

治療肝癌的新技術—經肝動脈釷90放射性栓塞

張育霖

台南市郭綜合醫院 內科部

摘 要

雖經多年防治，肝癌仍為台灣癌症死因排名第二。對早期肝癌以手術及局部清除術治療效果佳，但對中末期肝癌的處理就顯得棘手，尚需考慮患者的體能、治療大體積腫瘤時對周遭器官的傷害及藥物對全身的影響。許多患者承受不住經肝動脈栓塞、化學治療、放射線治療的副作用。標靶藥物如 Sorafenib 副作用較少，但效果差強人意。經肝動脈釷90放射性栓塞是新興治療肝癌的技術，經導管將含放射性釷90的適量（遠較體外放射線治療劑量高）基質經肝動脈送達供給腫瘤的細支，進行局部放射線治療。若能精密評估血管供應情形，排除至肺、胃腸道的分流，此治療的副作用輕。歐美等不少國家已有多年治療研究，有不錯成績。目前國內有多家醫院引進此技術治療原發肝癌及肝轉移癌，研究其長期成效。

關鍵詞：肝癌 (Hepatocellular carcinoma)
經肝動脈放射性栓塞治療 (Trans-arterial radioembolization)
釷90 (Yttrium-90)
肝轉移癌 (Metastatic liver cancer)

前言

醫學日益進步，過去許多難以控制的疾病現在大多獲得改善，唯癌症仍是個棘手的難題。在台灣，自1982年起，癌症即為十大死因首位，至今未改變。依據行政院衛生署資料：2010年死因為惡性腫瘤者，占率28.4%。肝癌在十大癌症順位排名第二，占18.9%，僅次於肺癌。若單算男性，則肝癌在十大癌症死亡率順位排名第一。

欲提升國民健康，應加強防治肝癌。罹患肝癌的主要危險因子為病毒性肝炎、酒精、藥物等。台灣是慢性B型肝炎及C型肝炎盛行

區域，除確保新生兒B型肝炎檢驗及疫苗接種外，亦應加強慢性BC型肝炎患者追蹤檢查。同時教育民眾避免酗酒、不當使用藥物，建議一般民眾接受包括腹部超音波的例行健康檢查。對於不幸罹患肝癌的患者，依其病情，給予適當治療。

肝癌若能早期發現，治療成效佳。在未達肝硬化或是雖肝硬化但肝功能代償能力良好的患者，單一肝臟腫瘤以手術切除治療為主¹，五年存活率大於百分之五十²。肝癌的治療主流目前大多參照參考美國肝病學會2011年治療肝癌的指引 (practice guidelines)¹，以BCLC分期及患者體能狀態 (ECOG performance status : 0 : 無

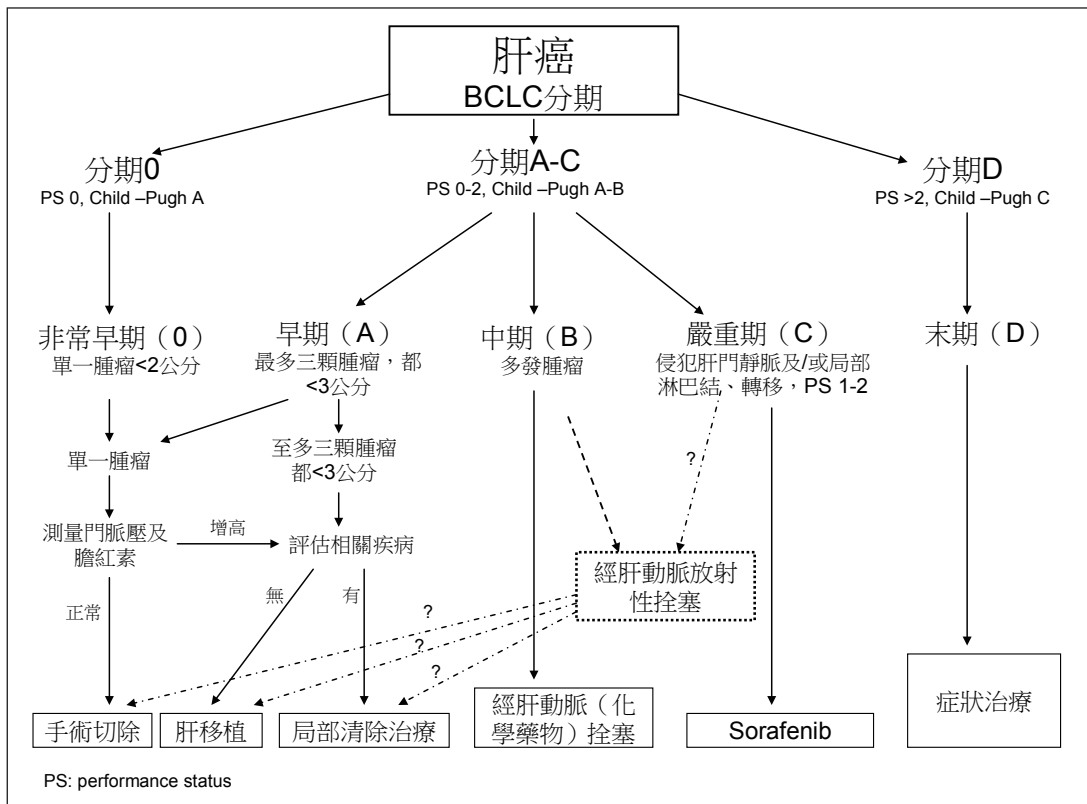
症狀；1：有症狀，但活動自如，對生活無大影響；2：需臥床，但時間不到半日/每日；3：需臥床，但時間超過半日/每日；4：整日臥床；5：死亡³⁾為依據選擇適當的治療，如圖一。若肝癌顆數多，單一腫瘤直徑不大於五公分或少於三顆腫瘤且直徑都小於三分公分，臨床醫師可依患者病況及意願採用局部消除治療術(local ablation therapy)治療腫瘤。局部消除治療術包括多項技術，目前較常用的治療是經皮穿肝酒精注射、射頻燒灼術，理想治療效果等同手術切除。在器官移植風氣較盛行的國家如美國，還可考慮肝移植，但在台灣，器官移植風氣尚不足。若肝癌體積大但未侵犯肝門靜脈且患者肝功能、體能還好(Child-Pugh A-B, performance status 0)，則可考慮作經肝動脈栓塞(trans-arterial embolization, TAE)或經肝動脈化學藥物栓塞(trans-arterial chemoembolization, TACE)。腫瘤更大或侵犯肝門靜脈時或患者體能狀態不佳時，治療就受到限制，可用化學治療、放射線治療延緩病況進展，但患者須承受種種副

作用，生活品質低落。針對難以藉手術切除或局部治療清除的肝癌，新興治療如標靶藥物 Sorafenib、經肝動脈放射性栓塞，都有文獻提出不錯的治療效果，但也都有受限的地方。本文主要就經肝動脈鉭90 (Yttrium-90, Y-90) 放射性栓塞作概略介紹。

經肝動脈放射性栓塞治療

顧名思義，這治療兼具經肝動脈栓塞及放射線治療。肝癌的主要養分供應源是肝動脈，經細分、針對供應腫瘤的動脈分支作填塞可使腫瘤壞死，降低對正常肝細胞的傷害，這治療對腫瘤與正常細胞的作用比例為3至20比1⁴⁾。這對殘存肝功能有限的患者尤其重要！選用適當的輻射原送入腫瘤深處進行局部短距離放射線治療，則可避免傳統體外放射線治療對放射線沿路經過器官的輻射傷害！

因一般體外放射線治療顧及肝臟非腫瘤肝組織能承受的傷害，故能量最高只能達30葛雷。而經肝動脈放射性栓塞治療能量可達50至



圖一：美國肝病學會2011年治療肝癌的指引(實線)。經肝動脈放射性栓塞治療(虛線)的角色還需要更多研究支持(參考美國肝病學會2011年肝癌治療指引¹⁾)。

150葛雷，通常採用95葛雷以上⁵，所以進一步較體外放射線治療提高輻射劑量，增加對局部腫瘤的殺傷力！

經選擇，適當輻射原在達到治療效果後迅速衰退為無害原子，對人體的毒性傷害如發燒、腹痛、嘔吐、骨髓傷害不像化學治療那麼嚴重。

鉭90簡介

經肝動脈放射性栓塞治療需選擇適當的輻射原，目前以鉭90為主。它經由反應爐內中子撞擊鉭89產生，放射出β射線。半衰期64.2小時，之後衰退為銦(zirconium)。發散能量0.9367百萬電子伏特(MeV)，在組織內穿透距離平均2.5公厘，最遠11公厘。目前有兩家上市產品，一是澳洲的SIR-Spheres，為樹脂基質；一是加拿大的TheraSphere，含玻璃基質⁶。SIR-Sphere已在歐盟、亞洲等許多國家獲准用以治療難以切除的肝腫瘤。在美國，獲准搭配經動脈化學藥物治療用以治療轉移至肝的結腸癌。TheraSphere在美國，獲准用以治療難以切除的肝癌，在歐洲及一些國家獲准用以治療難以切除的肝腫瘤²。

在台灣，目前已有多家醫院使用SIR-Sphere進行經肝動脈放射性栓塞治療。

經肝動脈鉭90放射性栓塞治療

一、術前評估⁷

可考量此治療的患者為具難以清除的肝腫瘤而其肝代償功能尚可、未達肝、腎衰竭，體能狀態好，預估餘命大於三個月者。

患者需瞭解此治療的作法、可能副作用，非懷孕、計畫懷孕、哺乳者，新近未接受肝放射線治療。

胃腸肝膽科醫師事先向患者及家屬說明治療的方式、預期效果、可能副作用。

初步需檢驗血液(含白血球分化狀態)、肝功能(含膽紅素、白蛋白、凝血功能)、腎功能、腫瘤標記(胎兒蛋白，轉移癌者檢驗相關標記如癌胚抗原)。

進一步需肝血管結構單純，無過多分流

(shunt)至鄰近器官，包括以下檢查：

以三相(3-phase)電腦斷層或核磁共振影像評估腫瘤/非腫瘤肝體積、有無侵犯肝門靜脈、遠端轉移。以血管攝影術評估腫瘤血管供應，也預估治療時有否側支血管會將放射性物質帶至胃腸道，若有，先行栓塞這些小側支血管²。

以核子醫學檢查，模擬栓塞治療，將鉈99標記的白蛋白(technetium-99m labeled macroaggregated albumin, 99mTc-MAA)注射進預計治療的區域，評估治療時肺及胃、十二指腸受影響的程度。針對通往胃腸道的血管側支可先作栓塞阻絕。若模擬檢查發現經血管分流至肺部的量大，可預期之後放射性栓塞治療會使肺受到較嚴重的輻射傷害，須調整治療能量。依過去經驗，分流至肺而肺能承受的最高能量為單次30葛雷或多次累計50葛雷⁸。

二、治療

放射科醫師視肝腫瘤顆數、分佈擬訂計畫，一次或分期將適量的鉭90基質注射進針對腫瘤細分的肝動脈分支。

治療期間可給患者預防性的胃腸藥防範可能出現的發炎甚至潰瘍，其它藥物包括止吐、止痛、退燒藥。若評估患者免疫功能不佳，可給予預防性抗生素。

三、可能併發症

若術前評估完善、術中準確注射放射性栓塞基質至目標，無分流至他處，且輔以預防性治療，可使併發症出現的機會降至最低。

約四分之一患者術後可能會有短時期的倦怠、腹痛、噁心，少數患者出現胃潰瘍、肺炎。膽囊壁可能會暫時性變厚但極少發炎至需開刀。若不幸出現輻射性肝炎，可用類固醇治療⁷。

四、追蹤及預後

術後留意患者症狀，追蹤血液(含凝血功能)、生化(含肝功能)直至穩定。二週後，追蹤腫瘤標記。

影像學追蹤：於術後6至12週作電腦斷層，之後第一年內每三個月追蹤，穩定後延長至每半年追蹤，可瞭解肝結構變化(腫瘤消除程度、有否新小腫瘤發生)。若設備允許，於術後

6至12週作正子攝影，一年內每三個月追蹤，它對代謝性變化較敏感，可較早偵測腫瘤變化以評估治療成效⁹。

預後與患者接受治療時的肝病病情有關。Goin等學者於2005年發表，其患者經治療，分期為Okuda I者平均存活628日，分期為Okuda II者平均存活324日。而具不利的因素包括瀰漫型肝癌、高GOT及GPT(高於正常上限五倍)者，三個月內死亡率高¹⁰。經肝動脈釷90放射性栓塞治療流程如圖二。

經肝動脈釷90射栓塞性治療成績

評估以非手術方法治療肝癌等固體腫瘤的效果，可採用RECIST (the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) 或RECIST 1.1版(revised)為標準：完全緩解(Complete Response, CR)指腫瘤完全消失，部分緩解(Partial Response, PR)指腫瘤最大徑總和減少30%以上，疾病惡化(P rogressive Disease, PD)指腫瘤最大徑總和增加20%以上，疾病穩定(Stable Disease, SD)指腫瘤穩定，變化介於PR與PD之間。

Lau等學者於1998年發表論文，其71位患

者的肝癌已無法切除，接受經肝動脈釷90放射性栓塞。治療後，19位患者腫瘤縮小至原體積一半以下，達部分緩解，46位患者血清胎兒蛋白濃度下降。有四位患者因腫瘤變小得以接續手術切除，其中兩位完全痊癒¹¹。

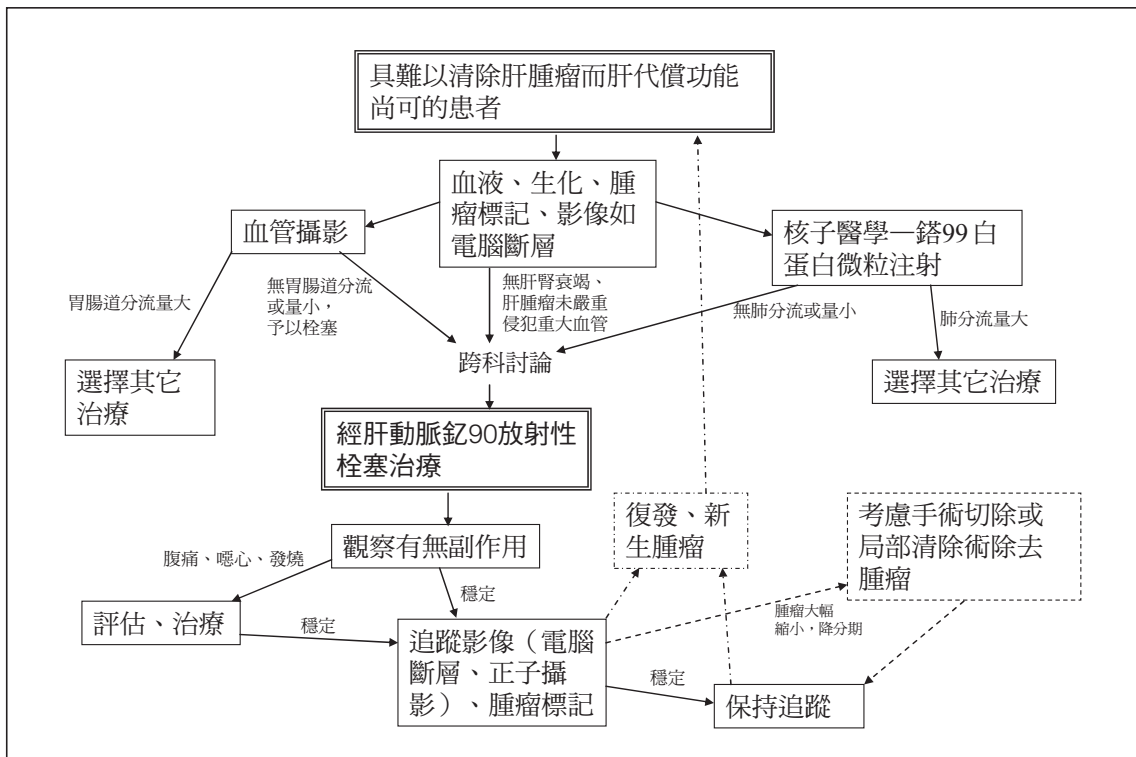
Carr等學者於2004年發表論文，其65位肝癌患者接受平均134葛雷能量的經肝動脈釷90放射性栓塞，無嚴重併發症。Okuda I患者平均存活649日，Okuda II患者平均存活302日¹²。

Kulik等學者於2004年發表論文，其患者接受平均202葛雷能量的經肝動脈釷90放射性栓塞，一個月後以核磁共振追蹤，腫瘤縮小39%¹³，達部分緩解。

Salem於2011年發表，其研究發現相較肝動脈化學藥物栓塞，經肝動脈釷90放射性栓塞毒性較低，存活率相當¹⁴。

Kim於2006年發表，其患者接受經肝動脈釷90放射性栓塞後，肝癌體積大幅縮小，符合Milan條件，申請肝移植。移植後，追蹤狀況穩定¹⁵。

Lau於2007年發表，經治療使原難以切除的肝癌縮小至可處理體積，再予以切除，患者



圖二：經肝動脈釷90放射性栓塞治療流程示意。

五年存活率24.9至57%¹⁶。

經肝動脈釷90放射栓塞性治療肝轉移癌

不同於一般肝組織主要(大於75%)由肝門靜脈供應養分,肝癌及轉移至肝的腫瘤80%至100%養分來自肝動脈¹⁷。經肝動脈釷90放射栓塞性可治療肝原發癌,也被進一步推廣用來治療肝轉移癌。經肝動脈釷90放射性栓塞治療使腫瘤縮小,再加上化學治療甚至開刀、局部清除治療,可使腫瘤消除的效果更完善。

許多癌症都可能轉移至肝,最常見的是腺癌(adenocarcinomas),其次是神經內分泌腫瘤(neuroendocrine tumors)。腺癌中,約半數來自結腸癌¹⁸。

Gray於2001年發表,針對72位結腸癌轉移至肝的患者,比較單經肝動脈化學治療與事前先行經肝動脈放射性栓塞合併治療,發現接受經肝動脈放射性栓塞合併治療者延緩腫瘤進展效果明顯較佳¹⁹。

Van Hazel於2004年發表,收集其結腸癌轉移至肝患者臨床試驗第二期(phase II)的結果,系統性化學治療合併經肝動脈釷90放射性治療達到部分緩解的人數明顯較多²⁰。

Jakobs於2008年的論文指出,對系統性化學治療反應不佳或已受不了一連串化學治療相關副作用的患者,改接受經肝動脈釷90放射性治療,可平均存活約10個月,其中癌胚抗原(CEA)及影像學追蹤隨治療有改善者,存活時間可更長²¹。

現況

如前所述,歐美許多國家已允許經肝動脈釷90放射性栓塞治療肝原發癌及轉移癌,全球也有許多相關研究正在進行²²。

在台灣,截至2012年,台北榮民總醫院李潤川醫師已治療超過100人,其中包括50位原發性肝細胞癌患者,其他為續發性肝腫瘤累計122回治療經驗,於一個半月至兩個月後追蹤,發現95%患者腫瘤縮小或得以控制。其中兩位患者原先肝腫瘤大而無法以手術治療,經治療

腫瘤縮小,得以用手術切除腫瘤。三至六個月後追蹤,腫瘤維持穩定。依據台北榮民總醫院網站內容更新:進一步累計至今,已有超過百次的經驗,多數患者為化學治療失敗或其他治療無效的情況下採取經肝動脈釷90放射栓塞性治療,經過治療之後平均可延長16.5個月(其中包括原發性肝癌、大腸直腸癌肝轉移以及其他癌症肝轉移等患者)。(Personal data)

目前採取此治療需經衛生署專案申請,跨科討論。健保未給付,費用約60至70萬元。

結論

經肝動脈釷90放射栓塞性治療肝原發癌及轉移癌是新興的技術,特色是在體內加重局部腫瘤的治療,而減少對周遭器官及系統性的傷害,使副作用降至最低。全球尤其歐美已有許多論文證實它的效果,在亞洲包括台灣也正陸續進行相關研究,初步成績還不錯。此治療方興未艾,還待大規模、長時間追蹤,若確認其長期治療成效,可望被收入公認的肝癌/肝轉移癌治療導引,普及後也可望降低費用,甚至納入台灣健保,嘉惠這群原本受疾病進展、傳統治療副作用所苦而走投無路的患者!

參考文獻

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
2. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, et al. Integrating radioembolization ((90)Y microspheres) into current treatment options for liver tumors: introduction to the international working group report. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 81-90.
3. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
4. Kennedy A, Nutting C, Coldwell D, et al. Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1552-63.
5. Goin JE, Dancy JE, Hermann GA, et al. Treatment of unresectable metastatic colorectal carcinoma to the liver with intrahepatic Y-90 microspheres: a dose-ranging study. *World J Nucl Med* 2003; 2: 216-25.
6. Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 145-51.

7. Murthy R, Kamat P, Nuñez R, et al. Radioembolization of yttrium-90 microspheres for hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25: 48-57.
8. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intra-arterial 90-yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 919-24.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
10. Goin JE, Salem R, Carr BI, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 205-13.
11. Lau WY, Ho S, Leung TW, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90Y yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 583-92.
12. Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl* 2004; 10(suppl 1): S107-10.
13. Kulik LM, Mulcahy MF, Hunter RD, et al. Use of yttrium-90 microspheres (TheraSphere) in a patient with unresectable hepatocellular carcinoma leading to liver transplantation: a case report. *Liver Transpl* 2005; 11: 1127-31.
14. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 497-507 e2.
15. Kim DY, Kwon DS, Salem R, et al. Successful embolization of hepatocellular carcinoma with yttrium-90 glass microspheres prior to liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 413-6.
16. Lau WY, Lai EC. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma-a strategy to increase resectability. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3301-9.
17. Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES, et al. The blood supply of experimental liver metastases. I. the distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery* 1969; 66: 1067-72.
18. Kasper HU, Drebber U, Dries V, et al. Liver metastases: incidence and histogenesis [in German]. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1149-57.
19. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1711-20.
20. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 88: 78-85.
21. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1187-95.
22. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, et al. Integrating radioembolization ((90)Y microspheres) into current treatment options for liver tumors: introduction to the international working group report. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 81-90.

The New Technique to Treat Liver Tumors: Trans-Arterial Yttrium-90 Radioembolization

Yu-Lin Chang

Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan

The incidence of hepatocellular carcinoma and relative death is still high in Taiwan. Surgery and local ablation therapy have good effect for treatment of early small tumors. For big tumors or tumors involving major vessels, traditional treatments such as trans-arterial embolization, chemotherapy and radiotherapy has limitation owing to these patients usually have poor performance status at the time. Besides, adverse effects of these treatments induce poor life quality. Target therapy such as Sorafenib has less adverse effect than systemic chemotherapy but its effect for treating hepatocellular carcinoma is not well for many patients. New technique, trans-arterial yttrium-90 (Y90) radioembolization, are gaining acceptance as a potential therapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. Via catheter-based liver-directed therapy, doctor injects micron-sized embolic particles loaded with a radioisotope into specific artery supplies tumor. Local lethal radiation kills tumors without much insult to healthy hepatocytes. With meticulous pretreatment assessment, adverse effect of this treatment is light. Trans-arterial Y90 radioembolization has been adapted in America and many countries for several years, many studies show good effect for controlling hepatocellular carcinoma and liver metastases. Several hospitals in Taiwan apply this new technique to treat proper patients. It may become a common well-tolerable treatment for hepatic tumors in future. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 159-165)