

## Original Article

# Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma

Chih-Lin Lin<sup>1</sup>, Jia-Horng Kao<sup>2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>*Department of Gastroenterology, Ren-Ai branch, Taipei City Hospital*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital*

<sup>3</sup>*Hepatitis Research Center, National Taiwan University Hospital*

<sup>4</sup>*Graduate Institute of Clinical Medicine, National Taiwan University College of Medicine*

### Abstract.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer in the world. More than 75% of HCC cases occur in the Far East and Southeast Asia. The risk factors associated with the development of HCC include chronic infection with either hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV), the presence of cirrhosis, carcinogen exposure especially aflatoxin, cigarette smoking, alcohol abuse, obesity, and male gender. Among these risk factors, chronic hepatitis viral infections, particularly those with cirrhosis, show the strongest association with the development of HCC. Recently, several HBV viral factors including HBV genotype, viral load, HBV genome mutations have been reported to be associated with development of HCC. In summary, genotype C, high baseline serum HBV DNA level, basal core promoter T1762/A1764 mutation and pre-S deletion mutation are significantly associated with the development of HCC. HCV is the next most common cause of HCC in Taiwan. The odd ratio was estimated as 35. In patients with chronic hepatitis C, there is an increased risk of HCC with yearly incidence between 1-4%. The most effective tool to prevent the occurrence of HCC are avoiding HBV and HCV infection and control of contaminated crops (primary prevention), and by the use of effective antiviral agents to halt the progression from chronic hepatitis to cirrhosis and eventually HCC (secondary prevention). Universal hepatitis B vaccination program in Taiwan has reduced HBV carrier rate as well as HCC incidence in children. According to evidence from meta-analysis, current antiviral therapy can reduce overall risk of HCC development in patients with chronic hepatitis B or C. Although immunization has been successful against HBV, a changing disease burden of HCC has been observed in both developing and developed countries because of the increasing prevalence of HCV infection worldwide. Thus, future efforts to prevent HCV infection as well as the development of more effective treatment for chronic viral hepatitis are urgently needed to achieve the goal of global HCC control.

**Keywords** : epidemiology, hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, hepatitis C virus, anti- viral therapy

## 原著論文

# 肝癌的流行病學

林志陵<sup>1</sup> 高嘉宏<sup>2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> 台北市立聯合醫院仁愛院區 消化內科

<sup>2</sup> 台大醫院 內科部

<sup>3</sup> 台大醫院 肝炎研究中心

<sup>4</sup> 台大醫學院 臨床醫學研究所

## 中文摘要

肝細胞癌(以下簡稱肝癌)是全球排名第五位的癌症，全球肝癌患者約 75%集中於亞洲地區。肝癌相關的危險因子主要包括 B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒、肝硬化、喝酒、抽菸、黃麴毒素、肥胖和男性等。其中慢性 B、C 型肝炎是肝癌最主要的危險因子。最新的研究顯示 B 肝帶原者罹患肝癌的病毒因子包括病毒基因型、血清病毒量、病毒基因體的變異等。病毒基因型 C、基礎期血清病毒量高者、病毒基因體核心啟動子突變(basal core promoter mutation)及 pre-S 基因缺失突變(pre-S deletion mutation)者罹患肝癌的風險較高。台灣肝癌的另一主要原因為 C 型肝炎病毒，C 肝帶原者罹患肝癌的相對危險性約為陰性者的 35 倍，其肝癌年發生率約 1-4%。防治肝癌的主要方法為預防 B、C 型肝炎病毒的感染和黃麴毒素的汙染(初級預防)，以及對於已受感染的慢性 B、C 型肝炎患者提供有效的抗病毒治療，減少患者進展至肝硬化和肝癌的風險(次級預防)。台灣新生兒全面施打 B 型肝炎疫苗有效減少兒童 B 肝帶原率及肝癌發生率。實證醫學分析結果證實，目前已發展的抗病毒治療確能減少慢性 B 和 C 型肝炎患者罹患肝癌的風險。B 肝疫苗注射雖然成功的降低 B 肝帶原率，然而 C 型肝炎盛行率的增加導致全球肝癌發生率仍有上升的趨勢。因此預防 C 型肝炎病毒感染，並發展更有效的抗病毒治療，將是全球肝癌防治的重要課題。

**關鍵字:** 流行病學、肝癌、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒、抗病毒治療

## 盛行率

肝細胞癌(以下簡稱肝癌)是全球排名第五位的癌症，每年約有五十萬至一百萬的新病例。肝癌更是死亡率第三位的癌症，全球每年約有六十萬人死於肝癌。全球肝癌的盛行率有地理分佈的差異，低盛行區如北美和中美洲等，其盛行率約每 10 萬人口 3-4 人；而亞太地區屬於肝癌高盛行區，盛行率高達每 10 萬人口 30-40 人。西元 2000 年全球肝癌患者，亞洲地區高達 44 萬人，而北美地區只有 1 萬 2 千人，因此全球肝癌患者約 75%集中於亞洲地區。最近幾年的研究顯示，全球各地區肝癌發生率皆有上升的趨勢。台灣亦是肝癌高盛行區，根據行政院衛生署統計，肝癌為台灣 10 大癌症發生率的

第二位，每 10 萬人口發生率男性約 26 人、女性約 8 人，男女比例約 3:1[1]。

## 危險因子

根據流行病學的調查，肝癌相關的危險因子主要包括肝硬化、B 型肝炎病毒感染、C 型肝炎病毒感染，外在因素則包括喝酒、抽菸、嚼食檳榔、黃麴毒素等，宿主因素包括肥胖、脂肪肝、非酒精脂肪性肝炎及糖尿病等。其他危險因子包括代謝相關的遺傳性疾病，如 hereditary tyrosinemia、hepatic porphyria、genetic hemochromatosis 及  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency 等。有些因素則可能與降低肝癌的風險有關，例如多食用蔬菜、咖啡、綠茶及稀有元素硒(selenium)等。根據一項統合分析(meta-analysis)的結果，每日飲用 2 杯以上的咖啡，可降低肝癌的危險性達 43% (95%信賴區間 0.49-0.67)。其機轉可能與咖啡成分中的抗氧化作用有關。

慢性 B、C 型肝炎是肝癌最主要的危險因子，亞洲及非洲地區，包括台灣，約 70%肝癌與 B 型肝

---

\*Corresponding author: Jia-Horng Kao M.D., Ph. D.

\*通訊作者：高嘉宏教授

Tel: +886-2-23123456

Fax: +886-2-23825962

E-mail: kaojh@ntu.edu.tw

炎有關；而歐洲及北美地區 50-70%肝癌與 C 型肝炎有關；日本約 70%肝癌與 C 型肝炎有關；另外 10-20%肝癌則與酒精性肝硬化相關。

## B、C 型肝炎的自然病程

亞洲地區之 B 型肝炎大部份為周產期或 2 歲以前嬰幼兒時期的感染，90%成為慢性 B 肝帶原者，因此由患者年齡可推估感染 B 型肝炎病毒的時間。大約由 20 歲開始進入慢性肝炎的階段，40 歲以後肝硬化及肝癌的發生率開始增加。台灣 B 肝相關肝癌的平均年齡約 55 歲。C 型肝炎則大部份自成年期才開始感染，約 80%的急性感染者成為慢性肝炎患者。C 型肝炎感染後 20 年開始可能進入肝硬化的階段，約 30 年後肝癌的發生率開始增加。C 型肝炎導致肝癌的平均年齡約 65 歲，與 B 肝相關肝癌有 10 年的差距[2]。

## B 型肝炎與肝癌

流行病學的研究顯示 B 型肝炎的盛行區就是肝癌的盛行區。根據早期畢斯理教授的研究，台灣 B 肝帶原者罹患肝癌的相對危險性約為非帶原者的 100 倍。最近台大陳建仁教授長期追蹤 1 萬 1 千位男性的世代研究，發現 B 肝表面抗原陽性且 e 抗原陰性者，罹患肝癌的相對危險性為非帶原者的 9.6 倍；而 B 肝表面抗原陽性且 e 抗原陽性者，罹患肝癌的相對危險性更高達非帶原者的 60 倍[3]。分子生物學的研究也發現肝癌組織內有 B 型肝炎病毒 DNA 的嵌入。這些證據顯示 B 型肝炎病毒感染的確是肝癌重要的致病因素。

B 肝帶原者罹患肝癌的危險因子包括宿主因素、外在因素及病毒因素。(一)宿主因素：年齡(年齡愈大感染病毒時間愈長)、男性、臨床肝炎發作頻率較高者、已有肝硬化者、有肝癌家族史者及種族差異(亞洲人及非洲人較高)，糖尿病及肥胖症等。(二)外在因素：外加 C 肝病毒(hepatitis C virus, HCV)、D 肝病毒(hepatitis D virus, HDV)和人類免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染，喝酒、抽菸、食物中黃麴毒素的污染等。(三)病毒因素：病毒複製旺盛、e 抗原消失(HBeAg loss)

的時間愈晚、病毒基因型(基因型 C 較 B 罹患肝癌的危險性高)、病毒基因體的變異包括核心啟動子突變(basal core promoter mutation)及 pre-S 基因缺失突變(pre-S deletion mutation)、X 基因激活作用(X gene transactivation)。

台大陳建仁教授團隊長達 13 年的追蹤研究(REVEAL-HBV study)指出，不論 e 抗原陽性或陰性，基礎期血清病毒量較高者，未來發生肝硬化及肝癌的危險性也愈高。基礎期血清病毒量小於 300 copies/ml 者，肝癌、肝硬化的累積發生率(cumulative incidence)分別為 1.3%和 4.5%；而基礎期血清病毒量大於 1,000,000 copies/ml 者，肝癌、肝硬化的累積發生率則高達 14.9%和 36.2%[4,5]。

由於 B 型肝炎病毒複製的過程中，反轉錄作用(reverse-transcription)所產生的錯誤，導致 B 型肝炎病毒於演化過程出現核酸置換(nucleotide substitution)的機率約為一般 DNA 病毒的 10 倍。經過長時間的演化，病毒基因體出現異質性(heterogeneity)，當其基因體全長序列相異程度大於 8%，則定義為不同的基因型。目前已分離出 8 種基因型(A-H)。亞太地區基因型的分佈主要以基因型 B 和 C 為主。西方國家如美國、歐洲、印度則以基因型 A、D 為主。B 型肝炎病毒基因型與臨床病程有明顯的相關性。吾人早期的研究顯示，基因型 C 的患者，肝硬化、肝癌的比例較基因型 B 的患者高。基因型 C 患者罹患肝癌的相對危險性為基因型 B 患者的 3 倍。而且核心啟動子突變種病毒造成肝癌的危險性也顯著高於野生種病毒，其相對危險性高達 10 倍[6]。近來長期追蹤之研究亦相繼證實吾人之觀察。

## C 型肝炎與肝癌

全球 C 型肝炎盛行率大多低於 2.5%，台灣盛行率約 4-5%。台灣的肝癌約 30%與 C 型肝炎有關。文獻報告顯示，C 型肝炎抗體陽性者罹患肝癌的相對危險性為陰性者的 40 到 100 倍不等。台灣的研究顯示 C 型肝炎抗體陽性者罹患肝癌的相對危險性約為陰性者的 35 倍。

C 型肝炎感染後，肝組織纖維化的情形將逐年惡化，經過 20-30 年後約 20%會形成肝硬化。C 肝帶原者肝癌的危險性隨纖維化的惡化遞增，進入肝

硬化的階段肝癌的發生率最高。整體而言，C肝帶原者之肝癌年發生率約1-4%。

影響C肝帶原者罹患肝癌的危險因子包括每天喝酒達酒精40公克以上、40歲以上才感染C肝病、男性、HBV和HIV外加感染。然而與B肝帶原者不同的是血清轉胺酶值、血清病毒量、病毒基因型及感染方式並不影響罹患肝癌的風險。

## 台灣肝癌現況分析

根據行政院衛生署統計，臺灣每年約12,000人死於肝病，包括肝癌7000人、肝硬化4000人和慢性肝病1000人。每年肝癌新病例約8000例。不論引起肝硬化的原因為何，肝硬化患者肝癌的年發生率約為3%。肝癌年齡標準化發生率自1979年每10萬人口男性14人、女性3人，逐年上升至2002年每10萬人口男性53人、女性21人。肝癌死亡率也自1981年每10萬人口11人，逐年上升至1997年每10萬人口27人。歷年來肝癌致病因也有變化，以台大醫院之肝癌患者為例，1980年初期約90%肝癌為B肝帶原者。而到2000年則60%肝癌為B肝帶原者，30%為C肝帶原者，4%為B、C肝共同感染。

高雄長庚盧勝男教授研究自1981年至2001年18,423名肝癌病患，男性患者67%為B型肝炎引起；而女性患者卻高達55%為C型肝炎引起。B、C肝相關肝癌的平均年齡分別為53歲及65歲( $P < 0.001$ )；男女比例分別為6.4:1和1.7:1 ( $P < 0.001$ )，顯示性別因素於B肝相關肝癌更為重要。自1981年至2001年男性B肝相關肝癌的比例自81.5%減少至66.2%；女性B肝相關肝癌的比例亦自66.7%減少至41.4%。整體而言，過去20年B肝相關肝癌的比例減少，而C肝相關肝癌的比例則呈增加的趨勢[7]。影響肝癌患者存活時間較短的因素包括：男性、年輕、B肝帶原、診斷時間較早、血清胎兒蛋白大於400ng/ml、血清轉胺酶ALT高於正常值兩倍以上、血清轉胺酶AST/ALT比例較高者、居住於中南部及鄉村者。隨著診斷及治療技術的進步，1998年至2002年診斷肝癌患者之存活率高於1998年以前所診斷患者[8]。

## 肝癌的預防

### 初級預防(primary prevention)

主要為預防B、C型肝炎病毒的感染及黃麴毒素的汙染。台大張美惠教授研究顯示台灣自1984年開始接種B肝疫苗後，兒童B肝帶原率自9.8%逐年下降至1999年之0.7%。而兒童肝癌的發生率也由1980年代每10萬人口0.7下降至1990年代每10萬人口0.36[9]。台灣新生兒全面施打B型肝炎疫苗的成果，是國際上第一次證實疫苗可以預防人類癌症。目前仍無有效的疫苗可供預防C型肝炎病毒感染，因此預防C型肝炎重點在於阻斷其傳播途徑，例如捐血者C型肝炎抗體篩檢，醫療器械充分消毒及使用拋棄式的醫療器材(如針頭、針筒)，避免共用個人衛生用品如牙刷、刮鬍刀等。

### 次級預防(secondary prevention)

即對於已受感染的慢性B、C型肝炎患者提供有效的抗病毒治療，減少患者進展至肝硬化和肝癌的危險，並尋求根除病毒的機會。目前衛生署核准治療慢性B型肝炎的藥物分為兩大類。一類為干擾素(interferon)，含傳統干擾素(conventional interferon)及長效型干擾素(pegylated interferon  $\alpha$ -2a)。另一類為類核苷(酸)藥物(nucleos(t)ide analogus)，含干安能(Lamivudine)、干適能(Adefovir dipivoxil)、貝樂克(Entecavir)及喜必福(Telbivudine)。根據香港沈等針對12個臨床試驗共2742名B肝患者的統合分析，干擾素治療的確可減少B肝患者罹患肝癌的風險( $P=0.0006$ )。而針對4個臨床試驗共2023名B肝患者之統合分析則顯示類核苷(酸)藥物治療同樣也會減少B肝患者罹患肝癌的風險( $P=0.0008$ )。

衛生署核准治療慢性C型肝炎的藥物包括干擾素單獨治療或干擾素與雷巴威林(Ribavirin)合併治療，其中以長效型干擾素(pegylated interferon  $\alpha$ -2a或2b)與雷巴威林合併治療效果最佳。高醫黃志富醫師分析台灣1386名慢性C型肝炎患者，其中892例接收以干擾素為主的抗病毒治療，另外494例為未治療的對照組，追蹤期長達15年(平均追蹤期為5年)。接受治療者之肝硬化累積發生率遠低於未治療的對照組(9.9% vs 39.8%， $P=0.0008$ )。接受治療者且達持久病毒反應者(sustained virologic response，

SVR)之肝硬化累積發生率亦遠低於治療無效者(non-responder) (4.8% vs 21.6%,  $P=0.0007$ )[10]。Papatheodoridis等針對11個臨床試驗共2178名C肝相關肝硬化患者的統合分析,其中1223接受以干擾素為主的抗病毒治療。未治療者罹患肝癌的風險為接受治療者的3倍(95%信賴區間2.3-3.9,  $P<0.001$ )。

總結以上實證醫學分析結果,抗病毒治療確能減少慢性B和C型肝炎患者罹患肝癌的風險。

## 結語

B肝疫苗注射雖然成功的降低B肝帶原率,然而C型肝炎盛行率的增加導致全球肝癌發生率仍有上升的趨勢。經由多年的努力,吾人已經了解肝癌相關的危險因子,並且以腹部超音波及甲型胎兒蛋白針對肝癌高危險群定期篩檢,以期早期診斷和早期治療。除此之外,積極預防B和C型肝炎病毒的感染,並對已受感染的慢性B和C型肝炎患者提供有效的抗病毒治療,將是全球病毒性肝炎防治的重要課題。

## REFERENCES

1. Kao JH, Chen DS. Changing disease burden of hepatocellular carcinoma in the Far East and Southeast Asia. **Liver Int.** **25**: 696-703, 2005.
2. Chen DS. Hepatocellular carcinoma in Taiwan. **Hepatol Res.** **37 (Suppl 2)**: S101-5, 2007.
3. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med.** **347**: 168-74, 2002.
4. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. **JAMA.** **295**: 65-73, 2006.
5. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. **Gastroenterology.** **130**: 678-86, 2006.
6. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. **Gastroenterology.** **124**: 327-34, 2003.
7. Lu SN, Su WW, Yang SS, et al. Secular trends and geographic variations of hepatitis B virus and hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Taiwan. **Int J Cancer.** **119**: 1946-52, 2006.
8. Chen CH, Su WW, Yang SS, et al. Long-term trends and geographic variations in the survival of patients with hepatocellular carcinoma: analysis of 11,312 patients in Taiwan. **J Gastroenterol Hepatol.** **21**: 1561-6, 2006.
9. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. **N Engl J Med.** **336**: 1855-9, 1997.
10. Huang JF, Yu ML, Lee CM, et al. Sustained virological response to interferon reduces cirrhosis in chronic hepatitis C: a 1,386-patient study from Taiwan. **Aliment Pharmacol Ther.** **25**: 1029-37, 2007.