

## 肝癌破裂的臨床經驗與預後因子之分析

鄭慧雲 朱正心 林錫泉 高進祿 施壽全 周孫衍 王鴻源

張文熊 王蒼恩 劉泰成 曾莉莉

### 摘要

**背景與目的：**肝癌是台灣最常見的惡性腫瘤。肝癌破裂則是一種少見的臨床狀況，發生率約 0.35- 14.5 %，但卻有極高的死亡率。故據此加以研究預後因子，並評估近年來的治療效果。

**方法：**本研究收集近年來發生肝癌破裂並入院治療者共 54 例，作回顧性臨床探討，分析並評估治療效果，並比較存活例和死亡例之間其臨床變數是否存有差異。

**結果：**肝癌破裂之住院主訴以急性腹症 33 例 (61.1%) 及低血容性休克 17 例 (31%) 為主，在 54 位病人當中，34 位僅接受支持性療法，9 位施行手術治療，11 位接受肝動脈栓塞術。三組病人之存活率為 6% (2/34)，44% (4/9)，64% (7/11)。採取外科及血管栓塞治療分別優於支持性療法，P 值為  $<0.012$  及  $P = 0.000$ ；若是外科及血管栓塞治療兩組相互比較，則呈現無統計學上差異， $P = 0.342$ 。分析存活組與死亡組之變數於血清白蛋白 ( $P = 0.001$ )，血清總膽紅素 ( $P = 0.016$ )，有無肝硬化 ( $P = 0.028$ ) 仍為有意義的因子。

**結論：**肝癌破裂是一種少見且死亡率極高的病症，在本篇研究達 76%。臨床上血清白蛋白，總膽紅素，有無肝硬化，治療上施行外科手術及血管栓塞等變數，為影響肝癌破裂之預後因子。

**關鍵詞：** 肝癌破裂 (Ruptured Hepatocellular Carcinoma)

肝動脈栓塞術 (Transcatheter Arterial Embolization, TAE)

### 前言

原發性肝癌造成全世界每年約有一百二十五萬人死亡，好發於非洲及亞洲，其亦位居台灣男性十大惡性腫瘤死亡率之首<sup>1</sup>。肝癌破裂則是一種少見且致命的臨床狀況，發生率約 0.35- 14.5 %<sup>2-4</sup>，雖給予各種積極的治療，但仍有很高的死亡率，文獻上報告達 60-92%<sup>5-7</sup>。本研究據此加以分析臨床特性及預後因

子，並評估近年來的治療效果。

### 材料與方法：

本研究搜集民國 84 年 4 月至 88 年 6 月間住院的肝癌患者共 875 人，其中證實罹患肝癌破裂入院治療者共 54 例 (6.17%)，作回顧性臨床研究，分析肝癌破裂病患的病因，血液生化，腫瘤性質，腫瘤大小，臨床分期 (Child-Pugh score) 及治療成效，並比較存活例和死亡例之間，其臨床變數是否有統計學上的差異；統計分析採用 student t test 和 chi-square,  $P < 0.05$  為兩者統計學上的差異。

### 結果：

在 54 位病人當中，男性有 43 位，女性有 11 位，平均年齡  $57.0 \pm 13.1$  歲 (31-83 歲)。依住院主訴分析主要以急性腹症 33 例 (61%) 及低血容性休克 17 例 (31%) 為主。致病原因分別為 B 型肝炎 24 例，C 型肝炎 8 例，B+C 型肝炎 2 例，酒精性肝病 17 例，其他 3 例 (表一)。病人血液生化數據 (表二)。診斷肝癌破裂需依據臨床表徵，診斷工具以腹部超音波為主，再配合電腦斷層攝影，腹腔穿放術和血管攝影術 (表三)。有肝硬化者佔 83% (45/54)，肝硬化分期中 Child A 有 5 例 (11%)，Child B 有 15 例 (33%) 及 Child C 有 25 例 (56%) (表三)。腫瘤型態：單一結節 19 例 (35%)，多發性結節 20 例 (37%)，彌漫性有 15 例 (28%)，腫瘤大小平均  $5.8 \pm 2.8$  公分 (範圍為 2.1 公分-13.4 公分)；26 例合併門靜脈血栓 (表四)。多發性結節和彌漫性肝癌比單獨結節肝癌，有顯著高比例存在門靜脈血栓。血液生化檢查裏面，低血小板症有 37 例 (68.5%)，凝血障礙有 31 例 (57.4%)。關於治療方式，因為大部份患者有相當程度之肝硬化，肝/腎功能及身體狀況比較差，外科手術及血管栓塞治療會導致肝/腎衰竭，所以 54 例裏面有 34 位接受支持性治療，只有 2 例存活 (存活率 6%)，9 例採外科手術治療，4 例存活 (44%)，11 例接受肝動脈栓塞治療，7 例存活 (64%)，採取外科及血管栓塞治療 (TAE) 任分別優於支持性治療 ( $P < 0.012$  及  $P = 0.000$ )；若將外科治療及 TAE 兩組相比較，則呈現無統計學上差異，( $P = 0.342$ ) (表五)。

致死原因以低血容性休克 (36%) 及肝衰竭 (32%) 為主，存活時間平均  $59 \pm 186$  天 (1-1093 天)；死亡率達 76% (41/54) (表五)。分析存活組與死亡組之變數，於血清白蛋白 ( $P = 0.001$ )，血清總膽紅素 ( $P = 0.016$ )，有無肝硬化 ( $P = 0.028$ ) 統計學上為有意義的變數 (表六)；其餘的年齡，GOT，GPT，腫瘤大小，胎兒蛋白，有無門靜脈血栓，血小板低下，出血傾向呈現無統計學上差異 (表六)。

### 結 論

肝癌破裂是一種少見且死亡率極高的病症，在本研究達 76%。雖然住院往往以急性腹症及低血容性休克為主訴，卻有 4 位患者 (7.4%) 以貧血來表現，因此在正確的診斷之前，可能會有輕微的持續出血<sup>8</sup>，所以肝癌病人有不明原因之血紅素下降時，需要考慮是否有肝癌破裂的可能性。

診斷肝癌破裂需依據臨床的表徵。以急性腹症為主訴，首先需要排除其他急性腹症之原因。腹部超音波是非侵襲性的初步診斷工具，對於尚未診斷出肝癌的患者，用急性腹症及休克來表現時；腹部超音波可以證實肝腫瘤及是否有腹水，若有腹水存在應做腹腔穿放術，是否有血腹(Hemoperitoneum)可以佐證肝癌破裂，再配合電腦斷層攝影(CT SCAN)及血管攝影(Angiography)，診斷率會有顯著的提高。

關於肝癌破裂之機轉目前還不是很清楚。肝腫瘤位置越接近肝臟表面及腫瘤內之血管高度增生且異常擴大時可能會發生自然破裂。臨床上腫瘤越大越有可能造成腫瘤表面容易撕裂，由於供應的血管破裂造成腹腔積血<sup>9</sup>。Chen CY 等人之研究亦顯示出腫瘤大小及表面隆起成圓丘狀 (Hump Sign) 是肝癌破裂的加重因子<sup>5</sup>。另外肝癌裏面常會有存在組織壞死(Tumor Necrosis)，尤其在腫瘤快速增長的過程中，有些加重因子譬如輕微的外傷 (minor trauma) 會引起腫瘤內破裂及出血，如果壞死的位置是靠近表面時會產生腹腔內出血<sup>8</sup>。在局部血流測量時，發現腫瘤內之血流量是明顯得比正常肝實質 (liver parenchyma) 或硬化組織 (cirrhotic tissue) 較少。而造成血流量減少可能有兩個原因；組織壞死 (tumor necrosis) 及從腫瘤回流之靜脈阻塞 (venous obstruction)<sup>9</sup>。據 Plengvanit et al 的結論顯示；雖然腫瘤內血管增加，因為肝靜脈的阻塞，血液停滯在腫瘤內，所以靜脈血液就會逆流到門靜脈<sup>9</sup>，加上靜脈阻塞導致腫瘤內之充血，組織會更加壞死，將顯著的增加腫瘤內之壓力而破裂<sup>8</sup>。但是 Chen CY 等人也報告肝癌破裂組裏面，門靜脈栓塞之發生率是沒有明顯的比肝癌非破裂組高，所以他們結論在腫瘤破裂的機轉中門靜脈壓或腫瘤內壓力可能不是吃重的角色<sup>5</sup>。文獻上亦提及凝血功能障礙易導致腫瘤內出血；但病人本身較差之肝功能時，必然導致凝血因子之下降，又因為凝血因子也會被腹腔裏面的血塊消耗掉，因此出血的傾向也許是肝癌破裂後的效應而不是加重因子<sup>5</sup>。

肝儲量 (Hepatic Reserve) 是一個很重要的肝癌破裂之預後因子，雖然有些患者的出血現象已經控制下來，但嚴重的合併症及末期之肝疾病也會導致肝衰竭而死亡<sup>11</sup>，在本篇研究中之致死原因，肝衰竭是佔第二 (32%)。

本研究之存活率分別為支持性治療 (6%)，外科治療 (44%) 及血管栓塞 (64%)。僅接受支持性治療者預後通常不好，雖然外科手術治療與肝動脈血管栓塞兩組相比較，呈現無統計學上差異，但接受血管栓塞患者的存活率比較

高，結果和其他文獻報告是一致的<sup>12,13</sup>。治療主要目的是止血及儘量保存肝儲量 (Liver Reserve)。治療選擇依據很多項因子，包括患者的身體狀況，肝硬化之分析 (Child-Pugh Classification) 及腫瘤增長的程度。肝腫瘤切除術是一種有效的治療方式<sup>6</sup>，但大部份的患者都有合併相當程度之肝硬化且身體狀況比較差，血壓不穩定，或有出血傾向，採行手術切除具有較高危險性。所以快速可行的止血治療可以優先考慮選擇 TAE。對於有單一肝腫瘤且肝腎功能尚佳的病人，在生命徵候穩定之後，應可考慮接受肝腫瘤切除術<sup>5,6</sup>。關於罹患多發結節性及彌漫性肝癌，因沒有辦法進行肝臟切除術，則肝動脈結紮 (Hepatic artery ligation) 是另一種選擇；但 Leung et al 建議使用局部止血法包括摺疊出血點 (Plication of bleeder)，酒精注射 (alcohol injection) 及微波凝固法 (microwave coagulation) 以免肝動脈結紮治療後造成肝衰竭而死亡。所以治療肝癌破裂應先止血後再評估患者；如果腫瘤是可以切除的話，6 - 8 週若肝功能恢復後再進行選擇性肝腫瘤切除術<sup>7</sup>。

本研究分析肝癌破裂存活組與死亡組之變數，於血清白蛋白，血清總膽紅素，肝硬化等變數及治療方式會影響肝癌破裂之預後，與 Lai 等人之報告嚴重肝硬化或比較差的 Child-Pugh 分期會有不好的預後相符<sup>14</sup>；其他相關的研究中，Dewar 報告初期症狀沒有休克是一個很重要且好的預後因子<sup>15</sup>；在 Chen TZ et al 之報告，治療方針與最初之收縮壓會影響肝癌破裂之預後<sup>16</sup>。因此對肝癌破裂的病人而言，最佳選擇的治療方針與預後因子之相關性仍需要隨機對照之前瞻性研究。

### Reference:

1. 徐佩霜．肝癌的治療及預防．藥學雜誌 1998；15：23 - 29．
2. Ong GB, Taw JL. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Br. Med. J 1972;4:146-59.
3. Sung JL, Wang TH, Yu JY. Clinical study on primary carcinoma of the liver in Taiwan. Am J Dig Dis 1976;12:1036-49.
4. Kuo TP, Yang ZT, Lin WL. Twelve cases of rupture of hepatoma. J Formosan Med Assoc 1970;69:425-37.
5. Chen CY, Lin XZ, Shin JS, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma : A review of 141 Taiwanese cases and comparison with nonrupture cases. J Clin Gastroenterol 1995;21(3):238-42.
6. Miyamoto M, Sudo T, Kuyama. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. Am J Gastroenterol 1991;86:67-70.

7. Leung KL, Lau WY, Lai PBS, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: conservative management and selective intervention. *Arch Surg* 1999;134:1103-7.
8. Clearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, Damrongsak D, Sindhvananda K, Boonyapisit S. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer* 1983;51:1532-6.
9. Kanematsu M, Imaeda T, Yamawaki Y, et al. Rupture of hepatocellular carcinoma: predictive value of CT findings. *AJR* 1992;158:1247-50.
10. Plengvanit U, Suwanik R, Chearanai O, et al. Regional hepatic blood flow studied by intrahepatic injection of 133 xenon in normal and patients with primary carcinoma of the liver, with particular reference to the effect of hepatic artery ligation. *Aust NZ J Med* 1972;1:44-8.
11. Goel AK, Sinha S, Kumar A, Chattopadhyay TK. Spontaneous hemoperitoneum due to rupture of hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 1993;14:152-5.
12. Nouchi T, Nishimura M, Maeda M, et al. Transcatheter arterial embolization of ruptured hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1984;29:1137-41.
13. Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, et al. Transcatheter arterial embolization for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1986;4:275-9.
14. Lai ECS, Wu KM, Choi TK, Fan ST, Wong J. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma: An appraisal of surgical treatment. *Ann Surg* 1989;210:24-8.
15. Dewar GA, Griffin SM, Ku KW, et al. Management of bleeding liver tumors in Hong Kong. *Br J Surg* 1991;78:463-6.
16. Chen TZ, Wu JC, Chan CY, et al. Ruptured hepatocellular carcinoma: Treatment strategy and prognostic factor analysis. *Chin Med J ( Taipei )* 1996;57:322-8.

表一：病人臨床基本資料

病人數(例)	54(總數)
男	43
女	11
年齡 ( 年, 範圍 )	31~83
平均年齡 ( 年 )	57.0 ±13.1
致病因( 例 )	
B 型肝炎	24(44.4%)
C 型肝炎	8(14.8%)
B+C 型肝炎	2(3.7%)
非 B 非 C 型肝炎	3(5.6%)
酒精性肝炎	17(31.5%)

表二：病人血液生化數據

分項	範圍	平均值
血色素 gm %	4.7 - 14.5	9.3 ± 2.2
白血球 mm <sup>3</sup>	2800 - 52000	13500 ± 2080
血小板 x 10 <sup>3</sup>	9.4 - 59.7	15.43 ± 12.3
凝血酶時間 sec.	10.4 - 50	15.4 ± 6.4
血糖 mg/dl	40 - 323	136 ± 71
白蛋白 gm/dl	1.4 - 4.1	2.8 ± 0.6
總膽紅素 mg/dl	0.5 - 29.4	5.8 ± 6.8
鹼性磷酸酶 U/L	27 - 1146	235 ± 212
麩胺酸轉氨 U/L	16 - 7398	778 ± 1504
丙酮酸轉氨 U/L	8 - 2556	302 ± 590
尿氮素 mg/dl	5 - 117	32 ± 24
肌氨酸酐 mg/dl	0.5 - 10.5	2.0 ± 1.7
胎兒蛋白 µg/L	3 - 642450	48900 ± 134000

表三：肝癌破裂病人的表徵和診斷方法

分項	總數 ( n = 54 )	百分比 ( % )
肝臟型態性質		
肝硬化	45	83%
無肝硬化	9	17%
肝硬化分期		
Child A	5	11%
Child B	15	33%
Child C	25	56%
診斷工具		
腹部超音波	54	100%
腹腔穿放術	29	57%
電腦斷層攝影	23	43%
血管攝影	7	13%
剖腹術	4	7%
核子同位素瞄	1	2%

表四：肝癌破裂病人的肝癌特性

分項	總數 ( n = 54 )	百分比 ( % )
肝癌大小 ( 公分 )		
最大徑	13.4	
最小徑	2.1	
平均值	5.8 ± 2.8	
肝癌型態 ( 例 )		
單獨結節	19	35%
多發結節	20	37%
瀰漫性	15	28%
門靜脈血栓 ( 例 )		
單獨結節併門靜脈血栓	5	26%
多發結節併門靜脈血栓	11	55%
瀰漫性併門靜脈血栓	10	67%

表五：肝癌破裂病人的臨床過程

分項	總數 ( 存活例 )	百分比 ( % )
治療方式*		
支持性治療	34 ( 2 )	6%
外科治療	9 ( 4 )	44%
血管栓塞	11 ( 7 )	64 %
預後		
死亡例 / 總數	41 / 54	76%
致死病因		
低血容性休克	15	36%
敗血症	4	10%
肝衰竭	13	32%
腎衰竭	3	7%
多器官衰竭	6	15%
存活時間( 天 )		
期間	1 - 1093	
平均值	59 ± 186	

\* 採取外科及血管栓塞治療分別優於支持性治療，P 值為 < 0.012 及 P= 0.000；若是外科治療及血管栓塞兩組相比較，則呈現無統計學上差異，P= 0.342。

表六：存活組與死亡組變數分析

變數(I)	存活組 (13 例)	死亡組 (41 例)	P 值
年齡(年)	56.2	57.3	NS
白蛋白 gm/dl	3.3	2.7	0.001
總膽紅素 mg/dl	2.0	7.2	0.016
麩胺酸轉氨 U/L	398.8	898.2	NS
丙酮酸轉氨 U/L	239.8	323.3	NS
肝癌大小 cm	6.9	5.5	NS
胎兒蛋白 µg/ml	52542.1	47515.6	NS
門脈血栓(例)#			
有	7	19	NS
無	6	17	
血小板低下(例)*			



有	11	26	NS
無	2	15	
出血傾向(例)**			
有	7	24	NS
無	6	17	
肝硬化(例)			
有	8	37	0.028
無	5	4	

# 5 例未確定；\* 血小板 < 8 萬；\*\* 凝血酶元時間 > 正常值 2 秒以上

### Ruptured Hepatocellular Carcinoma : Clinical Experience and Analysis of Prognostic Factors

Hui-yun Cheng, Cheng-Hsin Chu, Shee-Chan Lin, Chin-Roa Kao, Shou-Chuan Shih, Sun-Yen Chou, Horng-Yuan Wang, Wen-Hsiung Chang, Tsang-En Wang, Tai-Cherng Liou, Lih-Lih Tseng

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

#### Abstract

Background : Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant neoplasm in Taiwan. Ruptured HCC is a rare serious complication with the incidence varies from 0.35% to 14.5% and has high mortality. The aim of the present study is to analyze the prognostic factors and to evaluate the outcome of recent treatment strategy.

Methods : We retrospectively analyzed the clinical and laboratory variables of fifty-four patients with ruptured hepatocellular carcinoma to evaluate the outcomes of

treatment and to correlate the prognostic factors between survival and fatal groups.

Result : Acute abdominal pain and hypovolemic shock were the most common initial chief complaints. Of these 54 patients, 34 patients were treated by supportive measure, 9 by operation and 11 by transcatheter arterial embolization (TAE). Surgery and TAE were superior to supportive measure (  $p = < 0.012$  and  $p = 0.000$  respectively ) but there was no statistical significance when comparing between surgery and TAE. Serum albumin level, serum total bilirubin level and presence of liver cirrhosis were correlated with prognosis of ruptured HCC between survival and fatal group.

Conclusion : Ruptured hepatocellular carcinoma is a serious complication with high mortality rate of 76 %. Treatment regime, serum albumin and total bilirubin level and presence of liver cirrhosis will effect the prognosis of ruptured HCC.

Key words : Ruptured Hepatocellular Carcinoma

Transcatheter Arterial Embolization ( TAE )