



现 代 医 学 研 究 系 列

# 原发性肝癌

第2版

汤钊猷 余业勤 主编

上海科学技术出版社

## 前 言

1981年由我主编的《原发性肝癌》一书在上海科学技术出版社出版以来已有15年,原发性肝癌无论在病因、流行病学、诊断、治疗、预防与基础等研究方面均有很大进展。本书的第二版理应较早进行,但由于1985年出了英文版《亚临床肝癌》,1989年又出了英文版《原发性肝癌》,因此拖延至今。

据1993年的文献报道,1985年全世界共有315 000例原发性肝癌的新病例,其中有137 000例发生在我国,占43.7%。据1997年的报道,90年代以来,肝癌已成为我国第二位癌症杀手,在农村仅次于胃癌,在城市则仅次于肺癌。肝癌在不少国家还有缓慢上升的趋势。由于医学影像学、癌的局部治疗、细胞生物学与分子生物学等的进展,人们对肝癌的认识、诊断、治疗与研究等均有很大的进步,尤其是分子生物学的飞跃发展,提供了不少有临床潜在意义的途径。我国在这15年中同样有很大发展,并形成了不少有我国特色的项目,如“改水,防霉,防肝炎”的肝癌一级预防已有更充实的科学内容并已进入实施;以“小肝癌研究”为代表的肝癌二级预防继续取得效益;在肝癌的三级预防(即临床治疗)方面,我国大系列的肝癌切除,对肝癌切除后亚临床期复发的再切除,不能切除肝癌的缩小后切除等,在国际学术界占有重要地位;我国肝癌的基础研究与国外的差距正日益缩短。我国近15年来在肝癌防治与研究的进展,已反映在1986、1991和1996年的上海国际肝癌肝炎会议上。

本书力求反映上述这些新的进展。本书仍按第一版主要由上海医科大学的作者承担;在临床方面,主要取材于上海医科大学肝癌研究所。由于与临床有密切联系的基础研究发展较快,本书增加了“对临床有潜在意义的基础研究”一章,主要反映上海医科大学的部分工作。此外,将上海医科大学肝癌研究所临床资料的统计作为附录供读者参考。在写稿方面,我们感谢上海细胞生物研究所、上海肿瘤研究所、上海医科大学有关教研室的支持;也感谢我所全体人员的支持。由于时间所限,缺点在所难免,请读者指正。

上海医科大学肝癌研究所 汤钊猷

1998年

# 目 录

- 1 概论 ..... 汤钊猷( 1 )

## 基 础 篇

- 2 肝癌的分子生物学 ..... 顾健人, 连 争( 19 )  
3 肝癌的生物化学 ..... 陈惠黎( 30 )  
4 肝癌的病理生理改变 ..... 叶胜龙( 50 )  
5 离体培养的人体恶性肿瘤细胞 ..... 谢 弘, 沈鼎武( 65 )  
6 肝癌动物模型 ..... 王衡文, 张玉砚, 强家模, 马曾辰, 孙昉究( 73 )  
7 肝癌流行病学与预防 ..... 俞顺章( 86 )  
8 乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒与肝癌 ..... 闻玉梅( 113 )  
9 肝癌癌变的研究 ..... 张锦生( 122 )  
10 肝癌的病理形态与生物学特性 ..... 朱世能( 132 )

## 诊 断 篇

- 11 肝癌的临床表现 ..... 陆继珍( 157 )  
12 原发性肝癌的血清标志物 ..... 杨秉辉, 李 力( 168 )  
13 肝癌的免疫学与其他实验室检测 ..... 林芷英( 180 )  
14 肝癌影像学检查概论 ..... 杨秉辉( 187 )  
15 肝癌的超声显象 ..... 徐智章( 194 )  
16 肝癌的 X 线电子计算机体层显象(CT) ..... 周康荣( 211 )  
17 肝癌的磁共振成像 ..... 陈祖望, 周康荣( 221 )  
18 肝癌的血管造影 ..... 陆继珍, 程洁敏( 228 )  
19 肝癌的放射性核素显象 ..... 赵惠杨, 陈绍亮, 刘康达( 234 )  
20 肝癌的临床分期 ..... 杨秉辉( 251 )  
21 肝癌的诊断与鉴别诊断 ..... 杨秉辉( 258 )

## 治 疗 篇

- 22 肝癌治疗概论 ..... 汤钊猷( 271 )  
23 肝癌的手术切除 ..... 余业勤, 樊 嘉, 叶颖江( 281 )  
24 肝癌的冷冻治疗 ..... 周信达( 304 )  
25 经手术激光、微波、高功率超声治疗 ..... 周信达( 310 )  
26 经手术肝血管结扎与插管 ..... 周信达( 316 )  
27 肝移植 ..... 周信达, 程树群, 钱诗光( 320 )

28	肝癌并发症的外科治疗	吴志全(334)
29	经肝血管介入治疗	王小林, 颜志平(339)
30	超声导引下瘤内注射	徐智章(348)
31	肝癌的放射治疗	于尔辛(353)
32	肝癌的化学抗癌药物治疗	杨秉辉(362)
33	肝癌的中医治疗及其科学基础	于尔辛(374)
34	肝癌的生物治疗	叶胜龙(382)
35	肝癌的导向治疗	刘康达, 周 铭, 龚 奕(397)
36	肝癌痛的诊断和治疗	李其松(412)
37	肝癌的对症与其他治疗	干育红(427)
38	肝癌的转移与复发	林芷英(434)

专 题 篇

39	肝癌的早期发现	杨秉辉, 张博恒(449)
40	小肝癌的研究	汤钊猷(458)
41	手术证实不能切除肝癌的缩小后切除	汤钊猷(472)
42	肝癌经皮穿刺肝动脉化疗栓塞缩小后切除	余业勤(482)
43	对临床有潜在意义的基础研究	(486)
43.1	概论	汤钊猷(487)
43.2	病毒性肝炎与肝癌关系研究的临床意义	汤钊猷(491)
43.3	与肝癌侵袭性相关的癌基因、抑癌基因、生长因子及其受体	钦伦秀(496)
43.4	肿瘤细胞凋亡及其诱导	廖 勇(504)
43.5	转移抑制基因 nm23、TIMP2 与肝癌预后的关系	江贤朋(512)
43.6	维甲酸对肝癌的诱导分化	陈惠黎(517)
43.7	肿瘤的基因治疗	冯学胜(523)
43.8	性激素受体与内分泌治疗	任正刚(532)

预 后 篇

44	肝癌预后及影响预后的因素	汤钊猷(539)
45	生存5年以上肝癌病人的分析	周信达(548)

[附录]	上海医科大学肝癌研究所临床资料统计	王红卫, 孙惠川(552)
------	-------------------	---------------

## 概 论

- 1.1 历史回顾
  - 1.1.1 远古至19世纪末
  - 1.1.2 19世纪末至20世纪上半叶
- 1.2 本世纪下半叶肝癌研究动态
  - 1.2.1 流行病学与病因
  - 1.2.2 相关基础研究
  - 1.2.3 病理研究
  - 1.2.4 诊断与定位
  - 1.2.5 肝癌的分期
  - 1.2.6 肝癌的外科治疗
  - 1.2.7 经肝血管化疗栓塞
  - 1.2.8 局部治疗
  - 1.2.9 放射治疗
  - 1.2.10 化学治疗
  - 1.2.11 生物治疗及其他
  - 1.2.12 预后及预后指标
- 1.3 我国肝癌防治研究进展
  - 1.3.1 流行病、病因与预防
  - 1.3.2 相关基础研究
  - 1.3.3 病理研究
  - 1.3.4 早期发现、早期诊断与早期治疗
  - 1.3.5 外科治疗进展
  - 1.3.6 非手术治疗
- 1.4 展望

肝癌分为原发性肝癌与继发性肝癌,前者原发于肝,后者来自其他器官的原发癌。本文重点论述原发性肝癌(以下简称肝癌)。肝癌高发于东南亚与非洲撒哈拉沙漠以南,南欧也不少。北美和北欧则较少。就全球而言,肝癌死亡率在各种癌症中,男性占第7位,女性占第9位,每年约有25万人死于肝癌<sup>[1]</sup>。我国为肝癌高发国家,据90年代的统计,肝癌死亡率在各种癌症中所占的位次,部分城市为第2位,次于肺癌,部分农村为第2位,仅次于胃癌,且与胃癌的死亡率极其接近,预期我国胃癌如同日本一样将有下降趋势,而肝癌则下降不著,故肝癌的位次可能会超过胃癌。我国每年有11万人死于肝癌,约占全世界肝癌死亡数的45%左右。肝癌的研究无论在流行病、病因、基础、诊断与治疗等方面,近半个世纪以来均有了长足的进步<sup>[2-20]</sup>。概言之,肝癌病因的概念有所更新,诊断由较难变为较易,治疗由单一的外科变为多种方法的综合应用,预后也由不治变为部分可治,肝癌的基础研究已成为肿瘤基础研究的一个热点。但总体而言,肝癌的预后仍差。如美国1995年的统计,肝癌的相对5年生存率60年代为2%,70年代为3%~4%,80年代亦仅为4%~7%<sup>[21]</sup>。为此,肝癌未来的任务仍然艰巨。

## 1.1 历史回顾

### 1.1.1 远古至 19 世纪末

在西方古代医家如 Hippocrates 已注意到肝外伤的严重性,另一位医家 Galen 认为肝脏是营养储存处,并有类似肝癌的描述。1654 年 Glisson 发表了“肝脏解剖”一书,描述了肝脏大血管的解剖。1716 年 Berta 曾为一外伤病人作逸出部分的肝切除<sup>[11]</sup>。

我国两千年前的《内经》曾有类似肝癌的描述,如“肥气”,“在胁下,若覆杯”;又如“伏梁”,“在心下,上下行,时唾血”。《难经》有“息贲”,“在右胁下,覆大如杯”。形象地描述了右上腹有块如同覆盖的杯子。其后可能包括肝癌的记载如“积聚”、“鼓胀”、“黄疸”等。关于病因与发病也有描述:“积之始生,得寒乃生,厥乃成积也”。关于预后,曾观察到:“积痛可移者易已也,积不痛难已也”,意即不痛的肿块难治。在治疗上,历代医家所用的人参鳖甲煎丸、大黄廑虫丸、枳实消痞丸、三棱散、抵挡汤、逍遥散等都有一定疗效并沿用至今。

### 1.1.2 19 世纪末至 20 世纪上半叶

原发性肝癌建立起现代科学基础只有百余年的历史。1888 年 Hanot 和 Gilbert 进行了病理分类的工作。在 Morton 的麻醉学, Pasteur 的细菌学, Lister 的无菌学, 以及 Billroth 腹部外科手术进展的基础上, 1888 年 Langenbuch 成功切除肝左叶带蒂的肿瘤, 1891 年 Lucke 也成功地切除了肝的恶性肿瘤。1876 年 Kelsch 等仅发现 2 例原发性肝癌, 但 1901 年 Eggel 已收集到了 160 例, 并对其病理特点、类型、转移和侵犯血管形成瘤栓等进行了描述。Eggel 的巨体分类已沿用近百年, 即原发性肝癌分为巨块型、结节型和弥漫型; 加上显微镜下分为肝细胞性、胆管细胞性和混合型肝癌; Edmondson 又根据分化好坏分为 I ~ IV 级, 从而奠定了肝癌的现代病理学基础。1932 年 Tull 在新加坡总结了 134 例肝癌, 反映了亚洲地区肝癌发病率较高, 但由于肝癌的病因、合并肝硬化、诊断、治疗, 以及肝脏的解剖生理等一系列问题未能解决, 在这个阶段的整整半个世纪中, 肝癌研究进展甚微。

1915 年 Yeomans 只能收集到 16 例原发性肝癌的手术切除。1937 年 Gustafson 报告 62 例肝癌, 仅 7 例 (11.3%) 获得正确临床诊断; 诊断成立时, 51.6% 已有黄疸, 45.2% 已有腹水; 症状出现至死亡平均 3.2 月<sup>[22]</sup>。至 1948 年 Rosenberg 报告的临床诊断正确率仍为 23.6%。

## 1.2 本世纪下半叶肝癌研究动态

肝癌自建立其科学基础的一百余年中, 经过大半个世纪的停滞, 近 50 年来几乎每 10 年都有可喜的进步。50 年代由于搞清肝内的解剖与巨量肝切除后的病理生化改变, 出现了大肝癌的规则性切除, 它使 5% ~ 10% 的肝癌病人受益; 肝癌的化疗和放疗也在这个时期用于临床; 1953 年 Seldinger 的经皮穿刺血管造影术为 70 年代小肝癌定位和 80 年代经导管肝动脉栓塞疗法 (TAE) 奠定了基础; 此期间 A 型超声与核素扫描也有助肝癌的定位; 肝动脉结扎也在此时用于临床。60 年代乙型肝炎病毒和黄曲霉毒素的发现更新了肝癌病因研究的内涵; 1964 年在肝癌病人血中测得甲胎蛋白 (AFP) 为 70 年代肝癌的早期发现与早期诊断奠定了基础; 肝移植也在此时问世; 我国还在世界上首先建成肝癌细胞系。70 年代甲胎蛋白检测用于普查, 开辟了肝癌临床研究的一个新领域——小肝癌的研究, 它使第二个 5% ~ 10%

的肝癌病人受益;80年代医学影像学进步,使1cm小肝癌已可能被检出;局部治疗兴起,如经皮穿刺瘤内无水乙醇注射(PEI)在小肝癌的非手术治疗获得明显疗效;分子生物学的进步,又为肝癌的诊断与治疗提供了潜在而有意义的前景。90年代已展现的有意义的方面,如“不能切除的大肝癌的缩小后切除”,将有可能使第三个5%~10%的肝癌病人受益;其他如导向治疗的深入、复发与转移研究的兴起、生物治疗的蓬勃发展、基因治疗探索等,都是有重要临床意义的。

### 1.2.1 流行病学与病因<sup>[1,2,10,14,15,17,23,24]</sup>

已初步摸清世界肝癌的地区分布。肝癌高发于东南亚和非洲撒哈拉沙漠以南,每年导致25万人死亡。在日本、法国和意大利等,肝癌并有上升的趋势。肝癌发病率较高的国家和地区有莫桑比克、乌干达、南非、马来西亚、印尼、新加坡、泰国、菲律宾、中国、日本等;中发区如意大利、西班牙、东欧南部;低发区如英、美(阿拉斯加除外)、北欧、加拿大、澳大利亚等。就肿瘤死亡率而言,肝癌在全球男性中占第七位,女性中占第九位。

肝癌病因因素已由过去的营养、饮酒、肝吸虫等变为病毒性肝炎感染(尤其是乙型和丙型)、黄曲霉毒素和饮水污染等。1963年Blumberg发现澳大利亚抗原,奠定了病毒性肝炎与肝癌关系的研究基础,近年除乙型肝炎病毒外又注意到丙型肝炎病毒与肝癌的关系,而且已深入到分子生物学的水平进行研究。1960年发现大批火鸡死亡与饲料中发霉的花生粉有关,从而发现实验动物中最强的致肝癌物——黄曲霉毒素。我国大量流行病学调查发现肝癌高发区常与饮水污染有关,最近观察到一种水藻毒素(蓝绿藻)是一种促肝癌物。

### 1.2.2 相关基础研究<sup>[25-34]</sup>

1960年我国首先建成第一个人体肝癌细胞系,命名为BEL-16,其后又建成BEL-7402等,并沿用至今<sup>[25,26]</sup>。1977年Alexander等成功建立起能分泌HBsAg的PLC/PRF5肝癌细胞株<sup>[27]</sup>。关于肝癌的实验模型研究也有多年的研究历史,尤其是Rygaard等(1969)成功地在裸鼠移植人结肠癌以来,人类已能在活体上直接研究活的人癌,作者等也在1982年建成裸鼠人肝癌模型<sup>[28]</sup>。

肝癌相关的基础研究涉及的面甚广,如肝癌癌变机制,细胞的信息传递,癌基因与抑癌基因,生长因子及其受体,肝癌的分化诱导等等。近年受到更多关注的是肝癌的生物学特性,特别是在分子生物学水平的研究。肝癌易侵犯肝内门静脉与肝静脉,从而导致肝内播散与远处转移;有一部分极早期的小肝癌,尽管进行了早期切除,但仍然出现早期复发或转移,究其原因,均与肝癌的生物学特性有关。Tabor汇总HBV相关肝癌的癌基因与生长因子的变化:p53突变阳性率为30%~50%,RB基因阳性率为20%~25%,在mp53(+)肝癌中RB(+)者达80%~86%;表达增高者还有:N-ras,c-myc,c-fos,TGF $\alpha$ ,IGF-II等。关于p53,文献报道不一,有认为p53的过度表达除癌外还见于癌周肝;亦有认为mp53过度表达与癌的侵袭性无关。其他表达异常者如:c-met,HB-EGF,TGF $\beta$ 1,TGF $\alpha$ 和EGFR<sup>[29-34]</sup>。

### 1.2.3 病理研究

基于小肝癌的出现,日本Okuda(1984)将肝癌分为:膨胀型、浸润型、混合型、弥漫型、特殊型。Okuda并发现日本膨胀型较多,美国浸润型多。

在肝细胞癌中,近年发现了特殊的组织学亚型——纤维板层型肝癌(fibrolamellar carcinoma of the liver)。此型肝癌多见于青年,肿瘤常为单个结节,生长较慢,少见HBV感染,少伴肝硬化,AFP多阴性,切除率较高,预后较好。中位生存期可达32~68月,而普通肝癌仅6

个月。其病理特征为: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。此型肝炎在西方较多,我国较少。

肝癌的肝病背景是多年来研究的重点。胆管细胞癌常无肝硬化或病毒性肝炎背景,而我国肝细胞癌则合并肝硬化者占 85% ~ 90%,其中大多数系病毒性肝炎后肝硬化,尤其是乙型肝炎后肝硬化,近年丙型肝炎后肝硬化似有上升的趋势。

关于肝癌的起源与癌前期病变,过去由于观察到肝癌多为多发结节型,且肝癌切除后复发率高,加上动物实验化学诱癌中几乎均为多发结节型,因此大多认为肝癌为多中心发生。近年小肝癌切除后观察到不少长期生存者,因此,单中心发生也必然存在。但由于小肝癌切除后仍有不少复发问题,因此研究肝癌的单中心与多中心起源是肝癌病理研究的一个重要目标。有报道,分析 25 例肝移植所切除的肝中的 39 个 < 1cm 的小肝癌,发现有自肝硬化至肝癌各个时期的病变,提示小肝癌切除后的复发有多中心发生的可能。关于肝癌复发来源的研究有以下几种方法:①用 HBV - DNA 整合的方法证明复发肝癌既有单中心发生,也有多中心发生。②通过染色体 16 杂合性的丢失亦有助多中心发生的诊断。③p53 杂合性的丢失也同样被用于此目的<sup>[35]</sup>。④过去有用 DNA 分析来判断单多中心发生,最近认为此法不能鉴别单多中心发生<sup>[36]</sup>。

腺瘤样增生(AH)已被认为是肝癌癌前期,并可能已有早期癌灶。有报道,如果大于 1.5cm,并有脂肪变,提示已有癌变。亦有认为不典型 AH 可能是非甲非乙型肝炎相关肝硬化的癌前病变。最近发现核仁组成区(Ag - NOR)计数有助判断癌变<sup>[37]</sup>。

#### 1.2.4 诊断与定位

自 1956 年发现甲胎蛋白(AFP),1964 年在肝癌病人血中测得 AFP 以来,AFP 至今仍为肝癌诊断中最好的肿瘤标记,其引伸包括 AFP 的异质体与单抗。我国肝癌病人约 60% ~ 70%AFP 高于正常。异常凝血酶原乃另一个有用的肿瘤标记,但其阳性率与肿瘤大小有关,有报道其阳性率为:< 2cm 3%, < 3cm 19.0%, 3 ~ 5cm 55.6%,而 > 5cm 为 66.2%;Tanabe 等报道 18 例小肝癌(< 5cm),其阳性率仅 16.6%;为此,其早期诊断的价值有限。最近 Saitoh 等用 ABC 法测定,≤ 2cm 肝癌的阳性率为 39.1% (45/115),但肝硬化的阳性率亦达 15.7%<sup>[38]</sup>。岩藻糖苷酶(AFU)在肝细胞癌的活性较继发性肝癌和肝硬化为高,其阳性率可达 70% ~ 80%,对 AFP 阴性肝癌和小肝癌也有一定价值。 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶同工酶 II ( $\gamma$ -GT II, GGT II)对肝癌的阳性率约 22% ~ 55%,有助 AFP 阴性肝癌的诊断,但仍难排除假阳性,对小肝癌的诊断亦待证实。

肝癌的定位诊断。近年由于医学影像学进步,1cm 的小肝癌已不难检出。Ikeda 等在 < 或 = 2cm 小肝癌比较不同定位方法的阳性率,结果:数字减影血管造影(DSA)为 57.4%,CT 合并肝动脉造影(CTA)75.4%,增强超声显象 72.1%<sup>[39]</sup>。彩色超声有助肝癌与血管瘤的鉴别,动脉血流检出率肝癌为 94.5%,而血管瘤则仅 17.1%<sup>[40]</sup>。近年肝癌定位诊断的进展主要有:①超声显象(US):超声显象是目前最常用的定位诊断方法,因其为非侵入性,易于重复应用,1cm 小肝癌也不难查出。超声显象还有助于了解门静脉内有无癌栓,对指导手术帮助极大,尤其是术中超声,有助检出术前遗漏的小肝癌,并可了解肿瘤与重要管道的相互关系。近年,彩色超声的出现,更有助了解占位性病变的血供情况,对肝癌与肝血管瘤的鉴别诊断有重要帮助。②电子计算机 X 线体层扫描(CT):CT 目前也成为肝癌定位诊断的常规检查。它与超声相辅相成。CT 有助提供较全面的信息。其分辨力与超声相仿。如经肝动



脉注入碘油后 7~14 天再作 CT,则常可见肝癌结节呈明显填充。亦称 CTA,既有诊断价值,又有治疗作用。③磁共振成像(MRI):MRI 虽不如 CT 常用,但 MRI 能获得横断面,冠状面和矢状面三重图象,其对软组织的分辨较好,且无放射线影响,对与肝血管瘤的鉴别有特点。④放射性核素显象:单光子发射计算机断层仪(SPECT)的出现使放射性核素显象重新受到重视。尽管 SPECT 的分辨率不如超声与 CT,但血池扫描有助肝血管瘤与肝癌的鉴别,近年由于放射免疫显象的兴起,采用放射性核素标记相对特异抗体,可能获得肿瘤的阳性显象。而通常的核素扫描,肝癌多呈阴性缺损区;用<sup>99m</sup>Tc-PMT 肝胆显象剂作延迟扫描,约 60%肝癌,尤其分化好的肝癌有可能获得阳性显象。⑤肝血管造影(HA):1953 年开始应用的选择性肝动脉造影,由于属侵入性检查,近年已不如超声与 CT 的常用。通常仅在超声与 CT 仍未能定位的情况下使用。肝动脉内注入碘油后 7~14 天作 CT,有助 0.5cm 小肝癌的显示,碘油常浓聚在肿瘤区,但有假阳性。⑥经皮细针穿刺活检:此法为过去肝穿刺的改进,对无手术指征的病人,经皮细针穿刺活检可获得病理诊断。通常较多用于 AFP 阴性占位性病变的诊断。对可切除的 AFP 阳性肝癌多不主张采用。

### 1.2.5 肝癌的分期

统一分期有助治疗方法的选择,也有助资料的对比与评价。国际抗癌联盟(UICC)1997 年的 TNM 分期:T1 为单个结节, < 或 = 2cm,无血管侵犯。T2 为单个, < 或 = 2cm,侵犯血管;或多个,局限一叶, < 或 = 2cm,未侵犯血管;或单个, > 2cm,未侵犯血管。T3 为单个, > 2cm,侵犯血管;或多个,局限一叶, < 或 = 2cm,侵犯血管;或多个,一叶内, > 2cm,伴或不伴血管侵犯。T4 为多个,超出一叶;或侵犯门静脉主要分支或肝静脉;或穿破内脏腹膜。N1 为有局部淋巴结转移。M1 为有远处转移。

并进一步分为: I 期: T1 N0 M0; II 期: T2 N0 M0; III A 期: T3 N0 M0; III B 期: T1 ~ 3 N1 M0; IV A 期: T4 N0 ~ 1 M0; IV B 期: T1 ~ 4 N0 ~ 1 M1。

### 1.2.6 肝癌的外科治疗

1952 年 Lortat - Jacob 等报告了根据肝内血管解剖行肝门有关血管结扎的肝叶切除术,同年 Quattlebaum 也有类似报告,次年 Pack 报告了右半肝切除。我国在 1962 年报告了 130 例肝癌切除;肝癌规则性切除的大宗报道主要来自亚洲,如 Tung(1962)、Ong(1969)、Lin(1970)、Balasegaram(1972)、Honjo(1974)等。至今,手术在肝癌治疗中仍占主导地位,近 40 年来又有了不少进步。概言之,在过去单一的大肝癌切除基础上又出现了能明显提高疗效的小肝癌切除,能明显延长切除后生存期的对亚临床期复发的再切除,以及给部分不能切除大肝癌提供生路的“不能切除肝癌的缩小后切除”。肝癌外科的进步是建立在新技术、新概念与新理论的基础上。如新的肿瘤标记(AFP),医学影像学进步,局部治疗的兴起,综合治疗的重视,肿瘤外科生物学概念的更新等。50~60 年代肝癌切除的手术死亡率达 20%左右,近年已降至 10%以下,小肝癌切除的手术死亡率通常在 5%以下。

切除以外的外科治疗是近年受到重视的领域。它分为经血管的治疗和经手术的局部治疗。前者如肝动脉结扎(HAL),肝动脉插管(HAI),门静脉插管,及其合并应用。对不能切除肝癌而言,如肝硬化不太严重,HAL + HAI 为可取的治疗。明视下解剖肝门作患侧肝动脉插管和(或)结扎,并以亚甲蓝(美蓝)定位,是提高疗效的关键。通过肝动脉插管,可供化疗药物、导向药物、生物治疗剂或栓塞剂的注入。经手术的局部治疗,如: - 196℃液氮冷冻治疗,通常快速冷冻,缓慢解冻,可使冰球内的组织坏死,目前除表面冻头外还有插入式冻头,可供

深部肿瘤治疗;此外还有微波、高功率激光、术中瘤内无水乙醇注射等。

肝移植术在肝癌治疗中的地位近年已得到确定。1963年 Starzl 开展肝移植以来,肝移植在治疗肝癌中的地位长期未得到证实。因病人多属中晚期病人,加上术后免疫抑制剂的应用,病人常早期死于复发。近年无论 Starzl 或 Bismuth 的报道均认为肝移植如用以治疗小肝癌,则疗效较好,小于 3cm 者,3 年生存率为 60% 对 39% (Bismuth 1993)。Iwatsuki 与 Starzl 报道第 II 期 (T2N0M0) 肝癌各 19 例,复发率切除者达 52.6%,肝移植者仅 5.3%<sup>[41]</sup>。因肝移植不仅切除了肝癌,且切除了多中心发生的土壤——肝硬化。通常肝移植后的 5 年生存率与肿瘤大小有关,有报道,单个肿瘤 < 4cm 者为 57.1%, 4~8cm 者为 44.4%, > 8cm 者仅 11.1%。但对发展中国家而言,由于供肝来源以及经费问题,近年仍然难以推广。

### 1.2.7 经肝血管化疗栓塞

经肝血管化疗栓塞是近年肝癌非手术治疗的一大进展。1953 年 Seldinger 创用经皮股动脉穿刺作动脉造影,至 70 年代此法被用于肝动脉栓塞以治疗肝癌,称经导管动脉栓塞术 (transcatheter arterial embolization, TAE),而实际上,经肝动脉化疗栓塞 (TACE) 更为常用,它已超过放射治疗成为非手术疗法中的首选方法。由于肝癌结节血供多来自肝动脉,因此,栓塞肝动脉即可导致癌结节的大部分坏死,但癌结节周边的血供来自门静脉,故单用 TAE 难以根治。常用的栓塞剂为碘油和明胶海绵。常用的化疗药物为阿霉素、顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶等。通常每 2~3 月进行一次。适于不能切除肝癌的治疗。近年还有作肝段栓塞者。此外,超声导引肝内门静脉支化疗栓塞有助控制癌结节的周边部分,如与 TACE 合用,可提高疗效。

TAE 和(或)TACE 的远期疗效:法国 127 例 TACE 的 4 年生存率为 27%<sup>[42]</sup>。意大利 94 例的生存率与碘油在肿瘤的摄取量相关:> 75% 者 3 年生存率 53%, 4 年生存率 30%; > 50%~75% 者 3 年生存率 13%, 4 年生存率 0%; < 50% 者, 3 年生存率 6%, 4 年生存率 0%<sup>[43]</sup>。日本 87 例,单个结节者的疗效优于多个结节者, 3 年生存率为 53.3% 对 13.3%; 5 年生存率为 32.2% 对 3.3%<sup>[44]</sup>。有报道顺铂并不增加 TAE 的疗效<sup>[45]</sup>。

对可切除肝癌术前 TAE 的评价:过去已有报道,对可切除肝癌术前 TAE 可提高近期疗效,但降低远期疗效。最近又有报道,对  $\geq 10\text{cm}$  可切除肝癌 52 例随机分为切除组与切前 TACE 组,结果认为没有任何优点<sup>[46]</sup>。分析 84 例 TAE 后切除的肝癌标本发现:肝癌中央区坏死在小肝癌占 80%,而大肝癌仅 35.3%;残癌在小肝癌主要见于周边区,而大肝癌则见于中央区<sup>[47]</sup>。

TACE 疗法的改进:为进一步提高 TACE 的疗效,有合并应用瘤内无水乙醇注射 (PEI) 者<sup>[48]</sup>;甚至有合并肝内门静脉支无水乙醇注射者,但病理见除肿瘤完全坏死外,周围组织也有严重坏死<sup>[49]</sup>。在实验研究中还发现肿瘤坏死因子 (TNF) 与碘油合用的效果明显优于单用 TNF<sup>[50]</sup>。

TAE 的机制:观察到 TAE 后血中 TNF 增高和白介素 -6 (IL-6) 增高<sup>[51,52]</sup>。

### 1.2.8 局部治疗

近年,超声导引经皮穿刺瘤内无水乙醇注射 (PEI) 已成为不能切除小肝癌的有效疗法。其疗效仅次于切除。但关键是反复多次注射,力求达到覆盖整个肿瘤结节。此法不适用于大肝癌。还有在癌结节内注入生物治疗剂者。Livraghi 报道 PEI 后的 3 年生存率:Child A 组 (n=136) 为 76%, Child B 组 (n=54) 为 42%, Child C 组 (n=17) 为 0%, 多发结节组 (n=45) 为

31%。Ebara 等报道 95 例小于 3cm 的小肝癌, PEI 后的 5 年生存率为 28%。Okuda 报道 125 例小肝癌 PEI 后的 5 年生存率为: Child A 组为 44.5%, Child B 组为 34.4%, Child C 组为 8.1%。Isobe 等 37 例 PEI 治疗后 3 年生存率为 53%<sup>[53]</sup>。近年有报道用超声导引经皮穿刺微波治疗, 醋酸瘤内注射, 瘤内热盐水注射等<sup>[54-56]</sup>。

### 1.2.9 放射治疗

自 1956 年 Ariel 应用外放射治疗肝癌以来, 经历全肝放射、局部放射、全肝移动条放射、局部超分割放射、立体放射等变迁。放射治疗适于肿瘤仍局限的不能切除肝癌。通常如能耐受较大剂量, 其疗效也较好。最近有用质子(proton)作肝癌放射治疗者<sup>[57]</sup>, 亦有肝动脉内注射 Y-90 微球者<sup>[58]</sup>。<sup>131</sup>I-碘油的应用已有多年, 其癌/肝放射强度比可达 30:1<sup>[59]</sup>。

### 1.2.10 化学治疗

自 50 年代化疗用于肝癌以来, 肝癌化疗的进展不大, 与多药耐药基因(MDR)不无关系。有报道 43 例肝癌 MDR 产物 p 糖蛋白阳性率为 67.4%<sup>[60]</sup>。过去常用的化疗药物为氟尿嘧啶, 塞替派, 丝裂霉素; 目前则以顺铂, 阿霉素或表柔比星(表阿霉素), 丝裂霉素等较为常用, 氟尿嘧啶或曲氟尿苷(氟苷)仍可应用。肝动脉内给药效果较肯定, 而全身用药效果极微。

### 1.2.11 生物治疗及其他

免疫指标表明, 随着肿瘤的发展, 机体免疫功能日渐低下。为此, 应用免疫治疗有其基础。近年在此基础上又进一步发展为生物治疗。70 年代常用的生物治疗剂主要为: 卡介苗(BCG)、小棒状杆菌(CP)、混合菌苗(MBV)、OK432、瘤苗、胚肝细胞、胸腺素、转移因子、免疫核酸等, 但疗效不够理想。目前较常用者为干扰素(IFN)、白介素 2(IL-2)、淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)等, 有认为 IFN 较单用阿霉素好, 但目前所用各种生物治疗剂的疗效仍有待更多的实践。已证实一些老的生物治疗剂如 OK432、MBV 等可诱导一些淋巴因子和 LAK 的前体<sup>[61]</sup>。通常生物治疗适用于消灭少量的残余肿瘤, 为此, 宜在手术、化疗, 或放疗消灭肿瘤的大部分后使用。近年的新型瘤苗、基因治疗等为肝癌的生物治疗提供了诱人的前景。

近年发现他莫昔芬(三苯氧胺, tamoxifen)对晚期肝癌有延长生存期的作用, 临床随机分组试验结果, 中位生存期治疗组为 74 周, 对照组为 52 周<sup>[62]</sup>。肝切除时输血组的并发症明显高于未输血组, 其发生率为 31.7 对 11.3%<sup>[63]</sup>。

### 1.2.12 预后及预后指标

肝癌的预后仍差, 为此, 研究影响预后有关因素有实际意义。通常肿瘤大小、治疗方法与生物学特性是影响预后重要因素。日本报道 539 例肝癌切除, 生存 5 年以上者 79 例, 均为根治性切除者<sup>[64]</sup>。

肝癌的生物学特性仍为影响肝癌预后最主要因素: 单个肿瘤优于多个肿瘤; 包膜完整者优于无包膜者; 无癌栓者优于有癌栓者; 二倍体肝癌优于异倍体肝癌; 增殖细胞核抗原(PCNA)与预后有关<sup>[65]</sup>; 其他如分裂指数, 与癌细胞侵袭性有关的癌基因与生长因子等亦与预后有关。

## 1.3 我国肝癌防治研究进展

我国肝癌研究在旧中国开展甚少, 如 1930 年曾有 11 例临床报道。中华人民共和国成

立后,50年代临床起步,如中华人民共和国成立后的前十年已有537例的临床分析<sup>[3]</sup>;60年代基础与临床结合,如我国建成第一个人肝癌细胞系,加上107例病理研究,130例手术切除和207例临床分析参加了第8届国际癌症大会;70年代临床、基础与现场结合,不仅第一次总结了全国3254例临床资料,并使用AFP作普查,在肝癌的早期发现、早期诊断和早期治疗方面取得了明显的进展,先后参加了第11届和12届国际癌症大会;此期间,在流行病学与病因方面还作了大量的工作,初步摸清我国肝癌的地区分布,根据调查所发现的病因因素提出了至今仍有现实意义的“改水,防霉,防肝炎”的7字预防方针;在基础理论方面,对肝癌的细胞特性、膜特性、癌变原理与调控、癌细胞逆转、免疫学等方面进行了研究,所有这些都明显提高了我国肝癌研究在国际上的学术地位。80年代由于改革开放,明显缩短了我国与国外的差距。尤其是近年来,在肝癌研究的各个领域都有了十分显著的进步。

### 1.3.1 流行病学、病因与预防

初步摸清了我国肝癌的地区分布。第一次绘制出我国肝癌分布图。我国肝癌高发于江苏、福建、广东、广西等东南沿海地区的江河海口与岛屿。如著名的高发区江苏的启东,福建的同安,广东的顺德,广西的扶绥等,其死亡率达30/10万以上。

根据90年代的统计,肝癌死亡率占肿瘤死亡率的位次,在农村为第2位(仅次于胃癌),在城市为第2位(次于肺癌);肝癌死亡率在部分城市为20.10/10万,在部分农村为24.34/10万;每年有11万人死于肝癌,约占全世界肝癌死亡人数的45%。我国肝癌男女比约3:1。

我国肝癌的主要病因因素有病毒性肝炎感染(主要为乙型和丙型),食物中的黄曲霉毒素污染,以及农村中饮水污染。其他还有吸烟、饮酒、遗传因素等<sup>[66]</sup>。

病毒性肝炎与肝癌关系主要为乙型与丙型肝炎,即HBV与HCV。两者关系密切主要是基于以下事实:①肝癌病人血中不少可测出HBV或HCV标记,我国肝癌病人HBV标记阳性达90%左右,抗HCV阳性则仅10%左右;与日本和南欧以HCV为主要背景相反;HCV感染的主要来源为输血。广西肝癌病人HBsAg阳性达70.4%左右,抗HCV阳性则仅5.4%<sup>[66]</sup>;但亦有达36.6%者<sup>[67]</sup>。②流行病学材料提示,人群HBsAg阳性率与肝癌死亡率有关。同时感染乙型与丙型肝炎则肝癌发病率明显增加<sup>[68]</sup>。③HBsAg阳性者,其肝癌的相对危险性为HBsAg阴性者的10~50倍左右。广西材料为24.2倍<sup>[66]</sup>。④发现肝癌病人有HBV-DNA整合现象,而HBV-DNA整合又与N-ras癌基因的激活有关。⑤最近又发现HBV的X基因可改变HBV感染的肝细胞的基因表达而与癌变有关。我国材料提示,HBV感染者患肝癌的相对危险性为HCV感染者的4倍,但不少材料提示单一的病毒性肝炎仍难以解释整个肝癌病因学,其作用为致癌抑促癌亦未搞清。

黄曲霉毒素与肝癌有关:①人群黄曲霉毒素(AFB1)的摄入量(主要为霉变的玉米或花生)与肝癌死亡率呈正相关;②肝癌的死亡率曲线与地区温湿曲线相符,间接支持黄曲霉毒素学说;③已证实黄曲霉毒素在实验动物可诱发肝癌;④食物与肝癌死亡率关系的调查提示进食玉米、花生、花生油与之有关,而进食米、蔬菜、蛋白质、纤维等则与之无关。

我国流行病学资料提示,肝癌高发与饮水污染有密切关系:①饮用塘水或宅沟水者肝癌死亡率高,而饮用深井水者则肝癌死亡率低;②改饮深井水后,肝癌死亡率有下降趋势;③最近发现,塘水或宅沟水中的水藻毒素,如蓝绿藻,是一种强的促癌因素<sup>[69]</sup>。

流行病学资料表明,在我国北方,饮酒是除上述因素外又一危险因素;而吸烟则与HBsAg阴性肝癌有关。

资料还表明多种因素的相互作用,HBV 与黄曲霉毒素有协同作用。我国用树鼯作试验亦证实两者有协同作用<sup>[70]</sup>。

70 年代我国结合国情提出“改水,防霉,防肝炎”的七字方针,至今仍然有用,并已获得初步效益:①改水;尽管肝癌病因仍未完全搞清,但改水已导致肝癌死亡率下降的趋势。改水的效果较使用肝炎疫苗的效果要来得早。改水主要变死水为活水,由饮塘水、宅沟水变为饮井水、深井水、自来水。城市则改用污染少的水源作自来水,提倡使用活性炭净水器。②防霉;粮食中易污染黄曲霉毒素者主要为玉米及花生及其制品(如花生油)。为此,防霉主要包括对玉米、花生的防霉去毒,如由收割到保存过程中的防潮防霉,和已霉变粮食的处理。黄曲霉毒素耐热,已污染黄曲霉毒素的花生油虽经煮沸仍有毒性。因此,在肝癌高发区应提倡改吃大米以代替玉米,提倡减少食用过多的花生及其制品。近年发现绿茶可减少黄曲霉毒素对动物的诱发肝癌作用,故值得提倡。③防肝炎;HBV 与 HCV 均主要为血源传染,在我国不少为有 HBV 感染的母亲直接传给婴儿。已证实,乙型肝炎疫苗对 HBV 感染有预防作用。为此可望在若干年后导致肝癌死亡率的降低。对新生儿的乙肝疫苗接种已成为我国的一项政策。至 1992 年,我国已有 300 万新生儿接受了乙肝疫苗的接种,其保护率在 80% 以上。对婴儿的乙肝疫苗接种应在出生后立即进行,然后在一个月和六个月后再加强。但乙肝疫苗对新生儿的接种,其降低肝癌死亡率的作用可能要等几十年。

### 1.3.2 相关基础研究

已如前述,60 年代我国首先建成人肝癌细胞系后,又相继建成 SMMC-7721 等细胞系<sup>[25,26,71]</sup>;在动物模型方面,我国以亚硝胺建成 BERH-2 大鼠肝癌模型<sup>[72]</sup>,还有 H615 鼠肝癌模型<sup>[73]</sup>,此外还建成裸小鼠肝癌模型 LTNM3 和 LTNM4<sup>[28]</sup>,以及裸大鼠人肝癌模型<sup>[74]</sup>。这些模型已应用于肝癌的生物学特性、药物筛选、实验性治疗等研究上。

与病因和癌变相关的基础研究方面针对 HBV 作了较多的工作,包括细胞水平与分子水平<sup>[75]</sup>、鸭肝炎病毒<sup>[76]</sup>和乙肝疫苗等<sup>[77]</sup>。在癌变机制方面,包括实验性肝癌与癌变<sup>[78,79]</sup>、实验性肝癌的某些生化改变<sup>[80]</sup>。

近年在分子生物学水平就肝癌相关癌基因、抗癌基因等作了较深入的研究,发现了肝癌相关的基因谱<sup>[81,82]</sup>。

此外还发现了人肝癌细胞与胎儿肝细胞表面有交叉膜相关抗原<sup>[83]</sup>;研究了胚胎发育与化学诱癌过程 AFP 的变化规律<sup>[84]</sup>;近年在肝癌细胞逆转方面也做了颇为系统的研究<sup>[85]</sup>。

肝癌的复发与转移是近年的一个新的研究方向,已初步发现不少癌基因和生长因子与肝癌的侵袭性有关,如突变型 p53, p21, TGF $\alpha$ , EGFR, c-erbB-2 等<sup>[86]</sup>。说明肝癌的预后不少取决于肝癌的生物学特性。

中华人民共和国成立以来肝癌基础研究的进展已有综述<sup>[87]</sup>。

### 1.3.3 病理研究<sup>[88,89]</sup>

已如上述,107 例肝癌的病理分析曾在 1962 年参加 12 届国际癌症大会。其后小肝癌的研究又促进了病理研究的进一步开展。如证实小肝癌多为分化良好,多为二倍体,多为包膜完整的单个肿瘤;当肿瘤增大,逐渐变为分化较差,较多异倍体,多结节和包膜不完整。对比小肝癌(<3cm)与大肝癌,发现 66.7% 小肝癌为二倍体,包膜侵犯较少(16%),癌栓较少(20%),切除后 5 年生存率较高。我国肝癌的病理分类为:①块状型;②结节型;③小瘤型;④弥漫型。肝癌合并的肝硬化中,三分之一左右为小结节性肝硬化,三分之二左右为大结节

性肝硬化。我国肝硬化病人合并肝癌者可达 50% 左右。我国在肝癌与肝炎关系方面也作了不少工作。

### 1.3.4 早期发现、早期诊断与早期治疗<sup>[13,15,90-92]</sup>

1964 年在肝癌病人血中测出甲胎蛋白,1971 年并用于普查或肝病监测,开创了肝癌临床研究的一个新领域。我国开展小肝癌的系统研究最早,疗效也较好。自 1975 年报道甲胎蛋白检测发现的小肝癌切除至今已 20 余年,小肝癌研究的意义已得到承认;是获得肝癌长期生存者的重要来源;是提高肝癌 5 年生存率的重要途径;与大肝癌治疗相比,小肝癌治疗的效益较高;小肝癌研究促进了肿瘤标记和定位诊断的研究;小肝癌研究为了解肝癌的早期发生发展提供了条件,如更新了肝癌自然病程的概念;小肝癌研究促进了诊断、治疗与预后等概念的更新;小肝癌研究还促进了基础研究的开展。我国由于开展了这方面的研究,明显提高了我国肝癌研究的国际学术地位。

我国小肝癌研究近年又有不少进步;小肝癌的发现已由自然人群的普查变为高危人群的监测,普查手段则由单一的 AFP 变为 AFP 合并超声;诊断由 AFP 与 SGPT 的联合分析变为 AFP 与各种医学影像学综合分析;治疗由单一的手术变为手术与各种局部治疗的结合。

手术切除仍然是小肝癌的首选疗法,上海医科大学肝癌研究所(下称我所)共切除 549 例小肝癌,与 831 例大肝癌切除相比,手术死亡率为 1.3% 对 4.0%,5 年生存率为 62.9% 对 34.6%,10 年生存率为 45.7% 对 26.0%。小肝癌的切除率已由 70 年代的 75.0% 提高到 80 年代的 93.3%。小肝癌切除在国内已普及。不能切除的小肝癌国内有采用冷冻治疗和瘤内无水乙醇注射者。

### 1.3.5 外科治疗进展

大肝癌切除在我国始于 50 年代。130 例手术切除在第 12 届国际癌症大会上的报告是当时世界上最大系列者。由于肝内解剖的研究,促进了肝癌外科治疗的进步<sup>[93]</sup>。至今仍拥有世界上最大系列的肝癌切除,且疗效较好<sup>[94]</sup>。近年我国还积累了较多肝门区肝癌切除的经验<sup>[95]</sup>。

不能切除肝癌的缩小后切除是我国近年的一项重要工作<sup>[96~98]</sup>。即通过综合疗法使部分不能切除的大肝癌缩小变为可切除的小肝癌。一组不能切除肝癌经综合治疗肿瘤缩小后切除,其 5 年生存率达 62.1% (72 例)<sup>[99]</sup>。我所在肝动脉结扎的基础上合并其他治疗,其中导向治疗在综合治疗中起重要作用<sup>[100]</sup>。近年由于肝动脉化疗栓塞(TACE)的开展,也有经 TACE 治疗肿瘤缩小后行二期切除者<sup>[101]</sup>。

肝癌切除后复发的再切除是我国开展较早的一项工作。肝癌根治性切除后的 5 年复发率为 61.5%,小肝癌者亦达 43.5%。早在 1984 年作者已报道,对 AFP 阳性肝癌根治性切除后,通过用 AFP 监测,可发现亚临床期复发,对复发小肝癌作手术切除可有效延长生存期<sup>[102]</sup>。以后的总结一再证实这个结果<sup>[103,104]</sup>。对亚临床期复发小肝癌作手术切除,其疗效与小肝癌切除的疗效一样好,5 年生存率自第一次手术起算为 49.5% (Wu, 72 例) ~ 51.2% (Tang, 97 例),自第二次手术起算,则分别为 36.1% 和 38.7%。广西的报道相仿,82 例小肝癌切除后 5 年复发率 51.2%,18 例再切除的 5 年生存率自第一次手术起算为 75.6%<sup>[105]</sup>。复发与转移的预防,国内报道切除合并免疫化疗有助降低复发率,1 年复发率单切除为 56.7%,切除加化疗为 40.7%,切除加免疫为 32.3%,切除加化疗加免疫为 27.3%<sup>[106]</sup>。但对复发的再切除仍有其限度,因使用 HBV-DNA 整合的方法证明复发的肝癌既有单中心发

生,也有多中心发生<sup>[107]</sup>。

切除以外的外科治疗也有不少进展,如冷冻治疗已应用 20 年<sup>[108]</sup>。肝动脉结扎合并插管的疗效也明显优于其单一应用。总之,早期切除,再切除,二期切除,以及综合外科治疗已使肝癌的预后有了实质性的提高<sup>[109]</sup>。

### 1.3.6 非手术治疗

经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)是国内非手术疗法的首选方法。放射治疗仍有其地位,上海医科大学肿瘤医院放疗合并健脾理气中药获得比单用放射治疗更好的疗效。此外,肿瘤较小,疗效也较好<sup>[110]</sup>。超分割局部外放射与肝动脉内化疗交替是另一可供选择的方法<sup>[111]</sup>。肝癌的导向治疗目前虽尚未成熟,但已作了不少研究<sup>[112]</sup>。已作初步临床试验者如<sup>131</sup>I-铁蛋白抗体,<sup>131</sup>I-抗人肝癌单克隆抗体,<sup>131</sup>I-碘油等的动脉内应用。如与肝动脉结扎合用,常可明显缩小肿瘤,有时可变不能切除为能切除。一组 43 例不能切除肝癌经<sup>131</sup>I-铁蛋白抗体肝动脉内注射合并肝动脉结扎,5 年生存率为 35.4%,而肝动脉结扎合并肝动脉化疗者仅 15.5%<sup>[113]</sup>。疗效的提高主要是导向治疗有助使肿瘤缩小而获二期切除。最近国内还有双功能抗体的实验研究<sup>[114,115]</sup>。由于临床上大多数病人为不能切除肝癌,故保守治疗仍为多数病人的主要治疗方法。我国特有的中医治疗的作用有两:①作为中晚期病人的主要治疗方法。②作为手术、放疗、化疗的辅助疗法。中医治疗肝癌的主要机制有:①提高免疫功能。②改善微循环。有关其科学基础的研究已积累了不少资料<sup>[116]</sup>。如中药作为肝癌的主要治疗方法,通常主张辨证论治。对晚期肝癌,有时中医辨证论治的疗效比单用化疗好。

## 1.4 展 望

肝癌防治与研究仍存在不少问题,如肝癌病因有多种因素,且不同地区可能有不同病因因素的组合,给一级预防带来困难;普查仍存在耗费与效益问题;诊断也存在 AFP 阴性肝癌的早期诊断问题;治疗所存在的问题有切除后的高复发率;复发有多中心发生,为防治提出了新的问题;而肝癌侵犯肝内血管,导致肝内播散仍为复发的主要原因;治疗存在的另一问题乃合并失代偿肝硬化。为此,未来仍应强调病因预防,早诊早治,与临床治疗三结合。其中一个重要研究课题为肝癌的生物学特性。研究与肝癌细胞侵袭性相关的癌基因,并寻找阻断的办法,以及临床预防复发的措施,如生物治疗、基因治疗等,可能是未来的一个重要研究目标。

(上海医科大学肝癌研究所 汤钊猷)

### 参 考 文 献

1. Kuroishi T, Hayakawa N, Kurihara M, Aoki K. Cancer mortality in 33 countries of the world(1953—1987). In: Tominaga S, Aoki K, Fujimoto I, Kurihara M, eds. Cancer mortality and morbidity statistics (Japan and the world - 1994). Tokyo: Jpn Sci Soc Press 1994. 167
2. Berman C. Primary carcinoma of the liver. *Adv Cancer Res*, 1958, 5: 55
3. 叶端复. 解放以来有关原发性肝癌的临床研究. *中华内科杂志*, 1959, 7: 1042
4. Ervasti J. Primary carcinoma of the liver—a pathologic and clinical study of 100 cases. *Acta Chir Scand*. 1964, 334s

5. Raffucci FL, Ramirez-Schon G. Management of tumors of the liver. *Surg Gynec Obstet*, 1970, 130: 371
6. 奥田邦雄等. 肝脏癌. 东京: 金原出版株式会社, 1970
7. Pack GT, Islami AH, eds. Tumors of the tumor. London: William Heinemann Med Books Ltd, 1970
8. Vogel CI, Linsell CA. International symposium on hepatocellular carcinoma-Kampala, Uganda. *J Natl Cancer Inst*, 1972, 48: 567
9. Shiu MH, Fortner JG. Current management of hepatic tumors. *Surg Gynec Obstet*, 1975, 140: 781
10. Okuda K, Peter RL, eds. Hepatocellular carcinoma. New York: John Wiley & Sons, 1976
11. Foster JH, Berman MM, eds. Solid liver tumors. Philadelphia: Saunders, 1977
12. 汤钊猷主编. 原发性肝癌. 上海: 上海科学技术出版社, 1981
13. Tang ZY, ed. Subclinical hepatocellular carcinoma. Beijing: China Acad Publ, Berlin: Springer, 1985
14. Okuda K, Ishak KG, eds. Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer, 1987
15. Tang ZY, Wu MC, Xia SS, eds. Primary liver cancer. Beijing: China Acad Publ, Berlin: Springer, 1989
16. Bannasch P, Keppler D, Weber G, eds. Liver cell carcinoma. Dordrecht: Kluwer Acad Publ, 1989
17. 汤钊猷, 杨炳辉主编. 原发性肝癌的研究与进展. 上海: 上海医科大学出版社, 1990
18. Tang ZY, guest editor. Liver cancer surgery. *Semin Surg Oncol*, 1993, 9(4): 291
19. 汤钊猷. 原发性肝癌. 见: 汤钊猷, 朱世能, 曹世龙, 等主编: 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1993, 553
20. 汤钊猷. 原发性肝癌的治疗. 见: 潘国宗, 曹世植主编: 现代胃肠病学. 北京: 科学出版社, 1994, 1637
21. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA* 1995, 45: 8
22. Gustafson EC. an analysis of 62 cases of primary carcinoma of the liver-based on 24,000 necropsies at Bellevue hospital. *Ann Int Med*, 1937, 11: 889
23. Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. *Cancer*, 1994, 74: 2442
24. Balsano C, Billet O, Bennoun M, et al. Hepatitis B virus X gene product acts as a transactivator in vivo. *J Hepatol*, 1994, 21: 103
25. Chen RM. The establishment of a strain of human liver cell carcinoma in vitro and some preliminary observations. *Chin Med J*, 1963, 82: 228
26. Shen DW, Chen RM. Human hepatocellular carcinoma cells cultivated in vitro. In: Tang ZY, ed. Subclinical hepatocellular carcinoma. Berlin: Springer, 1985, 336
27. Alexander J, Bey E, Macnab G. Establishment of human hepatoma cell line which produces hepatitis B surface antigen (HBsAg). In: Neiburgs HE, ed. Prevention and detection of cancer. New York: Marcel Dekker, 1977, 321
28. Tang ZY, Ma ZC. Establishment of transplantable human hepatocellular carcinoma in nude mice and their use in studies of tumor marker and radioimmuno-detection. In: Tang ZY, ed. Subclinical hepatocellular carcinoma. Berlin: Springer, 1985, 163
29. Tabor E. Tumor suppressor genes, growth factors, and oncogenes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*, 1994, 42: 357
30. Livni N, Eid A, Ilan Y, et al. p53 expression in patients with cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1995, 75: 2420
31. Ng IOL, Lai ECS, Chan ASY, So MKP. Overexpression of p53 in hepatocellular carcinoma: a clinicopathological and prognostic correlation. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 10: 250
32. Inui Y, Higashiyama S, Kawata S, et al. Expression of heparin-binding epidermal growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1994, 107: 1799
33. Shirai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Plasma transforming growth factor- $\beta$  1 in patients with hepatocellular carcinoma.



- ma-comparison with chronic liver disease. *Cancer*, 1994, 73: 2275
34. Tanno S, Ogawa K. Abundant TGF $\alpha$  a precursor and EGF receptor expression as a possible mechanism for the preferential growth of carcinogen-induced preneoplastic and neoplastic hepatocytes in rats. *Carcinogenesis*, 1994, 15: 1689
  35. Hsu HC, Peng SY, Lai PL, et al. Allelotype and loss of heterozygosity of p53 in primary and recurrent hepatocellular carcinoma: a study of 105 patients. *Cancer*, 1994, 73: 42
  36. Matsuda M, Yamamoto M, Matsumoto Y. An evaluation of the flow cytometric nuclear DNA analysis of intrahepatic multinodular hepatocellular carcinoma for a diagnosis of their multicentricity. *Jpn J Surg*, 1994, 24: 13
  37. Aoki K, sakamoto M, Hirohashi S. Nucleolar organizer regions in small nodular lesions representing early stages of human hepatocarcinogenesis. *Cancer*, 1994, 73: 289
  38. Saitoh S, Ikeda K, Koida I, et al. Serum des-gamma-carboxy prothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1994, 74: 2918
  39. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1994, 20: 82
  40. Xu ZZ, Wang WP. Color flow imaging of hepatic carcinoma. *Chin J Cancer Res*, 1994, 6: 45
  41. Iwatsuki S, Starzl TE. Role of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol*, 1993, 9: 337
  42. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma-a 4-year study of 127 French patients. *Cancer*, 1994, 74: 16
  43. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, et al. Efficacy of transarterial targeted treatment on survival of patients with hepatocellular carcinoma: an Italian experience. *Cancer*, 1995, 75: 2427
  44. Taniguchi K, Nakata K, Kato Y, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization-analysis of prognostic factors. *Cancer*, 1994, 73: 1341
  45. Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, et al. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma-a randomized controlled study. *Cancer*, 1994, 74: 2449
  46. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, et al. Preoperative-transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg*, 1995, 82: 122
  47. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. *Cancer*, 1994, 73: 2259
  48. Koda M, Okamoto K, Miyoshi Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol*, 1994, 41: 25
  49. Yamakado K, Tadanori H, Kato N, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with a combination of transcatheter arterial chemoembolization and transportal ethanol injection. *Radiology*, 1994, 193: 75
  50. Watanabe D, Ueo H, Inoue H, et al. Antitumor effects of intraarterial infusion of tumor necrosis factor/lipiodol emulsion on hepatic tumor in rabbits. *Oncology*, 1995, 52: 76
  51. Tanaka M, Ishibashi H, Hayashida K, et al. Transcatheter arterial embolization or lipiodolization raises the production of tumor necrosis factor activity in patients with hepatocellular carcinoma. *Int Hepatol Commun*, 1994, 2: 74
  52. Matsuda Y, Kawata S, Nagase T, et al. Interleukin-6 in transcatheter arterial embolization for patients with hepatocellular carcinoma: effects of serine protease inhibitor. *Cancer*, 1994, 73: 53
  53. Isobe H, Sakai H, Imari Y, et al. Intratumor ethanol injection therapy for solitary minute hepatocellular carcinoma-a study of 37 patients. *J Clin Gastroenterol*, 1994, 18: 122
  54. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1994, 74: 817
  55. Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection.