

新光藥訊

104年08月第136期

沉默的殺手- 肝癌治療「藥」你知

程思偉

一、前言

衛生福利部發布103年國人十大死亡原因^[1]，惡性腫瘤(佔28.3%)已連續33年高居國人死因首位，其佔率遠高於排名第二的心臟疾病(佔11.5%)，而其中在十大癌症死亡率的分析中，肝癌高居第二位，僅次於肺癌(表一)。根據美國疾病管制中心(The Centers for Disease Control and Prevention)的統計^[2]，2014年在美國新診斷出的癌症共有166萬人、有58萬人死於癌症(約佔美國人口之0.18%，而在臺灣因癌症死亡的比率約為0.19%^[1])，其中肝癌的新病例與死亡人數分別為33190及23000人，相較之下，臺灣的肝癌癌症死因比例遠遠超過美國達六倍之多(24.2% vs. 4.0%)。

本期要目

沉默的殺手-肝癌治療「藥」你知程思偉藥師 P1
新藥介紹：Oxycodone Controlled-Release Tablets
(Oxycontin®)陳聖鑫藥師 P10
新藥介紹：Mirabegron (Betmiga®)李彥樺藥師 P18
新光吳火獅紀念醫院104年6、7月藥品異動總覽編輯室 P25
藥物不良反應相關公告編輯室 P27

本院ADR通報專線 #2165 或線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

根據美國的研究統計，癌症的發生率每年約增加0.6%，男性的癌症死亡率每年約增加1.8%，而女性的癌症死亡率每年約增加1.4%；根據世界衛生組織(WHO)的統計，全球每年約有820萬人死於癌症，其中約有74.5萬人死於肝癌，此一趨勢使得我們不得不關注在癌症相關的議題。而在亞太地區，尤其是臺灣，肝病似乎更是常見，肝癌加計慢性肝炎及肝硬化的死亡原因比率更高達10.1%(6.96%、3.1%)，相當於每十個死亡原因中，就會有一人是死於肝病。

二、認識肝癌

「肝癌」是泛指肝臟的惡性腫瘤，是一個通用的名詞，涵蓋各種肝臟本身所長出來的原發性肝癌，以及由其他器官轉移到肝臟的轉移性肝癌。肝臟器官由許多種類的細胞所組成，最主要的成份是肝細胞，其他還有膽管細胞、血管細胞、平滑肌細胞、脂肪組織、淋巴組織...等，其各自可能發生惡性腫瘤如

「肝細胞癌」、「膽管癌」、「血管肉瘤」、「平滑肌瘤」...等。在台灣，一般民眾習慣以器官別來區分，肝癌是十大癌症排行的第二位，其中肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)約佔了90%，膽管癌(bile duct carcinoma)則約佔不到10%，其餘則更少。日常用語中，為圖方便，常直接以「肝癌」來代替『肝細胞癌』。

肝臟是『沉默的器官』，早期肝癌沒有症狀不易查覺，有許多病人診斷出有肝細胞癌時都已經是末期，而確診後之平均

存活期大約只有6~20個月^[3]，因此早期診斷早期治療，對肝癌防治來說更是重要，可以透過α-胎兒蛋白檢驗(AFP)及肝膽超音波檢查來篩檢。晚期肝癌會有腹脹、腹部腫塊、腹痛、腹瀉、不明發燒、體重減輕、茶色尿、水腫等症狀；膽管癌則會有黃膽(末期較易發生)、腹痛、體重減輕等。肝癌的危險因子包括大家耳熟能詳的慢性病毒性肝炎(例如：B型、C型肝炎)，各種原因引起的肝硬化，以及黃麴毒素等。

十大癌症標準化死亡率

單位:0/0000、%

	103年			較上年增減率			較十年前增減率		
	合計	男	女	合計	男	女	合計	男	女
惡性腫瘤	130.2	168.8	94.9	-0.2	-0.3	0.2	-8.9	-7.4	-7.9
氣管、支氣管和肺癌	25.3	34.4	17.3	0.2	0.6	-0.0	-8.9	-9.6	-0.1
肝和肝內膽管癌	23.3	33.6	13.8	-3.3	-3.9	-2.2	-16.9	-18.6	-8.2
結腸、直腸和肛門癌	15.3	18.4	12.6	2.6	0.2	6.3	0.5	4.0	-1.2
女性乳房癌	11.9	...	11.9	3.3	...	3.3	13.6	...	13.6
口腔癌	8.1	15.6	1.1	-0.8	-1.1	5.5	4.2	7.7	-5.7
前列腺(攝護腺)癌	6.5	6.5	...	-1.9	-1.9	...	4.3	4.3	...
胃癌	6.3	8.6	4.3	1.3	4.6	-3.5	-34.8	-30.9	-37.5
胰臟癌	5.3	6.0	4.6	1.1	-3.3	6.8	17.2	12.8	24.8
食道癌	5.2	10.1	0.6	4.9	6.2	-8.2	10.3	15.5	-12.3
子宮頸及部位未明示子宮癌	3.4	...	3.4	-12.9	...	-12.9	-52.3	...	-52.3

資料來源：行政院衛生福利部103年死因統計結果分析。

表一、103年兩性十大癌症死亡率

三、肝癌的評估

最常見的評估方法包括以下幾種：

(一)α-胎兒蛋白檢驗 (AFP)

正常情形下，胎兒蛋白在胎兒時期分泌，出生後逐漸被白蛋白取代。而當有肝癌發生時，由於肝癌細胞的分泌，血液中的胎兒蛋白會逐漸增加，當超過正常值時(20ng/ml)，便須特別注意，若大於

400ng/ml，需高度懷疑已經發生肝癌，應儘快接受進一步檢查。但是，並非α-胎兒蛋白數值高就代表有肝癌，在某些情況下，例如懷孕或炎症反應也會誘發肝細胞再生而造成指數過高，所以仍然須要加上超音波或其它檢查來確認。

(二)肝膽超音波檢查

肝膽超音波檢查是最快速方便且相對準確的檢查，約1公分的肝癌即可藉由它診斷出來。一般來說，肝癌由1公分長至3公分平均約要4~6個月的時間，所以若最初超音波未發現異常，則4~6個月後再追蹤檢查亦可發現，此時如果發生有肝癌，應該會小於3公分，仍有好的治療效果。所以高危險群的病人或是年齡大於40歲，最好每4~6個月追蹤一次超音波檢查。

(三)肝臟切片檢查

診斷肝癌，最正確無誤的方法還是肝臟切片檢查。方法是在超音波的顯影下，使用一支細針，約1.5~2.0公厘的直徑，直接穿刺至腫瘤部位抽取極少量肝腫瘤組織來做病理檢查。由於肝癌不是肝唯一腫瘤。例如以肝內膽管癌來說，其治療方式與肝癌就大為不同。因此肝切片在很多時候是必要的選擇。

四、肝癌的治療^[3-13]

(一)手術切除

外科手術治療是治療肝癌應該優先選擇的治療方式，但是並非每一位病患都適合手術治療。由於大部分的肝癌為多發性，再加上大部分的肝癌患者，合併有肝硬化，因此適合肝癌手術切除的病人，其實並不多，約佔肝癌病患的15~20%而已。而根據研究顯示，肝癌手術切除的病人，其五年存活率可以達到58%^[14]。

(二)肝臟移植

選擇肝臟移植當然是肝癌病人可能獲得重生的機會，但是移植手術的風險及其重重的限制，要能夠接受肝臟移植並不是那麼容易。首先，必須符合衛福部的適應症，其中當然包括原發性肝臟惡性腫瘤，且肝功能不適合執行腫瘤切除手術者（Child's score ≥ 7 分），還有要進行活肝移植必須符合：單一腫瘤 ≤ 6.5 cm；或多發腫瘤 ≤ 3 個，最大直徑 ≤ 4.5 cm，全部腫瘤直徑和 ≤ 8 cm。而根據「米蘭原則」：單一類肝癌直徑小於5公分，或是2-3

類肝癌直徑小於3公分，在符合這個原則之下，接受肝臟移植會有不錯的治療效果，但是必須終身服用抗排斥藥物。器官移植最大的問題還是來源不足，所以並不是符合上述這些原則就可以等得到適合的肝臟來進行移植。

(三)肝動脈栓塞術(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)

顧名思義，此手術即是經由透視導引，直接穿刺股動脈並將特製導管置入股動脈，再往上抵達腹主動脈幹，深入供應腫瘤血液的肝動脈，並藉由打入栓塞藥物(例如：Doxorubicin混合Lipiodol的微粒)，將供應腫瘤細胞的分支血管堵住，使腫瘤萎縮或抑制其生長。肝臟血管的供應系統是比較特別的，有兩套不同的系統，一個是肝門靜脈，另一個則是肝動脈。許多癌細胞是靠肝動脈供血及養分而成長，使用肝動脈栓塞術後，肝腫瘤的血管將會全部被切斷，而正常肝細胞還有70到80%的肝門靜脈來供血。

(四)門靜脈栓塞術(Portal vein embolization, PVE)

主要用於小型的腫瘤、沒有包膜包覆的腫瘤或是轉移性的肝癌，若是腫瘤已侵犯肝門靜脈的主幹，就不適合接受栓塞治療。

(五)射頻腫瘤消除術(Radiofrequency ablation, RFA)

亦可稱為射頻燒灼術，運用的原理是在超音波的精確導引下，在肝腫瘤內插入電極針，射頻的能量由電極針非絕緣體部分釋放出來，經由離子激化(ion agitation)進一步轉換成熱能的形式，造成局部組織的凝固性壞死(coagulation necrosis)。同樣的，射頻燒灼術對於肝癌治療的適應症也有以下的限制：(1)腫瘤數目在三顆以內、大小在三公分以下，或是只有單顆腫瘤大小在五公分以下。(2)病患拒絕或無法手術者。(3)凝血時間正常且血小板數目需大於5萬。(4)總膽紅素小於3mg/dL。(5)可控制的腹水。(6)無肝外轉移與門靜脈侵犯。

(六)放射線治療

放射線治療就是一般俗稱的「電療」，還包括光子刀、螺旋刀(tomo-therapy)、質子治療等，對無法手術開刀的肝癌病人來說，是一個合理的治療選擇。以質子治療為例，其所運用的質子射線，在穿透非腫瘤組織的路徑上，只會釋放出約20%的能量，直到要治療的部位才會放出全部能量，具有高度的專一性，可以更聚焦在腫瘤細胞並加以攻擊，又不至於誤傷到其他正常組織，因此，可以降低身體所接受到的輻射量，相對可減少放療的副作用；但是唯一的缺點就是價格昂貴，一個療程

估計就需要台幣近百萬元，目前，除了美國、日本具有相關技術外，國內僅台大、林口長庚有設置，而台北榮總、彰基也正在積極籌備當中，預估最快約2016~2017年可以啟用。

(七)免疫治療

Thalidomide被認為有抑制血管新生(angiogenesis)的功能，國內外之研究顯示^[6-9]，整體的疾病反應率並不高(樣本數皆在100人以下)。使用Thalidomide在治療無法手術切除的末期肝癌的經驗，不管是單獨使用或是合併化學治療，總反應率約有5-10%，病人的平均無惡化存活期(PFS, progression-free survival)約42天~6個月不等，多數研究均侷限在第II期(phase II)的臨床試驗，一直缺乏大型的研究來佐證Thalidomide之使用，在沒有其他選擇的情況之下，病人多半是抱著一線希望的心態來使用。

(八)化學治療

對於腫瘤較大無法選擇手術切除或是已有肝外轉移的病人，可以考慮使用全身性化學藥物來治療，但是其癌症反應率差異性大，平均約只有10~20%，病人常會擔心容易有明顯之副作用而卻步，雖然目前仍有許多的藥物在研究當中，但是一直未發展出有明確治療效果的藥物。所以有幾點是必須注意的：(1)由於藥物抗藥性基因(drug resistance genes)，例如：p-glycoprotein、glutathione-S-transferase、heat shock proteins；相對來說，肝癌是不容易使用化療來治療的。(2)晚期肝癌化療的效益與影響是很難衡量的，通常會受限於病人肝功能障礙的

耐受性。(3)相較於歐美的好發年齡通常是超過60歲，在亞洲的族群中，有年輕化的趨勢，而且已經證實與慢性B型、C型肝炎與肝硬化是有正相關的，這些結果也會影響化療藥物的選擇。

目前用於肝癌，使用經驗較多的化療藥物包括：Doxorubicin、Epirubicin、Fluorouracil、Mitomycin C、Tegafur + Uracil、Gemcitabine、Cisplatin、Oxaliplatin、Capecitabine、TS-1等。

(九)其他藥物治療^[15-21]

除了上述的治療選擇外，2008年發表的SHARP study，為晚期肝癌病人燃起了一絲希望，標靶治療和免疫治療似乎變成了這些病人的最後機會，以下就針對近期發表的幾個臨床試驗結果來說明：

1. Sorafenib (Nexavar)

Sorafenib是目前唯一健保核准(須事前專案審查)的口服標靶治療藥物，使用於無法手術切除的晚期肝癌，其他的口服標靶治療藥物，包括Linifanib、Sunitinib、Brivanib都沒有Sorafenib來的好。而根據SHARP study的結果，Sorafenib可以延長病人的中位存活時間至10.7個月；而2009年另一個在亞太地區一個多國多中心、隨機分配的第三期臨床試驗，也同樣可以延長晚期肝細胞癌病人的存活時間，中位存活時間則為6.5個月，而對照組則為4.2個月。但是，從上述的研究中也透露出一個問題，就是Sorafenib的疾病控制率為35~43%，而腫瘤反應率只有2~3%，這意味著大多數的病人使用這個藥物並不會使腫瘤縮小，只能延緩惡化的速度。

因此考慮合併療法是否可以有更好的效果？2015年發表的一篇針對晚期肝癌(Child-Pugh class A)，使用Erlotinib加上Sorafenib與單獨使用Sorafenib來比較，結果整體的存活率為9.5個月與8.5個月，沒有統計上顯著的差異，因此合併標靶藥物治療並不能增加其存活率。過去也有一些研究合併Sorafenib與其他口服化療藥物(例如Tegafur + Uracil、Capecitabine等)，結果也是沒有差異。

2. Lenalidomide (Revlimid)

Lenalidomide是Thalidomide的分子類似物，具備抗血管新生與抗腫瘤發生的特質，也是一種免疫調節劑。目前核准之適應症為與Dexamethasone合併使用於治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者。根據2014年發表的一項體外細胞及動物試驗結果顯示，使用Lenalidomide併用Sorafenib，可以有效增加其抗腫瘤作用並顯著縮小腫瘤細胞，而其機轉可能與CD8+腫瘤浸潤淋巴細胞(tumor-infiltrating lymphocytes)有關。而另一個在2015年發表的臨床試驗，則是針對晚期肝癌無法耐受Sorafenib的病人，第二線治療，每天口服Lenalidomide 25mg連續21天(28天療程)，結果病人的無惡化存活期(PFS)為3.6個月，中位存活時間則為7.6個月；初步看來，Lenalidomide似乎與Sorafenib的效果差不多，而且合併兩者使用可能會增加腫瘤反應率。不過這樣的結果仍需要更多大型的人體臨床試驗來證實。

3. Bortezomib (Velcade)

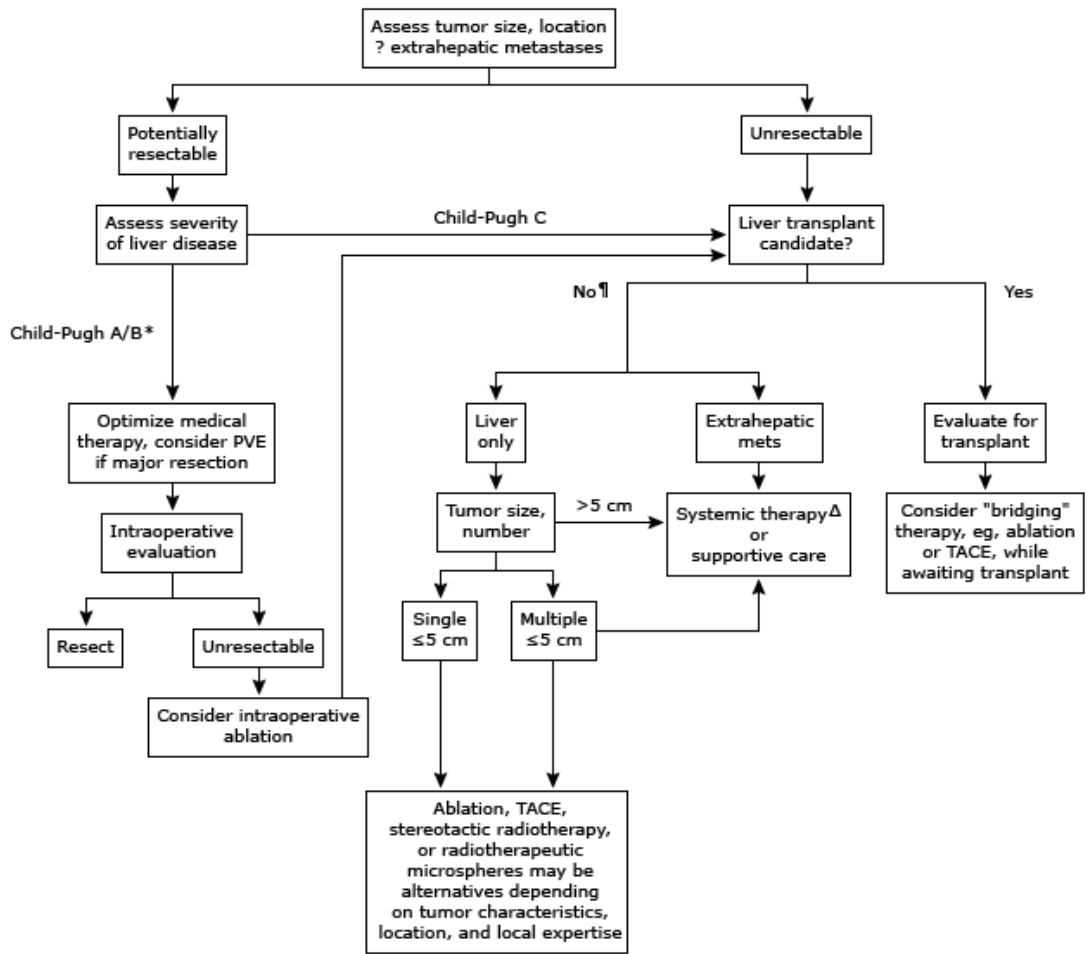
Bortezomib是26S蛋白酶體(26S proteasome)類似胰凝乳蛋白酶活性(chymotrypsin-like activity)的可逆性抑制劑，可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤或曾接受過至少一種治療方式的被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma)。根據2012年發表的一篇第二期臨床試驗，共收納35個病人(Child-Pugh

classification of A or B)，在第1、4、8、11天(21天療程)，經由靜脈快速注射給藥1.3 mg/m²，主要終點共有27位病人完成，腫瘤反應率為4%(95% CI 0–19%)，無惡化存活期為1.6個月，中位存活時間為6個月。由此看來，Bortezomib在治療晚期肝癌上似乎還沒有令人驚喜的進展。另外，研究結果也發現有46%的肝癌病人合併有慢性肝炎。

五、結論

肝細胞癌的治療(圖一)，首先必須確認腫瘤位置、大小與是否發生肝外轉移，如果可以切除就考慮選擇手術切除、PVE並合併藥物治療，如果無法切除則可考慮肝臟移植、肝動脈栓塞術或射頻燒灼；腫瘤較大時則可選擇放療、全身性化療或標靶藥物治療，而末期病人則是以支持療法或安寧療護為主。因此，我們可以了解到肝癌的治療關鍵是在「早期發現、早期治療」，對後續的治療及存活率有相當大的

差別；但是，肝臟是一個沉默的器官，困難之處就在於早期無症狀、難以察覺，所以臨床上肝癌病人通常都是較後期才會被診斷出來。在藥物的治療上，雖然有許多治療方式可以選擇，不過在晚期病人的治療仍是十分困難，而隨著醫學的進步，也有許多新的治療方式正在研究當中，例如改良痘病毒(poxvirus)[22]，希望未來可以為肝癌病人帶來一線生機。



圖一、肝細胞癌的治療

PVE: portal vein embolization; TACE: transcatheter arterial chemoembolization.

* Suitability of patients with Child-Pugh B cirrhosis for surgical resection is highly controversial.

¶ If not a liver transplantation candidate because disease is outside transplant (Milan) criteria, downstaging therapy (ablation, TACE) could be considered, followed by reassessment for liver transplantation.

Δ Systemic therapy options include participation in a clinical trial (preferred) or sorafenib.

六、參考資料

1. 行政院衛生福利部103年死因統計結果分析. [Cited July 30 2015]. Available from http://www.mohw.gov.tw/cht/Ministry/DM2_P.aspx?f_list_no=7&fod_list_no=5313&doc_no=49778
2. Rebecca Siegel MPH*, Jiemin Ma PhD, Zhaohui Zou MS, Ahmedin Jemal DVM, PhD. Cancer statistics, 2014. A Cancer Journal for Clinicians. 2014; 64 (1): 9–29.
3. [Eddie K Abdalla, MD](#), [Keith E Stuart, MD](#), [Kenneth K Tanabe, MD](#), [Richard M Goldberg, MD](#), [Diane MF Savarese, MD](#). Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. 2015 UpToDate.
4. 希望之路-面對肝癌. 財團法人癌症希望基金會; 2012.
5. 邵幼雲, 林宗哲, 洪敏瑛. 晚期肝細胞癌全身性治療的新趨勢. 腫瘤護理雜誌 2009; 第九卷增訂刊:1-12.
6. Albert Y. Lin, M.D., Nathalie Brophy, M.D, George A. Fisher, M.D., Ph.D, Sam So, M.D, Christopher Biggs, M.D, Torunn I. Yock, M.D, et.al. Phase II Study of Thalidomide in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Cancer 2005; 103(1):119-125.
7. Andrew X. Zhu, Charles S. Fuchs, Jeffrey W. Clark, Alona Muzikansky, Kerry Taylor, Susan Sheehan, et.al. A Phase II Study of Epirubicin and Thalidomide in Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. The Oncologist 2005;10:392-398
8. Hui-Ju Chang, M.D, Chiun Hsu, M.D. PH.D, Chien-Hung Chen, M.D, Ya-Hui Chang, M.S, Jeffrey S. Chang, M.D. PH.D, Li-Tzong Chen, M.D. PH.D. Phase II Study of concomitant Thalidomide during Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. Radiation Oncology 2012; 82(2):817-825.
9. Yu-Yun Shao, Zhong-Zhe Lin, Chiun Hsu, Kuan-Der Lee, Chi-Huang Hsiao, Yen-Shen Lu, et.al. Efficacy, Safety, and Potential Biomarkers of Thalidomide plus Metronomic Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. Oncology 2012;82:59-66.
10. Ann-Lii Cheng, MD, Yoon-Koo Kang MD, Zhendong Chen, MD, Chao-Jung Tsao, MD, Shukui Qin, MD, Jun Suk Kim, MD, et.al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Oncology 2009; 10(1): 25–34.
11. 李威震醫師-我的彩色人生：肝臟移植知多少. [Cited June 10 2015]. Available from <http://www.organ.org.tw/JRNL/036/036004.htm>

12. 財團法人防癌教育基金會. [Cited June 10 2015]. Available from <http://www.caprevention.org.tw/index.html>
13. 洪儷中、張東浩.淺談質子治療現況及展望.彰化基督教醫院教研創新季刊第六期/教學單位論壇.
14. Kiyoshi Hasegawa, Tadatoshi Takayama, Masayoshi Ijichi, Yutaka Matsuyama, Hiroshi Imamura, Keiji Sano, et.al. Uracil-Tegafur as an Adjuvant for epatocellular Carcinoma: A Randomized Trial. HEPATOLOGY 2006;44(4):891-895
15. Josep M. Llovet, M.D., Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Philip Hilgard, M.D., Edward Gane, M.D., Jean-Frederic Blanc, M.D., et.al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.
16. Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Deng-Yn Lin, Joong-Won Park, Masatoshi Kudo, Shukui Qin, et.al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2013;31:4067-4075.
17. Calin Cainap, Shukui Qin, Wen-Tsung Huang, Ik Joo Chung, Hongming Pan, Ying Cheng, et.al. Linifanib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2015;33:172-179.
18. Andrew X. Zhu, Olivier Rosmorduc, T.R. Jeffrey Evans, Paul J. Ross, Armando Santoro, Flair Jose Carrilho, et.al. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:559-566.
19. Howard Safran, MD, Kevin P. Charpentier, MD, Andreas Kaubisch, MD, Kalyan Mantripragada, MD, MPH, Gregory Dubel, MD, Kimberly Perez, MD, et.al. Lenalidomide for Second-line Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer-A Brown University Oncology Group Phase II Study. Am J Clin Oncol 2015;38:1-4.
20. Da-Liang Ou, Chun-Jung Chang, Yung-Ming Jeng, Yi-Jang Lin, Zhong-Zhe Lin, Anita K Gandhi, et.al. Potential synergistic anti-tumor activity between lenalidomide and sorafenib in hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology 29 (2014) 2021-2031
21. George P. Kim, Michelle R. Mahoney, Daniel Szydlo, Robert Marshke, Kyle Holen, Joel Picus, et.al. An international, multicenter phase II trial of bortezomib in patients with hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 2012 February ; 30(1): 387-394. doi:10.1007/s10637-010-9532-1.
22. 吳立偉.肝癌治療新曙光.肝病防治學術基金會. [Cited June 10 2015]. Available from http://www.liver.org.tw/index.php?option=com_content&view=article&layout=liverarticle&catid=123&id=1682&COLUMNMODE=2