



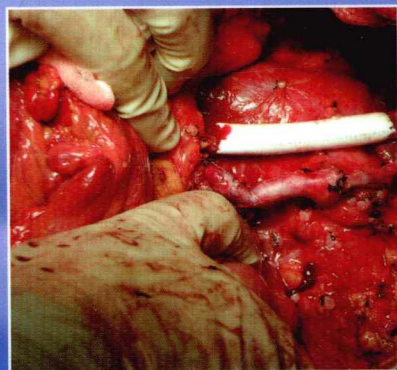
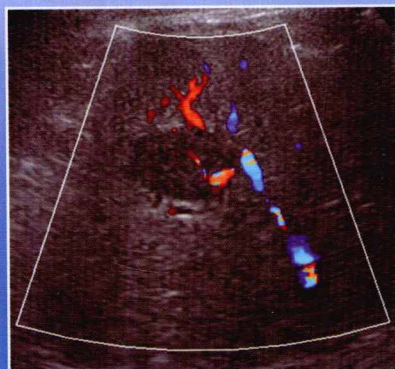
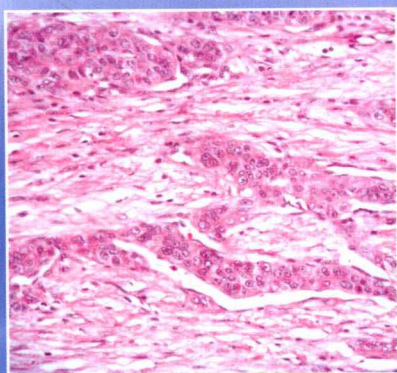
肿瘤诊断治疗学丛书

总主编 / 樊 嘉 王杰军

肝胆胰肿瘤诊断治疗学

主 编 / 樊 嘉

GANDANYI ZHONGLIU
ZHENDUAN ZHILIAOXUE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



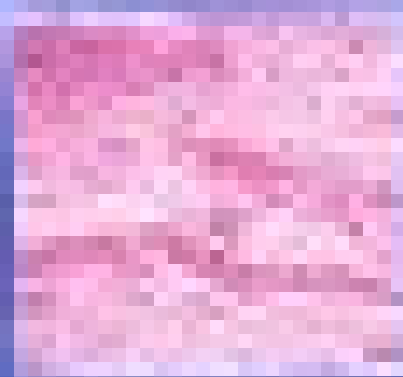
肝胆胰肿瘤治疗学丛书

第三版 第二版 第二版

肝胆胰肿瘤诊断治疗学

主编：王 健

GANDANYI ZHONGLIU
ZHENDIAN ZHILIAOXUE



人民卫生出版社

肿瘤诊断与治疗丛书

肝胆胰肿瘤诊断治疗学

GANDANYI ZHONGLIU ZHENDUAN ZHILIAOXUE

主 编 樊 嘉

副 主 编 周 俭 靳大勇 刘厚宝

编 者 (以姓氏笔画为序)

王越琦 艾志龙 刘厚宝 肖永胜

吴文川 沈 盛 周 俭 靳大勇

樊 嘉

作者单位 复旦大学附属中山医院



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肝胆胰肿瘤诊断治疗学/樊 嘉主编. —北京:人民军医出版社,2011.7

(肿瘤诊断与治疗丛书)

ISBN 978-7-5091-4996-6

I. ①肝… II. ①樊… III. ①肝脏肿瘤—诊疗②胆囊—肿瘤—诊疗③胰腺肿瘤—诊疗 IV.
①R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 128323 号

策划编辑:马 莉 文字编辑:伦踪启 责任审读:余满松

出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8036

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15.75·彩页 4 面 字数:391 千字

版、印次:2011 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—3000

定价:69.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书作者检索国内、外大量参考文献,借鉴国际 NCCN 诊疗指南,结合临床实践对肝胆胰肿瘤的诊断与治疗进行了系统阐述。内容包括:肝、胆、胰肿瘤的临床表现、病因病理、实验室及影像学检查、诊断及鉴别诊断、各种治疗方法(手术、放疗、化疗、介入及综合治疗)、疗效评估及预后、最新治疗进展。附有典型病例分析及点评,以帮助读者明确诊疗思路,规范临床治疗。本书适于肿瘤内科、外科、放疗科、介入科以及其他相关学科的临床医师阅读参考。

前言

肝、胆、胰恶性肿瘤是我国常见的肿瘤之一,其中肝癌已成为第二位的癌症杀手,胆道系统恶性肿瘤、胰腺癌的发病率也呈上升之势,为此我国肝、胆、胰学界面临着颇为繁重的任务。我国肝、胆、胰学界经过几代人不懈的努力,肝、胆、胰疾病的诊治水平有了长足的进步,有些甚至处于国际领先水平。早期发现、早期诊断、早期治疗仍是提高肝、胆、胰恶性肿瘤患者生存率的共同途径。但随着癌症分子生物学研究水平的飞速发展,以分子靶向治疗为代表的新的治疗方法不断涌现。为此有必要编写一部著作来反映近年来肝、胆、胰恶性肿瘤的诊疗进展,为形成有中国特色的肝、胆、胰恶性肿瘤的诊疗规范尽一份力。

在人民军医出版社的大力支持下,在汤钊猷院士、吴肇光教授、王承培教授、吴肇汉教授、王炳生教授等前辈的鼓励下,在病理科侯英勇副教授、纪元副教授,超声诊断科黄备建教授、丁红副教授,放射科徐鹏举主治医师,核医学科石洪成教授,肝肿瘤内科陈荣新主治医师,放疗科曾昭冲教授等多位兄弟科室专家、学者的协助下,在近10位编者的通力合作下,经过1年多的努力,终于顺利完成了《肿瘤诊断与治疗学丛书》中《肝胆胰肿瘤诊断治疗学》的编著工作。在此,一并向为本书的出版付出辛勤劳动的各位专家、学者表示衷心的感谢。受篇幅所限,对于未予列出的参考文献敬请原文作者谅解,并向原文作者致以诚挚的谢意。

全书共分3篇,15章。概括了国内外文献的精华,结合我院肝、胆、胰恶性肿瘤的诊疗经验,较为系统地介绍了肝、胆、胰恶性肿瘤的诊疗方法,对晚期肿瘤的姑息治疗和临终关怀也给予了关注。希望能对从事肝、胆、胰肿瘤诊疗的广大医务工作者有所裨益,也希望典型病例的介绍能为患者的治疗选择给予一定的帮助。

鉴于笔者水平有限,经验不足,时间仓促,错误和不尽如人意之处恳请各位同仁不吝指教,以便再版时修正。

复旦大学附属中山医院



2011年6月

目 录

第一篇 原发性肝癌

第 1 章 概述	(3)
第一节 病因学	(3)
第二节 病理学	(7)
第 2 章 肝癌的诊断	(10)
第一节 临床表现	(10)
第二节 实验室及医学影像学检查	(12)
第三节 诊断及鉴别诊断	(15)
第四节 临床分期	(18)
第 3 章 肝癌的治疗	(21)
第一节 治疗总原则	(22)
第二节 整体治疗方案	(22)
第三节 常规治疗方法	(27)
第四节 国内肝癌治疗的最新进展	(48)
第五节 疗效评估	(51)
第六节 预后	(54)
第 4 章 姑息治疗及临终关怀	(63)
第 5 章 肝癌典型病例	(67)

第二篇 胆管系统肿瘤

第 6 章 胆囊良性肿瘤	(83)
第一节 概述	(83)
第二节 诊断及鉴别诊断	(84)
第三节 治疗	(85)
第 7 章 胆囊癌	(86)
第一节 概述	(86)
第二节 诊断	(89)
第三节 治疗	(95)

第 8 章 胆管良性肿瘤	(103)
第 9 章 胆管癌	(104)
第一节 概述	(104)
第二节 诊断	(109)
第三节 治疗	(126)
第四节 典型病例	(134)
第 10 章 壶腹癌	(136)
第一节 概述	(136)
第二节 诊断及鉴别诊断	(136)
第三节 治疗	(139)

第三篇 胰腺癌

第 11 章 概述	(147)
第一节 胰腺的外科解剖及病理生理	(147)
第二节 病因学	(149)
第三节 病理学	(150)
第 12 章 胰腺癌的诊断	(153)
第一节 临床表现	(153)
第二节 实验室及医学影像学检查	(154)
第三节 诊断及鉴别诊断	(160)
第四节 临床分期及可切除性评估	(166)
第 13 章 胰腺癌的治疗	(169)
第一节 治疗总原则	(169)
第二节 整体治疗方案	(170)
第三节 常规治疗方法	(171)
第四节 特殊治疗方法	(182)
第五节 国内外最新治疗进展	(186)
第六节 并发症及不良反应的处理	(196)
第七节 疗效评估和预后	(206)
第 14 章 姑息治疗及临终关怀	(220)
第一节 姑息治疗	(220)
第二节 临终关怀	(224)
第 15 章 胰腺癌典型病例	(228)
附录 A 缩略词中英文对照	(239)
附录 B 彩图	(247)

第一篇

原发性肝癌

第 1 章 概 述

原发性肝癌(以下简称肝癌)历来被称为“癌中之王”,主要是由于肝癌与其他癌症相比,有几个“最”:最难发现,最难诊断,最难治疗,发展最快,预后最差。经过几代人半个多世纪的不懈努力,肝癌已由“无法早期发现”变为“较易早期发现”;肝癌的诊断已由“较难”变为“较易”;肝癌的预后也由“不治”变为“部分可治”。促使这些转化的是半个多世纪以来科学技术上一些重要发现与发展。如 20 世纪 50 年代解剖学的进步,搞清了肝内各种管道的解剖,实现了大肝癌的规则性切除。60 年代乙型肝炎病毒和黄曲霉毒素的发现,更新了肝癌的病因学研究内容;移植免疫学的进步导致 1963 年肝移植的问世。70 年代甲胎蛋白(AFP)检测手段用于普查,开辟了肝癌临床研究的一个新领域——小肝癌的研究,使肝癌的疗效有了较大幅度的提高。80 年代,由于电子计算机与各种新技术的结合,促使医学影像学的飞跃发展,使 1cm 直径的小肝癌已不难检出;以放射介入与超声介入为代表的局部治疗以及综合治疗的兴起,使不能切除的肝癌的疗效进一步提高,并出现“不能切除肝癌的缩小后再切除”这一崭新途径。90 年代,分子生物学的进步、导向治疗的深入、复发与转移研究等的兴起,为肝癌的诊断与治疗提供了有潜在重要意义的前景。21 世纪初,索拉非尼的问世,给晚期肝癌患者带来了希望,同时改变了人们对肝癌治疗疗效判定指标的认识。

第一节 病 因 学

就全球而言,不同地区肝癌的致病因素不尽相同,而在我国,不同地区肝癌的危险因素也不完全相同,如北方部分地区肝癌的危险因素应该增加饮酒一项。总体而言,我国肝癌的主要致病因素有病毒性肝炎(主要是乙型和丙型)、食物黄曲霉毒素污染以及农村饮水污染。另外,近年来发现肥胖、糖尿病在肝癌的病因学研究中占有一席之地。其他还包括吸烟、饮酒、遗传等因素。

一、肝 炎 病 毒

据文献报道,在已知的肝炎病毒中,除甲型、戊型肝炎病毒外,均与肝癌有关,但研究较多且意见较一致的是乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)。HBV 感染多见于我国、东南亚及非洲地区,而 HCV 感染多见于发达国家,如美国、日本、意大利、西班牙和法国等。

1. HBV 感染 HBV 感染与肝癌发生的密切关系已被许多研究证实。国际癌症研究总局已经将 HBV 归类于人类致癌物。慢性 HBV 感染与人类(尤其是 HBV 流行地区)80% 的肝癌有关,同时也是引起肝硬化的一大原因。肝癌的发生与 HBV 在染色体上的整合及整合后的染色体重排有关。HBV 在染色体上的整合是随机的,整合于染色体上的 HBV DNA 不完

整,病毒基因组多有一定程度的缺失,可能导致癌细胞核内 HBV DNA 杂交信号减弱。病毒基因的整合多发生在癌变前期,在慢性肝病漫长的病程中不断有病毒基因的整合发生,其中 HBV DNA 的 4 个开放编码阅读框中的 HBx 片断是诱发肝癌的重要因子。HBx 片断通过抑制受损 DNA 的修复、反式激活多种癌基因和原癌基因、抑制细胞的凋亡等多种机制,促进肝癌的发生。同时,它对 p53 的转录激活有重要影响,能抑制 p53 与特异 DNA 序列的结合及其转录活性。此外,慢性乙型肝炎可引起肝纤维化,引起肝细胞生长的失控;且在炎性肝组织中存在的单核细胞可在局部产生活性氧,这种活性氧可以促进肝癌的发生。标志 HBV 持续活跃感染的 HBsAg, HBcAb, HBeAg 持续阳性的肝炎患者,发生肝癌的概率更高,尤其是有肝炎家族史的患肝癌的概率是无肝炎家族史的 4 倍,提示肝癌发生有一定的肝炎家族聚集性。普遍接种乙型肝炎疫苗后肝癌发病率下降的事实从反面表明乙型肝炎病毒感染是重要的肝癌致病因素之一。

2. HCV 感染 HCV 属于黄病毒科,是一单链 RNA 病毒,可引起急、慢性病毒性肝炎,可发展成肝纤维化、肝硬化,甚至是肝癌。在发达国家肝癌患者血清中 HCV 流行率多数超过 50%。我国进行的全国 HCV 血清流行病学调查显示,普通人群抗-HCV 阳性率为 3.2%,全国约有 4 000 万人感染 HCV。静脉注射和血液制品的应用是 HCV 主要传播途径,血液透析也是 HCV 的传播途径。对于高病毒血症或合并人免疫缺陷病毒(HIV)感染的妇女,母婴垂直传播的比例增大。虽然 HCV 致癌的机制模式目前仍不十分清楚,但肝硬化是发生肝癌的最主要危险因素。在 HCV RNA 阳性的肝癌的癌组织中检测到 HCV RNA 的表达。经过对 HCV RNA 的基因型分析,认为 I b 型可引起相对严重的肝病,是慢性丙型肝炎患者发展为肝癌的高危因素。这可能有两方面因素:I b 型 HCV 可能具有特殊的致肝细胞病变因素,其次是 I b 型比非 I b 型病毒在体内存在时间长,因长期感染而导致肝硬化和肝癌。另有研究表明,HCV 致癌机制可能与 HCV 直接细胞毒作用和宿主介导的免疫损伤有关,反复再生的肝细胞则可能不断积累细胞基因的突变,最终发生恶性转化。HCV 的 C 蛋白、NS3 结构区通过调控相关基因的表达和参与信号传导调控,破坏细胞增殖的动态平衡,导致细胞癌变;NS5B 蛋白质可通过破坏抑制肿瘤发展控制细胞增殖的细胞蛋白质(视网膜母细胞瘤),促进肝细胞增殖,最终可导致癌症。有效的抗丙型肝炎病毒治疗能够降低肝细胞癌的发生率,一项系统综述表明,对于以利巴韦林为基础治疗的丙型肝炎患者,持续血清病毒学反应的患者肝细胞癌的发生风险下降(风险比为 0.25)。对于 HBV 与 HCV 合并感染者,发生肝癌的危险性进一步增加,因为二者在发生过程中具有协同作用,患者将更易发展为慢性肝炎及肝硬化。做好乙型肝炎及丙型肝炎的防治工作,对控制肝癌的发生有重要意义。

二、黄曲霉毒素

黄曲霉毒素有 10 多种,与肝癌有关的黄曲霉毒素 B₁(AFB₁)是最常见的一种。AFB₁ 是导致人类食品污染的最常见原因。AFB₁ 是剧毒物质,其致癌强度比二甲基亚硝胺高 75 倍,可诱发所有动物发生肝癌。大量流行病学调查及实验室研究均证明,肝癌发病与摄入黄曲霉毒素量呈等级相关,HBV 与黄曲霉毒素具有协同致癌作用。目前黄曲霉毒素被认为与抑癌基因 p53 的突变密切相关。在黄曲霉毒素高暴露区的肝癌病人体内均能检测到 p53 基因突变,并主要发生在 249~254 位密码子上。cDNA 微阵列技术研究 AFB₁ 诱发鼠肝癌形成过程中的基因变化,进一步证实了 AFB₁ 的致癌性涉及到基因水平的变化。另外研究表明,黄曲霉毒

素在体内第一阶段的代谢酶产物与其致癌作用密切相关。这些亲电子的代谢产物可以与DNA、RNA及蛋白质结合并造成其损害。第一阶段的代谢产物在经过第二阶段代谢酶,特别是谷胱甘肽转移酶(GSTs)的解毒代谢后,形成不同的终末代谢产物排出体外。一组资料显示,实验对象所有4个GSTs基因都表现为野生型时,其体内GSTs代谢酶的活性较高,可降低实验对象的黄曲霉毒素暴露水平。而当实验对象的GSTs基因型为杂合子或突变纯合子时,GSTs代谢酶活性相对较低,从而导致该实验对象的黄曲霉毒素暴露较高水平。

三、饮用水污染

近年来,由于生活及工业性污染日趋严重,水体富营养化的程度加重,水体的生态结构与功能发生变化,导致藻类的异常繁殖,特别是沟塘水中富含蓝绿藻。苏德隆教授用高效液相色谱法和液相色谱-质谱法证实了蓝绿藻中微囊藻毒素的存在,并证明微囊藻毒素是一种强烈的促肝癌物质。微囊藻毒素具体促癌机制:①抑制蛋白磷酸酯酶,调节与细胞凋亡相关的癌基因和抑癌基因表达,使细胞失控性增长,DNA复制错误及诱发或自发的突变频率增加;②增强致癌物的遗传损伤效应,可使细胞发生永久性、不可逆性改变,形成恶性转化细胞;③诱使相关细胞因子生成和活性氧类水平升高,致DNA氧化损伤、突变。

四、饮酒和吸烟

饮酒在肝癌的发生中主要起辅助作用。饮酒通过以下3种途径诱发肝癌:①乙醇引起肝硬化,然后引起肝癌;②乙醇本身作为一种促癌因素与其他因素一起共同引起肝癌;③酒精性肝病的进展与其他肝癌危险因素有关,如HBV及HCV等。

吸烟导致肝癌的风险随吸烟量的增加而增加。烟草中除含有多环芳烃外,还含有亚硝胺、尼古丁和可卡因等致癌物质,它们均可由CYP2E1代谢而活化。

乙醇能够诱导CYP2E1,从而增强烟草的致癌作用。因而在肝癌的发生与发展中,吸烟与饮酒可能具有协同作用。

五、性 激 素

性激素与肝癌的关系极为密切。一方面,肝是性激素的主要代谢器官;另一方面,性激素能影响或改变肝许多功能。自从1960年口服避孕药推广应用以来,肝良性肿瘤发生率有明显上升的趋势。随后,Edward等发现雌激素和孕激素类口服避孕药能引起肝肿瘤。人类长期服用含雄激素的口服避孕药可诱发肝肿瘤,长期使用雄激素制剂作替代疗法的患者发生肝癌的危险性增加,雄激素在治疗性功能紊乱、血液系统疾病时可诱发肝良、恶性肿瘤。提示雌激素及雄激素与肝肿瘤的发生、发展有某种内在联系。在大鼠肝肿瘤模型中,切除睾丸可抑制肿瘤生长,补充睾酮则促进肿瘤生长。性激素对靶细胞的作用必须通过受体介导。对正常肝组织及肝良、恶性肿瘤雌激素受体(ER)及雄激素受体(AR)的研究表明,哺乳动物肝内存在ER和AR,其含量比性激素靶器官(如乳腺、前列腺)低,而且受垂体、性腺和年龄的影响。各研究机构报道的人类肝癌AR水平存在一定差异,但AR在肝癌的分布与动物诱癌过程中AR的变化趋势相一致,即通常慢性肝病时肝细胞AR含量升高,肝癌的AR表达较周围肝硬化、非肝硬化组织及正常肝组织明显增高。而且,体外研究表明,肝癌对雄激素的摄入量与AR浓度呈正相关,提示AR浓度高的肝癌对雄激素的敏感性增加。此外,雌激素受体 α 基因多态性与

肝癌有关,X 等位基因、TA13 等位基因可能是其危险因素,而 P 等位基因、TA15 等位基因可能是其保护因素。

六、遗传因素

国内多项恶性肿瘤发病和死亡登记资料及临床流行病学调查结果表明,包括肝癌在内,多种恶性肿瘤都表现有癌家族聚集现象,表现在一个家族中有多个成员患一种或几种解剖部位类似的癌;且家属关系愈密切,患病率愈高,其本质就是遗传因素与肝癌之间存在密切的相关性。目前研究的遗传易感指标有:①GST 基因多态性,可影响机体代谢环境致癌物的功能。②细胞色素 P4501A 基因多态性,它可造成致癌物在体内大量聚积,使得致癌物结合到 p53 基因上的机会大大增加,从而造成 p53 基因的突变。③乙醛脱氢酶 2 基因多态性,它可影响乙醇的代谢,体内乙醛浓度升高可导致肝细胞癌变危险性的增加。④单核苷酸多态性(SNP),作为第 3 代遗传标记,充分反映了个体间的遗传差异。但是原癌基因、抑癌基因、毒物代谢酶基因、DNA 修复基因和其他肝癌相关基因等各类基因之间存在协同效应,并且肝癌的发生是几种基因同时改变的结果,某种基因型频率的改变只能代表该单倍型个体的肝癌易感程度,同时遗传因素在肝细胞癌发生中作用会受到慢性肝炎病毒感染的家族聚集性的影响。

七、寄生虫、幽门螺杆菌感染

1956 年,侯宝璋报道香港 7 年间 200 例肝癌病理资料中发现 46 例有肝吸虫感染。人感染肝吸虫主要是通过吞食带囊蚴的鱼虾所致。一方面,肝吸虫对肝内胆管的刺激及其分泌物的毒性作用,导致肝内胆管上皮细胞增生,而长期慢性炎症的刺激会导致上皮发生癌变;另一方面,肝内虫卵形成的肉芽肿导致纤维化,如未经有效治疗可最终发展为肝硬化,继而发展为肝癌。另外,蒋国雄等对江苏昆山 1984—1986 年 15 周岁以上有或无日本血吸虫病史人群中肝癌死亡病例的资料进行了回顾性定群研究,结果发现,无论男女,有日本血吸虫病史人群的肝癌死亡率显著高于无日本血吸虫病史人群,有晚期日本血吸虫病史人群的肝癌死亡率更高,提示日本血吸虫病可能也是肝癌发生的危险因素之一。幽门螺杆菌是寄生于胃内致胃癌的重要病因之一,在原发性肝癌的组织标本中也检测到其 16S RNA 的存在,Xu 等研究表明,幽门螺杆菌在肝硬化及肝癌的血清 IgG 中逐渐升高,且血清 AFP 阳性的患者比阴性患者检出率高,Xuan 等的研究亦表明,幽门螺杆菌感染对原发性肝癌的发生有明显的促进作用。但是幽门螺杆菌致感染与肝癌的发病机制目前还未明确。

八、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)

近年的研究表明,肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪变性肝炎与肝癌的发生发展有关。由于肥胖、2 型糖尿病会导致肝脏脂肪浸润,进而导致 NASH,人们已经开始深入研究 NASH 的致癌潜能。美国学者报道,NASH 肝硬化患者的肝细胞癌发生危险较高,多因素回归分析显示,年龄大和酒精饮用量是 NASH 相关肝硬化患者发生肝细胞癌的独立影响因素,与非饮酒者相比,规律饮酒者的肝细胞癌发生危险更高(风险比为 3.6)。

总之,单一因素导致肝细胞癌发生的可能性不大,肝细胞癌的发生可能是多个致病因素参与、多阶段、多步骤的过程,而且各因素之间可能存在复杂的相互作用。遗传因素可能不是主要的病因,而环境因素和肝细胞癌的发生更为密切,尤其是慢性肝炎病毒的感染。

第二节 病理学

原发性肝癌的科学基础主要是基于病理学的研究。肝癌的病理学研究已有百余年历史,发展令人瞩目。

一、大体分型

1901年, Eggel 将肝癌分为巨块型、结节型和弥漫型的分类沿用至今。巨块型指单个肿瘤几乎占据整个肝叶;结节型指单个结节的肿瘤或多个大小不一的结节性肿瘤;弥漫型指弥漫分布于全肝的无数小的癌结节。

20世纪70年代,由于AFP用于普查,发现了亚临床肝癌或小肝癌。对此,1982年我国肝癌病理协作组在Eggel分类的基础上分为:块状型——肿瘤直径 $>5\text{cm}$,其中 $>10\text{cm}$ 者为巨块型;结节型——癌结节通常 $<5\text{cm}$,又可分为单结节型、融合结节型和多结节型3个亚型;小癌型——单个癌结节 $\leq 3\text{cm}$,或相邻两个癌结节直径之和 $\leq 3\text{cm}$;弥漫型——癌结节小,呈弥漫性分布,与肝硬化结节易混淆。

最新肝癌诊治专家共识,肝癌的大体分型:①弥漫型,小癌结节弥漫分布全肝;②巨块型,瘤体直径 $>10\text{cm}$;③块状型,瘤体直径在 $5\sim 10\text{cm}$,根据肿块数量和形态,又分为单块型、融合块状型、多块状型;④结节型,瘤体直径在 $3\sim 5\text{cm}$,根据结节数量和形态,又可分为单结节型、融合结节型、多结节型;⑤小癌型:瘤体直径 $<3\text{cm}$ 。

日本Okuda(1984)则按肝癌生长方式与癌周肝病背景分为:①膨胀型——肿瘤边界清楚,有纤维包膜,常伴有肝硬化,并再分为单结节与多结节型;②浸润型——肿瘤边界不清,多不伴有肝硬化;③混合型——再分为单结节型与多结节型;④弥漫型;⑤特殊型——如带蒂外生型,仅见门静脉癌栓而未见癌块者等。

二、组织学分型

通常原发性肝癌主要包括肝细胞性肝癌(HCC,彩图1A)、肝内胆管细胞性肝癌(ICC,彩图1B)以及混合细胞性肝癌。肝细胞癌的定义是:“由类似肝细胞样细胞组成的一种恶性肿瘤,常发生于肝硬化基础上,可有局部血管及淋巴道转移”。肝内胆管细胞癌的定义是:“由胆管上皮样细胞组成的肝内恶性肿瘤”。混合细胞性癌的定义是:“具有肝细胞性肝癌及胆管细胞性肝癌共同特征的肿瘤”。在肝细胞性癌中,包括小梁板样型(窦状)、假腺体型(腺泡或腺样)、致密型、硬癌型,还有一特殊的亚型——纤维板层型肝癌(彩图1C及彩图1D),其病理特征为癌细胞较大呈多角形,有强嗜酸性颗粒状的癌细胞质,癌细胞巢间有大量平行排列的板层状纤维基质。彩图1D为AFP的免疫组化癌细胞呈阳性反应。在我国原发性肝癌90%以上为肝细胞性肝癌,而肝内胆管细胞性肝癌及混合细胞性肝癌约各占不到5%。通常所说的肝癌主要是指肝细胞性肝癌。

病理诊断报告的内容应包括肿瘤的部位、大小、数目、细胞和组织学类型、分化程度、血管和包膜侵犯、卫星灶和转移灶,以及癌旁肝组织病变情况等。报告还可附有与肝癌药物靶向分子、生物学行为以及判断预后相关的免疫组化和分子标志物的检测结果,以供临床参考。

三、肝癌细胞组织学分级

1954年Edmondson和Steiner根据分化程度将肝细胞癌分为Ⅰ~Ⅳ级。分级的主要依据是癌细胞胞质酸性着色程度、胞核大小及其深染程度、胞核/胞质比例以及细胞黏合性状的。在一个肝癌结节内可以看到不同分级的细胞并存。Ⅰ级:癌细胞呈高分化状态,核/质比接近正常(彩图2A);Ⅱ级:癌细胞中度分化,但核/质比增加,核染色更深(彩图2B);Ⅲ级:癌细胞分化较差,核/质比更高,核异质明显,核分裂多见(彩图2C);Ⅳ级:癌细胞分化最差,胞质少,核染色质浓染,细胞形状极不规则,排列松散(彩图2D)。该分级系统存在两端难识别的不足,即Ⅰ级难以与肝细胞腺瘤区分,Ⅳ级则很难与转移癌鉴别,这使得精确分级成为难题。近年来,WHO分级系统采用了一套与Edmondson-Steiner分类系统相类似的分级方法,分为高、中、低与未分化型。

四、肝病背景

我国肝细胞性肝癌病人绝大多数有病毒性肝炎背景,合并肝硬化者占85%~90%,其中绝大多数为病毒性肝炎(乙型和丙型)后肝硬化。肝硬化通常分为大结节性、小结节性和混合性肝硬化。小结节性肝硬化:硬化结节直径<3mm,结节均匀,极少含汇管区和中央静脉,纤维间隔细而均匀,肝大小形态正常或略小。大结节性肝硬化:硬化结节>3mm,肝硬化结节大小不一,其中部分含有异常的汇管区和中央静脉,纤维间隔宽窄不一,肝常缩小。混合型:上述两者之混合,大小结节数量相似。肝癌合并肝硬化者,约1/3为小结节性肝硬化,2/3为大结节性肝硬化。

五、肝癌的分子分型

传统的肝癌病理诊断、分类、分型方法(TNM分期、Edmondson分级等)主要是依据肿瘤大小、数目、分布、血管侵犯、淋巴结和远处转移情况以及显微镜下肿瘤组织细胞类型、分化程度等组织细胞学特征而得出的,并以此为依据来推断肿瘤的生物行为如肿瘤的进展情况、转移潜能、预后等。在过去的几十年里,这种病理诊断分类方法确实对制定相应临床治疗方案起了较大的指导作用。但临床上我们经常发现同一病理类型、同一分期、采用同一治疗方案的肝癌患者却有完全不同的疾病过程和预后,这就说明肝癌中存在不同的分子亚型,其分子特征在影响肝癌生物学行为过程中起了非常重要的作用,仅从组织细胞水平无法解决肝癌的异质性(特殊性)问题,应该从分子水平研究肝癌的本质特征。

随着人类基因组计划(human genomic project, HGP)的实施,基因芯片和蛋白质芯片等高通量检测技术的应用,使从分子水平对肿瘤进行更精确地分类分型成为可能。复旦大学肝癌研究所与美国国家癌症研究所(NCI)合作进行的研究表明,肝癌转移灶与原发瘤之间基因表达总是惊人的相似,它们之间有差异的基因数目非常少且没有显著性;而伴有转移的肝癌与不伴有转移的肝癌之间基因表达谱却有非常明显的差异,在9180个基因中发现153个基因表达差异有统计学意义;而且这些差异与肿瘤大小、有无包膜、肝硬化程度等临床病理因素无关,仅与是否伴有转移有关,其结果高度提示促进肝癌转移的基因改变可能在原发肿瘤阶段就已经发生。Iizuka等也用基因芯片回顾性分析了33例根治性切除肝癌组织标本的基因表达谱,建立了一个由12个差异基因组成的预测系统,此预测系统准确预测了27例待测肝癌组织

标本中的 25 例,预测准确率达 93%,可能用于预测肝癌术后早期复发转移倾向。但是,Kurokawa 等通过 60 例肝癌患者的分析,从 92 个候选基因中筛出 20 个基因组成的预测早期复发的分子模型,对 40 例待测肝癌的预测准确率却仅有 73%,而且与前述研究之间也不存在相同的基因。

Katoh 等利用比较基因组杂交芯片分析了 87 例肝癌患者,发现染色体 1q,6p,8q 的扩增以及 8p 的缺失的患者预后明显不佳。Laurent-Puig 等利用系统生物学技术,联合分析了 335 个微卫星标志物等位基因的缺失与 p53 及 Axin 1 和 β -catenin 的基因突变,发现高等位基因失衡指数与 p53 及 Axin 1 突变与 HBV 的感染、肿瘤分化不良及预后不佳密切相关。用蛋白质技术比较不同手术标本,发现热休克蛋白 27 也是人肝癌转移的重要蛋白,CK19 表达者,门静脉癌栓发生率高。最近复旦大学肝癌研究所与美国(NCI)合作在癌周肝组织中发现 17 个免疫相关的基因也能预测肝癌的转移。基于基因芯片/蛋白质芯片技术建立的肝癌分子分型具有更高的准确性,并能预测肿瘤对治疗的反应、预后、转移复发倾向等,具有非常广泛的应用前景。