



实用肿瘤学

(下)

夏重升等◎主编

实用肿瘤学

(下)

夏重升等◎主编

 吉林科学技术出版社

第五章 常见肿瘤内科诊疗

第十三节 原发性肝癌

原发性肝癌 (primary carcinoma of the liver) 简称肝癌, 是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 是我国常见恶性肿瘤之一, 其死亡率在恶性肿瘤中居第二位。全世界每年平均约有 25 万人死于肝癌, 而我国约占其中的 45%。本病多见于中年男性, 男女之比为 5 : 1。

一、病因和发病机制

病因和发病机制尚未完全明确, 根据高发区流行病学调查, 可能与下列因素有关。

(一) 病毒性肝炎

在我国, 肝癌患者中约 90% 有乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的背景。HBV 感染→慢性肝炎→肝硬化→肝癌是最主要的发病机制, 西方国家以 HCV 感染常见, 也多循上述机制进展至肝癌, 部分患者在慢性肝炎阶段就可发展为肝癌。

(二) 食物及饮水

长期大量饮酒导致酒精性肝病, 在此基础上的肝纤维化及肝硬化过程都可能引发肝癌。此外, HBV 及 HCV 感染者经常饮酒, 将加速肝硬化的形成和发展, 促进肝癌的发生。长期进食霉变食物 (粮食受黄曲霉毒素污染) 或含亚硝胺食物、食物缺乏微量元素及饮用藻类毒素污染的水等都与肝癌发生有密切关系。

(三) 毒物与寄生虫

亚硝胺类、偶氮芥类、有机氯农药等化学物质是可疑的致肝癌物质。血吸虫及华支睾吸虫感染均易导致肝癌。

(四) 遗传因素

肝癌的家族聚集现象既与遗传易感性有关, 也与家族饮食习惯及生活环境有关。不同种族人群肝癌发病率不同。

上述各种病因使肝细胞在损伤后的再生修复过程中, 其生物学特征逐渐变化, 基因突变, 增殖与凋亡失衡; 各种致癌因素也可促使癌基因表达及抑癌基因受抑; 慢性炎症及纤维化过程中的活跃血管增殖, 为肝癌的发生发展创造了重要条件。

二、病理

(一) 大体病理形态分型

1. 块状型多见, 呈单个、多个或融合成块, 直径 5 ~ 10 cm, > 10 cm 者称巨块型。多呈圆形, 也有不规则样, 质硬, 呈膨胀性生长, 可见包膜。此型肿瘤中心易坏死、液化及出血; 位于肝包膜附近者, 肿瘤易破裂, 导致腹腔内出血及直接播散。

2. 结节型呈大小和数目不等的癌结节, < 5 cm, 与周围肝组织的分界不如块状形清楚, 常伴有肝硬化。单个癌结节 < 3 cm 或相邻两个癌结节直径之和小于 3 cm 者称为小肝癌。

3. 弥漫型少见, 呈米粒至黄豆大的癌结节弥漫地分布于整个肝脏, 不易与肝硬化区分, 患者常因肝功能衰竭而死亡。

(二) 组织病理

根据组织学类型可将肝癌分为肝细胞肝癌(HCC)、胆管细胞癌和混合型肝癌。

1. 肝细胞肝癌最为多见,约占原发性肝癌的90%,是本章的主要内容。癌细胞来自肝细胞,异型性明显,胞质丰富,呈多边形,排列成巢状或索状,血窦丰富,有包膜者生长较缓慢。正常肝脏的肝动脉供血约占30%,与之显著不同的是,肝细胞肝癌的肝动脉供血超过90%,这是目前肝癌影像诊断及介入治疗的重要组织学基础。

2. 胆管细胞癌较少见,癌细胞由胆管上皮细胞发展而来,呈立方或柱状,排列成腺样,纤维组织较多、血窦较少。

3. 混合型肝癌最少见,具有肝细胞肝癌和胆管细胞癌两种结构,或呈过渡形态,既不完全像肝细胞肝癌,又不完全像胆管细胞癌。

(三) 转移途径

1. 肝内转移易侵犯门静脉及分支并形成癌栓,脱落后在肝内引起多发性转移灶。

2. 肝外转移

① 血行转移:最常见转移至肺,其他部位有胸、肾上腺、肾及骨骼等,甚至可见肝静脉中癌栓延至下腔静脉及右心房;

② 淋巴转移:常见肝门淋巴结转移,也可转移至胰、脾、主动脉旁及锁骨上淋巴结;

③ 种植转移:少见,从肝表面脱落的癌细胞可种植在腹膜、横膈、盆腔等处,引起血性腹水、胸水。女性可有卵巢转移。

三、临床表现

起病隐匿,早期缺乏典型症状。临床症状明显者,病情大多已进入中晚期。本病常在肝硬化的基础上发生,或者以转移病灶症状为首表现,此时临床容易漏诊或误诊,应予注意。中晚期临床表现如下。

(一) 肝区疼痛

是肝癌最常见的症状,半数以上患者有肝区疼痛,多呈持续性胀痛或钝痛,是因癌肿生长过快、肝包膜被牵拉所致。如病变侵犯膈,疼痛可牵涉右肩或右背部;如癌肿生长缓慢,则可完全无痛或仅有轻微钝痛。当肝表面的癌结节破裂,可突然引起剧烈腹痛,从肝区开始迅速延至全腹,产生急腹症的表现,如出血量大时可导致休克。

(二) 肝大

肝脏呈进行性增大,质地坚硬,表面凸凹不平,常有大小不等的结节,边缘钝而不整齐,常有不同程度的压痛。肝癌突出于右肋弓下或剑突下时,上腹可呈现局部隆起或饱满;如癌肿位于膈面,则主要表现为膈肌抬高而肝下缘不下移。

(三) 黄疸

一般出现在肝癌晚期,多为阻塞性黄疸,少数为肝细胞性黄疸。前者常因癌肿压迫或侵犯胆管或肝门转移性淋巴结肿大而压迫胆管造成阻塞所致;后者可由于癌组织肝内广泛浸润或合并肝硬化、慢性肝炎引起。

(四) 肝硬化征象

在失代偿期肝硬化基础上发病者有基础疾病的临床表现。原有腹水者可表现为腹水迅速增

加且具难治性，腹水一般为漏出液。血性腹水多因肝癌侵犯肝包膜或向腹腔内破溃引起，少数因腹膜转移癌所致。

(五) 全身性表现

呈进行性消瘦、发热、食欲不振、乏力、营养不良和恶病质等。如转移至肺、骨、脑、淋巴结、胸腔等处，可产生相应的症状。

(六) 伴癌综合征

伴癌综合征系指肝癌患者由于癌肿本身代谢异常或癌组织对机体影响而引起内分泌或代谢异常的一组症候群。主要表现为自发性低血糖症、红细胞增多症；其他罕见的有高钙血症、高脂血症、类癌综合征等。

四、并发症

(一) 肝性脑病

通常是肝癌终末期的最严重并发症，约 1/3 的患者因此死亡。一旦出现肝性脑病均预后不良。

(二) 上消化道出血

上消化道出血约占肝癌死亡原因的 15%，出血与以下因素有关：①因肝硬化或门静脉、肝静脉癌栓而发生门静脉高压，导致食管胃底静脉曲张破裂出血；②晚期肝癌患者可因胃肠道黏膜糜烂合并凝血功能障碍而有广泛出血。大量出血可加重肝功能损害，诱发肝性脑病。

(三) 肝癌结节破裂出血

约占 10% 的肝癌患者发生肝癌结节破裂出血。癌结节破裂可局限于肝包膜下，产生局部疼痛；如包膜下出血快速增多则形成压痛性血肿；也可破入腹腔引起急性腹痛、腹膜刺激征和血性腹水，大量出血可致休克。

(四) 继发感染

患者因长期消耗或手术等，抵抗力减弱，容易并发肺炎、自发性腹膜炎、肠道感染和霉菌感染等。

五、实验室和其他辅助检查

(一) 肝癌标记物检测

1. 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 是诊断肝细胞癌特异性的标志物，阳性率约为 70%。现已广泛用于肝癌的普查、诊断、判断治疗效果及预测复发。在排除妊娠和生殖腺胚胎瘤的基础上，AFP > 400 ng/ml 为诊断肝癌的条件之一。对 AFP 逐渐升高不降或 > 200 μg/L，持续 8 周，应结合影像学及肝功能变化作综合分析或动态观察。

2. 其他肝癌标志物血清岩藻糖苷酶 (AFu)、γ-谷氨酰转移酶同工酶 II (GGT₂)、异常凝血酶原 (APT)、α₁-抗胰蛋白酶 (AAT)、碱性磷酸酶同工酶 (ALP-I) 等有助于 AFP 阴性肝癌的诊断和鉴别诊断。

(二) 影像学检查

1. 超声 (US) 是目前肝癌筛查的首选方法，具有方便易行、价格低廉及无创等优点，能检出肝内直径 > 1 cm 的占位性病变，利用多普勒效应或超声造影剂，了解病灶的血供状态，判断占位性病变的良恶性，并有助于引导肝穿刺活检。

2. 增强 CT/MRI 可以更客观及更敏感地显示肝癌, 1 cm 左右肝癌的检出率可 > 80%, 是诊断及确定治疗策略的重要手段。MRI 为非放射性检查, 可以在短期重复进行。CT 平扫多为低密度占位, 部分有晕圈征, 大肝癌常有中央坏死; 增强时动脉期病灶的密度高于周围肝组织, 但随即快速下降, 低于周围正常肝组织, 并持续数分钟, 呈“快进快出”表现。

3. 选择性肝动脉造影当增强 CT/MRI 对疑为肝癌的小病灶难以确诊时, 选择性肝动脉造影是肝癌诊断的重要补充手段。对直径 1~2 cm 的小肝癌, 肝动脉造影可以更精确地做出诊断, 正确率 > 90%。

(三) 肝穿刺活体组织检查

US 或 CT 引导下细针穿刺行组织学检查是确诊肝癌的最可靠方法, 但属创伤性检查, 且偶有出血或针道转移的风险, 上述非侵入性检查未能确诊者可视情况考虑应用。

六、诊断

满足下列三项中的任一项, 即可诊断肝癌, 这是国际上广泛使用的肝癌诊断标准。

1. 具有两种典型影像学 (US、增强 CT、MRI 或选择性肝动脉造影) 表现, 病灶 > 2 cm;
2. 一项典型的影像学表现, 病灶 > 2 cm, AFP > 400 ng/ml;
3. 肝脏活检阳性。

有典型临床症状的患者, 往往已届晚期, 为争取对肝癌的早诊早治, 应对高危人群 (各种原因所致的慢性肝炎、肝硬化以及 > 35 岁的 HBV 或 HCV 感染者) 每 6~12 个月行 US 和 AFP 检测, 如有阳性改变, 应进一步检查。由于我国是肝癌大国, 加强肝癌的早期诊断水平, 对于提高人群的健康水平, 降低医疗费用具有十分重要的意义。

七、鉴别诊断

肝癌常需与继发性肝癌、肝硬化、肝脓肿等疾病进行鉴别。

(一) 继发性肝癌

原发于呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道、乳房等处的癌灶常转移至肝, 呈多发性结节, 临床以原发癌表现为主, 血清 AFP 检测一般为阴性。

(二) 肝硬化结节

增强 CT/MRI 见病灶动脉期强化, 呈“快进快出”, 诊断肝癌; 若无强化, 则考虑为肝硬化结节。AFP > 400 ng/ml 有助于肝癌诊断。

(三) 活动性病毒性肝炎

病毒性肝炎活动时血清 AFP 往往呈短期低浓度升高, 应定期多次随访测定血清 AFP 和 ALT, 或联合检测其他肝癌标志物并进行分析, 如: ① AFP 和 ALT 动态曲线平行或同步升高, 或 ALT 持续增高至正常的数倍, 则肝炎的可能性大; ②两者曲线分离, AFP 持续升高, 往往超过 400 ng/ml, 而 ALT 不升高, 呈曲线分离现象, 则多考虑肝癌。

(四) 肝脓肿

临床表现为发热, 肝区疼痛、压痛明显, 白细胞计数和中性粒细胞升高。US 检查可发现脓肿的液性暗区。必要时在超声引导下做诊断性穿刺或药物试验性治疗以明确诊断。

(五) 肝包虫病

患者的相关生活史非常重要。

（六）其他肝脏肿瘤或病变

当影像学与肝脏其他良性肿瘤（血管瘤、肝腺瘤等）鉴别有困难时，可随访 US、增强 CT/MRI，必要时在 US 引导下肝活检。

八、治疗

肝癌对化疗和放疗不敏感，常用的治疗方法有手术切除、肝移植、血管介入、射频消融术等。肝癌治疗性切除术是目前治疗肝癌最有效的方法之一，虽然目前的手术技术可以切除一些大肝癌，但术后残留肝的功能储备是否可维持患者的生命需求，则是决定手术成败的关键。

（一）手术治疗

我国肝癌患者大多合并肝硬化，而肝硬化时其肝脏储备功能下降。吲哚菁绿 15 分钟滞留率 (indocyanine green retention-15, ICG-15) 是反映肝脏储备功能的灵敏和准确指标，对界定合适的肝切除量具有重要意义。慢性肝炎时 ICG-R15 多在 15% ~ 20% 之间，慢性活动性肝炎则更高，肝硬化失代偿期平均为 35% 左右。肝癌患者术前 ICG-R15 > 20%，手术风险增大。由于手术切除仍有很高的肝癌复发率，因此，术后宜加强综合治疗与随访。

（二）局部治疗

1. 经皮穿刺瘤内注射无水乙醇 (PEI) 在 US 或 CT 引导下，将无水乙醇直接注入肝癌组织内，使癌细胞脱水、变性、凝固性坏死。PEI 适用于肿瘤 < 3 cm 者，可达到治疗性切除的目的。

2. 射频消融术 (RF) 在 US 或开腹条件下，将电极插入肝癌组织内，应用电流热效应等多种物理方法毁损病变组织。与 PEI 一样，也可达到治疗性切除的目的。

3. 肝动脉栓塞 (TAE) 由于肝癌起病隐匿，80% ~ 90% 的肝癌患者确诊时已失去治疗性切除的机会。TAE 是将栓塞材料注入滋养肿瘤的肝动脉内，阻断肿瘤的供血，使其发生缺血坏死。由于具有靶向性好、创伤小、可重复、患者容易接受的特点，是目前非手术治疗中、晚期肝癌的常用方法。

（三）肝移植

对于肝癌合并肝硬化患者，肝移植可将整个病肝切除，是治疗肝癌和肝硬化的有效手段。但若肝癌已有血管侵犯及远处转移（常见肺、骨），则不宜行肝移植术。

（四）药物治疗

HBV 感染患者在手术、局部治疗或肝移植后，均需坚持口服抗病毒药物。肝移植患者需要终生使用免疫抑制剂。

九、预后

下述情况预后较好：

- ① 肝癌小于 5 cm，能早期手术；
- ② 癌肿包膜完整，分化程度高，尚无癌栓形成；
- ③ 机体免疫状态良好。如合并肝硬化或有肝外转移、发生肝癌破裂、消化道出血、ALT 显著升高的患者预后差。

（贾晓鑫）

第十四节 胆囊癌及胆管癌

一、胆囊癌

胆囊为胆系原发性恶性肿瘤中最常见的位置。胆囊癌 (Gallbladder Cancer) 发病率居消化道恶性肿瘤的第五位, 每年胆囊癌的新发病例占肝胆系原发恶性肿瘤的 10% 以下。胆管癌是源于肝内外胆管上皮的恶性肿瘤, 较少见, 高发年龄在 50 ~ 60 岁, 男性的发病率稍高于女性。

【病理分类】

胆囊癌: 75% ~ 90% 为腺癌、乳头状腺癌和黏液腺癌, 10% 为未分化癌, 5% 为鳞状细胞癌。

【临床表现】

1. 右上腹疼痛

由于胆囊癌多与胆囊结石炎症并存故疼痛性质与结石性胆囊炎相似。开始为右上腹不适继之出现持续性隐痛或钝痛, 有时伴阵发性剧痛并向右肩放射。

2. 消化不良

消化不良、厌油腻、嗝气、胃纳不佳。这是由于胆囊功能不足以对脂肪物质进行消化所致。

3. 黄疸

黄疸往往在病程晚期出现。癌组织侵犯胆管引起黄疸。同时伴有消瘦、乏力甚至出现恶病质, 皮肤、黏膜黄染, 伴皮肤瘙痒。

4. 发热

部分患者出现发热。

5. 右上腹肿块

右上腹或上腹部出现肿块。是因为肿瘤迅速增长阻塞胆管使胆囊肿大; 如侵犯十二指肠也可以引起梗阻; 另外肿瘤侵及肝胃胰也可出现相应部位包块。

【治疗原则和综合治疗】

原发肿瘤局限在黏膜或肌层 (T_1), 常规胆囊切除后, 大部分患者可治愈。对于局限性 (I ~ II 期) 胆囊癌, 主要对应于 I 期患者, 局限于黏膜层的无症状胆囊癌接受手术切除的根治率 > 80%, 因此对于 I 期胆囊癌行常规胆囊切除术即可。进展期胆囊癌包括 III ~ IV 期, 除了 $T_1 N_1 M_0$ 或 $T_2 N_2 M_0$ 外, 其他患者都不可切除。主要治疗是减轻痛苦的姑息对症治疗。有黄疸的 III 或 IV 期患者, 术前应予以经皮肝穿刺胆汁引流, 减轻胆道梗阻。临床上未发现而经病理证实局限在黏膜内的胆囊癌, 治愈率达 80%, 一旦穿透肌层或浆膜层, 治愈率仅为 5%。Tsukada 等报道的一项 111 例外科治疗胆囊癌。外科手术包括胆囊切除术后、肝脏楔形切除术, 肝外胆管切除术、区域淋巴结 (N_1 和 N_2) 清扫术。 $T_2 \sim 4$ 淋巴结阴性患者的 5 年生存率为 42.5%, $T_2 \sim 4$ 淋巴结阳性患者的 5 年生存率 31%。解除胆道梗阻可以缓解症状, 因此姑息治疗主要包括: 行胆管引流术或内镜下支架置入来缓解胆道梗阻等。早期病例 T_1 、 T_2 行单纯胆囊切除术或扩大胆囊切除术, 中期 T_3 行扩大胆囊切除术加系统淋巴结清扫术。晚期病例 T_4 行联合脏器切除术 (患者条件许可时)、姑息性切除术、减灭术, 可做胆管黄疸引流术。术后可行放疗和 (或) 化疗。

无手术指征或已有远处转移者可行放疗和化疗。

【肿瘤内科治疗】

已有充分的证据证实化疗可以延长晚期胆囊癌患者的生存期。目前用于胆囊癌的化疗药物有氟尿嘧啶、顺铂、奥沙利铂和吉西他滨等。氟尿嘧啶在吉西他滨出现前是胆囊癌化疗中最常用的药物，其单药或联合方案的有效率为0~36%，中位生存期为0~6个月，Glimelius的Ⅱ期临床试验发现在氟尿嘧啶联合亚叶酸钙(LV)加或不加依托泊苷(VP-16)的中位生存期明显高于最佳支持治疗组(6.5个月 vs 2.5个月)。Scheithauer等对各种不同剂量吉西他滨的Ⅱ期临床试验显示，有效率8%~36%，中位生存期为6.5~11.5个月。其他4项吉西他滨联合氟尿嘧啶的Ⅱ期临床试验，有效率9.5%~33%，无进展生存期为3.8~6.8个月，总生存期为6.8~10.3个月。吉西他滨联合顺铂方案进行了Ⅱ期临床试验，有效率30%~48%，生存期为7~13个月。

【化疗方案】

1. HELF 联合干扰素方案

HCPT 6 mg/m² ivgtt, 第1~5天, 28天重复1次;

VP-16 60 mg/m² ivgtt, 第1~5天, 28天重复1次;

CF 200 mg/m² ivgtt 2小时, 第1~5天, 28天重复1次;

5-FU 500 mg/m² ivgtt, 第1~5天, 28天重复1次;

干扰素 α -2b 3×10^6 Uim, 隔日1次, 连用3个月以上。

疗效: 1997~2002年, 南京八一医院试用 HELF 方案联合干扰素治疗 16 例晚期胆囊癌患者, 共进行 56 周期化疗, 平均每例 3.5 周期。结果 CR 1 例, PR 4 例, SD 9 例, PD 2 例, 即总有效率 31.3%, 中位生存期为 21 个月。

2. GF 方案

GEM 1 000 mg/m² ivgtt, 第1、8天;

5-FU 500 mg/m² ivgtt, 第1天, 21天为1周期, 3周期为1疗程。

疗效: 总有效率为 19%~33%, 中位总生存期为 6.8~10.3 个月, 中位无进展生存期为 3.8~6.8 个月,

3. OX/Cape 方案

卡培他滨 1 250 mg/m² po, 第1~14天;

L-OHP 100 mg/m² ivgtt, 第1天, 14天为1周期, 3周期为1疗程。

疗效: 总有效率为 23%, 其中稳定 58%。

4. GFL 方案

GEM 1 000 mg/m² ivgtt, 第1、8、15天;

CF 120 mg/m² ivgtt, 第1~5天;

5-FU 350 mg/m² ivgtt, 第1~5天, 28天为1周期, 3周期为1疗程。

5. OCFL 方案

GEM 1 000 mg/m² ivgtt, 第1、8、15天;

OXA 130 mg/m² ivgtt, 第2天;

CF 120 mg/m² ivgtt, 第 1 ~ 5 天; 5-FU 350 mg/m² ivgtt, 第 1 ~ 5 天,

28 日为 1 周期, 3 周期为 1 疗程。

二、胆管癌

胆管癌是指源于肝外胆管包括肝门区至胆总管下端的胆管的恶性肿瘤。其病因可能与胆管结石、原发性硬化性胆管炎等疾病有关。临床可采用手术治疗、放射治疗、化学治疗等方法, 但预后较差。

【病理分类】

胆管癌 (Cancer of B ile Duct): 大多为腺癌, 少数为未分化癌和乳头状癌。鳞癌、类癌和肉瘤等少见。大体形态分为浸润型、结节型或硬化型和息肉型。

【临床表现】

1. 黄疸

患者可出现黄疸, 为逐渐加重的持续性黄疸, 伴瘙痒和体重减轻。少数无黄疸患者表现为上腹部疼痛, 有时伴发热、腹部包块。其他症状有食欲不振、恶心呕吐、乏力、消瘦。

2. 二便异常

大便灰白, 呈白陶土色, 尿色深黄, 如浓茶。

3. 胆囊肿大

中段、下段胆管癌患者可触及肿大的胆囊, 但 Murphy' s 征可能阴性; 而肝门部胆管癌胆囊一般不肿大。

4. 肝脏损害

肝功能失代偿可出现腹水, 或双下肢水肿。肿瘤侵犯或压迫门静脉, 可造成门静脉高压; 晚期患者可并发肝肾综合征。

5. 胆道感染

患者可合并胆道感染, 感染细菌最常见为大肠杆菌、粪链球菌及厌氧性细菌。内镜和介入放射性检查可诱发或加重胆道感染, 出现右上腹疼痛、寒战高热、黄疸, 甚至出现休克。

6. 胆道出血

如癌肿破溃可导致上消化道出血, 出现黑便, 大便潜血阳性、贫血。

【治疗原则和综合治疗】

由于胆管癌生长缓慢和隐蔽, 多数患者的肿瘤发生在肝管汇合处, 手术时癌肿常已浸润周围组织, 故手术切除率很低, 不足 20%。I 期患者做肿瘤局部切除手术。II 期患者做肿瘤局部切除, 或附加肝门区或肝方叶切除。III 期做肿瘤局部切除, 或行相应的左半肝或右半肝切除。IV 期可做肿瘤局部姑息性切除手术。如不能切除, 也可采用胆肠内引流术 (肝内胆管与空肠吻合术) 或外引流术或术中做插管至梗阻近端扩张的胆管内, 以引流黄疸, 减轻肝脏损害和患者难以忍受的瘙痒, 为进一步化疗及放疗创造条件。晚期病例可做放疗和 (或) 化疗; 保肝、支持治疗也有作用。根治性剂量照射放疗, 对晚期胆管癌有一定的效果, 可延长晚期胆管癌患者的生存期, 但缺少大型随机临床试验证实。可手术的胆囊癌术中经胃网膜动脉插管至肝动脉留置药物泵导管、皮下埋泵、术后经药物泵给化疗药, 常用的有氟尿嘧啶单用或联合丝裂霉素、吉西他滨以及铂类药物以及干扰素。

第十五节 胰腺癌

胰腺癌的发病率占常见恶性肿瘤的1%~2%,但是其恶性程度高、病程进展快、死亡率高,中位生存期仅6个月,近年来的发病率在世界各国明显增加的趋势。发病年龄在40~70岁最为多见,60岁左右为高峰,男性多见,男女之比(2~4):1,死亡率/发病率=0.99。近年来,年轻患者有明显增加的趋势。胰腺位于腹膜后,背靠脊柱,前有腹壁、胃和横结肠,因此胰腺肿瘤位置较深,周围毗邻结构复杂,手术切除率低,是预后较差的原因之一。胰腺癌早期症状不典型,容易被忽略或被错认为胃肠道疾病,不易早期发现。待肿瘤侵及或压迫胆道出现黄疸,或侵及周围组织出现疼痛症状而诊断明确时,肿瘤往往已生长很大,为疾病晚期。深入进行防治研究、提高早诊率、加强综合治疗,是提高治疗水平的重要途径。

一、流行病学

胰腺癌是一种较常见的消化道恶性肿瘤。近年发病率呈明显上升趋势,每10年约增加15%。胰腺癌多发生在40岁以上,在青少年中亦少见发生。男性多见,男女之比为2~4:1。胰腺癌欧美国家高发,是欧洲、北美和其他经济发达国家肿瘤发病和肿瘤死亡的主要原因之一。日本胰腺癌的发病率亦明显上升,我国国内胰腺癌的发病率亦有明显上升。

二、病因

胰腺癌的病因至今尚未完全明了,随着肿瘤分子生物学研究的深入,人们认识到胰腺癌的形成和发展,是肿瘤相关基因在体内或外来致癌因子的作用下发生突变、失控的结果。理论上,任何使胰腺癌相关基因发生变化的因素可能均是导致胰腺癌的病因。吸烟是目前公认的胰腺癌致病的危险因素,吸烟者比不吸烟者患胰腺癌的危险性高2~3倍。慢性胰腺炎胆石症、肝硬化、既往胃部手术、放射线照射,以及糖尿病患者胰腺癌的发病率要高于普通人群。另外,低纤维、高肉类、高脂肪等饮食因素与胰腺癌的发病均相关。

三、临床表现

胰腺癌初期症状与其他消化道疾病症状难以鉴别如腹部不适或腹部隐痛、腹部胀闷、食欲减退、消瘦乏力等。患者本身难以发现胰腺肿物。胰头部肿物由于邻近胆总管末端壶腹部,在其受到压迫时可出现黄疸,症状出现较胰体尾癌为早;而胰体尾癌往往发展到侵犯周围脏器或腹腔神经丛时方出现疼痛及相应的症状。自不典型症状开始至确诊一般病程1~6个月,平均3个月;临床出现典型症状如黄疸、疼痛的病程平均不超过10~20天。胰腺癌的恶性程度很高,一般不治生存期6~12个月;而胰头癌甚至更短。

四、治疗原则和综合治疗

(一) 治疗原则

胰腺癌的首选治疗方法为手术切除,但因多数不能早期发现而切除率低,约为5%~15%,

据报道胰腺癌根治术后5年生存率在2.3%~15.8%，平均3.4%，国内报道根治术后平均生存17.6个月。胰腺癌属对放疗不敏感肿瘤，但由于局限晚期病例约占40%，可进行局部放疗，治疗后有30%~50%可缓解疼痛，可一定程度抑制肿瘤发展。因之其治疗原则为：①病变局限，经检查可以手术者，尽量争取开腹探查，行根治术，必要时术前化疗、放疗、术中放疗，术后辅助化疗，包括介入治疗和（或）放疗。经探查不能切除者，可行姑息手术（如胆管减压引流或胃空肠吻合术等），以缓解黄疸、梗阻等症状，或行术后放疗、化疗等综合治疗。②病变虽局限，但已不可能行探查术者，则采用放疗及化疗等药物综合治疗。病变广泛，以化疗、中医中药、生物反应调节剂等药物治疗为主，必要时局部放疗。③晚期，已有远处转移者，可行化疗及局部放疗，减症治疗。一般情况差的，则不宜化疗，以支持、对症治疗，止痛和补充营养。

（二）综合治疗

尽管胰腺癌切除率低，放、化疗不敏感，但适时地使用手术、放疗、化疗、生物反应调节剂、激素等综合治疗，包括术前化放疗、术中放疗、术后放化疗、局部晚期患者的姑息性手术或（和）放、化疗及其他药物治疗等，文献报道可取得比单一治疗手段的效果为优，且有可能延长生存期。

一些化疗药物可增加放射线的敏感性，其中以5-FU及其衍生物Fr-207，UFT等较为常用，因此，对不能切除的局限晚期的胰腺癌，用5-FU等药加放疗，可取得较满意的效果。如常用的放疗加5-FU的综合治疗方案，放疗4000~6000 cGy/4~6周，5-FU 300 mg/m²（或500 mg/次）静滴，每周2次，共6周，或用FT-207 200~300 mg，每日3次口服，共6周；或用UFT 2~4片，每日3次口服，共6周，代替5-FU。

五、肿瘤内科治疗和化疗方案

（一）肿瘤内科治疗

1. 单药化疗

胰腺癌对化疗不甚敏感，不少药物的近期疗效低于10%，较有效的药物如5-FU、MMC、EPI、IFO等。近年来，有报道使用IL-2，干扰素等生物反应调节剂和新药多西他赛治疗少数胰腺癌病例，见到个别肿瘤缩小。也有报道采用介入治疗胰腺癌，提高了局部药物浓度，减轻全身不良反应，获得一定疗效，目前国外正在进行深入临床研究。近年吉西他滨（Gemcitabine）的使用提高了晚期胰腺癌的生存率。过去用5-FU的1年生存率仅2%，在改用吉西他滨后提高为18%，且改善了生活质量。有报道用卢比替康（Rubicictecan）有一定疗效。

2. 联合化疗

用联合化疗治疗胰腺癌，其近期疗效比单一化疗药治疗的疗效为高，但对生存期的延长不理想，比较有效的方案如SMF（STT、MMC、5-FU）、FAM（5-FU、ADM、MMC）等。

Mustacchi G等（2001）采用GEM合并放疗的方法治疗局部晚期或复发性胰腺癌，可评价病例14例，诱导化疗：GEM 1000 mg/m² ivgtt，第1、8天，28天为1周期×2周期；放疗1.8 Gy/d×5日/周。总量45~55.8 Gy，与放疗同时给GEM 500 mg/m² ivgtt，每周1次×5~6周，放疗结束后，再给足量GEM 2周期（门诊治疗）。结果CR1例，PR4例，有效率为35.7%，中位总生存时间为17.3个月，12个月生存率为60%，24个月生存率为25%，认为此种化放疗并用GEM诱导和强化化疗，取得良好的有效率、1年生存率和2年生存率，令人鼓舞。

3. 分子靶向药物治疗西妥昔单抗与GEM合并治疗：Xiong HQ等（2004）对以往未经化疗

和 EGFR 表达的局部晚期或转移性胰腺癌患者进行 II 期临床试验, 61 例患者中, EGFR 表达 58 例 (95%), EGFR 染色至少 1+。入组 41 例。用法: C225 初次剂量为 400 mg/m^2 , 静滴 2 小时, 以后 250 mg/m^2 , 静滴 1 小时, 每周 1 次, 用 7 周; CEM 1000 mg/m^2 , 每周 1 次, 用 7 周, 休息 1 周。以后周期用药, C225 每周 1 次, GEM 每周 1 次, 均用药 3 周, 4 周重复。疗效: PR5 例 (12.2%), SD26 例 (63.4%), 中位疾病进展时间 3.8 个月, 中位总生存时间 7.1 个月, 1 年无进展生存率 12%, 总生存率 31.7%。副作用: 3、4 度不良反应, 中性粒细胞减少 39.0%, 乏力 22.0%, 腹痛 22.0%, 血小板减少 17.1%。研究表明 C225 与 GEM 合用对晚期胰腺癌有一定疗效。SiuLL 等 (2006) I 期临床试验索拉非尼治疗胰腺癌 23 例, 结果 13 例 (56.5%) 稳定, 两药合用耐受性良好。

(二) 化疗方案

1. GFL 方案首选方案。

GEM 1000 mg/m^2 ivgtt 30 分钟, 第 1、8、15 天;

CF 200 mg/m^2 ivgtt 2 小时, 第 2~6 天;

5-FU 350 mg/m^2 ivgtt, 第 2~6 天,

4 周为 1 周期, 3~4 周期为 1 疗程。

2. GFL 6 周方案首选方案 (Louvet C 等)。

GEM 1000 mg/m^2 ivgtt, 第 1、8、15、22 天;

CF 200 mg/m^2 ivgtt 2 小时, 第 1、8、15、22 天;

5-FU 750 mg/m^2 24 h/d, 第 1、8、15、22 天,

6~8 周为 1 周期。

3. GP 方案

GEM 1000 mg/m^2 ivgtt 30 分钟, 第 1、8、15 天;

DDP 50 mg/m^2 ivgtt, 第 4~6 天,

28 日为 1 周期。

GEM 与 DDP 联用, 能获得中位缓解期 7.8 个月, 中位生存期 8.3 个月, 中位肿瘤进展时间 5.4 个月, 有报道 1 年生存率提高为 28%, 认为 CEM 与 DDP 联合应用有协同作用。此方案的耐受性良好, 疗效优于 GEM 单药。

4. GEMOX 方案治疗晚期胰腺癌有效而耐受性良好的化疗方案。

GEM 1000 mg/m^2 ivgtt (先), 第 1、8 天;

OXA 100 mg/m^2 ivgtt 2 小时 (后), 第 1 天,

3 周为 1 周期, 用 6 周期。

Louvet C 等 (2001) 报道治疗 64 例, 其中局部晚期 32 例, 转移性 32 例, 1 例无可测量病变, 可评价病例 63 例。结果 PR18 例, SD28 例, PD17 例, 有效率为 28.6% (18/63), 中位无进展时间为 21 周, 6 个月生存率为 71%, 其中局部晚期病例分别为 25.8%、28 周和 79%; 转移性病例分别为 31.2%、18 周和 62%。

5. GEM/CPT-11 方案

GEM 1000 mg/m^2 ivgtt (先), 第 1、8 天;

伊立替康 100 mg/m² ivgtt 2 小时(后), 第 1、8 天, 28 天为 1 周期, 3~4 周期为 1 疗程。
疗效: 有效率 16.1%, 中位生存期 6.3 个月, 中位肿瘤进展时间 3.4 个月, 1 年生存率 21%。

(贾晓鑫)

第十六节 肾癌

肾癌又称肾细胞癌(RCC), 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 起源于肾脏的肾小管或结合管的上皮细胞。占原发性肾恶性肿瘤的 85% 左右。肾癌的组织病理类型多样, 其中肾透明细胞癌是主要的病理类型。近年来, 肾癌的发生率逐年升高, 其发病率仅次于膀胱癌, 居泌尿系恶性肿瘤第 2 位。

随着医学影像学的发展, 肾癌早期发现率逐渐增长, 局限性肾癌经过根治性肾切除或保留肾单位的肾切除术可以获得满意的疗效。但是, 由于肾癌缺乏特异性的早期表现, 确诊时约 30% 的患者已属晚期而预后较差。随着肾癌免疫治疗的进展和近年来分子靶向治疗的兴起, 晚期肾癌的疗效也逐步得到了改善。

一、流行病学

肾癌约占成人所有恶性肿瘤的 2%~3%, 各国或各地区的发病率不同, 西方发达国家发病率高于发展中国家。在美国, 每年有超过 55 000 例患者诊断为肾癌, 肾癌已成为男性第七大、女性第九大常见恶性肿瘤, 1975~2006 年, 总的肾癌发病率从 7.4/10 万增长至 17.6/10 万, 增长了 238%。欧盟国家 2006 年新诊断肾癌 63 300 例, 因肾癌死亡 26 400 例。我国各地区肾癌的发病率及死亡率差异较大, 据全国肿瘤防治研究办公室和卫生部卫生统计信息中心统计我国试点市、县 1988~2002 年肿瘤发病及死亡资料显示, 1988~1992 年、1993~1997 年、1998~2002 年 3 个时间段肾及泌尿系其他恶性肿瘤的发病率分别是 4.26/10 万、5.40/10 万、6.63/10 万, 发病率有升高趋势, 多发生于成人, 偶见于青少年, 男女患者比例约 2:1; 城市地区高于农村地区, 各地区发病率不同, 最高相差 43 倍。发病随年龄增长而增加, 高发年龄为 50~70 岁。统计显示, 每年全世界约有 21 万人被确诊为肾癌, 平均死亡约 10 万人。

二、病因和发病机制

肾癌的病因尚不明确。目前比较公认的危险因素包括吸烟、肥胖、高脂饮食、高血压等。此外, 对于许多其他环境、职业、饮食等因素与肾癌发病的关系也有研究, 但尚无明确的结论。肾癌散发性和家族性, 家族性肾癌发病年龄比较早, 常为多病灶和双侧性。

(一) 吸烟

吸烟与肾癌发病的关系已经得到了证实。并且, 随着吸烟数量与年限的增长, 肾癌的发病率也随之升高。研究显示, 吸烟者在戒烟后发生肾癌的危险因子也随之下降, 并可在数年后达到正常人群的水平。

(二) 肥胖

肥胖与高脂饮食也被证实与肾癌的发生密切相关。加拿大的一项研究提示, 体质指数(BMI)

超标者发生肾癌的危险因子为 2.57, 而每日热能摄入过高的人群肾癌发生的危险因子为 1.30。目前认为高脂肪、高蛋白饮食, 而蔬菜、水果摄入过少, 将增高肾癌发生的危险。对于肥胖者, 通过体育活动能否降低其发生肾癌的危险因子, 目前尚存争议。

(三) 职业

与肾癌有关的职业男性为批发商和零售业, 女性为娱乐业。即使控制了吸烟、饮酒、地区的关系, 仍有相关性, 原因不明。

(四) 城乡和文化经济状况

英国有报告在伦敦城区肾癌的死亡率高。纽约艾奥瓦等城乡肾癌的发病率比较, 都是城市高于乡村。

(五) 激素

激素在动物和人体可能引起癌, 仓鼠用己烯雌酚可形成肾皮质癌。促孕因子如甲地孕酮能影响其过程, 但人类应用该药治疗肾癌未能改变其生存状况。钙摄入有可能减少肾癌的发生, 有统计韩的总摄入量, 食物中含钙量, 平时是否补钙都说明钙可能降低肾癌的危险性。

三、临床表现

近些年来, 大多数肾癌患者是由于健康查体时发现的无症状肾癌, 这些患者占肾癌患者总数的 50% ~ 60% 以上。有症状的肾癌患者中最常见的症状是腰痛和血尿, 少数患者是以腹部肿块来院就诊。10% ~ 40% 的患者出现副瘤综合征, 表现为高血压、贫血、体重减轻、恶病质、发热、红细胞增多症、肝功能异常、高钙血症、高血糖、血沉增快、神经肌肉病变、淀粉样变性、溢乳症、凝血机制异常等改变。20% ~ 30% 的患者可由于肿瘤转移所致的骨痛、骨折、咳嗽、咯血等症状就诊。

四、治疗原则和综合治疗

1. 局限性肾癌 (I、II 期)

外科手术是首选治疗方法。手术方式包括根治性肾切除术、保留肾单位手术、腹腔镜下根治性肾切除术和腹腔镜肾部分切除术。根治性肾切除术的切除范围包括: 肾周筋膜、肾周脂肪、患肾、肾门淋巴结及髂血管分叉以上输尿管。可以视情况选择保留同侧肾上腺。

2. 局部进展性肾癌 (III 期)

首选根治性手术切除。但对转移的淋巴结或血管瘤栓需根据病变程度选择是否切除。

3. 辅助治疗

局限性和局部进展性肾癌: 根治性肾切除术后尚无标准辅助治疗方案。多个随机对照临床试验中, 采用 IFN- α 或 (和) IL-2 作为术后辅助治疗均未能降低复发和提高总生存。采用靶向药物作为术后辅助治疗的多个随机对照临床试验正在进行之中。肾癌属于对放射线不敏感的肿瘤, 术后一般不选择辅助放疗。对未能彻底切除干净的肾癌可选择术中或术后放疗。

4. IV 期和转移性肾癌

以全身治疗为主。对原发灶未切除的患者如一般状况良好可先行肾原发灶切除, 对孤立的转移灶也可考虑手术切除。传统上, 转移性肾癌的全身治疗以免疫治疗为主, 生物化疗较单纯免疫治疗虽然提高客观有效率, 但不提高生存。近年来, 多个临床研究证实靶向药物的疗效优于免疫治疗, 已成为晚期肾细胞癌的标准治疗手段。已批准用于转移性肾细胞癌的靶向药物

包括索拉非尼(多吉美)、舒尼替尼(索坦)、贝伐单抗、替西罗莫司(CCI-779,)和依维莫司(RADO01)。

五、肿瘤内科治疗和化疗方案

(一) 肿瘤内科治疗

1. 免疫治疗

IFN- α 治疗转移性肾癌的客观有效率 8% ~ 15.010, 中位无进展生存时间 5 个月左右, 中位生存时间 8.5 ~ 13 个月。

高剂量 IL-2 的客观有效率 15% ~ 20%, CR 7%, 中位生存时间 16.3 个月, 其中 2% ~ 3% 的患者可获得长期生存, 中位缓解时间 54 个月。高剂量 IL-2 是既往唯一被美国 FDA 批准用于治疗转移性肾癌的药物。但其不良反应严重, 尤其是血管渗漏综合征, 需在重症监护下进行, 治疗相关死亡率高达 4%, 因此极大地限制了其普遍应用。

低剂量 IL-2 的有效率为 10% 左右, 毒性较降低, 总生存与高剂量 IL-2 无差别。但很少有患者获得 CR 和长期生存。

2. 生物化疗

生物化疗治疗转移性肾癌的有效率为 14.6% ~ 33%, 中位生存期为 8 ~ 25 个月, 一些小的 II 期临床试验显示出较好的生存。但已发表的随机试验结果表明生物化疗较单纯免疫治疗并不提高生存。常用的方案包括 5-FU 联合 IL-2 和 IFN- α , 吉西他滨联合 IL-2 和 IFN- α 。

3. 靶向药物治疗

约 70% 的散发性肾透明细胞癌有 VHL 基因的突变、杂合性缺失或甲基化, 这一基因的失活最终导致包括 VEGF, PDGF 在内的缺氧诱导基因的过表达。而 VEGF 和 PDGF 是促进新生血管形成最重要的两个生长因子。因此肾透明细胞癌是最富血管生成的恶性肿瘤之一。这一特点使得针对 VEGF/VEGFR、PDGF/PDGFR 的抑制血管生成成为肾透明细胞癌靶向治疗最重要的策略。

肾透明细胞癌往往有 PB K- α KT-mTOR 信号传导通路的过度激活。而 PB K- α KT-mTOR 是多种细胞生长因子共同的下游信号传导通路。mTOR 是这一通路中一个非常重要的激酶。因此, mTOR 是肾癌靶向治疗的又一重要靶点。

(1) 一线治疗: 推荐用于转移性肾癌一线治疗的靶向药物包括舒尼替尼、索拉非尼、贝伐单抗 + IFN- α 和替西罗莫司。

①舒尼替尼: 舒尼替尼是针对 VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT 和 RET 的小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 具有抑制血管生成和抗增殖的双重抗肿瘤作用。舒尼替尼一线治疗转移性肾细胞癌的中位生存时间超过 2 年。

Motzer 等开展的 III 期临床试验, 入组 750 例初治的中低危转移性肾细胞癌, 随机分组接受舒尼替尼或 IFN α 治疗。舒尼替尼的用法为 50 mg/d, 口服, 连用 4 周休 2 周为 1 周期; IFN- α 仅每次 300 万 IU, 皮下注射, 每周 3 次, 第三周递增至 900 万 IU。结果有效率: 舒尼替尼为 31%, IFN- α 治疗为 6%($P < 0.001$, 独立数据委员会判断) 和中位无进展生存时间: 舒尼替尼为 11 个月, IFN α 治疗为 5 个月($P < 0.001$), 舒尼替尼组均显著优于 IFN- α 组。在中期分析后, 允许 IFN- α 组进展的患者交叉接受舒尼替尼治疗, 舒尼替尼组的总生存仍优于 IFN- α 组, 舒尼