

肝癌的診斷及治療最新發展

劉鐘軒¹ 蔡正中² 陳海雄³

¹健仁醫院 胃腸肝膽科
高雄榮民總醫院 ²一般外科 ³胃腸肝膽科

摘要

根據行政院衛生署的統計資料顯示，肝癌是台灣癌症死亡的第二大原因，每年約有7,000名患者死於肝癌。主要的原因是B型肝炎及C型肝炎的高盛行率，使慢性肝病得以進一步發展成肝硬化及肝癌。早期肝癌且沒有肝硬化的患者手術切除是首選治療，對於有肝硬化的肝癌患者，原位肝臟移植則是治療肝癌的最好方法且腫瘤復發的風險最低。若患者的肝癌不能手術切除或不具移植資格，則需要選擇替代療法：包括局部灼燒術、肝動脈栓塞化療及放射性栓塞、分子標靶治療。治療上面臨各種挑戰，最有效的方法仍為預防。有效的臨床照顧需要在固定的時間內追蹤病人，肝癌治療小組針對病人的個別性擬定完整的治療計劃來早期診斷出肝癌。

關鍵詞：肝炎(Hepatitis)
肝硬化(Liver cirrhosis)
肝癌(Hepatocellular carcinoma)

流行病學

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(約有749,000個新診斷病例)，也是癌症死亡的第三位原因(約692,000病例)，佔所有癌症的7%，肝癌發生的模式有一個明確的地理分佈，在發病率高的國家，如東亞，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)的流行有關，在開發中國家肝癌成爲一個很大的醫療負擔。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。

肝癌的發生率隨著年齡而增加大約在70歲達到一個高峰，男性肝癌發生比率大約是女性的2.4倍。歐洲在1940年至1960年期間和美國在10年內的C型肝炎病毒(HCV)感染的增加導致目前肝癌的發病率增加，過去二十年來，美國的肝癌的發病率增加了兩倍，而5年存活率仍低於12%¹。肝癌是一個重大的全球性健康問題。

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)、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、自體免疫性肝炎、紫質症和威爾森氏症。肝癌患者的危險因素根據地理區域、種族或民族族群有很大差異。在非洲及亞洲有60%是因為B型肝炎感染而導致，在西方國家則B型肝炎只有約20%，他們大部份是由C型肝炎導致²。這些危險因素導致肝硬化的形成，在80到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到30%³。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⁴⁻⁵。

在亞洲和非洲流行地區，HBV感染的傳播主要是經由母親垂直傳染給新生兒，高達90%的感染者會演變成慢性感染，HBV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型肝炎相關的肝癌會經由肝硬化而產生。慢性HBV感染者易產生肝癌的風險包括：男性或年齡超過50歲⁶、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⁷及HBV基因型C(genotype C)等⁸。B型肝炎病毒DNA也可以在B型肝炎表面抗原陰性的人身上測出，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，HBV核心抗原陽性的帶原者經過九年的追蹤後，總體肝癌的發生率有10%⁹。在台灣針對HBV做過大型的研究也指出，相對於HBV表面抗原(HBsAg)及HBV核心抗原(HBeAg)都呈陰性的男性，HBsAg陽性及HBeAg陰性的危險比率為9.6倍，而HBsAg陽性且HBeAg也呈陽性的危險比率更高達60.2倍¹⁰。

受到HCV感染的患者比那些沒有感染者得到肝癌的風險高15至20倍¹¹，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¹²。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：感染時的年齡較大、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¹³⁻¹⁴。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%¹⁵。

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。長期大量的飲酒(定義為每天攝入60克以上酒精)已經是一個確立的肝癌獨立危險因子(上升1.5至2.0倍的風險)¹¹。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¹⁶，肥胖的人得到肝癌是沒有肥胖的1.5至2.0倍。平均而言，第2型糖尿病人得肝癌是沒有糖尿病患者的兩倍¹⁶⁻¹⁷。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，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¹⁸。由於缺乏數據顯示脂肪肝和肝癌之間直接關聯性，現有的風險估計目前還不清楚。然而，由於在美國的代謝症候群的患病率非常高。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¹⁹。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²⁰。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²¹。

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)。全國B型肝炎

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，自西元1984年起政府全面在B型肝炎抗原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。追蹤的結果顯示在西元2009年，台灣30歲以上成人HBV表面抗原(HBsAg)的血清陽性率比較西元1984年有明顯的下降(0.9%比10%)，HBV表面抗體(Anti-HBs)則是由大幅提高(5.9%比24.5%)及HBV核心抗體(Anti-HBc)分別是7.0%比28%。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HBV將指日可待²²。

HBsAg陽性患者接受抗病毒藥物包括干擾素interferon及口服nucleotide/nucleoside analogue (lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine及tenofovir)的治療來控制HBV血中病毒量可以降低但不能完全排除B型肝炎患者罹患肝癌的風險。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個月，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%； $P=0.047$)²³。另一項在台灣的研究也指出，在慢性HCV感染患者給予interferon及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%²⁴。監測(surveillance)肝癌的發生包括血清學檢查和影像學檢查。在高危險罹患肝癌病人進行持續性的監測主要是透過早期診斷來降低因疾病產生的死亡率，在中國近19000位HBV感染患者的一項隨機對照試驗顯示，每6個月監測血清甲胎兒蛋白和超音波檢查，可減少37%的肝癌的死亡率²⁵。在C型肝炎或肝硬化患者則沒有隨機的研究報告。

B或C型肝炎活動性帶原者但沒有肝硬化，年齡超過40歲的亞洲人或者是他們有肝癌家族史，追蹤血清甲胎兒蛋白及肝臟超音波對於肝癌的預後是有幫助的。台大流行病學研究所亦發表了一項重要研究成果，顯示血清的HBV-DNA超過10,000 copies/ml得到肝癌的機會每年增加0.2%²⁶。只要有肝硬化患者則必需每6至12個月追蹤一次血清胎兒甲蛋白及肝臟超音波。

以每毫升20微克做為分界點的血清甲胎兒蛋白檢測肝癌敏感性低(25%至65%)，因此被認為不足以作為唯一的監控肝癌發生的方式。但目前的研究指出，甲胎兒蛋白比起其他生物標誌物，如Des-gamma-carboxyprothrombin或lectin-bound alpha-fetoprotein的檢測，仍然為最敏感指標²⁷。另一項北美的研究中指出，合併甲胎兒蛋白和Des-gamma-carboxyprothrombin，雖然能提升敏感度(61%→91%)，卻降低了特異度(81→74%)，因而未能普遍的應用²⁸。因為肝臟超音波屬非侵入性、無放射性及相對價格便宜所以被廣泛的使用，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，在早期發現肝癌上約有65%的敏感性和超過90%的特異性。電腦斷層掃描(CT)和核磁共振(MRI)在肝癌的篩檢上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，且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²⁹。

診斷

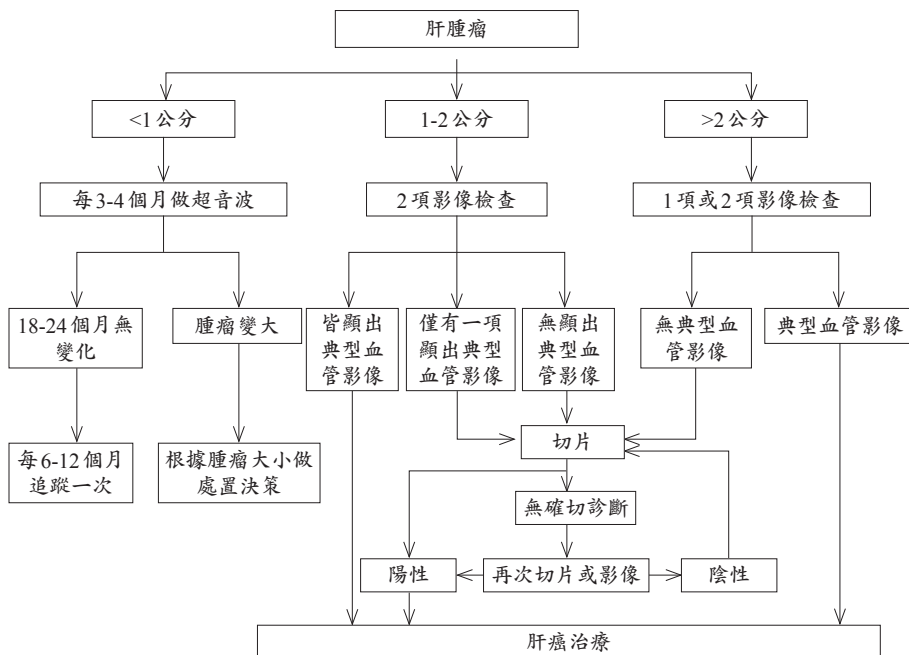
在已開發國家有30%-60%的個案可以診斷出早期肝癌且可以被治癒，適當的判斷出癌前病灶及早期肝癌具重要意義，但小於2公分的腫瘤在放射學及病理學的檢查仍然是診斷上的一大挑戰。對於一些不典型增生病變應該定期追蹤影像，因為約有1/3的案例會發展成肝癌³⁰⁻³¹。在西元2000年前主要以切片做為診斷的依據，但由於部份腫瘤的位置不易切片或經切片所產生的併發症如出血及癌細胞可能會沿著切片的探針將癌細胞傳播到其他肝臟部位。此外，即便是有經驗的病理學專家，有時也很難分辨出不典型增生病變或早期癌細胞。因此在2001年在巴塞隆納會議專家學者針對非侵入性的檢查及合併實驗室的數據來做為肝癌的診

斷標準³²。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或動態對比核磁共振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³³，在這些患者中，大於每毫升400微克的甲胎兒蛋白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³⁴。經穿刺切片檢查而沿著穿刺針播種腫瘤細胞的風險低(2.7%)³⁵。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(圖一)。

分期及治療

目前肝癌在各大醫院都成立了治療團隊，成員包括了肝膽內科、肝膽外科、腫瘤科、放射科、介入性放射科醫師及病理學家。治療方案的選擇取決於癌症的分期、可利用的設備資源和醫生的專業知識。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) (圖二)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³⁶。此肝癌分類系統在臨床上已被證實為相當有效之分類法³⁷⁻³⁸。Child-Pugh分級計分制(圖三)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



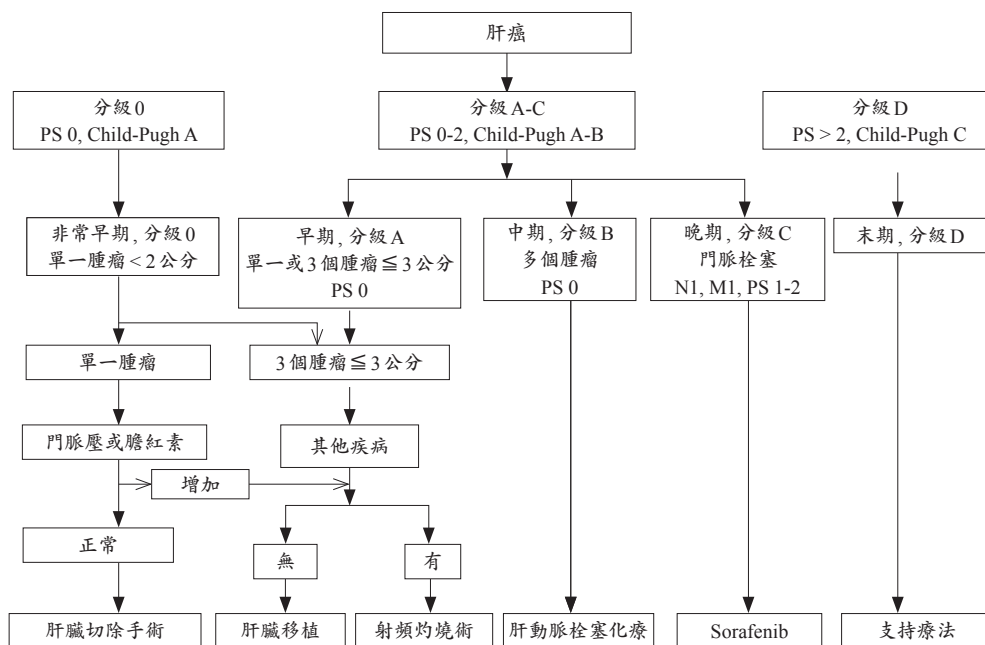
圖一：肝硬化病人有肝腫瘤的診斷流程。

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。

雖然基因分析已被用來確定可能預後的生物標記，有研究亦證實高濃度血清和組織的

血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor)與不良的預後有顯著的相關³⁹，但其結果仍需要驗證。所以，目前還不清楚如何有效性實用這些生物標記在臨床分期和預後評估。

非常早期肝癌為單發性、無症狀、直徑小



圖二：巴塞隆那臨床肝癌分類(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。

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)

圖三：Child-Pugh 分級計分制。

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。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%。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⁴⁰。

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(每公升<1毫克)手術切除也是最好的選擇⁴¹。肝癌切除手術的5年存活率有60%，手術中死亡率約2-3%，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，在亞洲國家則比較常見，因為在亞洲有較多年輕人與HBV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⁴²。

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%，一年的死亡率小於10%，五年的死亡率小於30%。4年的預期整體存活率高達85%和無復發率有92%⁴³。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，肌酐酸，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，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⁴⁴。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⁴⁵。

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。5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%⁴⁶⁻⁵⁰。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%。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⁵¹⁻⁵²。

四、肝動脈栓塞化療及放射性栓塞

肝動脈栓塞化療被廣泛的用在肝癌無法行切除手術的第一線治療，肝動脈栓塞化療利用化學藥物將供給腫瘤的肝動脈血管栓塞來達到肝細胞毒性及肝細胞缺血狀態。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⁵³。肝動脈栓塞化療也被用來作為新輔助治療，做為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。肝動脈栓塞後引起的肝缺血造成發燒和腹痛的患者高達50%。在最近的一項隨機對照試驗⁵⁴⁻⁵⁵，使用塗藥物珠(drug-eluting bead)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。

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⁵⁶。但還沒有出現過比較釷90放射性栓塞和肝動脈栓塞或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)是一種口服小分子激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors)，具有抗細胞增殖和抗血管新生的屬性。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⁵⁷。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，包掛其他激酶抑制劑如brivanib和erlotinib，和單株抗體(monoclonal antibodies)如bevacizumab和cetuximab。

結語

肝癌可說是台灣的國民病，由於B肝及C肝的患者眾多，讓肝癌每年都在癌症排行榜上位居前一、二名，治療上面臨各種挑戰，最有效的方法仍為預防。有效的臨床照顧需要在固定的時間內追蹤病人，肝癌治療小組針對病人的個別性擬定完整的治療計劃來早期診斷出肝癌。

參考文獻

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35.
4. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954-61.
5. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011; 53: 885-94.
6. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1159-64.
7. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S72-84.
8. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134-43.
9. Chen DS. Hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology Research* 2007; 37: S101-S5.
10. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.
11. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-31.

12. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006; 130: 703-14.
13. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010; 138: 513-21.
14. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
15. Mei-Hsuan L, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4587-93.
16. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-80.
17. El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-8.
18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
19. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1740.
20. Huxley R, Lee CMY, Barzi F, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2053.
21. Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008; 299: 53-60.
22. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012; 57: 730-5.
23. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
24. Yu M, Lin SM, Chuang WL, et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antiviral therapy* 2006; 11: 985.
25. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
26. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
27. Marrero JA, Feng Z. Alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 400-1.
28. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502.
29. 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.
30. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1216-22.
31. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003; 39: 208-14.
32. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
33. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200: 79-84.
34. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
35. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1592-6.
36. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 1: 61-74.
37. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-15.
38. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723-31.
39. Schoenleber S, Kurtz D, Talwalkar J, Roberts L, Gores G. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 1385-92.
40. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752-63.
41. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
42. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 38-46.
43. 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: 693-700.
44. 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: 1394-403.

45. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-27.
46. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-6.
47. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122.
48. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma \leq 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714.
49. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection I. *Radiology* 2003; 228: 235-40.
50. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727-35.
51. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2007; 47: 82-9.
52. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321.
53. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S88.
54. 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. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52.
55. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762-73.
56. 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.
57. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.

The Diagnosis and Treatment Strategy of Hepatocellular Carcinoma

Chung-Hsien Liu¹, Cheng-Chung Tsai², and Hai-Hsiung Chen³

¹Division of Gastroenterology, Jiannren Hospital, Kaohsiung, Taiwan;

*²Division of General Surgery, ³Division of Gastroenterology,
Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan*

The incidence of hepatocellular carcinoma is highest in Asia and Africa, where the endemic high prevalence of hepatitis B and hepatitis C strongly predisposes to the development of chronic liver disease and subsequent development of hepatocellular carcinoma. Hepatocellular carcinoma is the second leading cause of cancer deaths in Taiwan, with over 7,000 people affected. Hepatocellular carcinoma is now increasingly recognized at a much earlier stage as a consequence of the routine screening of patients with known cirrhosis, using cross-sectional imaging studies and serum alpha-fetoprotein measurements. Resection may benefit certain patients, albeit mostly transiently. Many patients are not candidates given the advanced stage of their cancer at diagnosis or their degree of liver disease could be cured by liver transplantation. Only a fraction of all patients undergo surgical intervention or have access to transplantation. In these patients, local ablative therapies, including radiofrequency ablation, chemoembolization, radioembolization and potentially novel chemotherapeutic agents, may extend life and provide palliation. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 85-94)