

# 選擇性體內放射療法用於肝癌台灣治療指引

何明志<sup>1</sup>、林錫銘<sup>2</sup>、台灣肝癌醫學會工作小組\*

<sup>1</sup>台大醫院外科,台北,台灣

<sup>2</sup>台灣肝癌醫學會,桃園,台灣

肝癌 (Hepatocellular carcinoma; HCC) 是全球重要的健康議題,且根據台灣衛生署民國 106 年統計顯示,肝癌為癌症死因中的第二名,完整的手術切除,是根治肝癌的最佳治療方法,但初次診斷的肝癌,僅有三成以下的病人適合進行手術,大多數的病人因為慢性肝臟疾病造成的肝硬化或延遲診斷而無法手術。因此,局部治療是重要的治療選項之一,目前常用之經動脈化學藥物栓塞治療 (Transarterial Chemoembolization, 以下簡稱 TACE) 和選擇性體內放射治療 (selective internal radiation therapy, 以下簡稱 SIRT),有機會將腫瘤縮小,延緩疾病惡化,甚至可以在腫瘤體積縮小或數量減少後,重新考慮以手術或肝臟移植完整切除腫瘤,以達到更好的治療效果。

TACE 和 SIRT 都是經過肝動脈將治療肝癌的藥劑,注射到腫瘤所在的組織,對肝癌進行的治療,但其機轉有很大的差異。TACE 主要是利用栓塞物質及化學治療藥劑使動脈阻塞,導致血液供應不足,使癌細胞死亡。而釷 90 微球體 (以下簡稱釷 90) SIRT 則是經動脈進行近距離的放射治療,所注入肝癌的釷 90 微球體會放出  $\beta$  射線,

為近接放射性療法 (brachytherapy),六個月內都可能持續有治療效果。相較於 TACE,減少了治療次數,以及栓塞後的副作用,也可以選擇性地進行不同肝段、肝葉或全肝治療。

目前,以釷 90 動脈栓塞治療肝癌的角色仍未確立,國際上的肝癌治療指引,也大多未明確說明,在何種情況下,適合採用此一治療。近年來,逐漸有一些前瞻性隨機分組臨床試驗的結果發表,為釷 90 的治療提供高等級的證據,也使得釷 90 在肝癌治療中的角色更加清楚。於 2018 年出刊的 ESMO 肝癌治療指引中,釷 90 肝動脈栓塞與傳統的 TACE 相比,SIRT 能延緩疾病進展的時間 (Time to Progression, TTP),控制腫瘤的效果較為明顯,副作用較少,也可適用於發生門靜脈血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 的肝癌病人,只是在整體的存活率上,並沒有顯著差異。若和目前全身性標靶藥物 Sorafenib 相比,SIRT 有更好的腫瘤控制效果,副作用較少,病人耐受度較佳,整體而言,有更好的生活品質。此外,相較於 Sorafenib 需要持續使用,SIRT 僅需要單次的治療,長期的花費可能較低。因此,透過肝癌醫學會集合國內治療肝癌的專家,彙整以下

通訊作者:林錫銘 理事長  
電話:0979-459-248  
地址:333 桃園市龜山區復興街 5 號

\*台灣肝癌醫學會工作小組  
召集人:林錫銘 理事長  
成員:何明志、陳健弘、許駿、黃怡翔、賴學洲、廖思涵、余憲忠、王植熙、李潤川、夏振源、梁博欽

文獻及臨床經驗，提出在肝癌治療中，適合接受 SIRT 的患者族群與建議的治療時機。

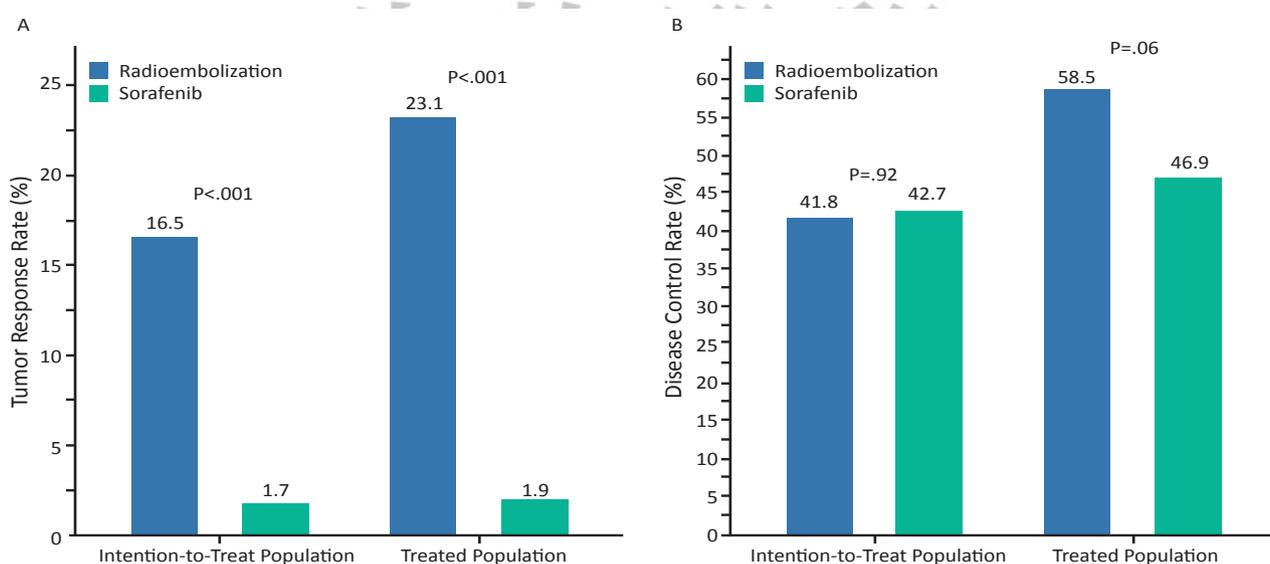
## 壹、國際間肝癌治療指引對於選擇性體內放射療法的定位

2017 年亞太肝臟醫學會 (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) 的肝癌治療指引<sup>1</sup>中，並未將 SIRT 放在治療建議之中，僅在 TACE 的敘述中提及，釷 90-SIRT 可作為替代的治療選擇之一。而在 2018 年歐洲肝臟醫學會 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 發佈的治療指引<sup>2</sup>中，強調以證據等級為編寫依據，除了修訂了巴塞隆納肝癌分期系統 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 外，也針對肝癌治療策略進行修正。SIRT 因良好的安全性，以及對於局部腫瘤的控制效果，SIRT 被列為可替代 TACE 或 sorafenib 治療的選擇之一。根據 SIRveNIB 研究<sup>3</sup>，和 sorafenib 相比，釷 90-SIRT 對於腫瘤的

控制效果較佳 (圖一)，存活率相似，能夠從 SIRT 中獲益的病人族群則需要更多研究去釐清。

2018 年美國肝臟醫學會 (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) 所發佈的治療指引 (guideline)<sup>4</sup>中，建議在需要進行肝臟移植時，可以使用一些過渡性的治療 (bridging therapy)，例如 TACE (TACE)、釷 90 或是腫瘤消融，以減慢疾病的進程或縮小腫瘤，以爭取更長的時間，可以等候適合的肝臟捐贈。在稍後發佈的治療準則 (guidance)<sup>5</sup>中，則提及局部的治療可以用於無法接受手術的病人，但 TACE 和 SIRT 的臨床效益比較，仍然需要更多研究驗證；若病人不符合局部治療的使用條件，或是在接受 TACE、SIRT 後疾病仍然惡化，則需要考慮全身性的治療。

2018 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 發布之肝癌治療指引中<sup>6</sup>，無法切除或



圖一. 釷 90-SIRT 與 sorfenib 之腫瘤控制效果比較

無法移植的肝癌，釷 90-SIRT 被列於經動脈治療的選擇之一。而在 2014 年日本肝臟醫學會 (Japan Society of Hepatology, JSH) 所發佈的肝癌治療準則<sup>7</sup>中，SIRT 並未被列在治療選擇之中。而在台灣肝癌醫學會 (Taiwan Liver Cancer Association, TLCA) 於 2017 年發布之肝癌治療指引<sup>8</sup>中，釷 90-SIRT 被列於肝癌的二線治療選擇之中，無論腫瘤顆數多寡、是否合併門靜脈栓塞 (PVT)，只要肝功能佳 Child-Pugh 分級 A/B，SIRT 皆可作為 TACE 的替代療法，若腫瘤已擴散至肝外，亦可以合併 SIRT 與 Sorafenib 一起治療。

2018 年香港發佈的肝癌治療指引<sup>9</sup>中，提及 SIRT 對於適合的病人而言，是一個在肝臟移植前有效的過渡性治療，特別是針對 Child-Pugh 分級 A 且多病灶或大腫瘤的病人。若病人之腫瘤大於 5 公分，且無法切除或進行消融，可以考慮以 SIRT 進行治療。若病人為 Child-Pugh 分級 A 或 B 且腫瘤較小，經 TACE 治療失敗的話，SIRT 可能是一個有效的選擇。對於已有侵犯到血管的肝癌，若病人的膽紅素小於 2 毫克 / 分公升 (mg/dL) 且 Child-Pugh 分數小於 7 分，SIRT 也是可以考慮的選擇。此治療指引中也建議，經過單一病灶 SIRT 治療的病人，由於其效果須等三至六個月才完全反應，需要進行至少六個月的後續追蹤，確認有無疾病好轉，或是其他治癒性治療的可能性。

2014 年韓國肝癌研究小組 (Korean Liver Cancer Study Group, KLCSG) 針對肝癌所發佈的治療指引<sup>10</sup>中，並未將釷 90 列為治療建議之一，但內文有提及，SIRT 與 TACE 有相似的腫瘤控制效果，且相較於 TACE，有較低的治

療後副作用。在 2014 年亞太地區肝癌專家 (The Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert association, APPLC) 共識中<sup>12</sup>，SIRT 被列為一線治療失敗後的選擇之一。而 2018 年於首爾舉行之 APPLC 會議中，提及釷 90-SIRT 可作為 TACE 的替代選擇之一，尤其是對於肝臟功能仍維持在 Child-Pugh A 等級的病人，相較於 2014 年的治療指引，釷 90 的治療地位有略微提升。另外，在美國德州的 MD 安德森癌症中心針對肝癌的治療指引<sup>11</sup>中，放射性栓塞治療在不同疾病階段的病人中，皆為治療的選擇之一。總結以上不同國家或組織的肝癌治療指引，目前對於釷 90-SIRT 的治療地位，以及相關的治療建議，並未有一致的共識及說法。

## 貳、文獻中建議選擇性體內放射療法適用的患者族群

目前釷 90 現有的研究文獻中，SORAMIC 研究<sup>12</sup>收錄無法切除、BCLC 分級 A/B/C 且不可治癒的病人，將其隨機分配至兩組，一組僅使用 Sorafenib，另一組則先接受釷 90-SIRT，再使用 Sorafenib。在此研究中並未發現額外使用釷 90-SIRT 對於整體存活率的好處，兩組治療選擇的安全性也相似，僅在次族群分析中發現，沒有肝硬化、較年輕且沒有喝酒的病人，額外接受釷 90-SIRT 有臨床上的好處。

綜觀病人選擇，接受 SIRT 的病人當中，腫瘤數目小於 5、ECOG 分數較低、沒有其他肝臟疾病、凝血功能以國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 表示小於 1.2、治療前血小板與淋巴細胞之比例 (platelet-to-lympho-

cyte ratios, PLR) 小於 78、嗜中性球與淋巴細胞之比例 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 小於 5 的病人會有比較好的治療結果<sup>13</sup>。其他可能從 SIRT 中有治療效益的病人，包含本身無法進行 TACE、腫瘤射頻消融術 (Radiofrequency ablation, RFA) 及腫瘤微波消融術 (Microwave ablation, MWA) 或 Sorafenib，或是接受前述治療失敗之病人。

## 參、從國內臨床經驗建議選擇性體內放射療法適用的患者族群

在 2017 年台北榮民總醫院所使用的肝癌治療指引中，鉕 90 治療主要使用於肝癌中期或晚期的病人，經 TACE 兩次以上治療失敗，或是腫瘤已侵犯到門靜脈，但尚未轉移至其他器官時，SIRT 是可以考慮的治療選擇之一。除此之外，對於不適合手術或腫瘤消融的大腫瘤或多發性腫瘤，除了栓塞治療之外，也可以考慮使用鉕 90 治療。2016 年亞太地區肝臟醫學會的專家共識中<sup>1</sup>，也和台北榮民總醫院使用的準則相似。

台灣肝癌醫學會 (Taiwan Liver Cancer Association, TLCA) 所發佈的肝癌治療指引中<sup>8</sup>，SIRT 可用於兩次以上 TACE 治療失敗的病人。對於 TACE 治療失敗的病人，使用鉕 90 的研究僅有單一組別的研究，使用鉕 90-SIRT 的病人，達到完全反應的病人有 41% (共 11 人)，達部分反應的病人有 19% (共 5 人)，疾病進展的時間約為 90 天，存活時間的中位數約為 257 天，期間並沒有發現特別嚴重的不良事件，對於使用傳統 TACE 治療效果不彰的病

人，鉕 90-SIRT 為不錯的治療選擇。另一個針對有接受或沒接受過 TACE 或手術治療的肝癌病人所進行的研究<sup>14</sup>，發現無論先前有無接受過治療，後續使用鉕 90 治療的病人，存活率未達統計上的顯著差異，此意味著先前的手術或栓塞治療並不會干擾 SIRT 的治療成效。

此外，SARAH 和 SIRveNIB 研究皆針對 SIRT 和 sorafenib 的治療效果進行比較<sup>3,15</sup>。雖然在整體存活率上未看到 SIRT 的優勢，但 SIRT 有更好的腫瘤控制反應，且通常只需治療一次。健保對於肝癌治療的給付規定中，需六個月內接受過三次局部治療失敗，才能申請 sorafenib 的給付。臨床上若是兩次 TACE 失敗後，通常會再用一次 TACE 來使其符合健保給付規定。但是，如果若患者無法在六個月內完成三次 TACE，可以考慮，在兩次 TACE 的治療失敗後，若病灶集中在肝部，可改用鉕 90 治療，若疾病擴散至靜脈血管或肝外組織器官，再使用 sorafenib，期許透過不同的療法有效延長病人整體存活率。

前面曾經提到，在 SIRveNIB 研究<sup>3</sup>中並未看見 SIRT 在整體存活率的優勢，但若看六個月的存活率，鉕 90 組約為八成，相較於 Sorafenib 的六成，短期內的存活率確實具有優勢。

TACE 治療失敗的中、晚期病人，鉕 90-SIRT 是一個可以考慮的治療選擇，但在各國治療指引中，其選擇順序仍在二線之後。目前的文獻已證實，鉕 90-SIRT 可以延緩疾病進展的速度和時間，且有較好的生活品質及較少的不良事件，且可用於發生門靜脈栓塞的病人。

但目前台灣的健保尚未針對 SIRT 進行給付，因此經濟層面仍是臨床使用上的考量。

## 肆、SIRT 與 TACE 用於肝癌效果比較之系統性文獻回顧與綜合分析

本次亦進行了系統性文獻回顧與整合分析，主要利用 PubMed 及 Embase 進行文獻回顧，以關鍵字 TACE、SIRT 及肝癌進行搜索。由於 SIRT 在 2006 年後才有較多研究提及，因此收錄自 2006 年 1 月 1 日至 2018 年 2 月 28 日之文獻，共有 11 篇文章符合條件，其中包含

9 篇回溯性研究及 2 篇隨機分配試驗 (表一)，大部分為美國、德國的研究，從收錄條件可知每一篇收錄的條件有一些不同之處。

在文獻的評估工具上，針對隨機分配試驗，是使用考科藍 (cochrane) 隨機分配試驗品質評估工具進行評估，大部分皆為綠色等級，表示研究品質佳。而針對回溯性研究，則是使用紐卡索渥太華品質評估量表 (Newcastle Ottawa scale)，其中有九個評估問題，若累積分數大於六分，表示此研究的品質佳。此次的研究所使用的文獻中，最低為七分，其餘多為八到九分，表示此次的回溯性研究之文獻品質皆在一定水準之上。

研究作者 (年份)	國家	研究設計	研究期間	收錄條件
Salem et al. (2016)	美國	隨機分配試驗	2009/10-2015/10	無法電燒或切除、無血管侵犯、無肝外轉移、Child-Pugh 分期 A/B、排除浸潤疾病
Kolligs et al.(2014)	德國	隨機分配試驗	2007/07-2011/06	無法切除、無血管侵犯、無肝外轉移
Fouly et al.(2014)	德國	病例對照研究	2009/11-2011/10	無法切除之中期病人 (BCLC-B)
Salem et al.(2010)	美國	病例對照研究	1999-2008/12/31	無法切除、無血管侵犯、無肝外轉移
Siddharth et al. (2016)	美國	病例對照研究	2010-2015	無法治癒、有血管侵犯、無肝外轉移、Child-Pugh 分期 A/B/C( 名列移植清單)
She et al.(2014)	中國	病例對照研究	2009/08-2013/04	無法切除、有 / 無血管侵犯、無肝外轉移
Kooby et al.(2010)	美國	病例對照研究	1996-2006	無法治癒、有 / 無血管侵犯、無肝外轉移
Carr et al.(2010)	美國	回顧性 隊列研究	SIRT: 2000-2005 TACE: 1992-2000	無法治癒、有 / 無血管侵犯、無肝外轉移
Soydal et al.(2016)	土耳其	病例對照研究	2008/06-2014/11	BCLC 分期 B/C、有肝外轉移
Moreno-Luna et al.(2012)	美國	病例對照研究	SIRT: 2005/04-2008/02 TACE: 1998/04-2007/08	無法切除、無血管侵犯、有肝外轉移
Lance et al.(2011)	美國	病例對照研究	2007/08-2010/04	無法切除、有 / 無血管侵犯、有肝外轉移

表一．系統性文獻回顧與整合分析

此研究使用 mRECIST 作為評估腫瘤對治療反應的標準。其中完全反應係指治療後腫瘤完全消失，部分反應則是指治療後，仍然存活的腫瘤直徑比起原來腫瘤的大小縮小至少三成。在存活率的評估上，主要看整體存活率及疾病惡化所需的時間，除此之外，更希望藉由次族群分析，找到治療選擇的相關因子，以界定哪個病人族群更適合使用 TACE 或是 SIRT 的治療，此次分析的變項包含巴塞隆納肝癌分期系統 (Barcelona Clinic Liver Cancer，以下簡稱 BCLC)、是否有侵犯到血管、是否有肝外轉移、腫瘤大小以及肝臟功能 (總膽紅素、白蛋白等)。

主要分析結果為所有病人和次族群的整體存活率 (overall survival, OS) 比較：

1. 所有收錄病人之整體存活率：  
SIRT 較佳 (HR=0.82 [0.73-0.91])
2. 次族群分析—依據 BCLC 分期：  
兩組間沒有差異，BCLC 分期無法預測兩種治療方式的效果差異。
3. 次族群分析—依據是否有血管侵犯或肝外轉移：
  - 若沒有血管侵犯和肝外轉移，則兩組之間沒有差異。
  - 若有血管侵犯而沒有肝外轉移，則 SIRT 在 OS 上較佳 (HR=0.66 [0.50-0.87])，和過去在臨床試驗上的結果一致。
4. 次族群分析—依據血清中白蛋白濃度：  
無論白蛋白濃度是高於、低於 3.5 克 / 分公升，兩組之間的整體存活率沒有差異。
5. 次族群分析—依據總膽紅素數值：
  - 大於等於 1.5 毫克 / 分公升：臨床上遇到在這樣的狀況，不會進行治療，因此僅有一篇文獻有此病人族群，不具有分析意義。

- 小於 1.5 毫克 / 分公升：兩組之間沒有差異
6. 次族群分析—依據腫瘤反應：SIRT 較佳 (HR=3.13 [2.83-3.46])

此外，針對所有病人分析疾病惡化所需時間 (Time to progression, TTP)，發現 SIRT 與 TACE 相比較佳 (HR=0.33 [0.28-0.39])。因此，在無法進行手術切除且沒有治療方法的肝癌病人族群中，無論其有、無血管侵犯或肝外轉移，相較於傳統 TACE，SIRT 在整體存活率上有更好的治療效益。若病人有血管侵犯而沒有肝外轉移、腫瘤小於 5 公分，則 SIRT 的整體存活率比 TACE 更好。此外，SIRT 比 TACE 有更高的腫瘤反應率及疾病惡化時間延長更多。

## 伍、選擇性體內放射療法與手術

從外科醫師角度來看，SIRT 的另一個治療目的是使病人的腫瘤從不可切除 (Unresectable) 變成可切除 (Resectable)，進而增加手術安全性及降低復發率 (Recurrence)。

在歐美的治療指引中手術被限制用於特定族群：ECOG 0，未轉移腫瘤，無門脈高壓 (portal pressure) 和膽紅素 (Bilirubin) 為正常的病人，但外科希望能夠幫助更多的病人，因此國內外許多醫學中心都放寬了腫瘤大小和腫瘤數目的限制，並且以肝癌的生物標記 (Biomarker) 篩選適合手術的病人，雖然增加了可以接受手術的族群，但也承擔了手術併發症和高復發風險，透過輔助性化療 (Neoadjuvant chemotherapy) 或使腫瘤期別下降的治療 (down-staging treatment) 如 TACE、

SIRT、射頻腫瘤燒灼 (Radiofrequency Tumor Ablation, 以下簡稱 RFA 等), 有機會使腫瘤的範圍減少, 因此手術時有更高的機會清除腫瘤, 並且因為手術範圍減小, 可以降低手術的風險, 讓病人有更好的預後。過去研究顯示成功接受 down-staging treatment 後進行手術的病人五年存活率 (5-year survival) 可以高達 57%<sup>16</sup>, TACE、SIRT 後銜接肝臟移植的病人則有 55-94% 的五年存活率<sup>17-19</sup>, 如 AASLD guideline<sup>20</sup> 所言, 一開始不符合 Milan criteria<sup>21</sup> 者只要在肝移植手術前 downstage 到符合 Milan criteria 即可進行肝臟移植, 此外, 台大醫院的研究也顯示, 即便一開始病人不符合 UCSF criteria<sup>22</sup>, 手術前先接受 down-staging 治療使他們回到符合 UCSF criteria 後的移植總存活率 (overall survival), 和原先就符合 UCSF criteria 的移植病人沒有顯著差異。

Down-staging treatment 可以使許多原本無法接受手術或肝臟移植的肝癌的病人, 有機會接受這兩項根除性治療。欲切除部分肝臟的病人可以有機會保留更多肝臟功能 (functional liver reserve, FLR), 腫瘤數量的減少或縮小, 可以使病人符合肝臟的移植的 criteria, 但如何選擇以及選擇哪種治療是現今需要討論的議題。除了病人存活時間, 外科醫師更重視局部治療的腫瘤反應率 (response rate), 以一篇統合分析<sup>23</sup> 為例, 比較 TACE+RFA 和 TACE alone 在中期肝癌病人身上, 併用 TACE+RFA 效果較佳, 至於 down-staging 的成功機率可以從總腫瘤體積 (Total tumor volume) 來推測, TACE 和 RFA 的限制就是只對於小顆腫瘤效果較佳, 體積大的腫瘤應該要用什麼樣的治療比較有效呢?

針對大體積腫瘤 (大於 5 公分腫瘤) 研究顯示 TACE 和載藥微球栓塞 (Drug eluting beads, DEB) 的治療效果沒有顯著差異<sup>24</sup>, 比較 TACE 與 SIRT 對於 >5cm 的大體積腫瘤治療, SIRT 約有 33% 可能達到 complete necrosis<sup>25</sup>, 反觀 TACE, complete necrosis 比例為幾近於 0%<sup>26</sup>, 因此大體積腫瘤使用 SIRT 治療的腫瘤反應率比較高。小體積腫瘤使用 TACE 或 SIRT 治療的 overall survival 都沒有差異, 而 disease control rate 方面 SIRT 有較好的反應<sup>27</sup>。

#### ► 案例一 (大型肝癌的釷 90 治療):

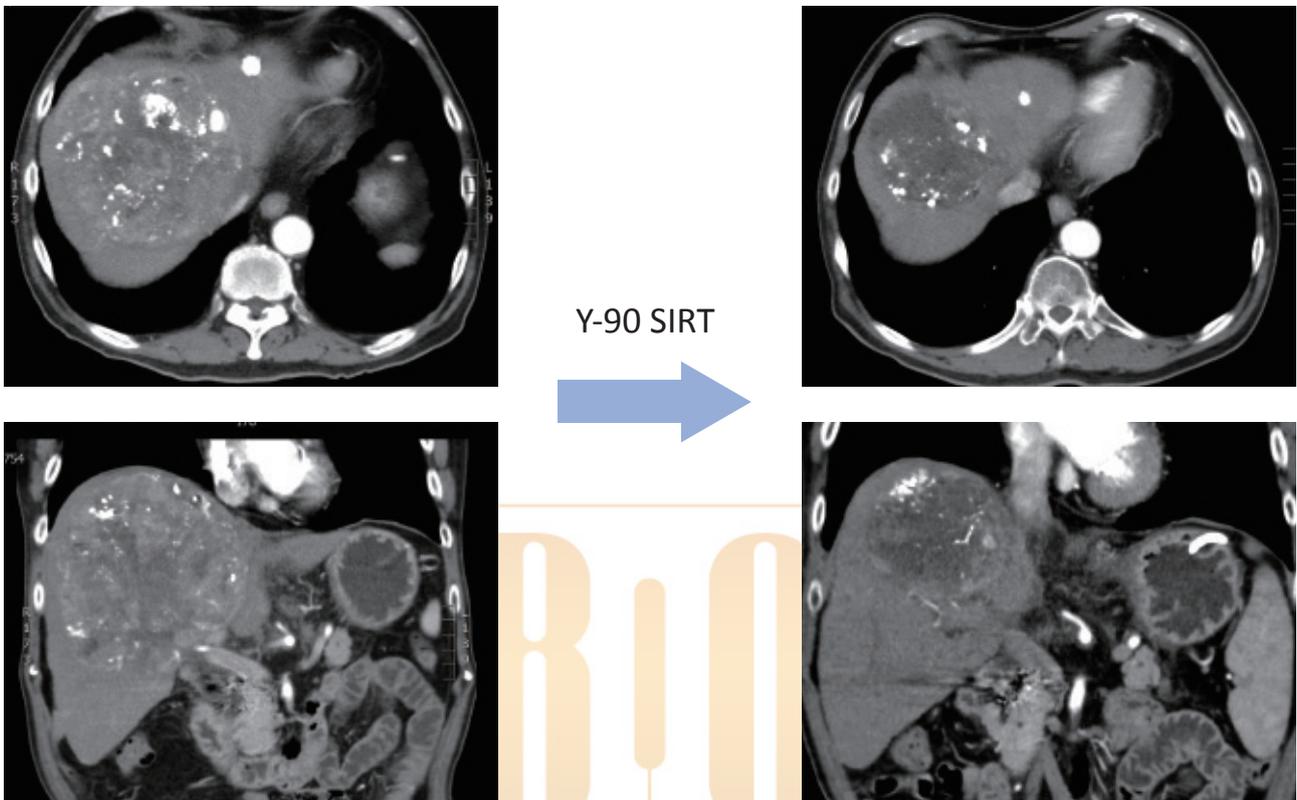
慢性 C 肝帶原 74 歲男性, 在肝臟中央有一顆大體積腫瘤 (Centrally located) 及多顆小腫瘤無法切除, 先前做過 TACE 但只消除了小顆腫瘤, 後來癌症惡化 (Progression)(表二)。

使用釷 90 SIRT, 治療一年後效果很好, 影像檢查顯示, 幾乎達到 complete response, 變成可能可切除的腫瘤 (Potential resectable 肝癌), 只是病人拒絕接受手術, 後來雖有三年的 disease free, 仍死於肝衰竭 (圖二)。

以往只要肝癌侵犯到主要的門靜脈, 都被

AFP	2.43 ng/L
PLT	161 K/ $\mu$ L
Bil(t)	0.92 mg/dL
Albumin	3.7 g/dL
ALT	11 U/L
INR	1.01

表二. 慢性 C 肝帶原者接受 SIRT 前之數據



圖二 . 案例一：慢性 C 肝帶原者使用鈷 90 SIRT 後之腫瘤分佈

認為不適合接受肝臟移植，屬於肝臟移植的禁忌症 (contraindication)，但越來越多研究認為，無論先前有沒有肝門脈腫瘤栓塞 (portal vein tumor thrombosis) 只要經過治療成功解決肝癌門脈栓塞的問題，病人是可以接受移植的。TACE 在腫瘤門靜脈栓塞的肝癌病人 RECIST criteria 腫瘤反應率約 20-39%，SIRT 在腫瘤門靜脈栓塞的肝癌病人 WHO criteria 腫瘤反應率約 38%，若是比較 SIRT 和 Sorafenib 兩者效果，可發現在分支門靜脈腫瘤栓塞 (branch portal vein thrombosis) 的病人使用 SIRT overall survival 顯著好處優於 Sorafenib<sup>28</sup>。

► 案例二 (有門靜脈腫瘤栓塞的鈷 90 治療)：

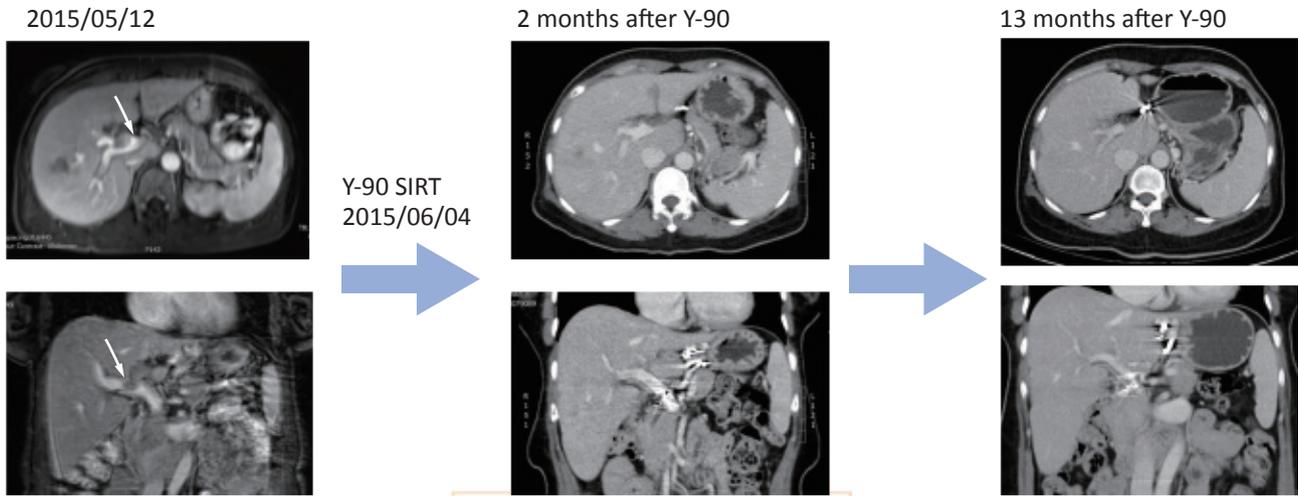
一名 57 歲 C 肝帶原的肝癌女性，原先腫瘤侵犯到肝門脈 (表三、圖三)。

有肝門脈腫瘤栓塞 (PVT) 但接受 SIRT 之後栓塞就消失了，病人沒有手術而是選擇持續自費服用 sorafenib，追蹤至今 2018 年仍是 disease free。顯示 SIRT 不僅在 Large tumor 有效，對於 PVT 的病人也有治療好處的。

在傳統肝動脈栓塞失敗以後，可以選擇 Y90 做為後續的治療，鈷 90 SIRT 作為 TACE 的之後第二線治療，其的 overall response 約

AFP	1388 ng/L
PLT	102 K/ $\mu$ L
Bil(t)	1.02 mg/dL
Albumin	4.4 g/dL
ALT	206 U/L
INR	1.1

表三 . 案例二尚未接受 SIRT 前之數據



圖三 . 案例二 : 使用鈷 90 SIRT 後之腫瘤分佈 Y90 SIRT 前的門脈栓塞 ( 箭頭 ) , 在治療後明顯縮小。

60% (Complete response, CR:41%+Partial response, PR:19%)<sup>29</sup>, 且 SIRT 的治療效果不受先前曾經接受過的治療所影響<sup>14</sup>。

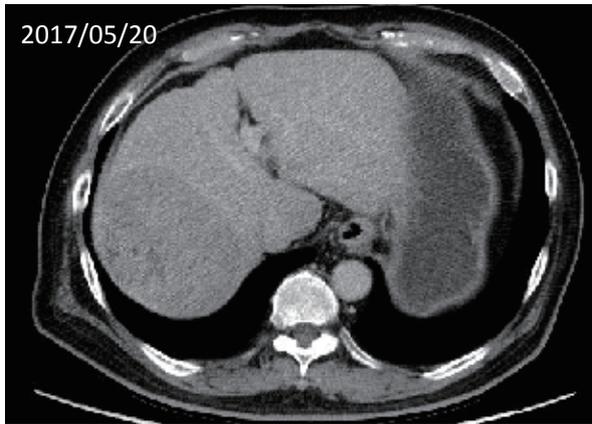
一直以來外科醫師對於大體積腫瘤手術卻步的原因, 就是肝臟切除範圍過大容易導致病人術後肝衰竭而死亡。以往有許多方法被提出, 試圖增加肝臟容積, 例如肝門靜脈栓塞術 (Portal vein embolization, PVE), 合併 TACE+PVE, 階段性肝臟切除 (Staged hepatectomy), 聯合肝臟分割和門靜脈結紮的分階段肝切除術 (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy, 以下簡稱 ALPPS), 但這些術式有許多不同程度的併發症如出血、缺血性損傷, 甚至可能導致死亡, 因此這些方法並未被所有外科醫師廣泛使用, 近年來, 在手術前利用 SIRT 一方面控制腫瘤, 一方面增加腫瘤切除後的剩餘肝臟體積, 減少肝癌切除後的肝衰竭, 也累積了許多成功的經驗。有研究顯示, 利用 SIRT 對左葉肝臟或右葉肝臟進行單側的放射栓塞, 6-9 個月後, 對側肝臟

的體積, 可以增大約 40-50%, 如此, 可以讓肝臟切除後的剩餘體積增加, 減少手術後肝衰竭的機會。放射栓塞所引發的對側肝臟增生 (SIRT-induced hypertrophy) 效果好壞取決於肝硬化程度 (Cirrhosis) 和術前膽紅素 (Bilirubin) 濃度的高低。

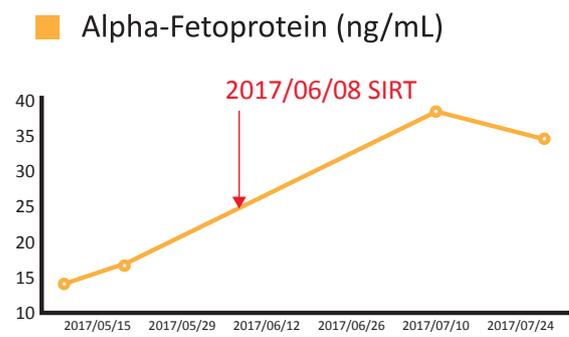
#### ▶ 案例三 :

一名 66 歲男性, B 肝帶原的肝癌患者, 當初沒有開刀是因為 ICG(15):34.6%, 雖然從影像上 (圖四) 看肝硬化 (cirrhosis) 不嚴重, 血小板數量正常, 但外科醫師擔憂 ICG 數值, 因此先讓病人進行 SIRT, AFP(Alpha-fetoprotein) 在 SIRT 之後有短暫上升但後來下降, 追蹤至 2018/8 AFP 是 14.24ng/mL, ICG(15):23.1%, 進行 SIRT 這側的肝葉變小之外, 影像中的信號強度 (signal intensity) 與沒有接受 SIRT 的肝葉不一樣, 顯示進行 SIRT 之後的肝葉特性已與原先不同, 外科醫師決定開刀切除, 開刀取出主腫瘤內部都已壞死, 腫瘤附近的肝臟組織也嚴重纖維化 (fibrotic)。

A



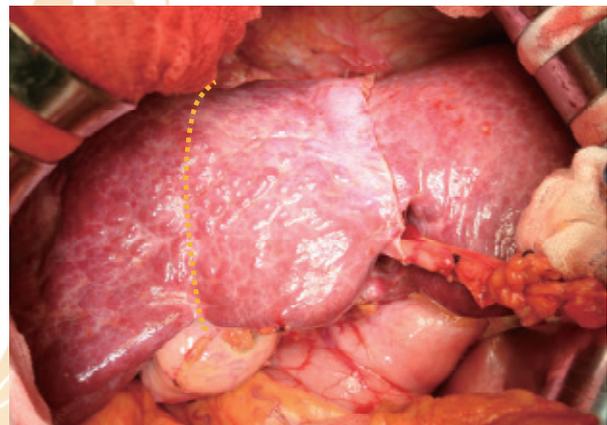
B



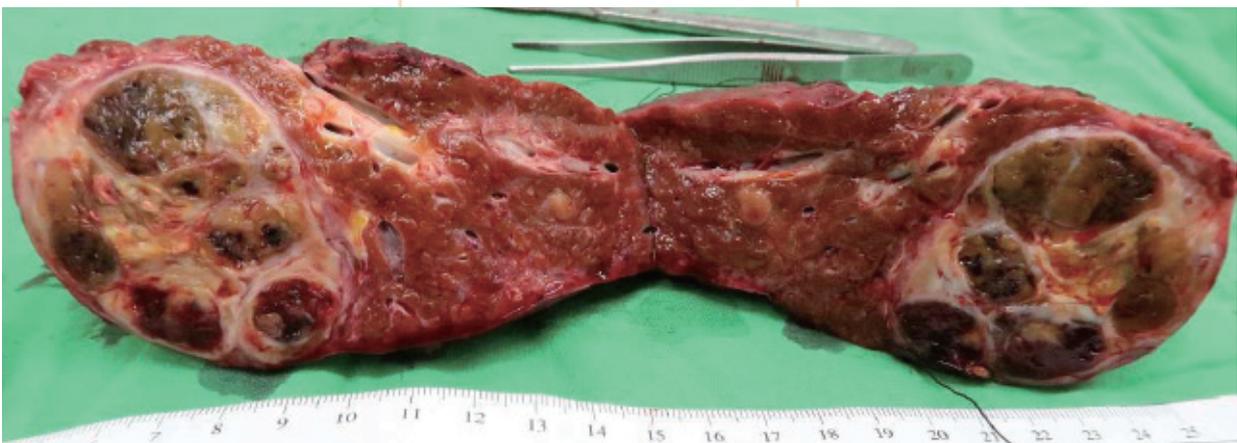
C



D



E



圖四．案例三：(A)(B) 患者初診斷時的電腦斷層可發現肝腫瘤在右肝部位相當明顯，經 SIRT 治療後，肝腫瘤明顯縮小，ICG 有顯著降低， $\alpha$ -fetal protein 亦明顯降低。(C)(D) 手術切除右側肝葉。(E) 術後切下的檢體，可發現肝腫瘤經 SIRT 後明顯壞死。

但是，SIRT 在案例三中有另外一個問題是 SIRT 後，肝臟周圍組織的沾黏較嚴重，因此手術時必須把一部分橫膈膜拿掉，此外，在進行 SIRT 那側肝葉有很多非常小顆的癌細胞轉移 (metastasis)，是影像上無法識別的，因此很重要的問題是做完 SIRT 後多久之內要進行手術？案例三的病人 SIRT 後等了一年才手術，基本上 SIRT 讓腫瘤縮小約需花 3-6 個月，應該固定追蹤，當外科醫師覺得可切除時就要儘快手術。那原本就可切除的腫瘤是否也應該先 SIRT 治療再開刀呢？一篇 2018 年的研究針對 30 名肝硬化的肝癌病人進行 SIRT 後反而有 7 位變成不可切除的，因此建議在可切除時還是先以手術處理<sup>31</sup>。若是不可切除的肝癌病人，SIRT 可以是首選治療之一。

至於 SIRT 對手術後併發症的影響，研究告訴我們 Surgery alone v.s SIRT+surgery 發生的併發症並沒有統計上顯著差異<sup>31</sup>。另一篇 P4S 研究也在探討 SIRT 治療後進行手術或移植是否有安全性的疑慮<sup>32</sup>，數據顯示 Grade 3 以上肝衰竭比例達 9.9%，死亡率 5.6%，雖然比例略高，但因為這些病人都是接受大範圍的切除 (Major resection)，這樣的數據尚在可接受範圍，畢竟這些病人若不進行手術也很難有後續長期的存活。

因此 SIRT 可以被用在無法進行手術切除的病人的 down-staging 治療，或是腫瘤體積偏大、有侵犯到肝門脈的病人，預期局部 TACE 效果不佳，可以優先嘗試 SIRT。對於外科想在肝腫瘤切除後保留更多有功能的肝臟，SIRT 不僅同時殺掉癌細胞也保留更多肝臟容積，減少肝衰竭的手術風險，是很好的治療選擇，但是要特別

留意，在等待 SIRT 所產生的效果時，可能有疾病惡化風險，因此應密切監測，若外科醫師認為可以手術切除，則應盡快接受切除手術。

## 陸、總結

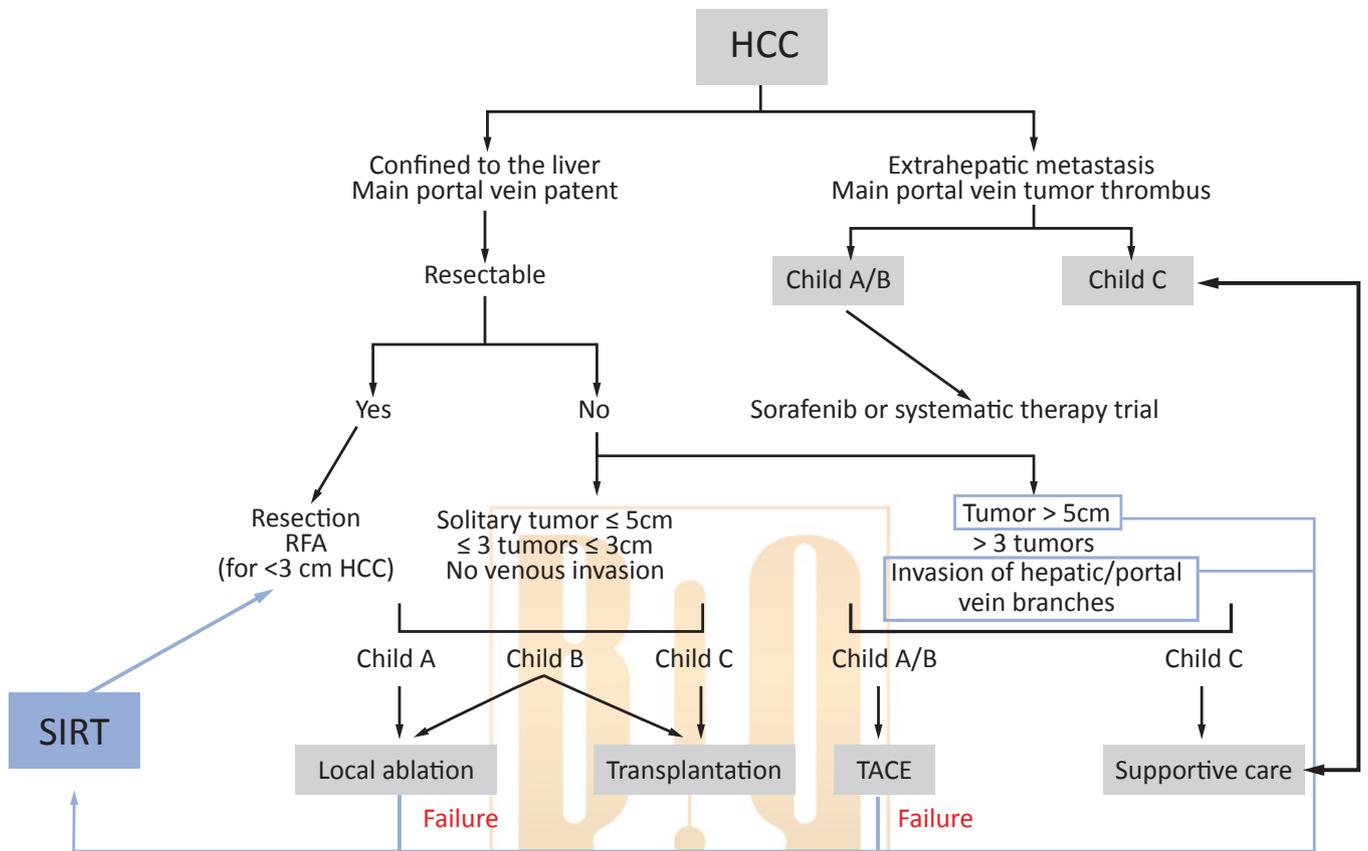
綜合臨床試驗結果、國內外肝癌治療指引以及臨床治療經驗，相較於 TACE 或是 Sorafenib，SIRT 能有效延後疾病惡化時間，較高的治療反應率，較低的不良反應率以及提供患者較好的生活品質，因此，建議 SIRT 可適用於以下患者族群：

1. 腫瘤大於五公分或侵犯門靜脈，經評估無法接受手術切除治療時的第一線治療。
2. 評估有可能移植或完全切除的患者，作為術前的肝腫瘤降階治療。

3. TACE 失效後肝癌患者的接續治療。

對於沒有肝硬化及小於 65 歲的患者，合併使用釷 90 及蕾莎瓦較單用蕾莎瓦有更長的存活期。

由於利用 SIRT 對單側肝葉進行放射栓塞，6-9 個月後對側肝葉可增大約 40-50%，可以讓肝臟切除後的剩餘體積增加，減少手術後肝衰竭的機會。因此，結合外科手術以及釷 90 進行肝癌的治療，可使部分過去認為無法手術根除的肝癌患者，有機會根治肝癌。



圖五 .SIRT 在肝癌的治療建議

適用於腫瘤門靜脈栓塞第一線治療	95%同意 (20/21)
適用於腫瘤大於五公分，不可手術切除時的第一線治療	80%同意 (16/20)
適用於大於 4 顆的肝臟腫瘤的第二線治療	42% 同意 (8/19)
適用於肝臟雙葉腫瘤，且腫瘤占據全肝臟 25-50% 的第一線治療	65% 同意 (13/20)
適用於肝臟雙葉腫瘤，且腫瘤占據全肝臟 <25% 的第二線治療	95% 同意 (20/21)
可合併 Sorafenib 一起使用	90% 同意 (18/20)
作為等待肝臟移植病人的 Bridging therapy	100% 同意 (21/21)
作為 Downstaging therapy，讓原先不適合肝臟移植或手術切除的病人，有機會進行手術治療	100% 同意 (21/21)

表四 . 鈾 90-SIRT 適用之患者族群建議，專家會議投票結果 ( (與會專家包括國內主要醫學中心之一般外科、腫瘤科、肝膽腸胃科、放射線科、放射腫瘤科及核子醫學科 ) )

## 參考文獻

1. Omata M, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology*. 2017 Jul;11(4):317-370.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236.
3. Chow PKH, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1913-1921.
4. Heimbach JK, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380.
5. Marrero JA, et al. Diagnosis, Staging and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-750
6. Covey AM. Hepatocellular Carcinoma: Updates to Screening and Diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:663-665
7. Kudo M, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014;3:458-68
8. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2018 May;117(5):381-403.
9. Cheung TT, et al. Hong Kong Consensus Statements for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2018 Mar;7(1):40-54.
10. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut and Liver* 2015;9:267-317.
11. MD Anderson Cancer Center. 2017 Hepatocellular Carcinoma Treatment Guideline. <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-practice-algorithms.html>. (Accessed on Sep. 2018)
12. Ricke J et al. SORAMIC trial: Presented at 2018 The International Liver Congress; *J Hepatol* 2018; 68 (Suppl 1): Abs. LBO-005.
13. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Apr;7(2):269-77. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.108.
14. Sangro B, et al. Radioembolisation in patients with hepatocellular carcinoma that have previously received liver-directed therapies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(10): 1721–1730.
15. Vilgrain V, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1624-1636.
16. Lau, W. Y., Ho, S. K., Yu, S. C., Lai, E. C., Liew, C. T., & Leung, T. W. (2004). Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*, 240(2), 299.
17. Jang, J. W., You, C. R., Kim, C. W., Bae, S. H., Yoon, S. K., Yoo, Y. K., ... & Choi, J. Y. (2010). Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31(3), 415-423.
18. De Luna, W., Sze, D. Y., Ahmed, A., Ha, B. Y., Ayoub, W., Keeffe, E. B., ... & Nguyen, M. H. (2009). Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 9(5), 1158-1168.
19. Chapman, W. C., Doyle, M. B. M., Stuart, J. E., Vachharajani, N., Crippin, J. S., Anderson, C. D., ... & Brown, D. B. (2008). Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Annals of surgery*, 248(4), 617-625.
20. Heimbach, J. K., Kulik, L. M., Finn, R. S., Sirlin, C. B., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., ... & Marrero, J. A. (2018). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 67(1), 358-380.
21. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., ... & Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 334(11), 693-700.
22. Yao, F. Y., Ferrell, L., Bass, N. M., Watson, J. J., Bacchetti, P., Venook, A., ... & Roberts, J. P. (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 33(6), 1394-1403.
23. Yang, D. J., Luo, K. L., Liu, H., Cai, B., Tao, G. Q., Su, X. F., ... & Tian, Z. Q. (2017). Meta-analysis of transcatheter

- arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 8(2), 2960.
24. Lee, Y. K., Jung, K. S., Kim, D. Y., Choi, J. Y., Kim, B. K., Kim, S. U., ... & Kim, M. D. (2017). Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(2), 487-496.
25. Riaz, A., Lewandowski, R. J., Kulik, L. M., Mulcahy, M. F., Sato, K. T., Ryu, R. K., ... & Salem, R. (2009). Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(9), 1121-1130.
26. Takayasu, K., Arii, S., Ikai, I., Kudo, M., Matsuyama, Y., Kojiro, M., & Makuuchi, M. (2010). Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *American Journal of Roentgenology*, 194(3), 830-837.
27. El Fouly, A., Ertle, J., El Dorry, A., Shaker, M. K., Dechêne, A., Abdella, H., ... & Gerken, G. (2015). In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization?. *Liver International*, 35(2), 627-635.
28. Edeline, J., Crouzet, L., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Pracht, M., Guillygomarc'h, A., ... & Boucher, E. (2016). Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43(4), 635-643.
29. Johnson, G. E., Monsky, W. L., Valji, K., Hippe, D. S., & Padia, S. A. (2016). Yttrium-90 radioembolization as a salvage treatment following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 27(8), 1123-1129.
30. Fernández-Ros, N., Silva, N., Bilbao, J. I., Iñárraeraegui, M., Benito, A., D'avola, D., ... & Sangro, B. (2014). Partial liver volume radioembolization induces hypertrophy in the spared hemiliver and no major signs of portal hypertension. *HPB*, 16(3), 243-249.
31. Lemaire, M., Lucidi, V., Bouazza, F., Katsanos, G., Vanderlinden, B., Levillain, H., ... & Demetter, P. (2018). Selective internal radiation therapy (SIRT) before partial hepatectomy or radiofrequency destruction for treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a feasibility and safety pilot study. *HPB*.
32. Pardo, F., Sangro, B., Lee, R. C., Manas, D., Jeyarajah, R., Donckier, V., ... & Iannitti, D. (2017). The Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S): retrospective analysis of safety following hepatic resection or transplantation in patients previously treated with selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres. *Annals of surgical oncology*, 24(9), 2465-2473.

