

编号: 0194

科学技术成果报告

小肝癌的研究

科学技术文献出版社

85536
65

科学技术成果报告

小肝癌的研究

编辑者：中国科学技术情报研究所

出版者：科学技术文献出版社

印刷者：中国科学技术情报研究所印刷厂

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

开本：787×1092¹/₁₆ 印张：3.25 字数：83千字

1982年3月北京第一版第一次印刷

印数：1—2,688册

科技新书目：19—34

统一书号：14176.85 定价：0.50元

目

录

前言.....	(1)
第一章 小肝癌研究的历史与概况.....	(3)
第二章 小肝癌的发现途径与发现情况.....	(5)
第三章 小肝癌的定性诊断.....	(7)
第四章 小肝癌的定位诊断.....	(9)
第五章 小肝癌的治疗情况与治疗选择.....	(11)
第六章 小肝癌的手术治疗.....	(14)
第七章 低温无血切肝术.....	(20)
第八章 冷冻治疗肝癌的实验和临床研究.....	(25)
第九章 激光治疗肝癌的实验研究.....	(29)
第十章 小肝癌的预后.....	(31)
第十一章 小肝癌的免疫学情况.....	(34)
第十二章 小肝癌的病理.....	(37)
结语.....	(50)

小 肝 癌 的 研 究

上海第一医学院中山医院肝癌研究室

湯钊猷 余业勤 周信达 林藏英

陆继珍 杨秉辉 曹韻贞 唐辰龙

上海第一医学院病理解剖学教研组

应越英 翟为溶

前 言

原发性肝癌奠定现代病理学基础迄今已近百年, 尽管临床和实验方面都进行了大量的研究, 但肝癌的疗效长期停滞不前, 其重要原因之一是早期诊断难以实现。近年流行一种观点, 即在基础与病因研究取得突破前, 早期发现“亚临床癌 (Subclinical cancer)”并早期治疗是提高疗效的一条有效途径。在第十二届国际癌症大会上, 亚临床癌的研究受到人们的广泛重视, 成为七十年代癌症临床研究的一个重要进展, 是早期发现、早期诊断研究进展的结果⁽¹⁾。所谓亚临床癌是指病人无症状, 非一般病理学诊断所查出的癌症。宫颈癌、乳癌、胃癌、食道癌、结直肠癌……等通过普查已能在亚临床癌阶段进行诊断与治疗。治疗中证实这些亚临床癌大多为小癌、微小癌, 而小癌或微小癌的早期治疗, 尤其是手术治疗, 已明显地提高了疗效, 其五年生存率多在90%以上。事实证明, 即使在癌的特效药物问世以前, 单凭早期发现“小癌”, 并采取有效治疗办法, 是可以有效地挽救一批癌症病人的。

我国肝癌发病率约为欧美的5—10倍, 每年全国近十万人死于肝癌。因此, 研究“小肝癌”的早期发现途径与方法以及研究“小肝癌”的治疗与预后, 具有重要意义。

肝癌由于深藏腹腔, 为肋骨所遮盖, 过去又缺乏特异诊断方法, 待病人不适就诊时, 52.6%已属有黄疸、腹水或转移的晚期病人, 而亚临床肝癌只是在手术或意外情况下发现, 仅占0.4%⁽²⁾。

小肝癌的概念是人为制订的, 通常指直径5厘米以下的肝癌。本研究所订小肝癌标准是: 单个结节直径 ≤ 5 厘米, 或二个结节其体积和 ≤ 5 厘米直径的球体体积, 相当于65.5厘米³。Foster⁽³⁾曾调查1960—1974年间全美国98所医院共有127例原发性肝癌经手术切除, 仅7例为小于5厘米的小肝癌, 占5.5%。须知, 手术切除只占全部肝癌的6.1%⁽²⁾, 因此, 小肝癌在整个就诊肝癌病人中只占极少数, 是十分罕见的, 迄今国外所报导的临床发现的小肝癌仅约四十例⁽³⁻⁶⁾。

本文所研究的对象是上海第一医学院中山医院自1967年1月至1979年6月所发现的42例小肝癌, 主要的研究工作始于1972年, 即普查发现的小肝癌。

本文所研究的范围主要包括: (1)发现小肝癌的主要途径和方法⁽⁷⁾; (2)采用甲胎蛋白 (AFP) 进行小肝癌定性诊断的规律⁽⁸⁾; (3)小肝癌的定位诊断—比较超声波、同位素

肝扫描、经脐静脉肝造影⁽⁹⁾、选择性腹腔或肝动脉造影的价值⁽¹⁰⁾；(4)小肝癌治疗方法的选择⁽¹¹⁾；(5)小肝癌手术切除的研究⁽¹²⁾—其适应症，切除术式的选择，合并肝硬化者切除量的判断，减少术中出血的研究（肝钳、褥式交锁缝合等），手术寻找小肝癌的办法；(6)关于进一步提高手术切除率的研究—器官隔离冷冻灌注下无血切肝术⁽¹³⁾；(7)不能切除小肝癌的外科治疗—冷冻治疗⁽¹⁴⁾、激光气化治疗⁽¹⁵⁾……；(8)小肝癌的非手术治疗；(9)小肝癌的预后；(10)小肝癌的免疫学观察⁽¹⁶⁾；(11)小肝癌的病理学观察⁽¹⁷⁾。

小肝癌的研究拟阐明以下问题：(1)肝癌能否早期发现；(2)小肝癌如何早期诊断；(3)小肝癌如何定位；(4)早期治疗小肝癌能否提高疗效；(5)小肝癌治疗以何种方法最好；(6)如何降低小肝癌手术切除死亡率，减少小肝癌手术出血，提高小肝癌手术切除率；(7)不能切除的小肝癌如何治疗；(8)小肝癌病人早期治疗后如能提高疗效是否有其免疫学与病理学基础；(9)进一步提高小肝癌预后的途径。

小肝癌的研究具有一定理论与实际意义：(1)可能在基础与病因取得突破前有效地挽救一批病人。Curutchet⁽¹⁸⁾汇总1905—1970年世界文献，手术切除后生存三年以上仅77例，本组小肝癌切除后已有11例生存三年以上，其中7例生存四年以上；(2)小肝癌的研究已经并正在有力推动临床肝癌诊断与治疗的研究。定性诊断上，肝癌的早期诊断已由对症状、体征、酶学等的分析转变为对甲胎蛋白和谷丙转氨酶的分析；而且由于AFP阴性肝癌早期诊断上的困难以及AFP阳性肝癌伴有急性肝功能指标异常者与活动性肝病鉴别诊断的困难而推动了寻找新的肿瘤标记的探索。定位诊断上选择性肝血管造影已取代同位素肝扫描，但进一步又急需探索直径1厘米小肝癌的非侵入性定位诊断方法。手术仍为目前最好的办法，小肝癌的研究推动了进一步降低肝癌手术死亡率，提高切除率、延长术后生存期的研究；另外，合并肝硬化以及多中心发生等问题亦有力促进非手术治疗的研究；(3)小肝癌的研究还推动有关肝癌发生发展的研究。从小肝癌研究已获得有关肝癌早期发生发展的宝贵材料。包括在无或轻度肝硬化基础上单中心发生的可能性，以及在中、重度肝硬化基础上多中心发生的可能性；肝硬化基础上发生肝癌，肝癌的发展又反过来加重肝硬化……等。普查过程所观察到AFP低浓度持续阳性者亦提示有可能研究癌前期或癌的更早期阶段。

小肝癌的研究是在全国范围内开展甲胎蛋白普查的基础上所进行的。对有关基础与临床单位直接和间接所给予的支持和帮助，致以衷心的感谢。

参 考 文 献

1. Leffall Jr. L. D., Subclinical Cancer Concepts and management. Special lecture in 12th International Cancer Congress, Buenos Aires, 1978.
2. 上海市肝癌协作组整理：原发性肝癌3,254例的临床分析（全国11个地区21个医疗单位），肿瘤防治研究(3)：207, 1974.
3. Foster J H & Berman M M, Solid Liver Tumors. Chapter 4. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto. 1977.
4. Okuda K et al, Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma-analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection. Gastroenterol 73: 109, 1977.
5. 石川浩一：原发性肝癌症例に関する追跡調査—第3報，肝脏. 17: 460, 1976.
6. Munehisa T. et al, Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma. Analysis of 7 cases. Acta Hepatologica Japonica 19: 556, 1978.
7. 汤钊猷等：甲胎蛋白检测普查肝癌的评价，1979.
8. 汤钊猷等：小肝癌的研究，Ⅱ小肝癌的诊断，上海第一医学院学报，5: 118, 1978.
9. 上海第一医学院中山医院：经脐静脉肝造影诊断原发性肝癌，中华医学杂志，55: 265, 1975.

10. 陆继珍等：原发性肝癌的选择性腹腔动脉和肝动脉造影，上海第一医学院学报，5：125，1978。
11. 汤钊猷等：30例小肝癌的诊断、治疗与预后，中华医学杂志，58：608，1978。
12. 余业勤等：切除小肝癌的经验，中华外科杂志，16：266，1978。
13. 余业勤等：无血切肝术—器官隔离低温灌注肝叶切除2例报导，上海第一医学院1979年学术论文集报告会摘要汇编，92页。
14. 周信达等：冷冻治疗肝癌的实验和临床研究，第九届全国外科学术会议论文摘要，136页，1978。
15. 周信达等：激光治疗肝癌的实验研究，1979。
16. 林藏英、汤钊猷：旧结核菌素皮肤迟缓型变态反应与原发性肝癌病情和预后关系，上海第一医学院学报，1979。
17. 应越英、翟为溶：小肝癌的研究，Ⅲ、小肝细胞癌的病理，上海第一医学院学报，5：111，1978。
18. Curutchet H P et al: Primary liver cancer. Surg 70: 467. 1971.

第一章 小肝癌研究的历史与概况

原发性肝癌的诊断历来十分困难。但近四十年间却已经历了“死后诊断”，“临床诊断”和“亚临床癌诊断”三个阶段。国外肝癌临床诊断正确率：1937年仅11.3% (Gustafson)，1948年为23.6% (Rosenberg)，1957年为36% (MacDonald)，1965年仍为40% (San Jose)，1969年则提高到86% (Alpert)。酶学、超声波检测、同位素肝扫描、肝血管造影等，促进了从死后诊断到临床诊断的进展。1964年发现肝癌病人可测得甲胎蛋白 (AFP)，1968年以后的广泛临床应用，特别是我国AFP普查检测肝癌的实践，使肝癌进入到无症状诊断的新阶段⁽¹⁾。

一、小肝癌研究的历史概述

小肝癌研究的历史就是肝癌早期发现早期诊断的历史。过去，小肝癌仅在肝癌结节破裂或在其它手术时偶然发现。在就诊切除的肝癌病人中只占5.5%⁽²⁾—6.8%⁽³⁾，而切除又仅占整个肝癌的6.1%⁽⁴⁾—17.7%⁽⁵⁾，其罕见由此可见。小肝癌的增多，只是在甲胎蛋白用于普查以及肝病病人的随访以来才逐渐见到。

1956年发现了甲胎蛋白，1964年发现人肝细胞癌检得甲胎蛋白以来，AFP作为肝癌的肿瘤标记的价值日益得到肯定⁽⁶⁾。1972年Purves⁽⁷⁾曾报告一例AFP为300毫微克/毫升者，尸检发现肝有0.5厘米肝癌。同年Malt⁽⁸⁾曾预示AFP可望测出症状出现前的肝癌。但多数认为AFP无早期诊断价值，非洲少数普查亦未能证实其早期诊断价值。Okuda⁽⁹⁾ 1975年较早报告了AFP发现早期肝癌的病例。我国自1971年起应用AFP作自然人群和肝病人群普查以来，已查出数百无临床体征的“亚临床肝癌”。这些亚临床肝癌由于无症状体征，其中绝大多数同位素肝扫描均未见到占位性病变。因此在七十年代初最早查出的亚临床肝癌大多采取观察或药物治疗。通过1—2年随访，随着症状出现和病人死亡才逐渐证实亚临床肝癌诊断的可靠。1973—1974年间开始进行较多的手术探查。我室同志在江苏高发现场工作期间总结了13例小肝癌手术切除，为我国普查发现小肝癌最早的一篇报导⁽¹⁰⁾。其后上海的材料证实，亚临床肝癌经手术证实其中81.6%为小肝癌⁽¹¹⁾。

二、本组小肝癌研究的范围与概况

我室自七十年代初即直接参加江苏肝癌高发现场的普查与治疗，并直接为劳保挂钩工厂单位进行普查。在临床随访与手术探查的实践中逐步提高了对AFP早期诊断肝癌的认识。从

过去AFP 对流免疫电泳法阳性水平诊断肝癌逐渐提高到在对流法阴性的AFP较低浓度水平诊断肝癌。1973年开展经脐静脉肝造影的新技术,使小肝癌的定位诊断提高了一步,这种方法可测出2厘米的小肝癌,对肝左叶和较薄的边周部分显示较好。1978年又进一步开展选择性腹腔或肝动脉造影,提示能显示1厘米的小肝癌,从而初步解决了小肝癌的定位诊断。1974年在动物实验基础上开展了液氮(-196℃)冷冻治疗,使由于肝硬化严重或位于肝门大血管附近而无法切除的小肝癌多了一种直接治疗的办法。激光气化以治疗小肝癌的动物实验亦已完成。但远期随访结果提示能获得手术根治性切除者其预后明显优于未能切除者(包括冷冻治疗),为此,进一步提高小肝癌的切除率是挽救更多病人的重要途径。1978年开展了器官隔离低温灌注下无血切肝的新技术,使位于肝门大血管区的小肝癌有获得切除的可能。对手术切除小肝癌,研究并总结了减少手术出血(使用肝钳、褥式交锁缝合后切肝),降低手术死亡率(仔细判断合并肝硬化病人的手术指征,肝切除量,尤其右肝切除量),减少“开白刀”率(总结了位于右叶深部、裸区、尾叶等困难部位小肝癌的寻找方法)。对小肝癌、大肝癌、手术切除、非手术治疗的病人进行长期随访,比较其生存期与生存率,从而作出“早期手术切除能够明显提高小肝癌远期预后”的初步结论。并从病理学与免疫学两个方面寻找早期治疗从而提高疗效的背景。

三、小肝癌研究的国内外动向

如表1—1所示,国内外文献所报导经手术切除的小肝癌共约140例(扣除表中可能重复的数字),其中我国切除者已逾一百例,国外切除者不超过四十例。

Foster⁽²⁾于1977年所写的“肝实体瘤”一书曾收集美国98家医院1960—1974年间经手术切除的原发性肝癌共127例,其中仅7例系直径小于5厘米的小肝癌。手术死亡2例,其余平均生存42月,一例生存5年以上。石川浩一⁽¹²⁾(1976)曾汇总全日本25个单位1960—1974年间共切除小肝癌20例,其标准是一个肿瘤最大直径<5厘米,或数个以内肿瘤其主瘤直径<4厘米。Okuda⁽¹³⁾(1977)报告4例小肝癌手术切除,其中手术死亡2例,死于肝功能衰竭,1例术后近一年,1例术后2.5年。Munehisa(1978)⁽¹⁵⁾报告切除4例小肝癌,1例4年仍生存,1例3年死于复发,1例6个月死于肝功能衰竭,1例2个月死于消化道

表1—1 国内外手术切除小肝癌资料

组 别	年 限	例 数	占切除病人比例
1975 江苏地区 ⁽¹⁰⁾	1972—74	13	
1976 石川浩一(全日本) ⁽¹²⁾	1960—74	20	6.2%(20/324)*
1977 Okuda ⁽¹³⁾	1970—75	4	16.7(4/24)
1977 Foster(全美国) ⁽²⁾	1960—74	7	5.5(7/127)*
1977 江苏地区 ⁽¹⁴⁾	1972—76	33	58.9(33/56)*
1978 上海市 ⁽¹¹⁾	1971—76	25	56.8(25/44)*
1978 Munehisa ⁽¹⁵⁾		4	
1979 陈汉等 ⁽¹⁶⁾	1965—77	15	
1979 本组	1967—79	31	

• 就诊病人 • 普查病人

出血。

我国最早的报告切除13例小肝癌无手术死亡⁽¹⁰⁾。该地区(江苏肝癌高发区)至1976年的五年间共切除33例小肝癌⁽¹⁴⁾,无手术死亡,术后一年生存率83.3%,二年生存率77.0%。上海市1971—1976年普查1,967,511自然人群共查出肝癌300例,其中134例为亚临床肝癌,手术切除的小肝癌共25例。陈汉等(1979)⁽¹⁶⁾报告1965—1977年共切除15例小肝癌,其中7例为就诊发现,8例为普查发现,无手术死亡。

我院1967年至1979年6月共发现42例小肝癌,其中32例获得手术切除。42例中仅7例为就诊发现,35例为普查发现。根据已发表的资料⁽³⁾,小肝癌仅占就诊切除肝癌的6.8%,而占普查切除肝癌的72.7%。

从表1—1所示,在普查切除的肝癌病人中,小肝癌占56.8%、58.9%和72.7%,而就诊切除的肝癌病人中,小肝癌仅占5.5%、6.2%和6.8%。前者为后者的10倍左右,提示开展普查是大批发现小肝癌的重要途径。

参 考 文 献

1. 汤钊猷等:我国原发性肝癌早期诊断的进展,中华肿瘤杂志 1:238, 1979。
2. Foster J H & Berman M M: Solid liver tumors, Saunders, Philadelphia, 1977。
3. 汤钊猷等:30例小肝癌的诊断、治疗与预后,中华医学杂志, 58:608, 1978。
4. 上海市肝癌协作组:原发性肝癌3,254例的临床分析(全国11个地区21个医疗单位),肿瘤防治研究(3):207, 1974。
5. 汤钊猷等:甲胎蛋白检测普查肝癌的评价, 1979。
6. Abelev G I: Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors, Adv. Cancer Res 14:295, 1971。
7. Purves L R & Geddes E W: A more sensitive test for alphafetoprotein, Lancet 1:47, 1972。
8. Malt R A: Manifestations and prognosis of carcinoma of the liver, Surg, Gynec & Obstet 135:361, 1972。
9. Okuda K et al: Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum α -fetoprotein levels, Gastroenterol 69:226, 1975。
10. 余业勤, 宋礼安整理:原发性肝癌早期诊断及手术体会,肿瘤防治研究, (1):1, 1975。
11. 上海市肝癌协作组:普查发现早期原发性肝癌134例的诊断、治疗与预后,中华医学杂志, 58:589, 1978。
12. 石川浩一:原发性肝癌症例に関する追跡調査—第三报,肝脏,17:460, 1976。
13. Okuda K et al: Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma—analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection, Gastroenterol 73:109, 1977。
14. 汤钊猷、钱诗光整理:原发性肝癌的外科治疗,江苏医学, (11):501, 1977。
15. Muneishi T, et al: Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma, analysis of 7 cases, Acta Hepatologica Japonica 19:556, 1978。
16. 陈汉等:原发性肝癌直径小于5厘米的切除病例分析,上海医学, 2(8):8, 1979。

第二章 小肝癌的发现途径与发现情况

一、小肝癌的发现途径

迄今发现 ≤ 5 厘米小肝癌的途径有:(1)尸体解剖时发现。石川浩一(1976)曾汇总日本共发现39例⁽¹⁾, Okuda (1977)曾报告16例⁽²⁾,这方面的发现日本报告最多⁽³⁾,欧美

仅零星报导⁽⁴⁾；(2) 临床、手术或腹腔镜检查时偶然发现。日本亦有所报导⁽⁵⁾；(3) 慢性肝病随访AFP时发现，经选择性腹腔动脉造影证实。小幡裕等曾对59例肝硬变病人进行前瞻性研究，观察2年余竟出现4例肝癌，占HBsAg阳性肝硬变病人16例的25%⁽⁶⁾。这方面工作日本进行较多，Okuda (1978) 强调在肝病人连续监测AFP，配合血管造影可望测出仍可切除的肝癌，并指出必须采用放射免疫法，认为对持续低浓度AFP的对象应认真分析与监测⁽⁷⁾；(4) AFP对自然人群普查时发现。如上海市普查196万人，亚临床肝癌查出肝癌的44.7% (134/300)，而亚临床肝癌中81.6%为小肝癌⁽⁸⁾。通过普查自然人群发现小肝癌主要在我国进行。

二、本组小肝癌发现情况

本组42例小肝癌的发现情况：(1) 临床发现7例，其中1例因肝癌结节破裂急腹症发现，3例因剑突下肿块偶然发现，3例肝痛偶查AFP而证实。7例中6例切除，占同期就珍切除病人总数的6.8% (6/88)；(2) 普查发现35例，切除25例，占同时普查切除病人总数的67.6% (25/37)。

42例中，六十年代 (1967—1969) 仅发现3例，1970—1974年仅2例，1975—1979年达37例。六十年代尚未开始普查，说明依靠临床就诊病人，小肝癌罕见。七十年代上半段虽已开展普查，但普查数量较少，且用低敏方法普查，小肝癌发现率低，加上早期缺乏经验，得到手术探查证实者少。而七十年代下半段，由于普查人群多，且用高敏的血凝法初筛，小肝癌的发现明显增加。根据我院历年普查结果⁽⁹⁾，用对流法作普查初筛，检出率较低，其中仅1/3为亚临床肝癌；而用血凝法初筛，检出率较高，其中52.8%为亚临床肝癌。普查有肝病史人群肝癌检出率为66.1/10万，普查无肝病史人群检出率为11.3/10万，前者为后者6倍。但前者手术切除率较低，后者较高，分别为45.1% (14/31) 和65.8% (23/35)。

三、本组小肝癌的一般资料

42例小肝癌的一般资料如下：(1) 年龄21—62岁不等，40—59岁占64.3%。男40例，女2例；(2) 有肝炎史者占52.4% (22/42)，仅一例有肝硬变史。但手术、病理证实82.9% (34/41) 有肝硬变。用高敏方法检测HBsAg阳性率达81.0% (17/21)；(3) 全组仅11.9% (5/42) 有肝癌症状，21.4% (9/42) 有肝癌体征，全组均无临床转移征；(4) 碱性磷酸酶>13单位占20.0% (7/35)；r-谷氨酰转肽酶>6单位占45.7% (16/35)，但仅22.9% (8/35) 其值>10单位；(5) 无一例示阳性X线横膈征；(6) 仅2例 (4.8%) 谷丙转氨酶值高于正常 (40单位)；(7) 旧结核菌素皮肤迟缓超敏反应阳性占92.3% (36/39)。

42例中41例经病理证实为肝细胞癌，仅1例系AFP诊断，选择性肝血管造影证实为肝癌。手术与病理所见：(1) 41例中29例 (70.7%) 为单个结节，12例 (29.3%) 为2个结节；(2) 结节大小自0.8—5厘米不等；(3) 29例单个结节者11例 (37.9%) 位于左半肝，7例 (24.2%) 位于右半肝，11例 (37.9%) 位于肝门区、中叶或尾叶。

参 考 文 献

1. 石川浩一：原发性肝癌症例に關する追跡調査—第3報，肝臓，17:460，1976。
2. Okuda K et al, Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma-analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection. Gastroenterol 73:109, 1977.

3. 第12回日本肝脏学会西部会抄录—初期肝细胞癌, 肝脏, 19:829, 1978。
4. Mahmood K & Schatzki P F; Solitary small hepatocellular carcinoma, Am J Digest Dis 21:496, 1976.
5. 第11回肝癌研究会抄录, 肝脏, 17:486, 1976。
6. Hiroshi D et al; Development of hepatocellular carcinoma on the ground of chronic liver diseases—Prospective study in 59 cases of liver cirrhosis. Acta Hepatologica Japonica 17:355, 1976.
7. Okuda K et al; Early diagnosis and angiographic feature of hepatocellular carcinoma, in "Primary Liver Tumors", Ed by Kemmer H et al, chapter 11, 149—164, MTP Press Lancaster, England, 1978.
8. 上海市肝癌协作组: 普查发现早期原发性肝癌134例的诊断, 治疗与预后, 中华医学杂志, 58: 589, 1978。
9. 汤钊猷等: 甲胎蛋白检测普查肝癌的评价, 1979。

第三章 小肝癌的定性诊断⁽¹⁾

对有症状肝癌病人的诊断有较大参考价值的各项检查, 除AFP外, 小肝癌患者大多属阴性(表3—1):

表3—1 小肝癌与非小肝癌各项检查阳性率

项 目	小肝癌 42例	非小肝癌* 220例
有肝癌症状(%)	11.9	95.9
有肝癌体征(%)	21.4	97.7
碱性磷酸酶>13单位(%)	20.0	65.0
r-谷氨酰转肽酶>6单位(%)	45.7	84.2
X线横膈征(%)	0	45.5

* 均病理证实

因此, 除因肝癌结节破裂或手术偶然发现者外, 在普查病人中, 对小肝癌作出定性诊断, 主要依靠对AFP的绝对值及其动态变化, 并结合谷丙转氨酶(SGPT)值进行联合分析。本组42例小肝癌除六十年代甲胎蛋白检测开展前的3例外, 其余39例的定性诊断均依靠甲胎蛋白而作出。

一、甲胎蛋白诊断小肝癌的方法

(一) AFP的绝对值: 在AFP阳性的肝癌病人, AFP定量与肿瘤大小有一定关系。诊断成立时, 小肝癌与非小肝癌比较, 前者AFP浓度低于后者。由表3—2可见, 小肝癌有76.9%AFP<5000毫微克/毫升, 而非小肝癌则72.6%AFP>5000毫微克/毫升。

多数学者认为, AFP达对流法阳性, 或400—500毫微克/毫升以上即可诊断肝癌^(2、3), 但对小肝癌而言, 本组有33.3%诊断成立时AFP<500毫微克/毫升, 最低者仅250毫微克/毫升。因此, 如以琼脂扩散法作普查, 将遗漏76.9%的小肝癌。如简单地将诊断订在500毫微克/毫升水平以上, 则将遗漏33.3%的小肝癌。根据多年实践, 凡AFP>200毫微克/毫升, 即应予考虑, 但还必须观察以下二方面。

(二) AFP的动态变化: 本组小肝癌术前AFP动态曲线可归纳为: (1) 高浓度持续,

表3-2 诊断成立时小肝癌与非小肝癌的AFP浓度

毫微克/毫升	小肝癌 39例	非小肝癌* 157例
>5000 (%)	23.1	72.6
>500 (%)	66.7	80.3
>200 (%)	100.0	100.0

* 均病理证实AFP阳性者

即对流法或扩散法阳性持续3周以上,占53.8% (21/39); (2) 中浓度持续,即对流法阴性而>200毫微克/毫升持续8周以上,占23.1% (9/39); (3) 低浓度上升;即低浓度逐步上升至中、高浓度,占20.5% (8/39); (4) 马鞍型曲线占2.6%。

“高浓度持续”者早为各家所接受,作者定为3周以上,借以排除活动性肝病可能出现的AFP一过性阳性。“中浓度持续”者,由于随AFP浓度的降低,其专一性下降,在200—500毫微克/毫升者,与活动性肝病混淆的可能性更大,为此定为持续8周以上,以减少这类混淆。本组有9例属这种类型,手术发现肿瘤最大直径已分别为:5、4.5、4、3、3、2.8、2.5、1.5、1.5厘米。“低浓度上升”曲线在开始阶段并无特殊意义,但连续随访,将有可能发现处于发生发展阶段的小肝癌。本组8例手术时肿瘤最大直径分别为4.5、3.5、3.2、3、3、2、1.5、0.8厘米。

21例“高浓度持续”者其肿瘤中位直径为4厘米,9例“中浓度持续”者和8例“低浓度上升”者其肿瘤中位直径均为3厘米。说明后二种动态曲线在小肝癌的诊断上更为重要。但即使后二种曲线,其肿瘤中位直径亦已达3厘米,说明还有进一步提早诊断的可能与必要。因此,对AFP低中浓度持续时间较长,又不能以活动性肝病解释者,即使未达上述标准,也应考虑作进一步检查,如肝血管造影,以求更早获得诊断。

值得重视的是,AFP低、中浓度持续时间超过9个月的7例,其中5例肿瘤已超过一个,而持续不到9个月的10例(大多持续不到6个月),仅一例有二个肿瘤。提示诊断不宜拖延过久。

(三) 谷丙转氨酶值: SGPT是较直接反映肝炎、肝硬化处于活动阶段的一个指标。国内报告⁽⁴⁾各种肝病时出现AFP>50毫微克/毫升的百分比为:急性肝炎24%、迁延性肝炎33%、慢性肝炎74%、重症肝炎67%、肝硬化67%,绝大多数在50—400毫微克/毫升范围内,191例肝病中>400毫微克/毫升者占6.3%。与肝癌鉴别,除绝对值外,前者AFP多为一过性,往往与SGPT平行,随病情好转而下降,二者多呈“跟随关系”⁽⁵⁾。本组小肝癌仅2例(4.8%) SGPT>40单位,分别为60

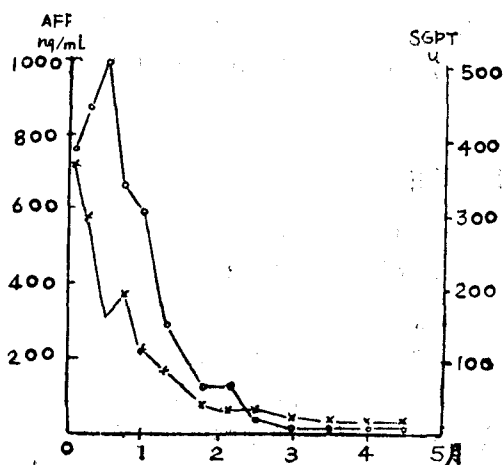


图3-1 活动性肝病与SGPT同步的AFP一过性阳性典型例子

和65单位。因此,分析AFP时必须结合SGPT值加以研究,遇SGPT升高,特别是显著升高者,应谨慎排除活动性肝病的可能。其鉴别要点可归纳如下:(1)AFP动态曲线与SGPT动态曲线如系同步者,活动性肝病可能大(图3—1);而二条曲线分离者,即SGPT下降和AFP上升,则肝癌可能性较大。(2)SGPT值数倍于正常值者,宜多考虑活动性肝病;而为正常值一倍左右者,常不能排除肝癌。(3)AFP值大于500毫微克/毫升者应多考虑肝癌。

在临床实践中还观察到不伴有SGPT异常的凝血酶元时间异常,亦常反映活动性肝病,亦可出现AFP阳性。

二、甲胎蛋白诊断小肝癌的标准

综上所述,“凡能排除活动性肝病(SGPT、凝血酶元时间基本正常)、妊娠和生殖腺胚胎性肿瘤,AFP对流法阳性持续3周以上,或AFP>200毫微克/毫升持续8周以上,可作肝癌的定性诊断”。按此标准,本组仅遇1例假阳性,普查发现AFP80—120毫微克/毫升持续9个月上升大于1280毫微克/毫升,手术证实为贲门癌,切除肿瘤后AFP降至<10毫微克/毫升。

三、小肝癌定性诊断上尚存在的问题

根据本室资料,230例病理证实的肝癌有10.4%AFP始终阴性,即<20毫微克/毫升,对属于此种类型的小肝癌目前仍无法早期发现。

对于合并SGPT异常和凝血酶元时间显著异常的小肝癌,鉴别诊断上尚有困难。

参 考 文 献

1. 汤钊猷等:小肝癌的研究Ⅳ、小肝癌的诊断。上海第一医学院学报,5:118,1978。
2. Cameron H M et al: Liver cell cancer. Preface. Elsevier, New York, 1978.
3. Abelev G I: Alpha fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. Adv. Cancer Res 14: 295, 1971.
4. 上海市传染病院:肝病患者甲胎蛋白测定及其意义,上海医学1:212,1978。
5. 中国医学科学院首都医院检验科血清室:火箭电泳自显影术测甲胎蛋白的临床应用,中华医学杂志,58:726,1978。

第四章 小肝癌的定位诊断⁽¹⁾

小肝癌的定位诊断,既可进一步肯定AFP诊断的可靠与否,又为选择治疗方法提供重要依据。本组小肝癌各项定位诊断的阳性率见表4-1。

一、同位素肝扫描在小肝癌定位诊断上的地位

非小肝癌220例同位素肝扫描90.2%阳性。根据全国3254例资料⁽²⁾,就诊肝癌病人有明确肝区占位性病变者占89.4%,可疑者5.9%,合计95.3%。为此,同位素肝扫描对就诊病人的肝癌定位诊断价值是无容置疑的。但本组42例小肝癌中仅7例(16.7%)有占位性病变。3例位于第一肝门区,4例位于左叶,而右叶小肝癌无一例获得显示,不少直径达5厘

表4-1 小肝癌与非小肝癌定位诊断情况

阳 性 项 目	小肝癌 42例	非小肝癌* 220例
超声波检测 (%)	4.9(2/41)	77.1
同位素肝扫描 (%)	16.7(7/42)	90.2
经脐静脉肝造影 (%)	4/4	7/7
选择性腹腔、肝动脉造影 (%)	9/9	

* 病理证实者

米的小肝癌亦未能显示,说明小肝癌的定位需另找办法。

二、经脐静脉肝造影术^(3,4)

我院1973年起采用经脐静脉肝造影术作肝癌定位诊断,对主要由肝动脉供应的肝癌,在肝血管相时表现为血管推移,在肝实质相时显示为阴性缺损区。4例小肝癌均见到缺损区,最小者手术证实为 2.5×2.5 厘米,提示在较薄的肝区(如左叶或肝边缘)可显示2厘米小肝癌。但此法需在腹壁作小切口,在较厚的肝区和更小的肿瘤难以显示为其缺点。

三、选择性腹腔动脉或肝动脉造影^(1,5)

近年日本已有少数报导对肝病患者连续检测AFP过程中疑似小肝癌者采用选择性腹腔动脉造影以进一步确诊与定位。本组9例小肝癌行选择性腹腔动脉或肝动脉造影,在第2—4秒摄片中肿瘤血管最明显,8—12秒的摄片全部显示肿瘤染色(tumor stain),手术证实最小一例为 1.5×1.2 厘米小肝癌。

由于肝癌90%左右血供来自肝动脉,除极少数少血管型外,多能显示阳性影,因此在较厚的肝区亦易于看出,估计可显示1厘米的小肝癌。通常右肝显示较好,左肝较差,恰与经脐静脉肝造影相反。

肝血管造影,尤其选择性腹腔动脉或肝动脉造影,虽可初步满足临床小肝癌定位诊断之需,但对某些部位,如尾叶,与脊柱重叠的区域,以及更小的小肝癌定位,尚需进一步研

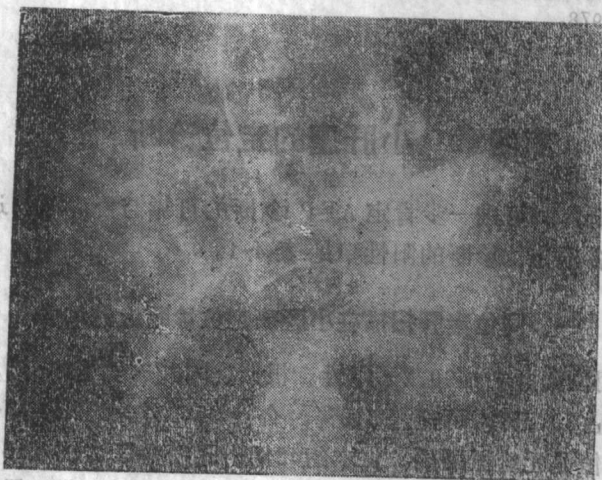


图 4-1 选择性肝动脉造影

表4—2 13例小肝癌肝血管造影情况

例 号	AFP ng/ml	症状体征	r-CT	ALP	超声同位素	造 影	肿瘤 (厘米)	治 疗
1	700	—	—	—	—	脐+	右 5×5	切
2	1000	—	—	—	—	脐+	左 2.5×2.5	切
3	10,000	—	—	—	—	脐+	左右各 3×3	冻
4	10,000	—	—	—	—	脐+	右 5×5	A+放
5	4,000	—	—	13.6	—	肝+	右 < 4×4 1.7×1.2	切
6	250	—	11.7	—	—	腹+	右 3.2×3	切
7	290	—	15.6	18.6	—	腹+	右 < 4.5×4.5 0.5×0.5	切
8	470	—	—	—	—	腹+	右 2×2	切
9	510	—	11.7	—	—	腹+	右 3.2×3×3	切
10	610	—	—	—	—	腹+	右 1.5×1.2	切
11	5000	—	—	—	—	腹+	右 3×3	切
12	7200	—	—	—	—	腹+	右 3×2.6	切
13	480	+	—	—	—	腹+	右 3×3 3×3	中+化

究。左叶有时显示亦不够理想。

近年与电子计算机结合的超声显象与X线体层扫描的发展,为小肝癌的非侵入性定位诊断提供了新的方法,其价值有待实践后加以评定。

参 考 文 献

1. 汤钊猷等:小肝癌的研究,Ⅳ小肝癌的诊断,上海第一医学院学报,5:118,1978。
2. 上海市肝癌协作组:原发性肝癌3,254例的临床分析(全国11个地区21个医疗单位),肿瘤防治研究,(8):207,1974。
3. 上海第一医学院中山医院:经脐静脉肝造影诊断原发性肝癌,中华医学杂志,55:265,1975。
4. Department Radiology, Chung Shan Hospital, Shanghai First Medical College, Transumbilical vein hepatography in primary hepatic carcinoma, Roentgen appearance, Chinese Med J (2): 117, 1976。
5. 陆继珍等:原发性肝癌的选择性腹腔动脉和肝动脉造影,上海第一医学院学报,5:125,1978。

第五章 小肝癌的治疗情况与治疗选择

肝癌能够早期发现和早期诊断,已为上述事实所证明。但肝癌早期治疗能否提高疗效,以及小肝癌如何选择治疗方法则是一个新的问题。

一、小肝癌治疗的国内外概况(1—5)

国外小肝癌仅日本有一些报导,治疗上多以手术切除为主,但手术死亡率较高,多死于肝功能衰竭⁽²⁾,术后一年内亦有死于肝功能衰竭或消化道出血的,术后2—3年内有死于复

发的,亦有部分生存3—4年的^(4,5)。由于例数分散,每一医院最多3—4例,尚难对其远期疗效作出全面评价。

我国对亚临床肝癌最初采取较为保守的治疗。如1972年上海、江苏地区用扩散法和对流法检测AFP普查343,999人,查出147例阳性,随访2~10月,已有88.4%证实为肝癌⁽⁶⁾,自此以后始逐步增加手术探查,切除小肝癌亦日增。但由于亚临床肝癌的诊断仍未为广大医疗单位所掌握以及群众对“无症状是否患癌”以及对肝癌手术的顾虑,手术切除所占比例因地区与单位而异。另外,各项治疗的远期结果也有待随访后加以评定。

二、小肝癌治疗格局的改变

“亚临床肝癌”或“小肝癌”与临床肝癌或大肝癌相比,治疗格局最显著的改变是手术切除占全组的比例显著增加。

上海市普查发现134例亚临床肝癌与就诊1200例肝癌作对比,前者切除占全组23.1%,后者仅占8.1%⁽⁷⁾。国内外至今仍公认,手术切除是肝癌目前最有效的治疗办法,可惜就诊病人中能获得手术切除者只占全部病人的6.1⁽⁸⁾—17.7%⁽⁹⁾。

本组42例小肝癌的治疗情况如下:手术切除32例(76.2%),液氮冷冻治疗7例(16.7%),肝动脉插管化疗加放射治疗2例(4.8%),中药合并化疗1例(2.4%)。手术切除占全组的比例竟为就诊病人的10倍。这将预示小肝癌整个预后将较就诊大肝癌的预后有明显提高。

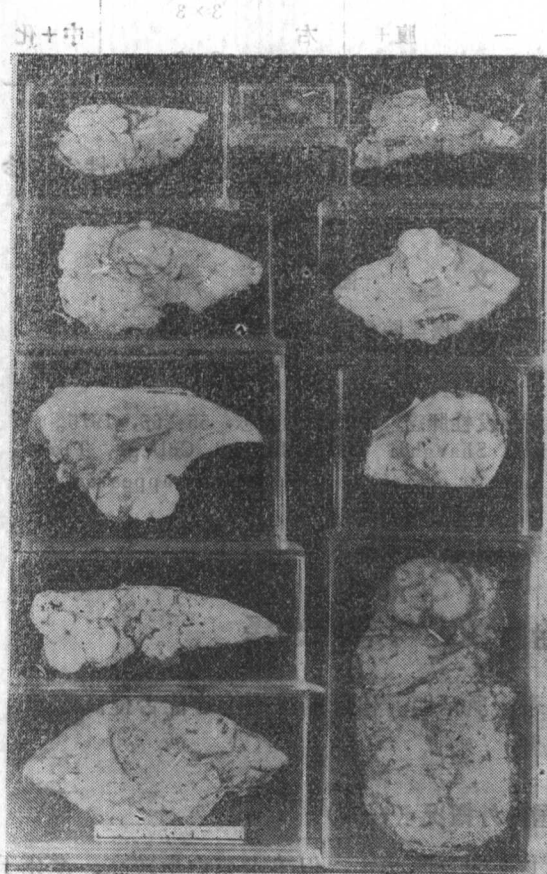


图5-1 部分小肝癌切除标本

三、本组小肝癌的治疗情况

(一) 手术切除: 32例获得手术切除。一右半肝切除2例,右后叶切除3例,肝中叶大部切除3例,左半肝切除8例,左外叶切除4例,肝部分切除10例(其中2例为尾叶切除),两处肝段切除2例。

(二) 冷冻治疗: 7例因肿瘤位于肝门区无法切除,或位于右叶估计不能耐受右半肝切除和无法进行局部切除者,采用 -196°C 液氮通过冷冻头接触肿瘤进行冷冻治疗,通常冻野尽可能超过肿瘤,一次冷冻约15分钟,通常冻融2次。由于肿瘤近肝门大血管,冷冻未能包括肿瘤全部,一般冷冻约占癌的80—90%。冷冻后采用中西医综合治疗。

(三) 肝动脉插管化疗合并放射治疗: 2例位于肝门区采用肝动脉插管化疗,并作术后放射治疗,放射量为2500拉德和4000拉德,同时合并中药、免疫治疗。

(四) 中药合并全身化疗: 全组42例小肝癌41例均作剖腹探查,仅1例因年龄60岁,拒作手术,接受中药(消积软坚方

一攻补兼施)合并常规剂量化疗——噻膦派、5 氟脲嘧啶、长春新碱,化疗间歇阶段合并卡介苗足三里穴位皮内注射每周一次,每次0.2毫升,共三次,作为非特异免疫治疗。

(五)再手术:42例小肝癌中有4例曾作第二次手术。一例扩大左半肝切除 $4 \times 3 \times 3$ 厘米小肝癌后4年,由于AFP复阳,探查见肝中叶2厘米复发癌,作冷冻治疗;一例扩大左半肝切除 $3 \times 3 \times 3$ 厘米肿瘤45月后因AFP复阳,发现右肺中叶转移癌 1.3×1 厘米,作肺叶切除;一例左外叶切除二个小肝癌 $3 \times 2 \times 2$ 和 $2 \times 2 \times 2$ 厘米,27个月后因AFP复阳发现右肝复发,再作右肝局部切除;一例二个小肝癌,作右肝下部分切除后6月,再在低温无血切肝下切除 $4 \times 4 \times 4$ 厘米位于第二肝门的小肝癌。

四、小肝癌治疗方法的选择

根据随访结果(见第十章),小肝癌能获得切除者其预后明显优于非切除者,为此认为,对小肝癌的治疗应千方百计力求切除肿瘤。另外,根据影响肝癌切除预后因素分析⁽¹⁰⁾,根治性切除以及术后AFP降至正常值(<20 毫微克/毫升)者,预后最好,为此,切除应力求根治性切除。

凡肝代偿功能好的病人,应力求根治性切除肿瘤,肝切除量视左、右侧以及肝硬变程度而异。对位于肝门区和紧靠大血管的小肝癌,可在无血切肝(常温或低温下)下予以切除。实在无法切除者可作液氮冷冻治疗。没有冷冻治疗条件者,可作肝动脉插管化疗,术中作定位标记以备术后放射治疗。肝代偿功能差、年龄大、病人拒绝手术者,酌情选用中医中药治疗或中药合并全身化疗。

手术切除后可酌情合并中药、化疗和免疫治疗。免疫治疗应在手术切除肿瘤后、放疗后、化疗疗程后给予。手术切除后应长期随访AFP,凡术后已降至正常值,其后又逐渐出现低浓度AFP并逐渐上升者,在达到诊断标准时,可考虑再手术,其指征为肺部单个转移灶或肝脏肿瘤复发估计仍可作部分切除者。

小肝癌总的治疗方针是在肝功能允许的条件下力求用各种有效方法,尽可能彻底地消灭肿瘤。

参 考 文 献

1. 石川浩一:原发性肝癌症例汇关する追迹调查—第8报,肝脏,17:460,1976。
2. Okuda K et al, Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma—Analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection. Gastroenterol 73:109, 1977.
3. 第11回肝脏研究会抄录,肝脏,17:486,1976。
4. 第12回日本肝脏学会西部会抄录——初期肝细胞癌,肝脏,19:829,1978。
5. Munechisa T. et al, Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma. Analysis of 7 cases. Acta Hepatologica Japonica 19: 556, 1978.
6. The Coordinating Group for the Research of Liver Cancer, China: Application of serum alpha fetoprotein assay in mass survey of primary carcinoma of liver, 2nd Internatl symp. on Cancer Detection and Prevention. Bologna, 1973.
7. 上海市肝癌协作组:普查发现早期原发性肝癌134例的诊断、治疗与预后,中华医学杂志,58:589,1978。
8. 上海市肝癌协作组:原发性肝癌3,254例的临床分析(全国11个地区21个医疗单位),肿瘤防治研究(8):207,1974。
9. 汤钊猷等:甲胎蛋白检测普查肝癌的评价,1979。
10. 汤钊猷等:影响原发性肝癌手术切除远期疗效有关因素探讨,附153例分析,1976。

第六章 小肝癌的手术治疗⁽¹⁾

手术切除外疗效仍为肝癌各种治疗方法之冠，惜在就诊病人中能获得切除者仅占6.1—17.7%，而在小肝癌，则达23.1%—76.2%。小肝癌的手术切除与大肝癌手术切除有很多不同的特点，研究并解决这些问题，对提高整个小肝癌预后有重要作用。

一、小肝癌与大肝癌手术切除的比较

本组小肝癌与我院1972—1978年经病理证实220例就诊肝癌病人比较，就切除而言，两组技术条件相仿，而切除率增加一倍，达78.0%；切除占全组的比例增加4.1倍，达76.2%；根治性切除的比例增加近一倍，达75.0%；手术死亡率有所降低，为3.1%（手术死亡一例，肝中叶部分切除术后4天死于败血症）；术后AFP降至正常值者达75.0%，而大肝癌切除后仅36.0%AFP<20毫微克/毫升。

表6—1 小肝癌与大肝癌手术切除的比较

	小 肝 癌	大 肝 癌*
病例数	42	220
切除数	32	39
切除率	78.0	38.6
切除占全组比例	76.2	17.7
根治性切除比例	75.0	41.0
手术死亡率	3.1	5.1
术后AFP<20ng/ml (%)	75.0	36.0

* 1972—1976年中山医院就诊切除病例

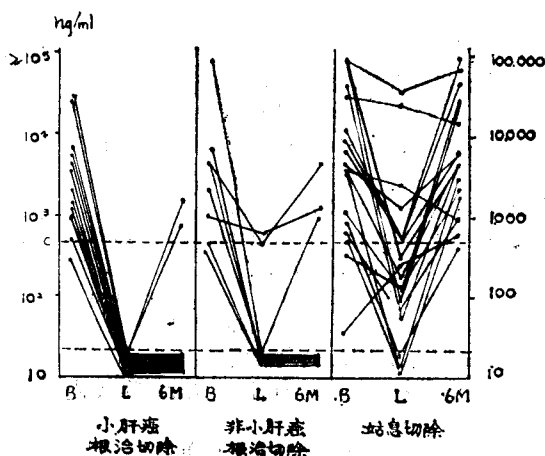


图6—1 小肝癌与大肝癌切除术后6个月内AFP的动态变化

即使同系普查早期病人，早期手术（小肝癌时手术）其疗效亦显著优于晚期手术（大肝癌时手术）。1975年9月曾在同一工厂AFP普查发现2例肝癌，年龄36和39岁，均男性，均无症状体征，酶学、超声波检测、同位素肝扫描均阴性。一例即行手术，发现左外叶3×3×2.5厘米肿瘤，作左半肝切除，肿瘤包膜良好，术后AFP转至正常值，随访44月仍在工作。另一例拒作手术，6月后症状出现后再手术，发现右叶有8×8×8厘米肿瘤，作右半肝切除，但已有门静脉瘤栓，AFP始终阳性，18月后死于肺、脑转移。此二例有助于说明早期手术切除的重要性。