

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评

- 1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中
1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强

胃 癌

- 1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝
1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔
1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田
1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇
1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋
1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉
1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识
1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌
1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆
1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌
1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生
1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平

肝 癌

- 1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起
1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟
1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强
1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧
1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健
1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平
1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光
1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁
1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生
1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超
1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明
1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德
1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平

大 肠 癌

- 1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪
1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历
1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰
1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍
1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青
1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤

基础 研究

- 1392 牛磺酸对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明
1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目次数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

肝细胞癌的诊断和治疗

陆 嵘, 房静远

陆嵘, 房静远, 上海第二医科大学附属仁济医院消化疾病研究所
上海市 200001

陆嵘, 男, 1973-10-22 生, 上海市南汇县人, 汉族. 1997 年上海第二医科大学本科毕业, 2001 年上海第二医科大学硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤的分子机制研究.

项目负责人: 房静远, 200001, 上海市山东中路 145 号, 上海第二医科大学附属仁济医院消化疾病研究所. jingyuanfang@yahoo.com

电话: 021-62360930

收稿日期: 2003-05-14 接受日期: 2003-06-12

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见恶性肿瘤之一. 在西方国家, 过去 HCC 并非致死的主要原因, 但由于 HCV 的流行, HCC 发病率也逐渐增加. 本文主要涉及成人 HCC 患者的治疗, 包括以下问题: (1)确定需要监测的高危人群; (2)采取何种方法进行 HCC 的诊断; (3)选择最佳治疗方案.

陆嵘, 房静远. 肝细胞癌的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1416-1419
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1416.asp>

0 引言

肝细胞癌是常见的恶性肿瘤, 死亡率较高. 本文基本参照英国胃肠病学协会(british society of gastroenterology)的成人肝细胞癌诊断和治疗指南标准, 为我国临床医生提供肝细胞癌诊断和治疗的原则.

1 概述

1.1 用腹部超声及 AFP 检查进行监测能够发现肿块较小的 HCC.

1.2 HCC 的治疗效果取决于发现 HCC 时肿块的大小.

1.3 尽管如上所述, 但目前尚无确切的数据证实早期病灶的检出能够延长患者生存时间或节省医疗开支.

1.4 应该在下列高危人群中进行肝癌的监测 (1)乙肝病毒引起肝硬化的男性或女性患者, 尤其是仍有病毒复制的患者; (2)丙肝病毒引起肝硬化的男性或女性患者; (3)遗传性血色病引起肝硬化的男性或女性患者; (4)已戒酒或能配合治疗的酒精性肝硬化的男性患者; (5)原发性胆汁性肝硬化的男性患者.

1.5 自身免疫性肝炎、硬化性胆管炎引起肝硬化的男性或女性患者, 以及酒精性和原发性胆汁性肝硬化的女性患者中发生 HCC 的可能性较低.

1.6 监测方法包括每半年进行 1 次腹部超声和血清 AFP 检查. 腹部超声应该采用合适的专业设备和经验丰富的操作人员进行.

1.7 对于被监测人群, 应该告诉他们早期诊断的意义.

2 HCC 的诊断和治疗原则

2.1 HCC 的诊断 (1)肝硬化患者若存在肝脏病灶性损伤需高度怀疑 HCC 的可能; (2)腹部螺旋 CT(有无局部播散)和胸部螺旋 CT(有无转移)进行初步诊断; (3)MRI、血管造影术及 CT 随访有助于提高诊断的正确率; (4)一般不需要活检, 并且活检引起针道转移的发生率达 1-3%. 应该尽量避免对可能手术的病灶部位进行活检.

2.2 HCC 的手术治疗 唯一被证实有效的治疗方法仍是外科手术, 即肝脏切除术或肝脏移植术. 用于评价治疗效果的患者应符合单个小肝癌(小于或等于 5 cm)或至多 3 个小于 3 cm 的病灶. (1)对所有肝硬化和肿块较小的 HCC 患者(小于或等于 5 cm 的单个结节或至多 3 个不超过 3 cm 的病灶)都应考虑肝脏移植; (2)HBV 仍在复制的患者预后较差, 以前是不考虑进行肝移植的. 目前随着有效的抗病毒治疗, 对肿块较小的 HCC 患者可考虑肝移植; (3)在任何非肝硬化性肝癌患者(包括纤维板层样癌)中, 肝切除应该是首选的治疗方法; (4)肝功能良好(Child-Pugh A)的肝硬化患者如果不适合肝移植术, 也可选择实行肝切除术.

2.3 HCC 的非手术治疗 非手术治疗只适用于那些无法进行手术治疗的患者. (1)经皮乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)可导致较小癌灶的坏死. 该方法最适合直径小于 3 cm 的周围病灶. 射频消融术可能是一种较好的方法, 但目前还没有足够的数据证实其疗效; (2)化学栓塞能导致肿瘤坏死, 改善患者预后. 用碘油进行化学栓塞能有效治疗 HCC 引起的疼痛和出血; (3)化疗药物的有效率很低, 仅在新药试验时使用; (4)与对照组相比, 给予三苯氧胺治疗并不能改善生存率, 因此不推荐激素疗法.

3 背景

3.1 HCC 的流行病学 我国每年死于肝癌约 11 万人, 占全世界肝癌死亡人数的 45%. 在欧洲和美国 HCC 的发生率也呈上升趋势, 从 1980-1995 年, HCC 的发病率增加了 70%^[1]. 目前对 HCC 的病原学已基本了解, HCC 在世界范围的流行与病毒性肝炎平行, 大部分病例与 HBV 或 HCV 有关. 酒精、遗传性血色病性肝硬化、原发性胆汁性肝硬化等也与 HCC 发病相关^[2]. 在英国, 至多 40% 的病例以肝癌为肝脏疾病的首发表现, 而在日本 80% 的患者被发现 HCC 时是无症状的, 通

常是在对肝硬化患者进行筛查时被发现. 影响HCC发病的危险因素如下:

3.1.1 性别 研究发现男性HCC的发病危险性要高于女性^[3], 这是因为男性比女性更易发生HBV感染. HCV稍有不同, 男性与女性的患病比例是1.2:1, 而感染HBV的男女比例为1.9:1, 引起这种现象的原因尚不明确.

3.1.2 年龄 HBV感染率较低的地区, HCC的发病年龄很少低于45岁, 例如英国HCC发病的平均年龄为66岁. 在HBV感染率较高的地区, HCC发病年龄有两个峰值: 45岁和65岁^[4].

3.1.3 肝硬化的病史 90-95%的HCC患者存在肝硬化的病史^[5]. 目前尚不清楚肝硬化本身在肿瘤发生过程中是否起着重要作用, 或者肿瘤与肝硬化是同时发生的, 只不过肝纤维化所需要的时间较短. 纤维板层样HCC的男女发病率相似, 平均年龄30岁. 非肝硬化性HCC的患者多有病毒性肝炎病史, 尤其是感染HBV后, 病毒能与宿主的DNA相整合. HCV及血色病患者也可发生非肝硬化性HCC, 但较少见.

3.1.4 肝脏疾病的病原学 不同原因引起肝硬化的患者, 其HCC发病危险性有着很大的变异. 病毒感染(HBV或HCV)有很高的危险性^[6]. 每年进展为HCC的病毒性肝硬化患者占3-5%, 有些报道更是高达12%^[7]. 在不同病原学的非病毒性肝硬化中, HCC发病危险性也不同. 遗传性血色病患者由于铁的沉着, 发展为HCC的危险性很高(年发病率7-9%)^[8]. 相反, 自身免疫性肝硬化患者发生HCC的可能性很低. 酒精性肝硬化发生HCC的危险性也较高, 但由于患者继续摄入酒精, 且该类患者中心血管疾病的发病率很高, 因此这种危险性很难量化. 酒精性肝硬化的男性患者中HCC的年发病率为1-4%, 现有数据提示戒酒并不能阻止HCC的发展. 在女性中, 酒精性肝硬化的HCC发生率更难以计算, 但据少量的文献报道来看, 似乎略低于男性^[9]. 原发性胆汁性肝硬化也有发生HCC的危险性, 但相关的文献报道非常少. 然而, 已有的数据提示女性患者, 即使已存在肝硬化, 发生HCC的可能性也较低^[10]. Wilson's病很少见, 其确切的HCC发病率难以计算.

3.2 HCC的自然病程 HCC从小结节开始发展, 其无症状期可持续数年. HCC的体积倍增时间大约在1-19 mo^[11], 平均6 mo. 有人研究了未治疗的HCC患者的生存率, 结果表明影响生存率的主要因素与肝功能不全的严重程度和发现肿瘤时肿块的大小有关. 肝硬化Child-Pugh A级的患者如果不经任何治疗, 其1 a生存率为50-90%, 而只有29% Child-Pugh C级的患者不经治疗可以存活1 a. 发现肿瘤时肿块较小的HCC患者肿瘤体积倍增时间相对较长, 肿块小于5 cm的患者不经治疗的1 a生存率达81-100%, 3 a生存率为17-21%^[11].

3.3 HCC的筛查方法 甲胎蛋白(AFP)是最常用的检测HCC的肿瘤标志物, 正常范围10-20 ng/mL, 若超过400 ng/mL则有诊断意义. 但在直径小于4 cm的HCC中

有约2/3的AFP测定值低于200 ng/mL, 并有超过20%的HCC不表达AFP. 此外可以检测HCC中的AFP异质体, 但其诊断价值较低, 因此未被广泛采用. 异常凝血酶原也可作为诊断标志用于HCC, 在67%的HCC中发现升高, 但是小于2 cm的HCC仅8%有异常. AFP检测也可产生假阳性, 病毒性肝硬化的再生结节可引起AFP升高, 范围在20-250 ng/mL. 长时期的AFP升高, 即使未达400 ng/mL也高度提示HCC的诊断.

超声检查对较大的HCC有较高的特异性和敏感性, 但对小病灶的诊断价值较低. 富有经验的操作人员和专用的设备能提高诊断的正确率. 超声检查对直径3-5 cm的病灶准确率为85-95%, 对直径1 cm病灶为60-80%^[12]. AFP和超声检查相结合能提高HCC的确诊率. 基于肿块倍增时间, 最初建议超声筛查的时间间隔为6 mo. 更高频率的检查有助于提高检查的敏感性, 但也会产生更多的假阳性结果. 如果超声检查阴性, 但AFP水平升高(未达HCC的诊断标准), 这类患者属于高危人群, 需要提高超声检查的频率(如3 mo).

3.4 HCC的筛查研究 HCC的筛查手段可以是单一的AFP检测, 但更多的是AFP与超声检查相结合. 在阿拉斯加进行了一项对HBsAg阳性患者的调查研究. 1982/1998, 研究者对2 230例HBsAg阳性患者进行了18 299次AFP检查. 20例发展为HCC, 有5例不宜手术, 14例进行了切除术, 但有6例复发^[13]. 另一项对1069例HBsAg阳性患者的研究发现有4%被证实存在肝硬化, 14例肝癌, 其中6例进行手术治疗^[14]. 使用超声和AFP检查对病毒性肝炎患者的前瞻性调查发现64-87%为单一肿块, 43-75%肿块直径小于或等于3 cm^[15].

3.5 HCC的诊断 临床上, 超声检查可发现肝脏肿块, 伴有AFP升高或不升高. 如果患者有肝硬化病史, 肿块直径大于2 cm, 则HCC的可能性高于95%, 若有AFP升高则可明确诊断^[16]. 如果AFP正常, 需要进一步的影像学检查(CT、MRI、血管造影术等)^[17]. 只有极少数无法确诊的患者需要进行肝脏活检. 超声检查对小肿块(直径小于2 cm)的确诊率较低, 最终证实为HCC的占75%^[18]. 此时, 其他的影像学方法和AFP检测对诊断有决定意义. 若仍不能明确, 可对病灶大小进行随访, 经皮细针穿刺或活检来帮助诊断^[19]. 肿瘤针道转移的危险性与肿块大小无关, 因此对有可能进行外科手术的患者, 应尽量避免活检.

患者没有肝硬化病史, 以肝脏肿块为首发症状, 先要检查AFP. 如果AFP升高, 排除了生殖系统疾病, 则可确诊. 若病灶允许手术, 则可对非瘤部位的肝脏进行活检来决定最佳的治疗方案. 如果AFP正常, 需寻找其他病因(如继发性), 采取进一步的影像学检查. 若怀疑HCC, 对非瘤部位的活检有助于手术方法的选择. 影像学检查对良性的肝脏病灶具有较高的特异性和敏感性, 因此只有高度怀疑的病例才有必要进行活检.

3.6 肝硬化并发肝癌患者的肝脏移植术和常规外科手术

目前尚没有关于 HCC 患者外科切除术和肝脏移植术预后的随机对照实验研究. 这两种方法主要适合较小的单一病灶, 并且只有少数患者能够同时具备这两种手术条件, 而手术方法的选择也受医疗条件和个体差异的限制.

早期的肝脏移植术效果较差, 患者 5 a 生存率低于 50%, 主要原因是肿瘤复发^[20]. 目前已知对移植患者的选择十分重要. 直径小于 5 cm 的单一肿块或至多 3 个直径小于 3 cm 的肿块且没有血行转移, HCC 的复发率几乎为零^[21]. HCC 切除术的短期生存率与移植术相似, 但 3 a 后移植术患者的存活率明显要高^[22]. 切除术可能引起肝脏失代偿, 因此只适合肝功能良好的患者(Child Pugh A 级). 切除术的围手术期死亡率约 6-20%, 这与肝脏切除范围和术前的肝功能情况有关^[23]. 多数的早期死亡与肝功能衰竭有关. 术后残余肝脏仍有较高的复发风险, 术后 5 a 的复发率高达 50-60%^[24]. 多数复发病灶位于肝内, 表现为卫星结节或重新发生的肿瘤. 术前影像学检查不易发现这些小的卫星病灶, 如果进行术中超声检测则有可能被发现.

纤维板层样 HCC 的生物学特性不同, 外科切除术较少引起肝衰竭. 5 a 生存率 25-36%^[25]. 除纤维板层样癌以外, 近 7% 的 HCC 并非起源于肝硬化. 非肝硬化性 HCC 的预后比肝硬化性 HCC 稍好, 手术切除的 5 a 生存率为 25%^[26]. 肿瘤范围较广而无法切除的患者可以实施肝移植, 但疗效不佳. 有学者研究 77 例非肝硬化性 HCC, 肝脏移植的 5 a 生存率为 11%^[27]. 因此对于此类患者, 手术切除仍是首选的治疗方法.

合并肝硬化的患者可以选择切除术或移植术. 在一些器官捐赠率较低的地区, 更多的是采取手术切除的方法. 对于较小肿块的肝硬化性 HCC 患者, 尤其是 Child-pugh A 级的肝硬化患者, 移植术能提供更好的治愈效果.

3.7 消融治疗 临床上还有许多 HCC 的非手术疗法, 特别是经皮消融治疗, 如 PEI, 已被广泛采用. 虽然 PEI 缺乏随机对照实验研究, 但已经有相当数量的文献报道. 对直径小于或等于 3 cm 的肿瘤的有效率约 75%, 5 a 生存率为 35-75%^[28, 29]. PEI 的疗效与原有的肝功能情况密切相关, 肝功能 Child-Pugh A 级患者的 3 a 和 5 a 生存率分别是 79% 和 47%, Child-Pugh B 级患者分别是 63% 和 29%^[29]. 这些研究的前提条件是 HCC 的肿块直径小于 5 cm. PEI 并发症较少见, 主要是针刺后引起肿瘤在针道内转移(3%)^[30]和严重的胆管损伤(1%)^[31].

比较各种治疗方法发现对于直径小于 3 cm 的肿瘤, 手术切除、肝脏移植和 PEI 的术后生存率没有明显差异. 研究 260 例肿瘤直径小于 5 cm 的肝硬化患者(Child-Pugh A 级)发现手术的 3 a 生存率为 79%, 而 PEI 为 71%, 未经治疗者为 26%^[32]. 目前多数认为如果存在治愈可能, 手术仍然是首选的治疗方法, 但 PEI 对不能手术者是最佳的治疗手段. 也有人利用顺铂, 冰醋酸等替代乙醇进

行治疗, 但其疗效尚不肯定^[33, 34].

射频消融术是一项很新的技术, 是在超声控制下将高频超声探头置入肝脏肿块的方法^[35]. 高频超声波产生的热量聚集在探头从而破坏肿瘤组织. 单探头可以破坏 3 cm 的病灶, 多探头可以对直径 6 cm 的肿块进行治疗. 有学者研究 112 例射频消融术和 PEI 患者, 在 52 例经射频消融的患者中有 47 例经过平均 1.2 次治疗后肿瘤组织完全坏死, 60 例 PEI 患者中有 48 例经平均 4.8 次治疗达到完全消融^[36]. 作者认为射频消融的有效率更高, 但并发症的发生率也较高. 有数据表明射频消融引起肿瘤播散的危险性较高.

3.8 栓塞 / 栓塞化疗 在不能手术的 HCC 患者中, 栓塞化疗作为首选的治疗方法而被广泛使用. 有足够的证据表明这种方法能使肿块显著减小, 对 HCC 引起的疼痛和出血也有很好的疗效. 栓塞化疗对较小的 HCC 疗效更好. 有研究发现, 采用栓塞化疗组患者 2 a 生存率为 63%, 单纯栓塞组为 50%, 未处理组为 27%. 这项研究确立了栓塞化疗的重要作用, 但栓塞化疗只适合于少数患者^[37]. 栓塞化疗除了化疗药物(尤其是阿霉素)的副作用外, 还可引起动脉栓塞、疼痛、发热、肝功能失代偿及肝外器官栓塞. 严重并发症的发生率约 3-5%.

3.9 其他方法 激素疗法对 HCC 的疗效尚不确定, 主要药物有三苯氧胺、己烯雌酚和氟他氨等. 其疗效可能与患者雌激素受体的情况有关^[38]. 静脉化疗对 HCC 的作用有限. 单一使用阿霉素的有效率仅 10-15%^[39]. 作用更强的联合化疗对提高疗效没有太大帮助, 甚至可能降低生存率^[40]. 有研究发现干扰素对丙肝后肝硬化患者具有预防 HCC 的作用^[41]. 此外免疫疗法和视黄醛也可用来预防 HCC^[42, 43]. 干扰素也用于 HCC 的治疗, 使用高剂量的 α -干扰素能提高患者生存率. 但也有报道认为干扰素治疗无效, 反而带来较多的副作用^[44]. 有研究认为奥曲肽能提高 HCC 患者的生存率并显著降低 AFP 水平. 将 58 位患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予奥曲肽 250 μ g, 2 次 /d, 结果治疗组平均存活时间是 13 mo, 对照组为 4 mo. 也有研究认为奥曲肽的疗效并不确定.

4 参考文献

- 1 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750
- 2 Goh J, Callagy G, McEntee G, O'Keane JC, Bomford A, Crowe J. Hepatocellular carcinoma arising in the absence of cirrhosis in genetic haemochromatosis: three case reports and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:915-919
- 3 Lee CM, Lu SN, Changchien CS, Yeh CT, Hsu TT, Tang JH, Wang JH, Lin DY, Chen CL, Chen WJ. Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer* 1999;86:1143-1150
- 4 Lee HS, Han CJ, Kim CY. Predominant etiologic association of hepatitis C virus with hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus in elderly patients in a hepatitis B-endemic area. *Cancer* 1993;72:2564-2567
- 5 Grando-Lemaire V, Guettier C, Chevret S, Beaugrand M, Trinchet JC. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the

- non-tumorous liver. Groupe d' Etude et de traitement du carcinome hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:508-513
- 6 Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, Teratani T, Tohgo G, Toda N, Ohashi M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 1995;22:(4 Pt1):1027-1033
- 7 Tagger A, Donato F, Ribero ML, Chiesa R, Portera G, Gelatti U, Albertini A, Fasola M, Boffetta P, Nardi G. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study. *Int J Cancer* 1999;81:695-699
- 8 Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998;129:946-953
- 9 Miyakawa H, Izumi N, Marumo F, Sato C. Roles of alcohol, hepatitis virus infection, and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(Suppl 1):91-94
- 10 Howel D, Metcalf JV, Gray J, Newman WL, Jones DE, James OF. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in northern England. *Gut* 1999;45:756-760
- 11 Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137
- 12 Columbo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680
- 13 McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska native carriers. *Arch Int Med* 1990;150:1051-1054
- 14 Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-438
- 15 Solmi L, Primerano AM, Gandolfi L. Ultrasound follow-up of patients at risk of hepatocellular carcinoma: results of a prospective study on 360 cases. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1189-1193
- 16 Frazer C. Imaging of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:750-756
- 17 Bizollon T, Rode A, Bancel B, Gueripel V, Ducerf C, Baulieux J, Trepo C. Diagnostic value and tolerance of lipidol-computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:491-496
- 18 Horigome H, Nomura T, Saso K, Itoh M, Joh T, Ohara H. Limitations of imaging diagnosis for small hepatocellular carcinoma: comparison with histological findings. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:559-565
- 19 Das DK. Cytodiagnosis of hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates of the liver: its differentiation from reactive hepatocytes and metastatic adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 1999;21:370-377
- 20 Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-151
- 21 Achkar JP, Araya V, Baron RL, Marsh JW, Dvorchik I, Rakela J. Undetected hepatocellular carcinoma: clinical features and outcome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:477-82
- 22 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440
- 23 Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995;221:291-298
- 24 Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-775
- 25 Wood WJ, Rawlings M, Evans H, Lim CN. Hepatocellular carcinoma: importance of histologic classification as a prognostic factor. *Am J Surg* 1988;155:663-666
- 26 Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg* 1988;208:421-434
- 27 Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg* 1999;5:91-95
- 28 Lin SM, Lin DY, Lin CJ. Percutaneous ethanol injection therapy in 47 cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma 5 cm or less: a long-term result. *Int J Clin Pract* 1999;53:257-262
- 29 Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108
- 30 Ishii H, Okada S, Okusaka T, Yoshimori M, Nakasuka H, Shimada K, Yamasaki S, Nakanishi Y, Sakamoto M. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1998;82:1638-1642
- 31 Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I, Brunello F, Solmi L, Caturelli E, Magnolfi F, Caremani M, Filice C. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1168-1173
- 32 Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, Torzilli G. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995;22:522-526
- 33 Ohnishi K. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45(Suppl 3):1254-1258
- 34 Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:67-72
- 35 Francica G, Marone G. Ultrasound-guided percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma by radiofrequency hyperthermia with a 'cooled-tip needle'. A preliminary clinical experience. *Eur J Ultrasound* 1999;9:145-153
- 36 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661
- 37 Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171
- 38 Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:218-222
- 39 Schachschal G, Lochs H, Plauth M. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus tamoxifen monotherapy in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:281-284
- 40 Gebbia V, Maiello E, Serravezza G, Giotta F, Testa A, Borsellino N, Pezzella G, Colucci G. 5-Fluorouracil plus high dose levofolinic acid and oral hydroxyurea for the treatment of primary hepatocellular carcinomas: results of a phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group (G. O.I.M.). *Anticancer Res* 1999;19:1407-1410
- 41 Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S. Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol* 2000;10:234-240
- 42 Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:802-807
- 43 Muto Y, Moriawaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1046-1047
- 44 Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, Ayuso C, Vargas V, Rodes J, Bruix J. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54-58



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

