

肝細胞癌診治的新進展

林錫銘^{1,2}

¹林口長庚醫院 肝臟科 肝臟研究中心 胃腸肝膽系

²長庚大學

摘要

肝癌是常見的癌症，診斷上只要在肝硬化下，CT或MRI呈現肝癌的典型血管特徵即可；若是CT或MRI診斷有困難，可使用對比劑顯影超音波，特別是長時間滯留肝臟的Sonazoid，更有助於診斷；也可使用肝細胞特異性對比劑Primovist-MRI，在肝細胞膽道相更能呈現影像強度降低，也有助於診斷小肝癌。治療方面，小型可切除的肝癌仍以手術切除為主，對於肝功能不佳甚至失代償或肝癌復發者，如果肝癌仍在米蘭或舊金山大學規約者，建議肝移植治療；小型肝癌若不適合切除者，可以使用局部消融治療，特別是以自動射頻轉換器加上多支射頻探針來治療3公分以上的肝癌，腫瘤的完全消融率可達90%以上。對於超音波下不易辨認的肝腫瘤，可使用虛擬超音波，有助於準確的治療。對於中晚期肝癌，若是傳統的肝動脈栓塞療效不佳或副作用較大時，可使用DC Bead或Hepa-sphere微球載藥，經導管注入肝動脈後，可提高腫瘤內化療藥物濃度，降低全身性副作用。另外將鈾90微球經由肝動脈注入肝臟內，可藉由緩慢釋放的輻射線將肝癌大範圍的殺死。對於肝功能尚佳且已侵犯肝臟大靜脈或已肝外轉移者，標靶治療(蕾莎瓦)可以單獨使用或合併肝動脈化學栓塞，若能即早治療其副作用，則接受蕾莎瓦的時間較長療效也會較佳，亦可以延長存活。

關鍵詞：對比劑顯影超音波 (Contrast-enhanced ultrasonography)
Primovist 磁振造影 (Primovist-MRI)
自動射頻轉換器 (Switching RF controller)
微球載藥動脈栓塞 (Drug-eluting micro-bead embolization)
鈾90放射栓塞 (Yttrium-90 radioembolization)
標靶治療 (Target therapy)

引言

台灣是肝癌好發地區，過去的一、二十年來，肝癌的診斷與治療皆有相當的進步。本文將依據最新版的美國肝病研究學會(AASLD

2010)¹、歐洲肝病研究學會(EASL 2012)²、亞太肝病學會(APASL 2010)³、日本肝臟醫學會(JSH 2012)⁴、台灣肝癌醫學會(TLCA 2010)的診療指引，針對肝癌診斷與治療的最新進展，加以介紹。

一、肝癌的篩檢¹⁻⁴

為了早期診斷，肝癌的高危險性族群（慢性B型或C型肝炎、肝硬化）應定期接受篩檢，篩檢應使用超音波及胎兒蛋白檢查。肝癌高危險患者應每6-12個月作一次篩檢，肝硬化患者每3-6個月作一次篩檢，肝癌經根除性治療後，則每3-6個月作一次篩檢。

二、肝癌的診斷

依據美國、歐洲肝病與台灣肝癌醫學會的診療指引，在肝硬化下，大於1公分之肝臟結節，在電腦斷層掃描(CT)或磁振造影(MRI)兩種檢查中，呈現肝癌的典型血管特徵，亦即動脈相(arterial phase)呈現影像強度增強(hyperdense)且靜脈相(venous phase)或延遲相(delay phase)呈現影像強度降低(hypodense)，即可診斷肝癌。但是依據亞太肝病學會與日本肝臟醫學會的指引，則不考慮肝硬化或結節大小¹⁻⁴；另也可以使用對比劑顯影超音波(contrast-enhanced ultrasonography)，若能呈現肝癌之典型血管特徵，亦可診斷之⁵。血管攝影與正子掃描(PET scan)則不建議作為診斷工具。若不符合上述特徵，或無肝硬化時，建議實施肝臟切片檢查。若肝腫瘤切片結果為陰性，則每3至6個月以超音波或電腦斷層追蹤檢查，直至結節消失、變大或是呈現肝癌之診斷特徵；若結節變大，但仍無肝癌之典型特徵，建議重新安排切片檢查。原則上小於一公分之結節，若無法確定為惡性腫瘤時，則每3至6個月以超音波追蹤，若經過兩年結節沒有增大，可恢復為一般肝癌篩檢的頻率¹⁻⁴。

(一) 對比劑顯影超音波

靜脈注射含有直徑僅2-8微米微小氣泡的對比劑之後，經過超音波的接收與接觸之後，可以顯現肝腫瘤之血管影像，有助於肝腫瘤的診斷。初期的對比劑在肝臟內的滯留時間只有1-2分鐘，因此很容易錯失定位時間，近年來日本研發出的Sonazoid在肝臟內的滯留時間可長達十分鐘以上，可以藉由動、靜脈相與Kupffer相更清楚地分辨良性與惡性腫瘤，增加消融治療定位的正確性；⁵台灣目前正積極引進當中。

(二) 電腦斷層掃描(CT)

當超音波發現肝臟內有懷疑的病灶時，進一步的影像檢查首選CT。由於肝癌與正常肝臟以及其它腫瘤的血流特性不同，因此在注射對比劑後會有典型的表現，亦即動脈相影像強度增強且靜脈相或延遲相影像強度降低⁶。

(三) 磁振造影(MRI)

包括T1和T2影像，對大部分的病灶可以做出準確的診斷⁶。在診斷肝腫瘤方面，常需靜注Gadolinium對比劑以區分良性或惡性腫瘤。肝癌在靜注對比劑後動脈相影像強度增強且靜脈相或延遲相影像強度降低。

近期的Primovist為Gd-EOB-DTPA (Gadoxetic acid, disodium，肝細胞特異性)，由肝臟細胞吸收，排除於膽汁到糞便(約50%)，另外約有50%經由腎小球過濾；Primovist對腎功能的影響也較小，但是e-GFR小於30ml/min時不建議使用。比較CT與SPIO(Kupffer cell特異性)-MRI，因為能提升肝組織與肝腫瘤影像強度差異性，因此能夠在前兩者的動脈相影像強度增強但是靜脈相或延遲相無法呈現影像強度降低時，在Primovist-MRI的細胞膽道相呈現影像強度降低，所以更能診斷小的肝癌。⁷

三、肝癌的治療

分為以下三大類¹⁻⁴。

- 治癒性的治療：肝移植、手術切除、局部消融治療（包括常用的酒精注射、射頻燒灼【Radiofrequency ablation】與微波消融【Microwave ablation】）；
- 非治癒性但有效的治療：包括栓塞治療與標靶治療；
- 療效尚未確定的治療：包括肝動脈化學治療、Tamoxifen、anti-androgen（抗雄激素）、免疫治療、化學治療及放射治療等，雖然都有成功的系列報告，但是缺乏大規模的隨機對照研究來證實療效。

(一) 手術切除或肝移植¹⁻⁴

肝功能代償良好（不管有無肝硬化）、1至3個肝癌患者以手術切除為主；若單一腫瘤不大於5公分、或2至3顆腫瘤且小於3公分時（米

蘭規約 Milan criteria)，可依患者狀況考慮局部消融治療。若合乎米蘭規約⁸或舊金山大學規約 (UCSF criteria)⁹，亦可施行肝移植。在等待移植手術前應先給予肝動脈栓塞或局部消融治療¹⁰。對於不適合切除的患者，亦可採取局部消融治療。

(二) 局部消融治療

以酒精注射、微波消融及射頻燒灼較常被使用。對於小型肝癌，射頻燒灼的療效優於酒精注射，此乃因為前者的消融範圍較能臆測、治療的次數較少、完全消融率較高、局部復發率較低以及存活率較高^{11,12}；酒精注射或射頻燒灼與切除治療比較，兩者的存活率相當¹³。

因為熱量會傷及膽道、膽囊、腸胃道或橫隔膜，因此探針應距離上述器官 0.5 公分以上。較嚴重併發症為癌細胞擴散、血胸、膽道狹窄、或腹腔內出血，可以以人工腹水或人工胸水、術前給予抗生素等加以預防。

傳統的燒灼探針對於 3 公分以下的腫瘤較有效，近期使用 2 至 3 支燒灼探針加上自動射頻轉換控制器 (switching RF controller)，12 分鐘燒灼範圍可達 7-8x3-4 公分¹⁴。微波消融也可以使用多支探針，於 20-25 分鐘產生 4.5-8 公分的範圍。本院於 2009 至 2011 年間，以 2 至 3 支射頻探針加上自動射頻轉換控制器治療 70 例 ≥ 3 公分 (3-6.7 公分) 的肝癌病患，腫瘤的完全消融率超過 90%，優於傳統使用單支探針重覆燒灼，如 Livraghi T 等的 61%¹⁵，而且治療時間較短，嚴重的副作用亦少 (5.7%)。

另外使用雙極燒灼探針時，電流在不同探針的正負極之間流動，因此可以增加燒灼面積，不影響心臟節律器，也不需貼上傳導貼片。針對小於三公分的腫瘤，探針可以放置在腫瘤外緣，不需穿刺入腫瘤即可完全的消融，可以避免穿刺可能引起腫瘤的擴散。

另外在肝硬化下或治療後復發的小型肝癌，超音波下常常不易發現腫瘤，近來可使用導航定位虛擬超音波 (real-time virtual sonography)，以近期的 CT 或 MRI 作為指引，在超音波下找出相對的肝癌，如此可準確的消融治療。

(三) 肝動脈化學栓塞療法

多發性且無大血管腫瘤侵犯的中晚期肝癌適合此一治療。¹⁶於已有大血管侵犯、肝功能失代償或肝外轉移者則不宜。由於肝癌細胞對於化學治療藥物不敏感，且使用的碘油劑 (lipiodol) 與抗癌藥的結合並不緊密，因此往往需要重覆栓塞。近來新的顆粒栓塞物 DC Bead (DEBDOX) 及 Hepa-sphere 微球，可以緊密的吸附抗癌物，在肝癌內停留更長的時間 (可達一週以上)，因此可以更有效的治療高血流性腫瘤。研究顯示雖然療效與傳統的碘油栓塞相近，但是副作用較輕微¹⁷。

(四) 釷 90 微球放射栓塞 (Radioembolization with yttrium-90)¹⁸

經動脈注入釷 90 微球之後，藉釷 90 衰變產生的輻射線，可將肝癌緩慢且大範圍的殺死。由於輻射線的破壞力較強，因此需先推估肝癌及正常肝實質以及肺部可能接受劑量。目前的報告顯示安全且療效佳，但仍需與現行栓塞治療加以比較，方能証實其療效。

(五) 標靶治療¹⁹⁻²¹

肝癌的標靶治療 蕾莎瓦 (Nexavar；學名 Sorafenib) 可以抑制血管新生及癌細胞增生，全球性隨機研究證實可以延長存活¹⁹。健保局於 2012 年 8 月通過治療肝功能佳 (Child-Pugh A) 且侵犯肝臟大靜脈的中晚期肝癌。超過 3000 位病患的全球臨床使用分析 (GIDEON 研究)²⁰ 顯示用於肝功能略差 (Child-Pugh B) 的患者其安全性與 Child-Pugh A 相當，惟 Child-Pugh B 的存活率略差，可能因肝機能較差之故。與肝動脈化學栓塞合併治療的研究顯示，使用蕾莎瓦較長者 (中位週數：韓國 31、日本 17)，其腫瘤無惡化的存活時間較長 (中位月數：韓國 5.5 [HR 0.38(0.18-0.81)]，日本 3.7 [HR 0.94(0.75-1.19)])²¹。因為常有副作用，若能及早發現及早治療，則治療時間較長療效也較佳；常見的副作用有手足皮膚反應，早期症狀包括觸物痛感、手掌及腳底紅、腫、痛、皮膚變厚、乾燥或龜裂、似繭狀水泡 (通常不含水)、脫皮，此類反應常出現在開始治療的前 6 週，程度會隨治療時間越長而

降低，處理可使用乳膏與類固醇藥膏，避免惡化至第3級（濕性脫皮、潰瘍，嚴重疼痛影響工作及活動）；輕微的手足皮膚反應若緩解，可以繼續維持標準劑量的治療；腸胃道症狀包括噁心、嘔吐、腹部痙攣、腹脹及腹瀉，可使用止瀉劑（Loperamide 或 Codeine 類），如果嚴重時應調整劑量或中斷治療。

參考文獻

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-22.
2. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
3. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Consensus Recommendation on Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-74.
4. Kudo M, Izumi M, Kokudo N, et al. for the HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines Proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 Updated Version. *Dig Dis* 2011; 29: 339-64.
5. Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 368-70.
6. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 161-7.
7. Sugimoto K, Moriyasu F, Saito K, et al. Comparison of Kupffer-phase sonazoid-enhanced sonography and hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma and correlation with histologic grading. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 529-38.
8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-99.
9. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-03.
10. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900-9.
11. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-23.
12. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-9.
13. Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, et al. Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes-initial experience in 26 patients. *Radiology*. 2008. 248: 288-96.
14. Zhou Y, Zhao Y, Li B, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78.
15. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: Radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-8.
16. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
17. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cadriovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52.
18. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52-64.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
20. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation Of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with SorafeNin) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 675-83.
21. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase II study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2117-27.

Recent Advances in the Management of Hepatocellular Carcinoma

Shi-Ming Lin^{1,2}

*¹Division of Hepatology,
Liver Research Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology,
Chang Gung Memorial Hospital;
²Chang Gung University, College of Medicine, Tao-Yuan, Taiwan*

Recent advances in the diagnosis and treatment have improved the outcome of HCC. The diagnosis of HCC can be made with the typical hypervascular findings of HCC on CT or MRI. If not, it can be further made by contrast-enhanced ultrasonography, particularly the application of Sonazoid with Kupffer-phase hypoechoic finding. Primovist-MRI can further show hypodense imaging on the hepato-biliary phase and thus more useful in the diagnosis of small HCC without hypodense finding on venous or delayed phase on CT or SPIO-MRI. In the treatment of HCC, resection remains the choice for resectable HCC. In case with hepatic decompensation or recurrence of HCC and within the Milan or UCSF criteria, liver transplantation is the option of treatment. For un-resectable small HCC, local ablation is another choice for curative treatment. Among the local ablative modalities, switching RF controller with multiple radiofrequency (RF) electrodes has improved the rate of complete above 90% in medium or large HCC. In case HCC nodules sometimes cannot be shown in the cirrhotic background under ultrasonography, it can be overcome by using combination of CT or MRI navigation and real-time virtual sonography. Conventional TACE remains the standard treatment for intermediate or advanced stage HCC with preserved liver reserve and without vascular invasion. In case with severe adverse effects or poor response after conventional TACE, drug-eluting beads by using DC-bead or Hepa-sphere bead can enhance the anti-tumoral effects and reduce severe adverse effects. Yttrium-90 radioembolization with prolonged internal radiation can effectively ablate the cancers cells. For HCC with major vascular invasion or extra-hepatic spreading, sorafenib can prolong the survival, particularly in the patents with longer administration period once the adverse effects can be early detected, prevented or controlled. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 398-402)