医学科学技术的进步和临床治疗需求的不断增长,肝脏肿瘤的诊疗也得到了迅猛发展,新的器材、新技术不断涌现,系统地对肝脏肿瘤的诊疗技术及新技术新发展进行汇编整理,加强对各级从业人员及研究人员的培训,显得越来越重要。

陆骊工教授长期从事肝脏肿瘤诊疗的研究,在各类良恶性肿瘤,特别是肝癌的微创介入技术的应用方面积累了丰富的经验,也是我国肝癌诊疗规范的制定者之一。《肝细胞癌、胆管细胞癌和转移性肝癌, *Hepatocellular Cancer, Cholangiocarcinoma, and Metastatic Tumors of Liver*》由北美外科肿瘤学会出版,陆骊工教授团队主译。全书内容涵盖了肝脏原发肿瘤以及转移性肿瘤等多个方面,涉及流行病学、发生机制、影像学诊断、癌症特异性检查等,对相关手术治疗、微创介入治疗及化疗方法进行了细致的阐述及循证医学证据汇总,尤其重视最新治疗发展动向及临床试验结果发布,详尽介绍了各项技术的适应证、预后及治疗原则,叙述生动,图文并茂。书中对多学科联合诊疗(MDT)的大力倡导及对循证医学证据的客观分析应用,值得国内同行学习借鉴。

本书具有很强的科学性、系统性和专业性,是肝脏肿瘤诊疗循证医学证据的系统汇编。该书的翻译出版,对于从事肝脏肿瘤诊疗的中青年医师,特别是研究生等初学者具有很高的实际指导作用,对于从事肝癌微创介入诊疗的各级人员来说,是一本十分有益的参考著作,也有助于相关学科的临床医生、研究者加深对新治疗技术的认识。因此,本书的出版将有助于我国肝癌临床治疗整体水平,尤其是微创介入治疗水平的提高,从而促进介入医学事业的发展。

相信本书的出版发行,对促进肝脏肿瘤规范化治疗及临床循证医学思维能力的提升,都将起到积极的推动作用,故乐以为序,推荐此书。

徐克

2017 年 11 月

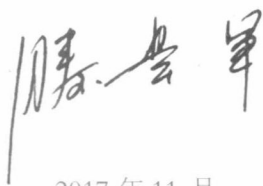
译者序二

原发性肝癌（PLC，以下简称肝癌）是临床上最常见的恶性肿瘤之一，全球发病率逐年增长，发病人数已超过 62.6 万/年，居于恶性肿瘤的第 5 位；死亡人数接近 60 万/年，位居肿瘤相关死亡的第 3 位。肝癌在我国高发，目前，我国发病人数约占全球的 55%；在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌，位居第二。可见，肝癌严重威胁我国人民健康和生命。原发性肝癌是一种恶性程度高、浸润和转移性强的癌症，治疗首选手术。然而，多数患者就诊时已是中晚期，只能接受介入、消融、放疗、化疗等非手术治疗。分子靶向药物等新技术新疗法的出现，为这类患者提供了新选择。

由陆骊工教授团队主译的《肝细胞癌、胆管细胞癌和转移性肝癌，*Hepatocellular Cancer, Cholangiocarcinoma, and Metastatic Tumors of Liver*》一书，内容涵盖了肝脏原发肿瘤以及转移性肿瘤等多个方面，对肝脏肿瘤的诊断、手术治疗（肝切除与肝移植）、介入治疗、局部消融治疗、放射治疗、生物治疗、分子靶向治疗、系统化疗等一系列问题的循证医学证据进行了系统汇编，该书既是一本详尽的肝脏肿瘤诊疗参考手册，更是一本不可多得的循证医学证据学习专著。循证医学是介入医学发展不可逾越的阶段。如果说精准医疗代表了医疗发展的未来，那么现阶段建立医学循证，则为介入医学发展奠定了坚实的基础。目前，介入医学的诸多成果需要医学循证支持，而已有循证支持的介入技术将得到大力的推广与发展。以肝动脉栓塞治疗肝癌为例，由于循证基础坚实，几乎在所有关于肝癌的国际指南、治疗标准中，肝动脉栓塞化疗都是标准治疗手段之一，介入治疗也因此成为肝癌治疗的重要手段。因此，有必要不断强调遵循循证医学证据的重要性，尊重循证医学证据的原则，开展更多的介入技术相关的前瞻性多中心、随机研究，通过循证医学的研究方法，进一步推动我国介入医学技术的发展。

相信本书的出版，对提高肝癌多学科规范化综合治疗和研究水平、推动微创介入治疗的学科发展都将起到积极的作用。

欣以为序，推荐本书。



2017 年 11 月

目 录

第一章 肝细胞癌的流行病学研究

1

一、简介	1
二、发病率	2
三、致病因素	3
四、患者因素	8
五、经济/公共卫生原因	11
六、总结	11

第二章 肝细胞癌、胆管癌和转移性结肠癌的影像诊断

17

一、简介	17
二、肝脏影像学检查方法	18
三、肝脏肿瘤影像学检查	23
四、总结	30

第三章 适用于原发性和转移性肝脏恶性肿瘤的预后体系

38

一、简介	38
二、原发性肝脏恶性肿瘤	39
三、总结	47

第四章 现代技术在肝脏切除术中的运用

53

一、简介	53
二、肝脏切除术的适应证	54
三、术前功能评估	55
四、肝脏解剖和肝脏切除的术语	56
五、肝脏手术后的技术考虑和结果	57
六、体位及设备安装	57
七、切口和牵引	57

八、术中超声波检查	58
九、肝脏的游离	58
十、流入道控制的方法	59
十一、流出道控制的方法	60
十二、肝实质离断技术	60
十三、具体步骤	61

第五章 肝脏切除术并发症

68

一、术后大出血	69
二、肝脏切除术后静脉血栓形成/栓塞	71
三、肝脏切除术后门静脉、肝动脉血栓形成	73
四、胆漏	74
五、肝脏切除术后肝衰竭	77
六、总结	80

第六章 肝细胞癌、胆管细胞癌和结肠癌肝转移的消融治疗

91

一、简介	91
二、消融技术	92
三、患者选择	95
四、消融的途径	97
五、围手术期准备	99
六、疗效	102

第七章 肝恶性肿瘤的肝动脉灌注化疗方案

113

一、简介	113
二、技术方面	115
三、处理不同解剖形态的肝动脉	119
四、术后的处理和监测	121
五、并发症	121
六、行肝动脉灌注化疗患者的临床转归	126
七、肝动脉灌注化疗和原发性肝恶性肿瘤	132
八、肝动脉灌注化疗和非结肠癌肝转移	133
九、总结	134

第八章 肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌及结肠癌肝转移

141

一、简介	141
二、肝动脉化疗栓塞术的准则	142
三、肝细胞癌	144
四、肝内胆管癌	147
五、结直肠癌肝转移	149
六、总结	150

第九章 Y-90 选择性体内放射治疗

158

一、简介	158
二、临床应用	163
三、并发症	169
四、总结	170

第十章 肝细胞癌和胆管癌的系统性治疗

177

一、概述	177
二、肝细胞癌	178
三、胆管癌	184
四、小结	186

第十一章 全身治疗结合手术治疗转移性结肠癌

188

一、简介	188
二、全身疗法治疗转移性结直肠癌	189
三、维持方案	195
四、可能治愈的晚期结直肠癌	195
五、原发性肿瘤切除术的作用	196
六、小结和未来的发展方向	197

第一章 肝细胞癌的流行病学研究

Kelly J. Lafaro, MD, MPH^a, Aram N. Demirjian, MD^b,

Timothy M. Pawlik, MD, MPH, PhD^{c*}

【关键词】

肝细胞癌;慢性肝病;肝硬化;乙型肝炎;丙型肝炎;发病率;危险因素;黄曲霉素

要点

- 肝细胞癌(HCC)是世界范围内的常见癌症,其每年的新发人数和死亡人数大致相等。
- 多数 HCC 是由慢性肝病引起,而后的病因包括乙肝病毒、丙肝病毒以及长期酗酒。
- 详细了解可能的致病因素及发病机制有助于提高 HCC 的筛查、预防、早期诊断和治疗水平。

一、简介

世界范围内,原发性肝癌的发病率在各型癌症中排名第五,致死率排名第二。2008 年新发病人达到 74.9 万例,同时 69.5 万例患者死亡。据估计,2012 年新发病例超过 78.2 万例^[1]。HCC 是原发性肝癌中最常见的病理类型,占全部原发性肝癌的 85%~90%。HCC 的发生来源于肝细胞,这意味着肝实质细胞也可以发展为 HCC。

经费来源:无 (Dr T. M. Pawlik, Dr K. J. Lafaro); Speaker ' s Bureau - Bayer, Speaker ' s Bureau - Aptalis (Dr A. N. Demirjian).

版权问题:无。

^a Department of Surgery, Johns Hopkins Hospital, The Johns Hopkins University School of Medicine, 600 North Wolfe Street, Blalock 688, Baltimore, MD 21287, USA; ^b Department of Surgery, University of California - Irvine, 333 City Boulevard West, Suite 1205, Orange, CA 92868, USA; ^c Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Johns Hopkins Hospital, 600 North Wolfe Street, Blalock 688, Baltimore, MD 21287, USA

* Corresponding author.

E-mail address: tpawlik1@jhmi.edu

Surg Oncol Clin N Am 24 (2015) 1 - 17

<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.09.001>

surgonc.theclinics.com

1055 - 3207/15/\$ - see front matter_2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

肝癌患者的预后较差(患病后死亡率达95%)。因此详细了解可能的致病因素及发病机制对 HCC 患者的早期筛查、确诊、预后至关重要。多数 HCC 起源于慢性肝病,而慢性肝病的发病率在地域、性别及其他因素方面具有明显差异性,近年来已经可以对其中一些致病因素进行干预。

二、发病率

HCC 的发病率具有地域差异性。80% 患病人群位于撒哈拉以南的非洲地区和东亚。据统计,中国的患者占世界患者总数的50%。相对而言,南北美洲以及欧洲 HCC 的发病率相对较低。这种差异可能由多重特异因素造成的。

1. 亚洲

2008 年,中国 HCC 患者超过全球患病人数的一半,男性发病率达 37.4/10 万,女性达 13.7/10 万。蒙古和韩国 HCC 的发病率同样较高,分别为 99/10 万和 49/10 万。以中国为代表的高 HCC 发病率是由 HBV 高感染率导致的。而 HBV 的感染主要由母婴垂直传播引起^[2,3]。80 年代引入的乙肝疫苗的广泛使用为 HBV 的控制带来了希望,从而有助于减少 HCC 的发生。台湾一项随访 20 年的研究表明,乙肝病毒表面抗体(HBsAg)血清阳性率由 10%~17% 下降为 0.7%~1.7%^[4]。这些研究同时表明台湾 6~19 岁儿童 HCC 发病率有所下降(6~9 岁儿童发病率由 0.51/10 万下降为 0.15/10 万;10~14 岁儿童由 0.6/10 万下降为 0.19/10 万;15~19 岁儿童由 0.52/10 万下降为 0.16/10 万)^[4]。

日本的 HCC 发病率也较高,为 40/10 万。与其他亚洲国家以 HBV 感染为主要病因有所不同,日本的 HCC 主要由丙肝病毒(HCV)引起,占到全部病例的 80%^[5]。日本的 HCV 流行主要出现在二战后,这一现象是由静脉注射药物和输血造成的,其感染率在 70 年代上升较为明显^[5,6]。据估计,2015 年日本 HCV 感染人数已达到最高峰。日本因 HCV 诱发的 HCC 病例数是欧洲和美国的 2 倍,日本和欧美的 5 年累积发病率分别为 30% 和 17%^[7]。其发病率可能是由于日本有 1b 这种 HCV 基因类型,1b 可以降低抗病毒药物的疗效,与之相对,1a 这种欧美国家人群的主要基因型则无此功能^[8]。

2. 非洲

非洲的首例 HCC 报道见于 1879 年^[9]。尽管由于非洲农村地区缺乏有效的医疗保障和筛查,其 HCC 发病率可能被低估,但是 HCC 依然是非洲黑种人的主要致死因素。在非洲国家中,莫桑比克 HCC 发病率最高,年发病率为 41.2/10 万。多数患者是在农村地区。约 60% 的人群伴发了肝硬化。非洲白种人发病率较低。慢性 HBV 感染是非洲 HCC 发病的主要因素,其传播主要是在儿童时期由亲属传染,这一点与亚洲的垂直传播不同(图 1-1)。

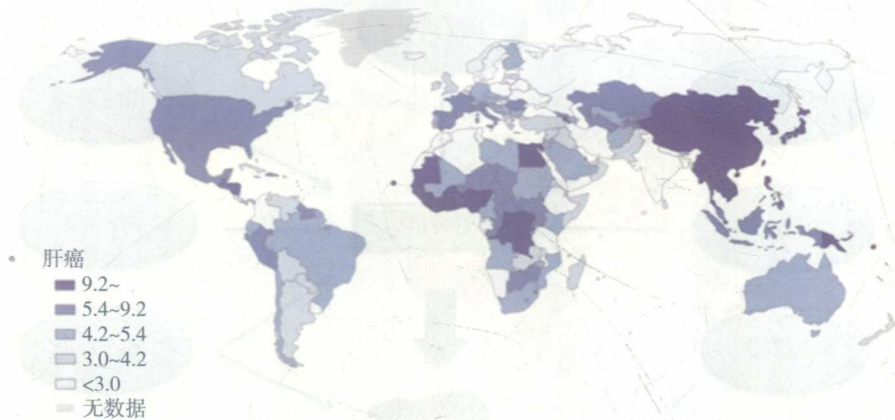


图 1-1 肝细胞癌年龄标准化发病率地图

[引自 Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide; IARC Cancer – Base No. 10. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2010.]

3. 欧洲和美国

尽管美国的整体发病率要比世界其他地区低,但同 1975 年相比,2005 年发病率增加了 3 倍,由 1.6/10 万增长至 4.9/10 万^[10]。尽管其原因是多样的,但最可能是由于 60 年代和 70 年代未经检测的血制品的输入和静脉注射药物的使用。鉴于美国 HCV 高发感染时期为 20 世纪 80 年代,而 HCV 发展到 HCC 需要 20~40 年,所以未来十年美国 HCC 发病率将持续上升。而美国 HCC 发病也主要与 HCV 相关,HBV 引起的 HCC 仅占 10%~15%,这是由于多数美国人已接种 HBV 疫苗^[11]。美国 HCC 确诊的平均年龄是 65 岁,74% 的患者是男性。种族分布:48% 为白种人,13% 为非洲裔美国人,15% 为西班牙裔,24% 为亚洲人和其他人种^[5]。HCC 发病率最高的是位于亚太的岛屿居民(11.7/10 万),最低的是白种人(3.9/10 万)^[10]。

与美国相比,欧洲的 HCC 发病率稍高(2~4 倍)。地中海国家(意大利、西班牙和希腊)的发病率为 10/10 万至 20/10 万。同时这些国家慢性 HCV 感染也占欧洲 HCV 总感染率的 2/3^[12]。中欧国家的 HCC 发病性别差异最为明显,其男/女 HCC 发病的比例高于 4:1^[1]。

三、致病因素

肝癌是一种复杂的遗传异质性肿瘤,需要多基因和表观遗传改变以及数个信号通路的参与,所包含的通路有 p53、Ras、MAPK、JAK/STAT、Wnt/ β -catenin 和 hedgehog^[13,14]。HCC 的诱因有多种,包括 HBV、HCV、酗酒、肥胖、黄曲霉素以及地区因素(图 1-2)。

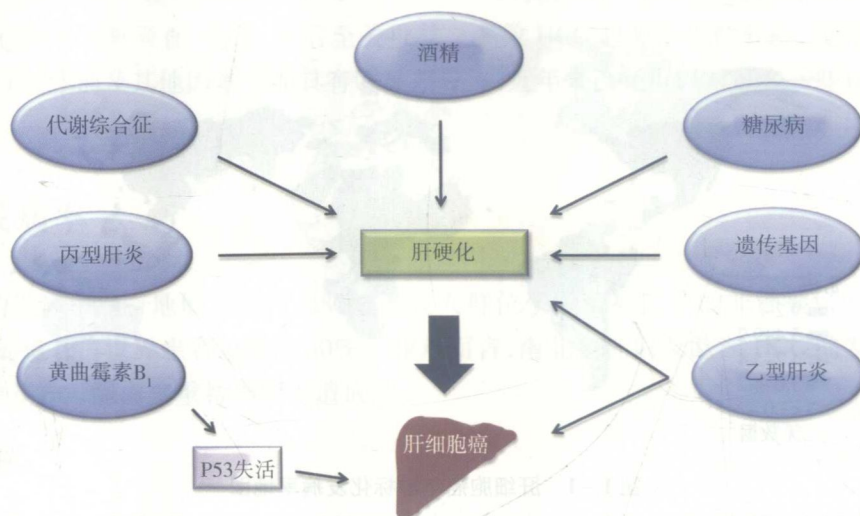


图 1-2 肝细胞癌的致病因素

1. HBV

HBV 是一种由 DNA 编码结构和可复制蛋白的环状 DNA 病毒。HBV 与 HCC 之间的关系最早是由 Beasley 及其同事在台湾 HBsAg 阳性患者中发现的^[15]。血清 HBsAg 是 HBV 感染的标志物,在中国,仅 HBV 感染引起的 HCC 就占 HCC 患者总数的 70%,在美国占 41%,在日本占 24%~27%^[16]。在亚洲,HBV 的感染多由母婴垂直传播引起,而在非洲,多由少年时期水平传播引起,比如唾液和创伤感染。在低危国家,传播主要为水平型的,传播途径主要是通过静脉药物注射或成年人间的性行为(图 1-3)。

HBV 有 8 个基因类型,分别命名为 A 到 H。各个基因型间有超过 8% 的基因差异。A 型主要见于撒哈拉以南的非洲、西亚和东欧。B 型主要见于日本和东亚。C 型可导致严重肝病,且与 HCC 关系更为密切,主要见于中国、韩国、日本、东南亚以及几个南太平洋岛国。D 型广泛分布于东欧、北非、地中海、俄罗斯、中东、印度和北极地区。E 型主要见于西非。F 型和 H 型主要见于中南美洲。其中关于 C 型的研究较为全面。大量研究证实,携带 C 型人群患肝纤维化及 HCC 的概率更大^[17-21]。

和其他危险因素不同,HBV 会同时增加伴或不伴肝硬化患者的 HCC 风险。当伴发肝硬化时,HBV 感染会导致伴有纤维化和肝细胞再生的慢性炎症,这和其他影响因素的影响一致。而 HBV 也可直接通过病毒特异性感染方式诱导继发性肝癌。HBV 是一种具有编码序列和复制蛋白能力的 DNA 环状病毒,可以调控 DNA 复制转录。这种病毒入侵肝细胞后,病毒的信使 RNA 会翻译合成病毒蛋白,同时病毒 DNA 也会插入到宿主细胞的 DNA 序列中。这一过程从多个角度促进了肝癌的发生,包括加速肝脏细胞周期^[22]和因病毒 DNA 插入过程导致的不稳定性^[23],它还会插入到编码促癌蛋白的基因序列中^[24, 25]。此外,HBV 的高表达会导致大鼠的恶性癌变^[26]。当 HBV 病毒定量 $> 13 \text{ pg/ml}$ 时,其导致肝癌的可能性会增加^[27-29]。