

原發性肝臟血管肉瘤 – 中部某醫學中心十年的經驗

施凱倫 顏旭亨 蘇維文 吳順生 孫茂勝 林國川 陳志榮¹

彰化基督教醫院 胃腸肝膽科¹ 病理科

摘要

原發性肝臟血管肉瘤是相當罕見的肝臟惡性腫瘤，只占肝臟惡性腫瘤的1%左右。本研究分析從民國90年1月到民國99年12月，在彰化基督教醫院診斷罹患此癌症的10位個案。本研究發現，罹患此腫瘤的病人多以老年人和男性居多，右上腹痛和貧血是最常見的表現。雖然肝外轉移的情況不常見，但是多數病人發現時，腫瘤已經廣泛的侵襲肝臟組織，而使得此疾病的預後極差。影像學表現是決定病人預後重要的工具，若是在電腦斷層上看到腫瘤已經侵犯肝臟兩葉或是有腹水，病人多存活不到3個月。即使腫瘤一開始只侵犯肝臟單葉而接受開刀治療，術後肝內轉移仍舊很快發生，形成臨床治療上重大和困難的挑戰。

關鍵詞：肝臟 (Liver)
血管肉瘤 (Angiosarcoma)
治療 (Treatment)
預後 (Prognosis)

引言

原發性肝臟血管肉瘤 (hepatic angiosarcoma) 是相當罕見的一種肝臟原發性腫瘤，西方國家統計發生率約千萬分之1至2.5左右¹。發生率雖不高，但此腫瘤進展快速，且到目前仍無有效的治療方式，病人往往診斷後數月內即死亡，而形成臨床醫師治療上極大的難題。查閱台灣過去所發表的文獻，針對原發性肝臟血管肉瘤的研究多只侷限在單一的病例報告²，缺乏較系統性的研究。故本研究收集台灣中部某醫學中心過去十年，所診斷和治療原發性肝臟血管肉

瘤的個案，作一回顧性的探討，對影響病人預後的可能因子也加以分析，以期能進一步了解這個疾病。

材料及方法

本研究分析從民國九十年一月一日到民國九十九年十二月三十一日，在財團法人彰化基督教醫院癌症登記系統紀錄罹患癌症，而原發部位為肝臟，組織型態編碼為9120/3(血管肉瘤)的個案，採用調閱病歷的方式，針對病患本身的病史、發病症狀、血液生化學檢查、影像學檢查、治療方式與存活時間等臨床資料做一

回顧性的分析和研究。統計檢定方式則是用視窗版的SPSS軟體第15版中的獨立T檢定和費雪精確性檢定(Fisher's exact test)，若P值小於0.05代表統計差距有意義。

結果

一、病人基本特性與病史

本院此期間診斷原發性肝臟惡性腫瘤的共有3168位，其中診斷為原發性肝臟血管肉瘤的個案共有10位。其中最年輕的發病年齡為50歲，最大的為89歲，整體平均發病年齡為69.5歲。在性別方面，男性有7位(70%)，女性有3位(30%)，其中男性的平均發病年齡為65.7歲，女性的平均發病年齡為78.3歲。在肝病相關病史方面，1位病人有慢性C型肝炎，一位病人有B型肝炎帶原，其他8位都沒有病毒性肝炎病史，而其中兩位有脂肪肝。個人生活史則是有1位病人每天喝酒精濃度5%的啤酒500毫升持續20年，其他個案都沒有固定喝酒的習慣。有4位病人固定每天抽菸，皆為男性。另外本研究分析的個案裡面，沒有人有明顯的化學物質或重金屬暴露史，或從事化學、重金屬相關的工作(表一)。

二、原發性肝臟血管肉瘤的臨床表現

在10位原發性肝臟血管肉瘤的個案裡面，最常見的症狀是右上腹痛，占了70%，其他的臨床症狀依序為貧血症狀(60%)、食慾減退

(50%)、疲倦(30%)、消化道出血(30%)、休克(20%)和發燒(10%)。

三、原發性肝臟血管肉瘤的實驗室檢查與影像學檢查結果

在實驗室檢查方面，有9位病人(90%)一開始就發現有貧血的現象(血色素<12g/dL)，其中有5位顯示嚴重貧血(血色素 \leq 8g/dL)，10位病人平均血色素為9.0g/dL。另外也有5位病人血液學檢查發現血小板低下(<150000/cumm)。肝功能指數檢查只有3位病人顯示異常(ALT或AST高於正常值上限41 U/L)，黃疸指數則只有一位病人異常(Bilirubin-T > 1.2mg/dL)。8位有檢驗甲型胎兒蛋白(alpha-fetoprotein)的病人則都沒有指數上升(>9 ng/mL)的情形。

10位病人在疾病的初期都有接受顯影劑增強的腹部電腦斷層(contrast-enhanced computed tomography)和胸部X光檢查。影像學檢查顯示腫瘤數目在診斷初期，電腦斷層上只有1位病人是單顆，2位是2顆，其他7位病人都是多發性的(腫瘤數目 \geq 3顆)。單一顆腫瘤最大直徑介於4.2到9.9公分之間，平均6.5公分。而有4位病人一開始腫瘤就侵犯到肝臟的雙葉(bilateral lobes)，也有4位病人在一開始就發現到有腹水。其他包括肝門靜脈血栓和局部淋巴結腫大在10位病人都沒有發現。除了胸部X光，另外有3位病人有接受骨骼核醫掃描(bone scan)，不過都沒有病人在診斷早期就發現有肝外轉移的

表一：原發性肝臟血管肉瘤病人的基本特性與病史

病人編號	診斷年齡	性別	病毒性肝炎	脂肪肝	喝酒	抽菸
1	61	女	C肝	-	-	-
2	89	女	+	-	-	-
3	66	男	-	-	-	-
4	50	男	-	-	-	-
5	85	女	B肝	-	-	-
6	80	男	-	-	-	+
7	50	男	-	+	+(5%啤酒每天喝500毫升)	+
8	76	男	-	-	-	+
9	77	男	-	-	-	-
10	61	男	-	+	-	+

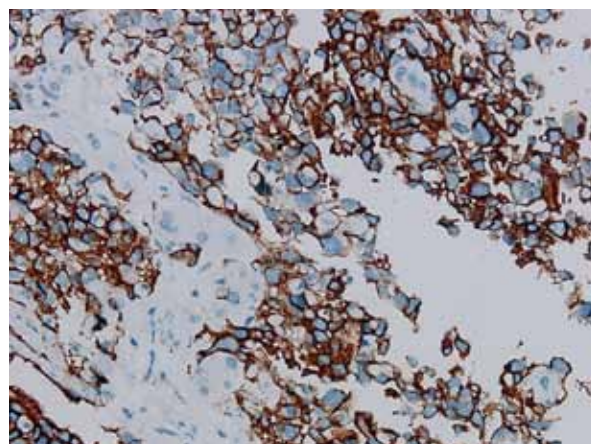
現象(表二)。

四、原發性肝臟血管肉瘤的病理免疫學檢查

除了1位病人診斷是依據院外病理報告，其他9位都有在本院接受肝臟切片檢查，10位病人病理報告都顯示惡性血管肉瘤。9件有免疫染色報告的檢體都顯示CD34陽性(圖一)，4位有染CD31也是顯示陽性。另外有5件有染CK(cytokeratin)系列則都是顯示陰性(表三)。

五、原發性肝臟血管肉瘤的治療與預後

有3位病人接受肝臟單葉切除手術(lobectomy)，另1位則接受經皮腫瘤射頻燒灼治療(radiofrequency ablation)，但這四位病人分別在開刀或治療後6個月、3個月、3個月、3個月就發現有肝內轉移，其中一位開刀病人肝內轉移後有再加做射頻燒灼治療，但這四位病人的存活期間也分別只有333、225、319、101天，平均244.5天。另外的6位病人，其中有2位病人則因為腫瘤破裂出血而接受血管栓塞和開刀止血，但存活期間只有89天和1天(開刀仍無法有效止血，病人於隔天死於出血性休克)，其餘4位病人則只有接受支持性治療，這6位病人平均存活期間只有72.8天。總共10位病人，在死亡前只有1位有肺部轉移、1位有胃轉移，其餘都是肝內轉移，10位平均存活期間只有141.5天。(表四)



圖一：癌細胞在內皮細胞標記，CD34的染色呈現陽性，可診斷為血管肉瘤(免疫組織化學染色，放大400倍)。

若進一步依據病人是否存活超過3個月分成兩組，比較兩組的年紀、性別、實驗室和影像學檢查資料，顯示在診斷初期電腦斷層上是否看到腫瘤侵犯肝臟兩葉和是否有腹水，明顯跟病人是否能存活超過3個月有相關(P 值=0.048，小於0.05，表五)。

討論

原發性肝臟血管肉瘤起源於肝臟血竇(sinusoids)的內皮細胞，惡性腫瘤起初侵犯肝臟血竇、之後逐漸侵犯肝動脈和肝門靜脈，最

表二：原發性肝臟血管肉瘤病人的實驗室檢查與影像學檢查結果

病人編號	血色素 (g/dL)	血小板數目 (/cumm)	肝功能 ALT/AST	總膽紅素 (Bil-T)	甲型胎兒蛋白	腫瘤數目	腫瘤最大直徑 (cm)	侵犯肝臟	腹水
1	6.5	67,000	28/15	0.38	6.8	多發	6.3	兩葉	+
2	11	148,000	218/462	0.7	6.6	2顆	4.8	右葉	-
3	8.0	345,000	60/34	0.71	未測	1顆	4.2	左葉	-
4	7.0	157,000	16/28	0.7	5.11	多發	7.2	右葉	-
5	7.5	90,000	8/18	0.93	2.3	多發	5.6	兩葉	+
6	11.6	206,000	15/18	0.7	5.31	多發	5.4	左葉	-
7	8.6	344,000	19/39	0.71	1.02	多發	7.3	兩葉	-
8	5.6	115,000	17/30	0.21	未測	多發	8.4	右葉	+
9	13.3	131,000	73/42	3.78	6.03	多發	6.1	兩葉	+
10	11.2	227,000	27/41	0.68	3.29	2顆	9.9	右葉	-

*各項實驗室檢查之正常範圍上下限如下：血色素(g/dL)：14.0-17.0(男性)或12.0-15.0(女性)，血小板數目(/cumm)：157,000-377,000，ALT(U/L)：11-40，AST(U/L)：15-41，總膽紅素(mg/dL)：0.3-1.2，甲型胎兒蛋白(ng/mL)：≤9.0。

表三：原發性肝臟血管肉瘤的病理切片免疫染色 (Immunohistochemical stain) 結果

病人編號	陽性反應	陰性反應
1	CD34	cytokeratin、alpha-FP
2	CD34	cytokeratin
3	無 (院外病理切片未附詳細免疫染色報告)	
4	CD34	Hep-par-1
5	CD34、CD31	Cytokeratin、CK8、Hep-par-1
6	CD34、CD31	CEA、CK7、Hep-par-1、CK20
7	CD34	CK7、Hep-par-1、CK20、mucin
8	CD34、CD31	
9	CD34	
10	CD34、CD31	

表四：原發性肝臟血管肉瘤的治療與預後

病人編號	治療方式	轉移/復發	存活期限 (天)	死因
1	因腫瘤破裂做血管栓塞	死亡前未發現肝外轉移	89	疾病進展
2	支持性治療	五個月後肺部轉移	173	敗血症
3	開刀 (左肝葉切除術)	開刀六個月後肝內及胃轉移	333	敗血症
4	經皮射頻燒灼治療	三個月後肝內轉移	225	肝衰竭
5	支持性治療	死亡前未發現肝外轉移	51	疾病進展
6	開刀 (左肝葉切除術)+血管栓塞+經皮射頻燒灼治療*	開刀三個月後肝內轉移	319	疾病進展
7	支持性治療	死亡前未發現肝外轉移	68	敗血症
8	因腫瘤破裂大量出血急開刀	死亡前未發現肝外轉移	1	出血性休克
9	支持性治療	死亡前未發現肝外轉移	55	敗血症
10	開刀 (右肝葉切除術)	開刀三個月後肝內轉移	101	肝衰竭

*開刀三個月後發現肝內轉移故再做血管栓塞+經皮射頻燒灼治療。

表五：影響病人預後的因子探討

早期臨床表現	存活超過3個月 (5人)	存活不到3個月 (5人)	P 值
平均年齡 (歲)	69.2	69.8	0.95
男/女比例	80% / 20%	60% / 40%	1
嚴重血色素低下 ($\leq 8\text{g/dL}$)	40%	60%	1
血小板低下 ($<150,000/\text{cumm}$)	20%	80%	0.206
肝功能 (ALT 或 AST) 異常	40%	20%	1
平均單顆腫瘤最大直徑 (cm)	6.3	6.74	0.711
診斷時腫瘤侵犯肝臟兩葉	0%	80%	0.048
腹水	0%	80%	0.048

後侵犯肝臟實質。此腫瘤是最常見的原發性肝臟肉瘤(sarcoma)，但是其整體發生率還是很低，國外研究顯示只佔肝臟腫瘤的1%左右³。在本研究中，過去十年台灣單一醫學中心發現的原發性肝臟血管肉瘤只占肝臟惡性腫瘤的0.3% (10/3168)，可能是因為台灣是慢性病毒性肝炎盛行的地區，原發性肝癌(hepatocellular carcinoma)也相對盛行，而使原發性血管肉瘤的比率也相對較低。本院為彰化縣地區唯一之醫學中心且為部分南投、雲林縣地區の後送醫院，故10年內可以累積至10位病例。先前的文獻也顯示，這種癌症好發在老年人60-70歲左右，男女比大概3:1⁴，本研究的個案平均年齡約69.5歲，男女比約7:3，跟先前研究的病人特性相符。目前針對原發性肝臟血管肉瘤的研究發現，有7成的病人屬於成因不明，其餘的可能跟膠質二氧化鈦(thorotrast，在20世紀早期的美國和日本被使用來當顯影劑)、氯乙烯單體(vinyl chloride monomer)、亞碘酸鉀溶液(Fowler's solution)中的砷(arsenic)、其他如口服避孕藥或cyclophosphamide等合成藥物的暴露有相關⁵⁻⁷。在本研究中，沒有病人有明確的上述有機物或藥物暴露史，在其他肝臟病史的分析方面，10位裡面有1位B型肝炎帶原、1位慢性C型肝炎，2位有脂肪肝，1位有固定喝酒習慣，這些跟台灣中部一般民眾(general population)相比，並沒有特別明顯高情形，可見原發性肝臟血管肉瘤產生的原因仍舊不明，也很難定義出特定的高危險群去做早期的篩檢和預防。

分析本研究病人的早期臨床表現，主要是以腫瘤侵犯造成的右上腹疼痛最常見(70%)，其次是貧血的症狀表現(60%)。相對於影像學檢查，本研究的個案診斷時最大腫瘤直徑平均為6.5公分，顯示這個腫瘤很難被早期發現，大部分的病人發現時腫瘤已經大到壓迫到肝臟表面而有疼痛現象。其他症狀包括食慾減低、疲倦等，則類似一般肝病的症狀。實驗室檢驗發現90%的病人有血色素低下(<12g/dL)、50%的病人有嚴重血色素降低(≤8g/dL)，影像學檢查也顯示40%的病人在診斷早期就有腹水的現象，這些症狀相信跟血管肉瘤侵犯肝臟血竇、容易

破裂出血的本質有高度相關。貧血的另外一個原因也可能是因為肝臟富含血液，大量血液經過腫瘤造成的血球破壞導致微血管病變溶血與血小板耗損⁸，這也可以解釋本研究有50%的病人有血小板低下(<150000/cumm)的情況。其他血液生化學檢查只有30%的病人有肝轉胺酶上升、10%的病人有黃疸上升，甲型胎兒蛋白則無人異常，顯示光靠實驗室抽血檢查不易發現此惡性腫瘤，再次彰顯了原發性肝臟血管肉瘤早期發現的困難。

先前的研究顯示，肝臟血管肉瘤常是多發性的，偶有發現單一腫瘤，但最後也會侵犯整個肝臟⁹。本研究顯示有70%的病人在一開始診斷時腫瘤數目就在3顆以上，有40%的病人診斷時腫瘤已經是侵犯肝臟雙葉，而且即使只有侵犯肝臟單葉的病人在短短幾個月內都多有肝內轉移的現象，顯示本腫瘤的生長快速與高度惡性。至於包括肝門靜脈血栓、局部淋巴轉移、早期遠端轉移的情況則不常見。早期的文獻顯示，肝臟血管肉瘤在動態(dynamic)加強顯影的電腦斷層上會有向心(centripetal)顯影增強的現象，跟一般較常見的海綿狀血管瘤(cavernous hemangioma)不易區分¹⁰。但是Peterson等學者研究6位原發性肝臟血管肉瘤病人的動態加強顯影電腦斷層表現，只有一個比較類似典型的血管瘤，其他的腫瘤多半在電腦斷層顯影的動脈期(arterial phase)呈現高低顯影錯雜(heterogeneous)，在肝門靜脈期(portal venous phase)呈現跟肝組織等量顯影(iso-dense)但是比血管顯影低的現象，搭配腫瘤具多發性的特點，可以跟一般良性的血管瘤加以區分^{11,12}。以本研究為例，並無病人在電腦斷層上被誤認為是良性血管瘤，可見以目前動態加強顯影的電腦斷層檢查，對肝血管肉瘤診斷有相當大的幫助。至於一般最常用來篩檢肝臟腫瘤的超音波檢查，肝臟血管肉瘤則因易出血的特點而多呈現高回音(hyperechoic)或高低回音交錯的影像⁹，這點跟原發性肝癌多呈現低回音的表現較為不同。然而原發性肝癌在超音波上雖然多為低回音，但也有可能是高回音或是等回音的表現，若是呈現高回音表現的原發性肝癌，就難

以跟肝臟血管肉瘤區分，需要進一步的電腦斷層或是核磁共振檢查診斷。

過去認為此腫瘤是高血管性，所以肝穿刺切片檢查具有相當高的風險，不過在本研究10位病人中，有7位接受超音波引導下肝臟穿刺切片，並因此得到確定診斷，另外3位則是開刀後才有病理診斷。而接受肝切片的7位病人，並無人出現嚴重的腹痛或腫瘤出血(血色素下降 $\geq 2\text{g/dL}$ 或需要輸血)的併發症，可見肝臟腫瘤切片並非絕對禁忌，但是建議切片完1個小時後應再追蹤超音波看有無腹水增加，並密切追蹤血色素以觀察有無出血現象發生。原發性肝臟血管肉瘤在病理上可見紡錘狀或不規則狀的細胞，有延長和濃染的核，可見核仁，可依據腫瘤細胞浸潤血竇或肝實質為主分為血竇型或堅硬型(solid pattern)。先前的文獻表示腫瘤細胞免疫染色對CD34和CD31呈現陽性反應，對cytokeratin則無^{13,14}，與本研究的個案病理染色結果相符。

本研究的個案從診斷到死亡平均存活期間只有141.5天，而接受支持性治療或只治療腫瘤出血的，平均存活期間更只有72.8天。有4位個案因診斷時影像學上腫瘤只侵犯肝臟單葉，故積極的去做肝臟切除手術或腫瘤燒灼，這4位病人雖然有較長的平均存活期間244.5天，但是其實都在手術後很快發現肝內轉移，而無人可以存活超過1年。顯示腫瘤切除雖然可以延長存活時間，但是因為大部分的腫瘤被診斷時都是廣泛性的，或是雖然影像學上只有侵犯單葉，但是事實上腫瘤細胞可能已經微侵犯(microinvasion)到整個肝臟，而使得要完整手術切除癌細胞相當困難。除了開刀切除之外，血管肉瘤目前已知是對放射療法無反應的¹⁵，少部分研究針對無法開刀切除的肝臟血管肉瘤施行化學治療，但治療效果則不一，偶有病人持續施打化學治療可以存活超過6個月，但幾乎都無法超過1年¹⁶，且個案數相當稀少，無法說明化療藥物對治療此癌症真的有幫助，本研究個案亦無人接受化學治療或放射治療。本研究發現，腫瘤診斷時是否已經侵犯到肝臟雙葉，和是否已經有腹水，是決定病人存活時間的重要

因子。若是電腦斷層看到肝臟兩葉都有腫瘤，或是已經有腹水，表示腫瘤已經大範圍的侵襲到肝臟組織，病人的存活時間也多只剩不到3個月。這些現象都顯示原發性肝臟血管肉瘤是相當惡性的疾病，進展快速且預後極差。

本研究是國內少數針對原發性肝臟血管肉瘤，作一系統性回顧和分析的報告。總結來說，原發性肝臟血管肉瘤是罕見的肝臟惡性腫瘤，只約占台灣肝臟惡性腫瘤的千分之3，但是因為無特異性的早期臨床和實驗室表現，被發現時腫瘤多已廣泛的侵犯肝臟組織，造成要手術切除治癒的可能性相當低，再加上無有效的放射或化學治療方式，因此要治療此腫瘤相當困難。本研究發現在電腦斷層上看到腫瘤已侵犯肝臟兩葉或是有腹水，病人多存活不到3個月，是判斷預後重要的指標。至於若是能夠在腫瘤仍小(如直徑 $<3\text{cm}$)時就開刀切除，是否能夠確實改善預後，則需要更多研究和個案來探討。

參考文獻

1. Alrenga DP. Primary angiosarcoma of the liver. Review article. *Int Surg* 1975; 60: 198-203.
2. 梁衛賓，王蒼恩，林錫泉，等。原發性肝臟血管肉瘤—一病例報告。內科學誌 2003; 14: 290-4。
3. Locker G, Doroshow J, Zwelling L, Chabner B. The clinical features of hepatic angiosarcoma: A report of four cases and a review of the english literature. *Medicine* 1979; 58: 48-64.
4. El-Domeiri AA, Huvos AG, Goldsmith HS, Foote Jr FW. Primary malignant tumors of the liver. *Cancer* 1971; 27: 7-11.
5. Kojiro M, Nakashima T, Ito Y, Ikezaki H, Mori T, Kido C. Thorium dioxide-related angiosarcoma of the liver. pathomorphologic study of 29 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 853-7.
6. Hozo I, Miric D, Bojic L, et al. Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 793-5.
7. Liu J, Waalkes MP. Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicological Sciences* 2008; 105: 24-32.
8. Ikeda K, Maehara M, Ohmura N, et al. Spontaneous rupture of a necrotic hepatic angiosarcoma: Findings on dual-phase computed tomography and angiography. *Radiat Med* 2006; 24: 369-72.
9. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balabaud C. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 302-14.
10. Itai Y, Teraoka T. Angiosarcoma of the liver mimicking cavernous hemangioma on dynamic CT. *J Comput Assist*

- Tomogr 1989; 13: 910-2.
11. Peterson MS, Baron RL, Rankin SC. Hepatic angiosarcoma: Findings on multiphase contrast-enhanced helical CT do not mimic hepatic hemangioma. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 165-70.
 12. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, Kuo MS, Notohara K, Burgart LJ. Primary hepatic angiosarcoma: Findings at CT and MR Imaging. *Radiology* 2002; 222: 667-73.
 13. Saleh HA, Tao LC. Hepatic angiosarcoma: Aspiration biopsy cytology and immunocytochemical contribution. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 208-11.
 14. Buetow PC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Malignant vascular tumors of the liver: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 153-66.
 15. Weitz J, Klimstra DS, Cymes K, et al. Management of primary liver sarcomas. *Cancer* 2007; 109: 1391-6.
 16. Kim H, Rha S, Cheon S, Roh J, Park Y, Yoo N. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma. *Annals of Oncology* 2009; 20: 780-7.

Primary Hepatic Angiosarcoma – 10-year Experience in A Single Medical Center in Middle Taiwan

Kai-Lun Shih, Hsu-Heng Yen, Wei-Wen Su, Shun-Sheng Wu,
Mao-Soan Soon, Kwo-Chuan Lin, and Chih-Jung Chen¹

Division of Gastroenterology,

¹Department of Pathology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Primary hepatic angiosarcoma is a rare hepatic malignant tumor, accounting for only 1% of all primary liver malignancy. This study retrospectively analyzes the 10 patients of hepatic angiosarcoma in Changhua Christian hospital from 2001, January to 2010, December. This study shows the tumor happens in elders and male prominently and the initial presentation is abdominal pain and anemia. Extra-hepatic metastasis are unusual, however, most patients have tumors involvement in liver extensively and with very poor prognosis. Image study is an important tool to determine the prognosis of the patients and if tumors involvement in bilateral liver lobes or ascites seen in computer tomography, the patient's survival duration usually less than 3 months. Even patients received lobectomy if single liver lobe involvement of tumor is found initially, intra-hepatic metastasis usually develop soon. The treatment of this malignancy is a great and difficult clinical challenge. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 423-430)