

肝癌

李全謨盧勝男董宏達張簡吉幸
高雄長庚胃腸肝膽系肝臟科

肝癌之流行病學

原發性肝癌也就是從肝臟原本就有的細胞演化而來，包括肝細胞癌及肝內膽管癌。在台灣原發性肝細胞癌比肝內膽管癌多出很多，一般所說的肝癌大都指肝細胞癌，本文亦以討論肝細胞癌為主，文中將以肝癌簡稱之。

原發性肝癌過去為台灣第一大癌症死因，目前僅次於肺癌退居第二位，雖然序位稍退，近二十年的統計資料顯示，肝癌的死亡率在逐年增加中，於民國九十年高達 6415 人死於肝癌，占全癌症死亡人數之 19.4%。肝癌較好發於男性，男性肝癌死亡率為十萬分之 41.7，為第一大癌症死因，共計 4759 人因肝癌而死亡。而女性則為十萬分之 15.2，次於肺癌為第二大癌症死因，死亡人數為 1656。

肝癌之重要性除為我國主要癌症死因之外，另一重要性為其死亡年齡為主要癌症中最輕者（表一）。特別以 B 型肝炎相關者以較年輕的男性為主，這個族群的罹病，會使國家社會的經濟有較大的衝擊。

表一、民國九十年男女兩性癌症死亡平均年齡比較

死因別 性別	所有 癌症 死因	肺癌	肝癌	結腸 直腸 癌	女性 乳癌	胃癌	子宮 頸癌	口腔 癌 (含 口咽 及下 咽)	攝護 腺癌	非何 杰金 淋巴 癌	食 道 癌
男性	65.37	69.86	61.93	68.31	70.74	54.99	76.75	63.47	62.77		
女性	65.01	67.67	68.58	68.12	55.36	67.54	63.07	66.16	62.69	72.44	

在台灣肝癌的主要為 B 型肝炎及 C 型肝炎慢性感染所引起，根據高雄長庚醫院民國八十三年至八十七年 1714 位肝癌病患的分析（表二）。在血中無法檢出 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)或 C 型肝炎抗體(Anti-HCV)者僅約佔病例數的一成。男性肝癌大部份(72%)與 B 型肝炎有關，而女性則大都(62%)與 C 型肝炎有關。B 型肝炎相關之肝癌男女性別比高(7.7)而平均年齡小(52 歲)，而 C 型肝炎相關之肝癌男女性別比低(1.5)而平均年齡大(64 歲)，兩者截然不同。肝癌的病因亦有地理性的差異，若居住的地區 C 型肝炎較為盛行則來自該地區的肝癌病患因 C 型肝炎引起的比率較高，雲林縣、嘉義縣、嘉義市與台南縣有較多 C 型肝炎引起的肝癌。

表二、肝癌病患的病因別之年齡及性別分佈(高雄長庚醫院，1994~1998, n=1714)

B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)	C 型肝炎抗體 (Anti-HCV)	人數：男/女	性別比	年齡 (歲) 平均值±標準差	
陰性	陰性	135/ 27	5.0	61.6	14.9
陽性	陰性	762/ 99	7.7	52.3	12.5
陽性	陽性	230/ 37	6.2	56.2	11.4
陰性	陽性	252/172	1.5	63.7	9.1
陽性	陽性或陰性	992/136	7.3	53.2	12.4
陽性或陰性	陽性	482/209	2.4	60.8	10.7

除 B 型肝炎與 C 型肝炎之外，還有一些與肝臟慢性傷害的代謝疾病可能與肝癌有關，但在台灣地區並不重要。但對於已感染 B 型肝炎或 C 型肝炎的個案而言，某些危險因子的暴露則會增加得肝癌的額外風險，包括：抽煙、飲酒、黃麴毒素、飲水中的砷等都有本土的報告。

由於肝癌有特定的危險因子，也就是 B 型肝炎與 C 型肝炎，因此了解此兩種疾病慢性感染的自然病史，針對每一個環節提出對策，可以在防治上得到具體的成果，這也是肝癌在防治上的優勢。以 B 型肝炎而言，疫苗接種已使新生代的 B 型肝炎帶原率降至先進國家的標準，小兒肝癌的減少已顯現出具體的成效，B 型肝炎相關肝癌之接近根除，預期在三、四十年後實現，而 C 型肝炎因疫苗之尚未發明，在此則略遜一籌。這兩種經體液傳染疾病之傳染途徑的發現與阻斷，在拋棄式針具與安全性行為的推廣的同時，都得到相當程度的控制，持續的加強仍是努力的空間，特別是沒有辦法產生保護性抗體的 C 型肝炎較為重要。以抗病毒藥物消滅病毒，縮短慢性肝炎的活動期以減少肝癌發生的機會，目前以干擾素合併口服藥物治療慢性 C 型肝炎的痊癒率已超過五成，治癒後肝癌發生率的減少亦得到証實，值得推廣。而 B 型肝炎目前的治療成效雖不如 C 型肝炎顯著，但亦有一定的效果。兩種肝炎的治療的進展日新月異，更有效治療藥物的研發是指日可待。肝癌防治上的在於對非活動性慢性肝炎患者之化學預防是個仍待努力的切入點，找出藥物來減少慢性肝炎的病人發生肝癌的機會，但截至目前尚未有所突破。高危險群的肝癌篩檢以期早期發現適當治療亦是肝癌防治的重要一環，標準篩檢工具，即超音波與胎兒蛋白的合併使用，有相當滿意的成效，對於高危險群的界定與篩檢流程的成本效益的考量，也都一直在改善之中。肝癌防治的最後一線為肝癌的治療，多樣化的整合治療對於部份早期肝癌病患的肝癌根除與大多數病患的延長壽命改善生活品質，都已有相當好的成績。

從流行病學的角度來看肝癌，可以對肝癌更加了解，明顯看出肝癌防治之道，以更正確積極的態度來面對這個國人的大敵，促進國人健康。

肝癌之症狀

肝癌的可怕在於沒有症狀。甚至長到五~六公分病人仍無感覺。有些病人會覺得上腹部疼痛、沒有胃口、體重減輕、容易疲累或摸到上腹部有腫塊時，到醫院檢查才發現自己已經罹患肝癌。令人痛心的是，病人在察覺硬塊和上述不舒服症狀時，病人大多數已轉為末期。如果未及時治療，存活期通常不超過半年。

肝癌末期病人由於肝臟機能已經降低，出現黃疸、無法發揮合成蛋白質功能，在體內蛋白質缺乏下，血管腔內外液壓力無法保持平衡，導致血管及淋巴管的液體向外滲出，形成腹水，病人從外表看起來有腹部腫脹現象。

很少數病人可能有接近肝表面肝癌腫瘤，因長大破裂出血而出現腹水，病人會突然發生劇烈疼痛，肚子突然脹大起來，有時候會因內出血過多，導致休克須格外注意。

此外，病人由於多數併有肝硬化，有肝門脈高壓，會促使食道靜脈血液經肝臟回流到心臟的血流受阻，使食道靜脈擴張形成靜脈瘤，靜脈瘤再擴張可能會破裂，引起大出血、導致休克、死亡。

肝癌之診斷

對付癌症的首要目標是早期診斷，早期治療。初期肝癌症狀不明顯，對於高危險群(B型肝炎或C型肝炎帶原者、各種原因引起的肝硬化、家族中曾有肝癌的人)須定期檢查。最常使用的是血清甲種胎兒蛋白檢查，和超音波肝臟掃描。超音波檢查發現肝臟有腫瘤，不一定就是肝癌也可能是良性腫瘤或其它癌症。為了確定診斷以做進一步治療之依據，醫師會安排其他影像學檢查包括電腦斷層攝影、核磁共振掃描或血管攝影，並配合血清甲種胎兒蛋白檢查、癌胚抗原等癌症標記以鑑別良性或惡性腫瘤，或鑑別原發性與轉移性腫瘤。醫師也可能在超音波檢查發現肝臟有腫瘤後，視病人情況直接安排肝穿刺細胞學檢查以確定診斷。

1. **胎兒蛋白胎兒蛋白(α-fetoprotein)**胎兒蛋白正常值依個個檢驗室而異，正常值約在 15 ng/ml 以下或 20ng/ml以下。原發性肝癌胎兒蛋白會升高大於正常值。其他惡性腫瘤及非癌肝病(較厲害的急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化)胎兒蛋白也可能升高。因此用來區分是否為肝癌的胎兒蛋白區分值通常設定為 400ng/ml。然而在所有肝癌中只有約三分之二胎兒蛋白超過 400ng/ml。而約三分之一的小型肝癌病人其胎兒蛋白值為正常

2. **超音波肝臟掃描(Ultrasound Examination):**由於超音波檢查方便、安全性高、花費時間較少、相對較便宜所以是廣為病患及醫師接受的診斷工具。肝功能正

常(GOT,GPT總膽紅素值正常),並不表示肝臟沒病。肝功能正常,但超音波不正常,表示肝臟可能不正常,可能有慢性肝炎或肝硬化。所以,超音波檢查與抽血檢查是相輔相成的。超音波檢查另一個重要目的,就是要早期發現肝腫瘤。以目前的超音波的解像能力,一個經驗豐富、技術嫻熟淑的醫師,可以發現到小至一公分的腫瘤。同時,在大部份的情形下,可根據此腫瘤在超音波所呈現的影像來鑑別此一腫瘤是肝癌、血管瘤、還是轉移性癌。若無法做鑑別診斷時,可佐以電腦斷層攝影,核磁共振掃描,血管攝影及肝穿刺等檢查以進一步診斷。另一方面以顯影劑注射後超音波肝臟掃描可加強對小型肝癌之解像力並對治療後有無再發之追蹤有幫助。

3. 同位素掃描:利用同位素掃描來診斷肝癌並不十分可靠。同位素掃描對小型肝癌的診出率只有一成至二成。

4. 電腦斷層攝影(CT Scan):有的小的腫瘤不被超音波檢查到,而在電腦斷層攝影被發現,電腦斷層攝影也可鑑別腫瘤的性質:肝癌或血管瘤在電腦斷層的影像各有其特徵,缺點是要注射顯影劑,有極小部份的人會對顯影劑過敏,也有有的小的腫瘤不被電腦斷層攝影檢查到:而在超音波肝臟掃描被發現的情形。

5. 核磁共振掃描(Magnetic resonance imaging)簡稱 MRI或稱磁共振造影:核磁共振掃描是利用強力磁場原理找出病變的位置,無放射性,缺點則是費用較高,一般是放在第二線的檢查。心臟裝節律器者不宜接受此項檢查以免影響心跳。

6. 血管攝影(Celiac angiography):血管攝影可分為診斷性血管攝影及治療性血管攝影(就是動脈栓塞)。一般是從腹股溝處扎針,將一條細長導管放進股動脈,經過主動脈,再進入腹腔動脈叢或是肝動脈,打入顯影劑,而後作連續攝影。若做動脈栓塞,則同時將栓塞劑經由導管打入動脈。診斷性的肝血管攝影的目的是:1.了解肝腫瘤由哪條血管供應血流可作為開刀或血管栓塞之重要參考。2.判斷腫瘤的數目:有的腫瘤不容易被超音波或電腦斷層檢查到,只有在血管攝影被發現,此種情況並不多見但在手術前必須弄清楚。3.鑑別腫瘤的性質:肝癌或血管瘤在肝血管攝影的影像各有其特徵。

7. 肝穿刺細胞學檢查(Liver fine needle aspiration cytology):影像學檢查至多可達到九成或九成以上的準確率無法達到百分之一百。以前的活體穿刺針較粗,新近的檢查使用較細的針及使用抽吸的方式降低了危險性。一般而言,如果肝腫瘤不管良性或惡性都判定要進行手術者,可在手術中作立即之冷凍切片即可。如診斷困難常須施行肝穿刺以避免不必要之手術。若病人無法手術要施行其他治療方式仍以肝穿刺取得病理診斷再治療為宜。肝癌的典型細胞學表現是:細胞核對細胞質的比例增加,在細胞核或細胞質中有過多的空泡,細胞核內有明顯的核仁。

肝癌之治療

肝癌的整合治療:因肝癌表現多樣化可能單一或多發，可能有門靜脈侵犯或栓塞或遠端轉移，因此必須視病患之肝功能、腫瘤的大小、數目、位置、轉移與否等情形選擇適當的方式以整合治療。肝癌的治療包括手術切除，經導管動脈栓塞、經皮酒精/醋酸注射以及熱能治療、放射治療、化學治療等。

首先談手術切除治療。過去唯一對肝癌能有機會根治(curative)的治療方式就是外科切除，若能接受手術切除，第一年存活率可達 80%，五年約還有一半。雖然對小型肝癌的手術切除治療，完全治癒的成功率很高，可是肝癌病患常合併有肝硬化等問題，並非每個患者都能接受手術治療，腫瘤的位置、大小、肝硬化程度，轉移等等也會有所影響。大約僅 20%的肝癌病患能有機會考慮外科手術。對肝癌還有另一嚴重的問題，就是相關於 B 型 C 型肝炎病毒的肝癌，常是多發性病灶(multi-focal)，可以是同時(synchronous)或不同時出現(metachronous)。亦即是潛伏的癌細胞或是微小轉移，因此在切除腫瘤後不久，過些時日又可能發現新的病灶，患者硬化的肝臟很少能承受一切再切，所以尋找其它有效的替代治療方式，一直是臨床醫師努力的方向之一。

種種對肝癌的局部治療因此應運而生，目標就是想盡辦法殺死病灶的癌細胞，並保留正常的肝臟，尤其是功能受損硬化的肝。最普遍使用的方法包括了經動脈血管栓塞與經皮穿刺療法以及最近又重新受到重視的放射治療，對於有肝外轉移(extrahepatic metastasis)之肝癌，則考慮全身性化學治療(systemic chemotherapy)。

一、手術切除

病患之肝功能、腫瘤的大小、數目、位置是決定是否可切除(resectability)的主要因素。合併之肝硬化大大的限制了切除治療的可行性，若無肝硬化即使超過 10cm 之單一肝癌仍有機會切除。大量的肝切除可在 Child A 級肝硬化的病人做，Child B 級的病人則適宜做較小的肝切除，而 Child C 級的病人則不適宜做任何的肝切除，切除之範圍大小可由注射 indocyanine green (ICG) 15 分鐘後之滯留比率(retention rate, R15)來決定。手術切除之絕對禁忌(contraindication)包括肝功能無法承受預期之切除或其他內科合併症如心肺腎衰竭等，兩葉多發性肝癌(bilobar multicentric disease)，門脈主幹栓塞(main portal vein thrombosis)，下腔靜脈栓塞(IVC thrombosis)，遠端轉移。

二、經導管栓塞療法(transcatheter arterial embolization; TAE)

正常肝臟的血流供應主要是來自是肝門靜脈(portal vein)，由肝動脈來的血流僅佔四分之一左右，而肝癌則幾乎完全由肝動脈來供應，因此才能藉著動脈栓塞

來治療肝癌，若肝功能太差的患者或肝癌細胞已侵入肝門靜脈主幹，造成阻塞，此時再將肝動脈栓塞，那正常的肝細胞也得不到營養，恐會引起肝臟衰竭，反而加速病情惡化。所以血管栓塞治療並非全部肝癌患者皆適用，對於不適合開刀或拒絕開刀的病人，這雖是另一種理想方式，術前仍須謹慎評估。

施行 TAE的適應症為(1)病人不適合或拒絕開刀，但其肝功能還不錯，(2)主肝門脈未有腫瘤栓塞，(3)有症狀的病人併有嚴重的動靜分流，(4)肝癌破裂。

Child A級及 B級合併的一年及二年存活率分別為 36.9~49%及 15.8~22%。Child A級的一年存活率為 56-70%，在 Child B級則為 40%。Child A級的二年存活率為 35%。對小型肝癌(<5 公分)，單純大型肝癌，複雜的大型肝癌（有動靜脈分流或門脈栓塞）而言，其一年存活率分別為 78.6%、27.9%、12.5%。肝癌破裂導致腹腔內大量出血可以用 TAE的方式來止血。

做 TAE無法使腫瘤完全壞死的因素包括：腫瘤已擴散到莢膜外，肝實質的侵襲，有衛星結節的存在、門脈已受侵犯、有由側支循環或由門脈來做血液供應。

TAE的副作用包括常見的腹痛、食慾不振、發燒、肝機能上升等，統稱為栓塞後症候群(post embolization syndrome)，血中 GOT、GPT、bilirubin 在 TAE 後第一至第四天會達高峰，予以支持性療法即可緩解。較嚴重之併發症如肝衰竭、消化道出血、膽囊栓塞、總膽管壞死、及急性胰臟炎等，所幸這些嚴重併發症均不多見。

局部治療

局部治療就是想辦法直接殺死癌細胞。藉著超音波儀器的進步，經皮穿刺的治療方式漸漸發展出來，以穿刺針在超音波引導下，利用高溫、低溫、能量、藥物等直接導注入腫瘤破壞細胞，使其壞死。目前這些的治療方法可大略分成三大類：一、直接注射：包括無水酒精、醋酸、高溫生理食鹽水等。二、加熱法：利用射頻(radiofrequency ablation, RFA)、微波凝固(microwave coagulation)將腫瘤加熱殺死。三、低溫冷凍。其中又以經皮酒精注射療法最廣為使用。以醋酸替代酒精，射頻和微波凝固方法也漸漸流行。

三、腫瘤內酒精/醋酸注射(percutaneous ethanol injection therapy PEIT)

經皮酒精注射療法是在超音波的監視導引下，將酒精直接注射到腫瘤中。最早是 1983 年日人 Sugiura等開始使用。將酒精打入腫瘤時，會發生蛋白質變性、細胞脫水而壞死，隨後也有纖維化、小血管阻塞產生，使壞死效果持續。以適應症而言，由於酒精的擴散有限，所以只能用於小型肝癌，對於三公分以下的肝癌最佳，病灶數目也最好在三個以下。假若以小型病灶來說，理想的狀態下，治療後一年、

三年與五年存活率依序是 99%、86%與 48%，相較於外科手術，不遑多讓。然而並不是所有的小型肝癌都適合酒精注射。有的肝癌是位於酒精注射所不易達到的位置。但有時無法一次療程就達到目標，需依腫瘤大小進行要 4 至 12 次不等。

治療後併發症並不多見，主要是疼痛、發燒，有極少數的病例可能會併發腹腔內出血及其它問題，術前小心謹慎妥當評估，整體而言還是相當安全。其優點是不需手術，簡單安全、經濟、沒有嚴重的副作用。但仍有一些缺點：第一酒精在肝內的分布有時無法預測，第二在注射酒精後、腫瘤的超音波影像變得不清，在治療評估上有其困難。

四、經皮醋酸注射療法(percutaneous acetic acid injection therapy簡稱 PAIT)

經皮醋酸注射療法，就是以醋酸來替代酒精，因為醋酸可產生液化壞死(liquefaction necrosis)，穿透力較佳。相關的大規模研究報告主要還是來自日本。腫瘤內有纖維分隔，或經其他方法治療過，例如酒精注射或動脈血管栓塞過，仍殘留有癌細胞時，則可利用醋酸的穿透性，達到殺死癌細胞的目的。

五、經皮微波凝固療法(percutaneous microwave coagulation therapy PMCT)

原理:皮微波凝固療法其原理是利用微波使水分子振動產生熱，利用微波產生的熱來燒灼組織，使腫瘤壞死。八十年代起醫界就將微波凝固治療運用在手術時使組織凝固、止血，尤其處理肝臟手術時的切面傷口，直到九十年代開始，以超音波探頭引導經皮微波凝固治療才正式用在肝癌的治療。

目前這種局部治療主要適用於小型肝細胞癌或肝轉移性腫瘤，而且腫瘤小於三公分，且數目在三個以下才有比較好的療效；此外，使用微波凝固治療也必須是腫瘤界限清楚，並且在超音波引導下探針可到達的位置。當然如果患者可以接受手術治療，手術治療仍應優先考量。

有學者指出酒精注射對分化較好(well differentiated)肝癌的效果和微波凝固療法相當，但微波凝固療法對分化不良(poor differentiated)的肝癌效果較好，局部復發的機會較酒精注射少。但對於大於三公分的腫瘤，微波凝固療法則加熱凝固範圍稍嫌不夠。因此目前本科只運用於小於三公分的肝癌(最好小於二公分)。基本上說來它易於控制燒灼壞死範圍的特性，不受腫瘤外或內之纖維包膜影響，是酒精注射療法所缺乏之優點。常見之併發症是穿刺部位疼痛、發燒，少數有皮下血腫內出血、腹水、胸水、肝膿瘍、膽道損傷、肝衰竭，唯並不多見。

六、射頻燒灼療法(radiofrequency ablation RFA)

至於射頻燒灼療法能運用於肝癌的治療，主要是利用電流通過組織時因電阻所產生的熱能來燒灼腫瘤。其適應症與微波凝固治療類似，一般用於腫瘤數目少於三個，且小於五公分，病人不適合或不願開刀的，可以嘗試用這種方式作局部

治療,無線電頻率燒灼術的限制條件與微波凝固治療相同。可是需要療程時間比其它方法久。對於無法或拒絕開刀的小型肝癌病人,其燒灼壞死範圍大的特性,不失為很好的局部治療方式。唯其穿刺針成本較高,費用較高。

大部分病人接受治療後會有輕微副作用,包括局部疼痛、發燒、及暫時性肝功能指數升高;少數病患會有併發症,包括皮下血腫、肝膜下血腫、無症狀胸水、腹水、動靜脈分流、心室顫動、腹膜炎、肝膿瘍、膽道傷害及未適當接地造成皮膚燒傷。

經過臨床的運用,微波凝固治療及射頻燒灼術已經證實,對於肝癌及肝轉移性腫瘤而言是一個有效的治療方法,但是因為治療探針較粗及探針在肝臟內停留時間較長,副作用較酒精注射稍高,同時其治療費較酒精注射治療高。

七、放射治療

肝癌對放射治療敏感度為中等,但因正常肝臟對放射治療的耐受劑量(25-30 Gy)不足以殺死肝癌。傳統的放射治療容易傷害正常組織,造成放射性肝炎(radiation hepatitis)。近年來隨著科技的進步可以利用立體定位的方法,減少對正常組織的傷害,增加腫瘤部位的劑量,提昇治療效果。媒體報導的光子刀、伽瑪刀等都是立體定位放射治療的一種,只是適應症及所使用的儀器和放射線種類不同而已。不論是那一種放射線治療方法都有其副作用,可能出現的副作用有肝功能異常(衰竭)、發燒、血小板減少、腸胃潰瘍等。因此使用上要非常小心,需要由專科醫師詳細評估其可行性。目前高雄長庚醫院放射線治療乃採行立體順形定位(3-D conformal)放射治療,主要針對門脈栓塞以及對動脈栓塞治療效果不彰或有轉移之肝癌病患做為輔助治療。

八、化學治療

肝癌是一種對化療敏感性很低的腫瘤,肝癌細胞本身具有相當的抗藥性。另外,由於多併發肝硬化、肝功能和骨髓功能不良,故多數病例無法承受一般的全身化療。

經動脈血管給予藥物治療也是治療肝癌的另一選擇,絕大多數肝癌的血液供應是由肝動脈提供,因此動脈注射化療不同於全身用藥,具有副作用少、局部抗腫瘤作用強的優點。亦有利用蓄液器(reservoir)及肝動脈中放置之留置導管的動脈注射療法。這種方法雖有治療效果,但也存在一些問題,包括導管阻塞、發炎、內出血等併發症。動脈注射化學療法的適應症原則上為

ñúA®¼ñÔ | NíBTAE、PEIT 治療的晚期肝癌,包括初次接受治療的病例和接受長期治療的病例。

九、其他治療

其他藥物治療如血管增生抑制劑如 thalidomide、免疫治療或基因治療有其潛在效果目前正在試驗中。

總而言之，肝癌的治療包括手術切除，經導管動脈栓塞、經皮酒精/醋酸注射以及熱能治療、放射治療、化學治療等。必須視病患之肝功能、腫瘤的大小、數目、位置、轉移與否等情形選擇適當的方式以整合治療。

治療後追蹤

一般來說，早期肝癌手術或酒精注射後五年的存活率很高。可見肝癌的預後與是否早期發現及是否早期治療有關。如果病人的肝炎沒有治癒，肝癌的致病因素仍然存在，雖然肝癌已經根治，仍有很高的機會另長新的肝癌。如果有肝硬化，追蹤五年肝癌發生機率可高達 25%。所以肝癌手術後應接受建議每 3 個月追蹤檢查一次。即使再長肝癌，可以再切除或酒精注射或其他整合治療。