

汤钊猷 杨秉辉 主编

原发性肝癌

ADVANCES OF PRIMARY
LIVER CANCER RESEARCH

上海医科大学出版社

的研究与进展

原发性肝癌的 研究与进展

汤钊猷 杨秉辉 主编 ● 上海医科大学出版社

责任编辑 沈 彬 源
助理编辑 高 敬 泉
封面设计 范 一 辛

原发性肝癌的研究与进展

主编 汤钊猷 杨秉辉

上海医科大学出版社出版
上海市医学院路138号 邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容排印厂排版

上海译文印刷厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 11.75 字数 305千字

1990年10月第1版 1990年10月第1次印刷

印数 1-3000

ISBN 7-5627-0086-9/R·77

定价: 7.50 元

前 言

原发性肝癌的基础与临床研究是近年各种实体瘤研究中较活跃的领域,包括肝癌发病率较低的欧美科学家亦颇为热烈地参与。究其原因,在病因方面,因乙型肝炎(近年还有丙型肝炎)病毒与肝细胞癌的密切关系已成为研究病毒与癌症关系的重要线索;在诊断方面,因甲胎蛋白的应用使最难诊断的肝癌成为较易诊断的肿瘤之一,电脑与新技术结合的产物——超声显像、CT、磁共振显像、肝动脉造影、数学减影血管造影、CT与造影结合的CTA等等,进一步解决了肝癌的定位问题;在治疗方面,因小肝癌的早期发现与切除使预后产生戏剧性改变,不能切除的大肝癌通过综合治疗使之缩小,而后二期切除是近年又一新曙光;肝癌的综合治疗其种类之多与疗效提高方面亦为其他实体瘤所不及;最新的肿瘤导向治疗在十年前进入临床试验时又恰以肝癌为主要对象……这些也是1988年11月第一届全国肝癌学术会议的主要背景,本书主要概述此会讨论的一些主题,充实了近期研究成果与文献资料,以供从事肿瘤研究的科技同道与医务人员参考,相信不仅有助于肝癌研究,对其他实体瘤的研究亦将有参考价值。

汤钊猷

1990年5月

目 录

1	原发性肝癌防治研究进展述评·····汤钊猷	
1.1	流行病、病因与预防·····	1
1.2	与临床关系密切的基础研究·····	2
1.3	肝癌的 TNM分期·····	3
1.4	普查早治·····	3
1.5	肝癌标记与影像学进展·····	4
1.6	外科治疗·····	4
1.7	不能切除肝癌的缩小后切除·····	5
1.8	非手术治疗·····	7
1.9	导向治疗·····	8
2	原发性肝癌流行病学研究的进展·····俞顺章	
2.1	乙型肝炎病毒与肝癌·····	14
2.2	黄曲霉毒素与肝癌·····	17
2.3	饮水与肝癌·····	23
3	上海市崇明县原发性肝癌的流行特点及其危险因素·····屠基陶	
3.1	崇明县概况·····	29
3.2	崇明县肝癌流行特点·····	30
3.3	崇明县肝癌危险因素·····	34
3.4	崇明县肝癌高发的因素分析·····	38

4	人原发性肝癌的癌基因与抗癌基因·····顾健人	
4.1	癌基因和抗癌基因的基本观点·····	43
4.2	人原发性肝癌的癌基因谱·····	44
4.3	肝癌抗癌基因的探索·····	48
4.4	含N-ras反意基因的假型逆转录病毒对人肝癌细胞的生长抑制·····	49
4.5	乙型肝炎病毒与肝癌的发生·····	50
4.6	肝癌发生的两种可能模式·····	53
5	HBV致肝细胞癌的模式·····陈子平 闻玉梅	
5.1	HBV基因组的结构与组成·····	57
5.2	HBV-DNA插入激活模式·····	58
5.3	HBxAg的反式激活作用·····	60
5.4	Popper的多阶段、多因素模式·····	61
6	原发性肝癌病理学研究的进展·····应越英	
6.1	肝细胞癌的病理分类·····	65
6.2	早期肝细胞癌的病理特征·····	66
6.3	肝细胞癌的肝病背景·····	68
6.4	肝细胞癌的相关病变·····	70
6.5	肝细胞癌经综合治疗后的病理变化·····	71
7	鼠肝癌模型的研究与进展·····马曾辰	
7.1	历史概况·····	75
7.2	鼠肝癌模型的分类·····	76
7.3	诱发性大鼠肝癌模型·····	76
7.4	移植性大鼠肝癌模型·····	77
7.5	移植性小鼠肝癌模型·····	79

7.6	裸小鼠人肝癌移植模型	79
7.7	裸大鼠人肝癌移植模型	80
8	肝大部切除后再生的研究	成令忠
8.1	大鼠肝大部切除后肝细胞增殖动态	86
8.2	大鼠肝大部切除后再生肝体积、重量及肝细胞数的 变化	89
8.3	大鼠肝大部切除后残余肝细胞超微结构变化及甲 胎蛋白和白蛋白的合成	90
8.4	肝抑素与肝再生	92
9	肝癌氨基酸代谢的研究	叶胜龙
9.1	恶性肿瘤及宿主的蛋白质代谢	95
9.2	肝癌的氨基酸代谢特点	98
9.3	氨基酸用于恶性肿瘤治疗的前景	100
10	肝癌和神经节苷脂	林芷英
10.1	复合糖和肿瘤	106
10.2	肝癌和神经节苷脂	108
10.3	人肝癌、胎肝、新生儿肝、硬化肝、再生肝和正常肝 神经节苷脂的比较	113
10.4	抗肿瘤单克隆抗体识别肝癌细胞表面的糖脂抗 原	113
11	我国肝癌普查的发展与现状	杨秉辉
11.1	肝癌普查的历史和意义	117
11.2	近年来我国肝癌普查的发展	118
11.3	我国肝癌普查工作存在的问题	121
11.4	对肝癌普查的最终评价问题	121

12	原发性肝癌临床分型分期问题的研究 …杨秉辉	
12.1	文献中曾列出的分型分期方案……………	124
12.2	我国通用的肝癌分型分期方案……………	126
12.3	关于肝癌的 TNM 分期……………	127
13	肝癌血清标记物研究进展 ……孟宪镛	
13.1	甲胎蛋白 (AFP) ……………	131
13.2	血清酶……………	133
13.3	其他标记(蛋白类、激素、代谢产物等)……………	138
13.4	具有特殊诊断意义的肝癌标记……………	140
13.5	多种肝癌标记联合检测……………	141
14	肝癌诊断中两个新的标志酶 ……陈惠黎	
14.1	丙酮酸激酶同工酶……………	145
14.2	胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶 ……………	151
15	肝癌的超声诊断与术中超声 ……徐智章	
15.1	超声在肝癌诊断中的意义……………	155
15.2	肝癌声像图的特点……………	157
15.3	超声对肝癌的误诊和漏诊……………	160
15.4	术中超声在肝癌手术中的应用……………	161
16	肝癌的CT诊断……………周康荣	
16.1	肝脏 CT 检查方法……………	165
16.2	肝癌的 CT 表现……………	166
16.3	CT 技术在肝癌诊断中的应用……………	170
17	肝癌的磁共振成像诊断 ……陈祖望	

17.1	肝脏磁共振成像技术·····	172
17.2	肝癌的磁共振成像诊断·····	173
17.3	鉴别诊断·····	175
17.4	磁共振成像与其他检查方法的比较·····	177
18	原发性肝癌放射性核素显像 ·····赵惠杨	
18.1	肝胆显像常用的放射性药物·····	180
18.2	肝平面显像·····	182
18.3	肝 SPECT 显像 ·····	185
18.4	肝癌放射性核素显像的临床意义·····	186
19	放射性核素肝胆药作肝细胞癌的定性与定位 诊断 ·····陈绍亮 赵惠杨	
19.1	运用放射性核素肝胆药作肝细胞癌阳性显像的原 理·····	192
19.2	检查方法·····	193
19.3	结果判断·····	194
19.4	临床应用·····	195
19.5	与诊断有关因素的探讨·····	197
20	肝动脉造影与 CT 合并肝动脉造影 (CTA)····· ·····陆继珍	
20.1	造影技术·····	202
20.2	肝动脉的解剖变异·····	203
20.3	肝癌在肝动脉造影 X 线片上的表现 ·····	204
20.4	肝动脉造影的临床应用·····	205
20.5	肝动脉造影的临床价值·····	205
20.6	CT 合并肝动脉造影 ·····	206

21	原发性肝癌外科治疗的进展	余业勤
21.1	肝癌诊断进展	210
21.2	手术探查的指征	211
21.3	肝外科技术的改进与观念的更新	212
21.4	肝叶切除并发症的防治	219
22	不能切除肝癌的外科治疗	周信达
22.1	肝动脉结扎和插管治疗不能切除肝癌的评价	223
22.2	进一步提高液氮冷冻治疗肝癌的疗效	228
23	原发性肝癌放射治疗的进展 ...	蒋国樑 赵 森
23.1	放射对肝癌的治疗作用	234
23.2	肝脏的放射敏感性	236
23.3	肝癌放疗的原则	238
23.4	放射性肝炎	238
23.5	探索放疗的新方法	240
23.6	放疗与其他疗法的综合应用	241
24	原发性肝癌化学药物治疗的进展	杨秉辉
24.1	近年来用于肝癌化疗较为有效的药物	244
24.2	肝癌化疗方法的改进	247
24.3	化疗在肝癌综合治疗中的地位	251
25	超分割放疗与化疗交替治疗原发性肝癌	陆继珍
25.1	治疗方案的基本原理	256
25.2	治疗方案的实验研究	257

25.3	方案的具体实施·····	257
25.4	临床疗效·····	257
25.5	临床应用·····	259
25.6	对本治疗方案的评价·····	260
26	淋巴因子激活的杀伤细胞及其对肝癌的免疫 治疗····· 张玉蛟	
26.1	LAK 的活化、杀伤特性及细胞特性·····	264
26.2	肝癌患者的 LAK 活性·····	265
26.3	LAK 对人肝癌的治疗·····	265
26.4	LAK 治疗的改进·····	268
27	原发性肝癌酒精瘤内注射治疗····· 林芷英	
27.1	无水酒精对正常肝和肝癌的实验研究·····	273
27.2	无水酒精瘤内注射的方法·····	274
27.3	注射无水酒精后 B 型超声图像变化·····	275
27.4	注射无水酒精后的病理变化·····	276
27.5	无水酒精瘤内注射的效果·····	276
27.6	无水酒精瘤内注射的副作用和适应症·····	277
27.7	进展和问题·····	278
28	肝癌导向治疗的研究····· 汤钊猷	
28.1	铁蛋白抗体·····	281
28.2	甲胎蛋白抗体·····	284
28.3	抗人肝细胞癌抗体·····	285
28.4	抗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的抗体·····	285
28.5	碘油作导向治疗载体·····	286
28.6	其他非抗体载体·····	287
28.7	问题与展望·····	289

29	中医中药治疗肝癌的研究进展	唐辰龙
29.1	中医中药及中西医结合治疗肝癌的研究	295
29.2	中医治则的研究	297
29.3	中药抗癌机理的研究	298
30	中医治疗肝癌的科学基础	于尔辛
30.1	辨证论治对癌细胞的作用	302
30.2	辨证论治对机体免疫的影响	304
30.3	辨证论治对肝癌雌激素受体的影响	305
30.4	辨证论治对四氯化碳所致大鼠肝损害的影响	305
30.5	辨证论治对蛋白、糖代谢和血液粘度的调节作用	306
30.6	辨证论治与放疗的综合应用	306
30.7	辨证论治与化疗的综合应用	307
30.8	辨证论治对肝癌预防的实验性探索	307
31	肝癌肝移植	夏穗生
31.1	适应症、手术时机与术前选配	309
31.2	肝移植术	311
31.3	排斥反应与免疫抑制	314
31.4	术后并发症	315
32	肝细胞癌与性激素关系的研究	章勤荣
32.1	临床资料	318
32.2	实验资料	322
32.3	机理探讨	324
33	人肝癌细胞的逆转	陈惠黎
33.1	RA 对SMMC-7721 生长及形态学的影响	328

33.2	生物学研究·····	330
33.3	RA 对 SMMC-7721 细胞膜上某些表型的影响 ···	331
33.4	RA 对 SMMC-7721 细胞浆中某些表型的影响 ···	333
33.5	RA 和硒的加成作用 ·····	335
33.6	RA 对癌基因及其表达产物的影响 ·····	335
34	肝癌的一种新亚型-纤维板层型肝癌·····杨 榕	
34.1	流行病学及病因学·····	339
34.2	临床表现及实验室检查·····	340
34.3	影像学检查·····	341
34.4	诊断及鉴别诊断·····	341
34.5	治疗及预后·····	341
35	肝细胞癌复发来源的研究 ·····梁小浣 汤钊猷	
35.1	病理学研究·····	345
35.2	分子生物学研究·····	346
36	长期生存肝癌病例的探讨 ·····周信达	
36.1	临床资料·····	351
36.2	随访结果·····	353
36.3	长、短生存组临床资料比较·····	353
36.4	提高远期疗效的途径·····	354
36.5	长、短生存组比较得到的启示·····	356

1 原发性肝癌防治研究进展述评

上海医科大学肝癌研究所 汤钊猷

自有科学病理分类迄今,原发性肝癌的防治研究已有100年历史。50年代肝外科解剖学基础的奠定打破了大半个世纪停滞不前的局面;60年代基础研究兴起,乙型肝炎病毒、黄曲霉毒素、甲胎蛋白(AFP)与肝癌关系的发现,肝移植术问世……使研究加快了步伐⁽¹⁾;70年代小肝癌的研究,以我国肝癌临床、基础、现场相结合研究的起步为重要特征⁽²⁾;80年代分子生物学水平的研究,以电脑与新技术结合为特征的影像学的飞跃发展,导向治疗的兴起……使肝癌研究成为肿瘤研究领域中的热点⁽³⁾。新技术、新理论、新概念的出现是推动肝癌研究的三大支柱。就临床而言,50~60年代规则性肝切除术的应用,使整个肝癌病人中近10%病人受益;70~80年代小肝癌研究又使另外近10%病人受益;预期自80年代兴起的“大肝癌变小肝癌”的研究,通过更有效的导向为主的综合治疗和肿瘤缩小后切除,将使第三个近10%病人受益。就预防而言,乙型肝炎疫苗的应用、丙型肝炎与肝癌关系的研究、我国“改水、管粮(防黄曲霉毒素)、防肝炎”七字方针的贯彻,肝癌发病率在若干年后有一定程度下降也是可以预期的。无论病因、诊断与治疗的研究,“综合多因素”已成为重要特征。

1.1 流行病、病因与预防

几个特点值得重视:(1)多因子的协同作用受到更多的重视,如乙型肝炎病毒(HBV)与黄曲霉毒素;(2)酒的作用又重新受到

重视,欧洲证实有酒精性肝病背景的肝癌并无 HBV 参与的证据⁽⁴⁾; (3)HBV 与肝细胞癌(HCC)关系的热点已有转向 HBxAg 方面的迹象。作者单位用联邦德国癌症中心提供的单克隆抗体证实 HBxAg 在癌内的表达高达 56.3%, 高于 HBsAg 和 HBcAg; (4) 非甲非乙(NANB)或丙型肝炎(HCV)与 HCC 关系受到重视, 尤其日本 HCC 中合并 HBV 感染的比例下降而 HCC 发病率仍上升, 新近报告 HCC 病人中测出抗 HCV 者高达 53%~68%^(5,6)。血中 HBsAg 阴性病人切除 HCC 标本中 HBV-DNA 阳性率仅 8%(4/53), 而这些病人 89.7% 有肝硬化或慢肝病史, 说明日本 HBV 与 HCC 关系的证据在下降, 间接提示 NANB 的作用⁽⁷⁾; (5) 肝炎引起的炎症可能有促癌作用⁽⁸⁾。

为此, 乙型肝炎疫苗在预防肝癌中的作用将是有限度的。

1.2 与临床关系密切的基础研究

几个方面值得注意: (1) 争论已久的肝癌起源为单中心抑多中心学说, 由于分子生物学手段的应用, 而有了解决的可能。使用 HBV-DNA 整合手段, 已有几位学者证实同一病人同期在肝内出现的不同癌结节, 尽管表面似多灶性, 而 HBV-DNA 的整合位点一致, 说明为单中心起源⁽⁹⁾。从临床角度, 分析 143 例大小 HCC, 仅 2.4% 可能为多中心发生, 多灶表现与复发可能为肝内播散的结果, 因即使小肝癌亦可早期出现肝内播散⁽¹⁰⁾; 作者亦早已报道这一观点⁽²⁾。然而以 HBV-DNA 手段检测原发灶与复发灶, 却证实复发灶中除单中心发生外, 确有多中心的存在⁽¹¹⁾; 作者单位检测 5 例中仅 1 例其复发灶与原发灶 HBV-DNA 整合位点相同, 其余均为多中心发生。此外还有用细胞流式仪检测 DNA 指数的不同而提示多中心发生者。单中心与多中心发生学说将影响对预后的估计以及预防复发的对策, 至少无限扩大切除范围似无助于减少复发, 而预防致癌因素的继续作用则应予重视; (2) 国内外的

资料均已注意到 HCC 中 DNA 的分析,能较好地反映生物学特性,为估价恶性程度,判断预后提供参考,并注意到肿瘤 $<3\text{cm}$ 者与大肝癌者迥异^(12,13); (3)近年观察到 HCC 预后与病理类型有关,其中一种称纤维板层型者预后明显较好,与非纤维板层型比较,切除后中位生存期前者达 50 月($n=15$),后者仅 22 月($n=62$)⁽¹⁴⁾。为此在评价各种治疗方法的疗效时宜审慎。

1.3 肝癌的 TNM 分期

肝细胞癌曾长期缺少国际统一的为大多数学者所接受的分期,近年 TNM 分期通过修改,大体上已获得美国、日本的认可和采用。为适应日益增多的国际交流,我国肝癌分期使用 TNM 体系势在必行。

根据 1987 年出版的国际抗癌联盟所编《恶性肿瘤 TNM 分类》第四版:原发性肝癌 T_1 指单个结节, $\leq 2\text{cm}$,无血管侵犯。 T_2 单个, $\leq 2\text{cm}$,侵犯血管;或多个,局限一叶, $\leq 2\text{cm}$,未犯血管;或单个, $>2\text{cm}$,未犯血管。 T_3 单个, $>2\text{cm}$,侵犯血管;或多个,局限一叶, $\leq 2\text{cm}$,侵犯血管;或多个,一叶内, $>2\text{cm}$,伴或不伴血管侵犯。 T_4 为多个,超出一叶,或侵犯门静脉主支或肝静脉。 N_1 示局部淋巴结转移。 M 指远处转移⁽¹⁵⁾。

日本则进一步分为 I 期($T_1N_0M_0$), II 期($T_2N_0M_0$), III 期($T_3N_0M_0$ 或 $T_{1-3}N_1M_0$), 和 IV 期。IV 期又分为 IV a ($T_4N_{0-1}M_0$) 和 IV b ($T_{1-4}N_{0-1}M_1$)⁽¹⁶⁾。

1.4 普查早治

尽管用 AFP 作肝癌普查已有 20 年历史,但其价值仍未得到普遍重视。近年国际上对肝癌普查早治又重新受到注目,1989 年曾为此在阿拉斯加开了专门会议: (1)HBsAg 携带者乃主要高危

人群,Beasley 随访 8~9 年,肝癌发病率高达 495/10 万(对照为 93/10 万)⁽¹⁷⁾;(2)在 HBsAg 阳性的小肝癌患者中 AFP >25 μ g/L 占 90%,>200 μ g/L 占 75%,因此认为对 HBsAg 阳性肝癌病人而言,AFP 能在仍可切除阶段检出肝癌;(3)如条件允许,AFP+超声显像(US)当更好。Cottone 对病理证实为肝硬化的 157 例患者用 AFP+US 前瞻随访 2 年,发现 15 例肝癌,其中 13 例 <5cm⁽¹⁸⁾;(4)早期切除确能延长生存期。我所 132 例小肝癌切除后 5 年和 10 年生存率为 67.9% 和 53.4%, $\leq$ 2cm 者达 84.6%⁽¹⁹⁾。(5)至于“耗费与效益”问题,尚需对 1~2 万 HBsAg 携带者作严格设计的前瞻性研究并获得 5 年生存率后才能作出。此外还需引伸到 HCV 感染人群。

1.5 肝癌标记与影像学进展

迄今为止,在各种肝癌标记中,尚无一超过 AFP。对早诊有用户似仅异常凝血酶原,但文献结果尚不一致,目前倾向认为可作为 AFP 的补充。King 报告其阳性率为 67.3%,低于 AFP 的 83.7%⁽²⁰⁾。Ho 认为与 AFP 比,鉴别良性肝病的价值优于 AFP⁽²¹⁾。

肝癌影像学诊断尽管方法日新月异,但实际价值基本上与超声显像相仿。超声以其价较廉、非侵入性、易于重复应用而仍为肝癌定位诊断中最常用和最有用者。磁共振显像(MRI)尚未超过 CT,但对鉴别肝脏病灶的良性抑恶性有其特点⁽²²⁾。因此,无论从国情或从实际出发,超声显像仍属首选。

1.6 外科治疗

手术切除的疗效仍为各种治疗方法之冠,Patt 报告中位生存期切除者为 46 月,肝动脉灌注化疗为 9 月,全身化疗仅 5 月⁽²³⁾。