

B型肝炎、肝癌的診斷與治療選擇

6/17/2014 邱明星

1. 流行病學

肝癌在東南亞地區國家及撒哈拉以南非洲的發生率要遠遠高於美國。在許多這些地區的國家中，肝癌乃是最常見的癌症之一。在過去幾十年中，肝癌美國人罹患肝癌的比例一直在緩慢地上升，不過自1990年之後發生率急速上。即使如此在美國男女病人中肝癌仍屬於罕見疾病。根據世界衛生組織(WHO)的最新統計，肝癌是全球第六大常見的癌症 (每年全世界約有超過 700,000 個新診斷病例)，也是癌症死亡的第三位原因(每年導致超過 600,000 名患者死亡)，佔所有癌症的 7%。

肝癌發生的模式有一個明確的地理分佈，在發生率高的國家，如東南亞，撒哈拉以南的非洲，美拉尼西亞約有85%的病例發生和B型肝炎病毒(HBV, Hepatitis B Virus)的流行有關。根據中華民國衛生署國民健康局的資料顯示，台灣肝癌治療領先亞洲，近年來在醫界共同努力之下，2011年在台灣肝癌發生率排名已從榜首降到第二名，惡性腫瘤患者死亡中排名第二。台灣每年約有 8 千個新增肝癌病例，每年約有 7 千人死於肝癌。

相反的，美國在1960及1970年內代因共用污染的針頭注射毒品及輸血造成C型肝炎病毒 (HCV, Hepatitis C Virus) 感染的增加導致目前肝癌的發病率增加。過去三十年來，美國的肝癌的發病率增加了三倍，而 5 年存活率仍低於10-15%。

統計上全球性的肝癌發生率，50%以上與B型肝炎有關，30%與C型肝炎有關。而在美國只有15%由B型肝炎引起，47%則和C型肝炎有關。肝癌是一個重大的全球性健康問題，而且在開發中國家成為一個很大的醫療負擔。

肝癌的發生率隨著年齡而增加大約在 70 歲達到一個高峰，肝癌患者被確診的平均年齡為 63 歲。超過 90% 的患者為 45 歲以上。(在台灣，與B型肝炎相關的肝癌患者比較年輕，其平均年齡約 53 歲，而因C型肝炎導致肝癌患者其平均年齡約 65 歲)。男性肝癌發生比率大約是女性的 2.4倍。

2. 危險因子

約有90%的肝癌可以找到有一個或多個危險引發因子，其主要危險因素包括慢性B型肝炎或C型肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝。

其他的原因包括遺傳性血鐵沉積症 (hemochromatosis)、 $\alpha 1$ - 抗胰蛋白酶缺乏症 ($\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency)、自體免疫性肝炎 (Autoimmune Hepatitis)、血紫質症 (Porphyria)和威爾森氏症 (Wilson's Disease)。

如前面所言，肝癌患者的風險因素根據地理區域、種族或民族族群有很大差異。這些風險因素導致肝硬化的形成，在80-90%的肝癌患者因慢性肝炎轉變成肝硬化的過程中形成肝細胞癌化而進展成肝癌。總體來說，五年內，肝硬化導致肝癌的機率是 5-30%。最近有研究指出門脈壓力，肝臟硬化程度和肝癌發生率有線性關係。

慢性病毒性肝炎

在全球上，最常見誘發肝癌的危險因子為B型肝炎病毒(HBV Hepatitis B Virus)和C型肝炎病毒(HCV)的慢性(長期)感染。這些感染會導致肝臟硬化，並且造成肝癌成為全世界許多地方最常見的癌症之主要原因。

在亞洲和非洲流行地區，B型肝炎是肝癌之主要誘因。B型肝炎感染的傳播主要是經由母親垂直傳染給新生兒，高達90%以上的感染者會演變成慢性感染，而且在慢性感染的過程中，B型肝炎病毒的DNA會頻繁地嵌入到宿主的DNA中。雖然B型肝炎可不經由肝硬化的情況下直接轉變成肝癌，但大多數 (70% 至 80%) B型肝炎相關的肝癌是在肝硬化之後才產生。促進慢性HBV感染者容易產生肝癌的風險包括：男性或年齡超過 50 歲、已經感染很長一段時間、有肝癌家族史、有接觸過黃麴毒素、喝酒、抽煙、合併感染HCV或合併感染D型肝炎病毒(hepatitis delta virus)、高HBV病毒量及HBV基因型C (genotype C)等。

B型肝炎病毒DNA也可以在B型肝炎表面抗原(HBsAg, Hepatitis B surface Antigen)陰性的人身上測出，但是是否會增加肝癌的風險則尚不清楚。在台灣，流行病學顯示了B型肝炎的重要性，在一病例對照研究中，e-抗原(HBeAg, Hepatitis B envelop Antigen)(大三陽)陽性的帶原者經過九年的追蹤後，總體肝癌的發生率有10%。另外在台灣針對慢性B型肝炎病人做過大型的研究也指出，相對於表面抗原(HBsAg)及e-抗原(HBeAg)都呈陰性的男性，表面抗原陽性及e-抗原陰性(小三陽)發生肝癌危險比率為9.6倍，而表面抗原陽性且e-抗原也呈陽性(大三陽)的肝癌危險比率更高達60.2 倍。

在美國，感染C型肝炎是誘發肝癌的主要原因。受到HCV感染的患者比那些沒有感染者得到肝癌的風險高 25 倍。在1920年代許多日本的年輕人感染到HCV，在1940年代則發生在南歐，1960及1970年代則因共用污染的針頭注射毒品及輸血在北美造成大流行。在未來二、三十年，HCV相關的肝癌發生率在美國將繼續增加。HCV感染者易造成肝癌的風險包括：年齡較大，感染時的時間長久、男性、與人類免疫缺陷病毒 (HIV) 或 HBV 合併感染、患有糖尿病或肥胖的人有關。根據台灣 HCV 流行病學的研究顯示，相對於 HCV 抗體陰性發生肝癌的累積危險性為 0.4%，在 HCV 抗體陽性的族群中，無HCV病毒量(HCV RNA陰性)之患者發生肝癌的累積危險性為1.1%，低HCV病毒量(low level RNA) 為 6.4%，而高 HCV 病毒量 (high level RNA) 更高達為 14.7%。

HBV和HCV兩種病毒在人與人之間傳播，可透過共用受污染針筒(例如在藥物使用中)、未採取保護措施之性行為、或分娩而感染。雖然自從美國開始實施血液產品病毒檢驗測試後，透過輸血方

式傳播肝炎病毒的案例較為罕見，但這兩種病毒仍可透過輸血而被傳播。在發展中國家，HBV除了經由母親垂直傳染給新生兒之外，兒童有時會因為長時間接觸其受感染的家人而被感染B型肝炎。

在這兩種病毒，感染B型肝炎之病人比較容易出現症狀，例如流感癥類疾病，並且眼睛和皮膚開始呈現黃色(黃疸)。大部分人在感染HBV幾個月之內都可完全康復。成年人中僅有一小部分會發展為長期帶菌者。受感染的嬰孩及幼兒成為長期帶菌者的機率要遠遠高於成年人。

另一方面，感染C型肝炎則不易引發症狀。但是大部分感染HCV的病人都會發展為慢性感染，並且更容易引發肝臟損傷甚至肝癌。

其他病毒，例如A型肝炎病毒及E型肝炎病毒同樣可引發肝炎。但是受這些病毒感染的患者不會發展為慢性肝炎或肝硬化患者，也不會加增罹患肝癌的風險。

黃麴黴毒素

這種誘發肝癌的化學物質是由一種可污染花生、小麥、大豆、碎乾果、玉米及稻米的真菌所產生。如果將以上農作物儲存在潮濕、溫暖的環境中便會導致這種真菌的生成。儘管黃麴黴毒素可在世界上任何地方生成，但主要是在溫暖及熱帶國家更為常見。發達國家，例如美國及歐洲一些國家透過檢驗監控食物中的黃麴黴毒素含量。長期接觸這些物質是肝癌的一個主要危險因子。黃麴黴毒素現已被證明可損壞肝細胞中DNA上的 p53 腫瘤抑制基因，而這種基因之正常功能為阻止細胞生長過快。對 p53 DNA 的損害可導致不正常的細胞生長過快，並進而形成癌症。感染B型肝炎及C型肝炎的病人若接觸黃麴黴毒素，其患發肝癌的風險則更高。

肝硬化

在西方國家進行的幾項研究中，30%至40% 的肝癌患者沒有HBV或HCV的慢性感染，顯示存在著其他原因引起肝癌。

肝硬化是一種肝細胞受損並由癍痕組織所替代的疾病。患有肝硬化的患者具有更高的罹患肝癌之風險。大部分(並非所有)發展為肝癌的病人已經具有某些肝硬化的明顯症狀。

在美國長期大量**飲酒**(定義為每天攝入60克以上酒精)是引發肝硬化的主要原因。其餘原因包含**脂肪肝疾病** (肥胖) 或**代謝症候群**(例如第2型糖尿病)。研究顯示在美國、北歐、台灣和日本，肥胖的人得到肝癌是沒有肥胖的1.5至2.0倍。BMI超過35的人肝癌的概率是正常BMI人的4.5倍。平均而言，第2型糖尿病人得肝癌是沒有糖尿病患者的2倍。

在美國，肥胖症和代謝症候群的患病率非常高。高達90%的肥胖者及高達70%的第2型糖尿病人有非酒精性的脂肪肝。由於酗酒所引起的**酒精性脂肪肝**和其它原因所引起的**非酒精性的脂肪肝**最終都會導致肝硬化，而肝硬化是產生肝癌的前驅。這有可能是為何肥胖者和第2型糖尿病病人有較高的風險會得肝癌的緣故。

遺傳性代謝病或自身免疫疾病

某些遺傳性代謝病可使肝臟出現問題，並進而引發肝硬化。另外某些可影響肝臟的自身免疫類疾病可同樣引發肝硬化。

比較常見遺傳性代謝疾病是**血色沉著病 (Hemochromatosis)**。這類患者會從他們攝取的食物中吸收過多鐵元素。鐵在全身組織中沉澱, 包括肝臟。如果肝臟中積聚了足夠多的鐵, 肝臟便會開始硬化並引發肝癌。

其他會導致罹患肝癌之風險升高的罕見疾病包括:

自體免疫性肝炎 (Autoimmune Hepatitis)

α -1-抗胰蛋白酶缺乏 (α -1 Antitrypsin Deficiency)

遲發性皮膚卟啉症 (PCT Porphyria Cutanea Tarda), 屬於一種血紫質症 (Porphyria)

肝豆狀核變性 (Hepatolenticular Degeneration), 又名威爾森氏症 (Wilson's Disease)

酪氨酸血症 (Tyrosinemia)

糖原貯積疾病 (Glycogen Storage Disease)

合成類固醇

合成類固醇是雄性激素, 被某些運動員用於增加他們的力量和肌肉群。長期服用合成類固醇可輕微提高罹患肝細胞癌之風險。可體松類類固醇則不會導致此類風險。

性別

肝細胞性肝癌在男性中更為常見, 但這種現象極可能是因為男性具有一些行為足可影響上文所提及的某些危險因子。

人種/種族

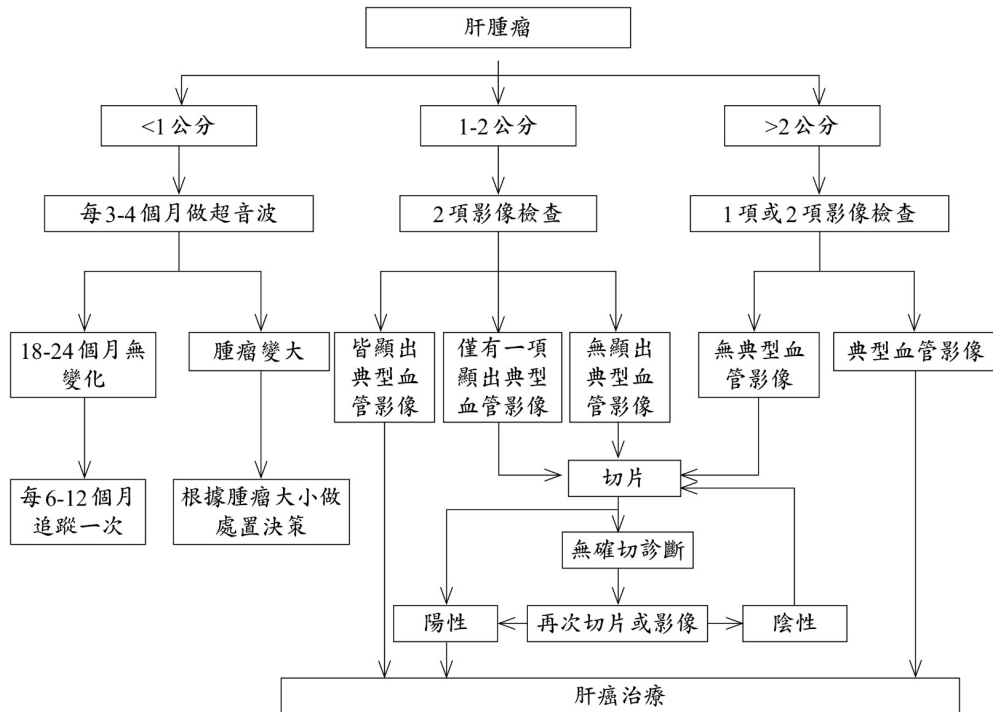
在美國, 亞裔美國人和太平洋島民 (Asians/Pacific Islanders) 罹患肝癌的機率最大, 隨後依次為美洲印第安人/阿拉斯加本地人和西班牙裔/拉丁裔、非裔美國人以及白種人。

在日本和歐洲南部進行幾個病例對照研究顯示, 喝咖啡會降低肝癌風險。可能的保護機制尚未建立, 但已知喝咖啡可以降低胰島素量及降低第2型糖尿病的發生。在高風險病人身上監測DNA的突變是未來的挑戰, 如同BRCA1或BRCA2基因突變會增加乳癌或卵巢癌的風險, 最近的一項病例對照研究, 發現了表皮生長因子(EGF)基因多型性(gene polymorphism)與肝癌之間有顯著的關聯性。

3. 診斷

在已開發國家有30%-60%的個案可以診斷出早期肝癌且可以被治癒, 因此適當的判斷出癌前病灶及早期肝癌具重要意義, 但小於2公分的腫瘤在放射學及病理學的檢查仍然是診斷上的一大挑戰。對於一些不典型增生病變應該定期追蹤影像, 因為約有1/3的案例會發展成肝癌。

在西元2000年前主要以切片做為診斷的依據, 但由於部份腫瘤的位置不易切片或經切片所產生的併發症如出血及癌細胞可能會沿著切片的探針將癌細胞傳播到其他肝臟部位。此外, 即便是有經驗的病理學專家, 有時也很難分辨出不典型增生病變或早期癌細胞。



因此在2001年在巴塞隆納會議專家學者建議以非侵入性的檢查及合併實驗室的數據來做為肝癌的診斷標準。

肝硬化病人有肝腫瘤的診斷流程

- 病人有肝硬化和肝局部性腫瘤直徑超過**2公分**的患者，利用螺旋電腦斷層掃描(Helical CT)或動態對比核磁共振(MRI)可顯示動脈期早期顯影及靜脈期快速排出顯影可明確地診斷出肝癌。這些影像學變化是因為經由肝動脈供應新生血管給肝癌細胞。
- 對於病灶直徑在**1至2公分**，可以合併電腦斷層和核磁共振的影像來達到診斷的正確性。在這些患者中，甲胎兒蛋白(alpha-fetoprotein)大於 400 mg/ml也是診斷肝癌的重要指標。
- 在局部肝結節但呈現非典型成像、電腦斷層和核磁共振兩者所呈現的結果不一致或是有局部病灶卻無肝硬化的情形，則應考慮影像導引下的穿刺切片檢查。肝結節穿刺切片檢查結果為陰性但仍無法排除是惡性腫瘤，則需每隔3至6個月追蹤，直到肝結節消失或變大，或顯示出肝癌的特點。經穿刺切片檢查而沿著穿刺針播種腫瘤細胞的風險大約是 2.7%。
- 無論是單純進行了影像檢查或加上切片檢查，精確地診斷出**小於1公分**的肝結節是困難的，這些病變最好是3至6個月使用超音波來監測持續1至2年的時間。

4. 分期及治療

當病患確診肝癌，其預後會因肝癌的分期及治療的選擇有所不同。主要影響預後的因素包括腫瘤的狀態(如腫瘤數目、大小、侵犯血管程度和肝外轉移)，病患本身肝功能狀況及身體健康狀態。

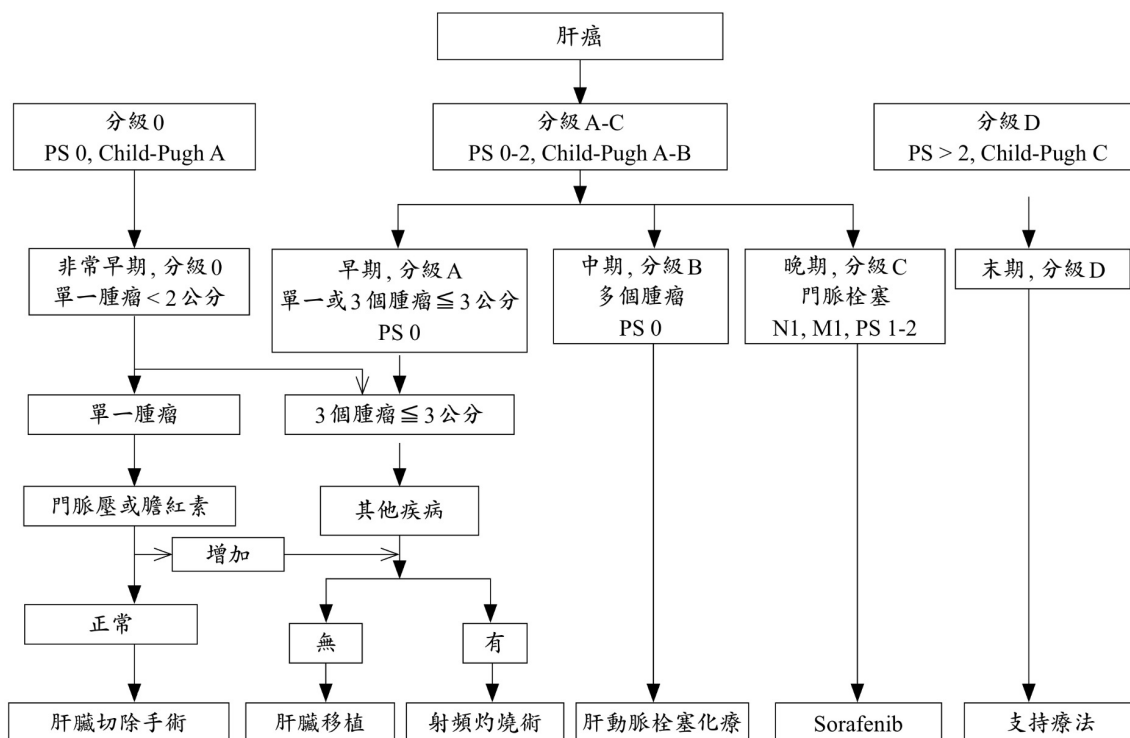
治療方案的選擇取決於癌症的分期，肝功能，和患者的體能狀態。

由於只有少數幾個隨機對照試驗，比較了各種治療的方法，依癌症分期的治療建議大部分是依靠觀察性研究或專家意見的結果。在眾多肝癌分期的分類系統中，巴塞隆納臨床肝癌分類 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)目前在全世界最被廣泛使用。BCLC分期系統為西班牙團隊於1999年所提出肝癌預後的標準評估，並可作為選擇治療方式之依據。

BCLC分5個分級 (0,A,B,C, D)，根據腫瘤狀況(大小，數量，血管侵犯，淋巴侵犯，肝外轉移)、肝功能(依據 Child-Pugh 分級)、與患者的體能狀態 (ECOG 評分)作出分類。此肝癌分類系統在臨床上已被證實為相當有效之分類法。

巴塞隆納臨床肝癌分類 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)

PS = Performance Status scale日常體能狀態;



PS 0:無症狀, PS 1:有症狀但對生活無影響, PS 2:躺在床上的時間<50%, PS 3:躺在床上的時間>50%, PS 4:長期完全臥床, N1:淋巴轉移, M1:遠處轉移。

Child-Pugh分級計分制使用五個對肝臟疾病的臨床指標。每項指標被分配了 1 到 3 分的分數, 3 分表示最嚴重的程度。五項指標的分數相加總和, 來決定疾病的嚴重度。5到6分表示A級, 7到9分是B級, 10 到 15 分則是C級或最嚴重的等級。

Child-Pugh 分級計分制

臨床指標	分數		
	1	2	3
肝性腦病變 Encephalopathy	無	輕度至中度	嚴重
腹水 Ascites	無	輕度至中度 (對利尿劑有反應)	嚴重 (對利尿劑反應差)
膽紅素 (mg/dl) Total bilirubin	< 2	2-3	> 3
白蛋白 (g/dl) Albumin	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
凝血酶原時間 Prothrombin time 國際標準化比值 International Normalised Ratio	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3

肝功能嚴重程度

Class A = 分數總和5到6分(輕度的肝硬化)

Class B = 分數總和7到9分(中度的肝硬化)

Class C = 分數總和10到15分(嚴重的肝硬化)

三：Child-Pugh分級計分制。

一般治療原則

肝癌的治療包括手術切除、肝移植、射頻灼燒治療 (radiofrequency ablation)、栓塞治療 (酒精栓 塞, 經皮肝動脈栓塞化療, 放射性栓塞等方式)、全身性的化療、和標靶治療。

A. 根治性治療: 手術切除、肝移植、射頻燒灼和酒精栓塞是屬於根治性治療。

非常早期肝癌為單發性、無症狀、直徑小於 2 公分、無血管或遠處轉移的病變。在這些情況下, 手術切除的存活率為 90%。若肝癌且仍保留良好的肝功能 (Child-Pugh分級系統中的A或B)、單發且腫瘤直徑小於5公分、或不超過3個腫瘤且每個腫瘤直徑小於 3 公分, 治療的選擇需綜合考慮病人的肝功能不全嚴重程度、門脈高壓症的程度及病人整體的狀態。單發的腫瘤並沒有門脈高壓患者, 應考慮手術切除。如果有適當的捐贈器官, 早期肝癌患者也可以考慮肝移植, 5年的存活率可達75%。假如手術或移植不可行, 局部的燒灼術(ablation)是第二個最好的選擇。

B. 局部化學治療: 肝動脈栓塞化療及放射性栓塞屬於局部化學治療。

代償性肝硬化、沒有肝癌症狀、沒有血管侵犯,但有多發性病灶的患者被認為是有**中期**的肝癌。在這些患者中,經動脈化療栓塞 (TACE) 與保守治療相比,2 年存活率可提高 20% 至 25%。

C. 全身性的治療: 全身性的化學治療或標靶治療。

有癌症相關的輕微症狀、血管侵犯、或肝外擴散的患者被認為是**晚期**的肝癌沒有根治的方法。在一些病人經動脈化療栓塞仍可增加存活率,但這種疾病階段的患者的治療方法是化學治療或標靶治療如sorafenib。肝功能衰竭、血管侵犯、或肝外擴散的末期肝癌的病人,這類患者的 1 年存活率小於 10%,對於上述的治療方法普遍效果都不好。

一、手術切除

- 非常早期肝癌且沒有肝硬化的患者手術切除是首選治療。
- 對於肝硬化患者,當腫瘤較小(直徑<3-5公分),沒有門脈高壓症(肝靜脈壓力梯度大於10毫米汞柱)、總膽紅素值正常(<1 mg/L)手術切除也是最好的選擇。
- 肝癌切除手術的5年存活率有60% (如果謹慎選擇病人可高達90%),長期無復發率40%以上,手術中死亡率約2-3%,只有不到10%的病人需要在手術中輸血。
- 在美國,不到5%的患者可以接受肝切除術的治療,在肝癌的高盛行率的亞洲則有10%至15%是可以做手術切除的。主要是因為在亞洲有較多年輕人與B型肝炎有關的肝癌和極少肝硬化的患者經定期篩檢有機會進行肝切除術。

二、肝臟移植

- 對於有肝硬化的肝癌患者,原位肝臟移植(orthotopic transplantation: 乃把肝臟切除後,並移植捐贈者肝臟在相同解剖位置)是治療肝癌的最好方法且腫瘤復發的風險最低。
- 依據米蘭標準 (Milan criteria)設定單一腫瘤直徑小於5公分或小於3個腫瘤結節,每個結節小於3公分便符合了原位肝移植的條件。
- 肝臟移植相較於其他的治療方法,優點是可以同時治療腫瘤和本身的肝硬化。二十年前肝臟移植的復發率高 (32-54%),5年生存率差 (<40%)。但依照米蘭標準來慎選肝臟移植的受贈者,使得肝臟移植在手術中的死亡率約 3%,一年存活率大於 90%,五年存活率大於 70%。長期無復發率有 92%。但是需要在有限的時間得到肝臟移植有困難,所以使得在肝癌的治療上有了限制。
- 移植的評分標準是根據末期肝臟疾病模型MELD(Model for End- Stage Liver Disease)評分標準是根據計分制,採用的值以總膽紅素(Bilirubin),肌酐酸(Creatinine),與凝血酶原時間國際標準化比值(International normalized ratio, INR)來評估慢性肝病的嚴重性。然而這些標準無法預測慢性肝病患者同時有肝癌的死亡風險。在2001年通過的MELD評分標準下(肝癌患者另加額外MELD點數),接受器官移植的肝癌患者的數量已大大增加。
- 在加州大學舊金山分校 UCSF (University of San Francisco) 制定的標準已經提出了超越米蘭標準來訂定肝癌患者的肝移植資格。UCSF標準原位肝移植,病人的條件必須有一個單獨的肝癌且直徑不超過 6.5 公分,或大於三個病灶,每個腫瘤直徑不超過 4.5 公分,腫瘤總直徑要小於 8 公分。雖然幾個觀察性研究表明,不論是依米蘭標準或根據加州大學舊金山分校的標準相比,患者的存活率沒有顯著性差異。當病人不符合米蘭移植或 UCSF 標準,一些機構提供了肝動脈栓

塞化療或射頻灼燒治療，以達到患者符合移植資格的目標。這一策略已經看到一些成效但仍需要再做進一步觀察。

三、局部灼燒術

- 射頻灼燒術(Radiofrequency ablation)已成為最常用的局部灼燒治療的方法。
- 對早期肝癌不能手術切除或不具移植資格患者，這是最好的替代治療。其方式是以超音波或CT定位，將通電流之細針穿刺至腫瘤，加熱使腫瘤壞死，每一療程多為單次燒灼。
- 五個隨機試驗顯示射頻灼燒術用來治療小的肝癌腫瘤(直徑在2至4公分)比用酒精注射方法更有效，二年的局部再復發率是 2-18% 對照酒精性注射是11-45%。在1和2年的存活率分別是100%和 98%，但長期的結果是 5 年復發率高達 70%。
- 射頻灼燒術對於單一直徑在4公分以下的治療效果最佳。比較射頻灼燒術和手術切除，結果顯示整體存活率兩者無顯著差異，但射頻灼燒術造成的併發症和住院日數較低，而大多數醫生認為手術切除效果較佳。

四、肝動脈栓塞化療(TACE TransArterial ChemoEmbolization)及放射性栓塞

- 肝動脈栓塞化療被廣泛的用在肝癌無法行切除手術(腫瘤大於十公分或多發病灶)的第一線治療。肝動脈栓塞化療乃是經腹股溝血管置入細導管至腫瘤附近的血管，利用化學藥物(doxorubicin) 將供給腫瘤的肝動脈血管栓塞(Lipiodol 乙碘油，栓塞物質)來達到肝細胞毒性及肝細胞缺血狀態。肝臟具有雙重血液供應，這是它與其他臟器的不同之處。大部分正常肝細胞透過門靜脈的分支獲得血液供應，而肝臟中的癌細胞卻透過肝動脈的分支獲取血液供應。因此可以利用此差異來治療癌症。
- 此方式用在治療肝功能正常的肝癌患者可增加病人的存活，特別是那些Child-Pugh分級A級肝硬化、沒有肝外轉移、沒有血管侵犯、或明顯的癌症相關的症狀，與保守治療相比，可改善的 2 年存活率。
- 肝動脈栓塞化療也被用來作為新輔助治療，做為切除之前或者肝移植術前控制病人的病情的一種手段，但這種方法是否能提供存活時間目前還不清楚。
- 在最近的一項隨機對照試驗，使用塗藥物珠(drug-eluting beads-polyvinyl alcohol microspheres 聚乙烯醇微球)所釋放藥物在肝動脈栓塞化療過程中已被證明可以減少在肝臟和全身副作用及增加局部腫瘤對化療藥物的反應。
- 肝動脈栓塞治療後引起的肝缺血造成發燒和腹痛的患者高達 50%。

釷-90 (Yttrium-90)來做放射性栓塞(Radio- embolization)最近被當做是Child-Pugh分級A級肝硬化有中期肝癌患者的姑息療法。但還沒有出現過比較釷-90 放射性栓塞和肝動脈栓塞或與其他類型治療的對照試驗。

五、分子標靶治療

- 全身化療被證明是無法持續有效的治療肝癌，直到最近分子標靶治療出現。

- 索拉非尼(Sorafenib)是一種口服小分子酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors), 具有抗細胞增殖和抗血管新生新生的屬性。
- 最近一項隨機對照試驗中, 在代償性肝硬化有中晚期肝癌患者給予Sorafenib 治療與安慰劑相比, 整體存活率增加了 44% ,可延長存活時間 2-8 個月。
- 手和腳皮疹、腹瀉、疲勞是最常見的副作用。
- Sorafenib相對的成功, 促使肝癌的治療是否單獨使用標 靶治療或合併使用其他治療方法 (如肝動脈栓塞化療), 和其他分子標靶藥物的開發和測試階段的興趣增加。目前正在研究的肝癌新治療中, 包括其他激酶抑制劑如 brivanib 和 erlotinib (Tarceva 得舒緩), 和單株抗體 (monoclonal antibodies) 如 bevacizumab (Avastin 癌思停) 和 cetuximab 。

5. 是否可以儘早發現肝癌？

直至發展到後期, 肝癌的跡象及癥狀才會顯示出來, 因此難以在早期察覺肝癌的出現。細小的肝臟腫瘤在例行體檢中是難以偵測到的, 因為大部份肝臟都被右側胸腔所遮蓋。當病人可感覺到腫瘤的時候, 腫瘤可能已經生長得極為龐大。

篩檢(對未出現任何癥狀的人群進行癌症檢查)

對非患病高風險人群, 目前尚未有被廣泛推薦的篩檢方法。但是我們建議具有高患病風險之人群接受檢查。

肝癌篩檢的方式, 一般是每6-12個月作一次包括甲胎蛋白(AFP, Alpha Feto-Protein)血液檢驗及超音波檢查。但是目前仍不能確定篩選是否可以促進對肝癌的更有效治療。

甲胎蛋白血液檢驗

甲胎蛋白是一種蛋白質, 通常在胎兒血液中含有較高, 但在胎兒出生不久之後這種蛋白質便會消失。如果在成年人的血液中發現甲胎蛋白, 即代表該人可能罹患肝癌、或者可能患有睪丸胚組織瘤(男性)或卵巢胚組織瘤(女性)。

因此甲胎蛋白血液檢驗可用於檢測肝癌高風險族群體內是否存在早期腫瘤。但是對於不具有肝癌高風險之人群通常不建議其採取這種篩檢方式, 因為甲胎蛋白血液檢驗的結果並非總是準確的, 它具有以下的限制：

- 有些肝臟腫瘤不會生發大量此類的蛋白質。
- 在大部份情況下, 當甲胎蛋白數值升高時, 腫瘤已經因生長得過大而無法被摘除、或已經擴散到肝臟以外的部位。
- 有些非癌性肝臟疾病同樣可導致甲胎蛋白含量的升高。

在全球肝癌多發地區, 利用AFP血液檢驗對病人進行篩檢確實可以發現了許多病人體內存在的早期腫瘤。儘管如此, 許多專家認為對於生活在美國及歐洲的人們使用血清甲胎蛋白檢測肝癌的敏感度過低, 因此被認為不足以作為唯一的監控肝癌發生的方式。因此建議採用超音波作為主要檢測方式, 並通常將其與AFP檢驗一併使用。

超音波

肝臟超音波檢測被用於具有肝癌危險因子的病人，可以幫助儘早發現癌症。因為屬非侵入性、無放射性及相對價格便宜所以被廣泛的使用，在早期發現肝癌上大約有65%的敏感性和超過90%的特異性。然而在有肝硬化(肝臟纖維中膈及再生性結節)的背景下來要辨別出小的肝腫瘤有所限制，端看操作者的經驗和儀器的精密度。

許多專家建議具有危險因子的族群應每隔6到12個月接受一次超聲波檢查。但是沒有人能明確指出最佳檢查頻率為多久。

電腦斷層掃描(CT)和核磁共振 (MRI)

在肝癌的篩檢上這兩種方式一般不建議普遍使用，因其敏感性，特異性，陽性和陰性預測值尚未明朗，並且主要是因為其使用成本高以及有可能造成的危害(如輻射、造影劑的過敏反應、電腦斷層掃描造影劑引起的腎毒性、核磁共振使用的gadolinium在腎功能衰竭患者引起腎臟纖維化等)。但在前面所提到的肝硬化的背景下，特別是肝實質極為粗糙，已有研究指出不定時的CT或MRI也可以早期發現肝癌。

誰應該接受肝癌篩檢？

患有肝硬化(因任何原因引發的)的病人，尤其是肝硬化這名病人等待移植的過程中其肝硬化便有。可能發展為癌症。儘早發現癌症通常會延長該病人的存活時間。若患者患有早期癌症，其癌症病情通常會提升其位於移植等待名單中之排位)。

某些患有慢性B型肝炎或已經有肝硬化的C型肝炎的患者應接受篩檢，特別是具有家族肝癌病史之人群。

在中國近 19000 位 HBV 感染患者的一項隨機對照試驗顯示，每6個月監測血清甲胎蛋白和超音波檢查，可減少37%的肝癌的死亡率。

在C型肝炎或肝硬化患者則沒有隨機的研究報告。

6. 預防

安全又有效的B型肝炎疫苗應施打予所有的新生兒及沒有免疫力的高感染風險者(例如從事醫療工作者、到HBV高盛行感染地區旅遊者、靜脈藥癮者、有多重性伴侶)。

美國和亞洲許多地區B型肝炎疫苗接種計劃的實施已大大降低B型肝炎的感染率，同時伴隨著肝癌發病率下降。例如在台灣，自1984年起政府全面在B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性的孕婦所產下的新生兒實施B型肝炎病毒疫苗接種及注射B型肝炎免疫球蛋白。到2009年追蹤的結果顯示，台灣30歲以上成人B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的血清陽性率比較1984年有明顯的下降 (0.9% vs 10%)，HBV表面抗體(Anti-HBs)則是大幅提高(5.9% vs 24.5%)。B型肝炎表面抗原(HBsAg)的盛行率有逐漸下降的趨勢，因此要根除經由母體垂直感染B型肝炎病毒將指日可待。

C型肝炎目前尚無製造出有效疫苗。美國疾病控制與預防中心(CDC)最近建議所有出生於1945-1965之間的人都應當接受HCV的篩檢，希望可以藉此降低肝癌的發生率。

HBsAg 陽性患者接受**抗病毒藥物**包括干擾素 (interferon) 注射及口服 核苷酸類似物 (nucleotide/nucleoside analogue)的治療來控制HBV血中病毒量可以降低以及減輕肝臟損傷。儘管這些藥物無法根治這些疾病，但是他們可以降低肝硬化的風險，從而降低肝癌出現之風險。不過並不能完全排除 B 型肝炎患者罹患肝癌的風險。

拉米夫定 (lamivudine)

阿德福韋 (adefovir)

恩替卡韋 (entecavir)

替比夫定 (telbivudine)

泰諾福韋(tenofovir)

在台灣一個大型的研究中指出，在慢性 HBV 感染且有肝硬化或晚期肝纖維化患者被隨機分配接受 100毫克的lamivudine 或安慰劑長達32.4個，結果顯示在lamivudine組肝癌的發病率比安慰組有顯著的減少(3.9%和7.4%; $P= 0.047$)。

另一項在台灣的研究也指出，在慢性HCV感染患者給予長效干擾素(PEG-Interferon)及利巴韋林(Ribavirin)的治療且持續有抗病毒反應，對肝癌累計發生率由 35.2% 降至 12.2%。C型肝炎若是已經有肝硬化，即使治療成功肝癌的風險仍然存在。