

晚期肝癌的治療新進展

演講人／消化系內科 主治醫師 許偉帆

肝癌是台灣死亡率排名第三的癌症，臨床上會遇到不少晚期肝癌（巴塞隆納臨床肝癌分期Barcelona clinic liver cancer [BCLC] stage C）的患者，這些患者可能罹患B型或C型肝炎而不自知，或是長期酗酒沒有節制，當出現食慾不振、體重減輕、腹脹，甚至是肝硬化相關併發症而就醫時，才發現早已罹患晚期肝癌。

標靶治療與免疫治療適應症

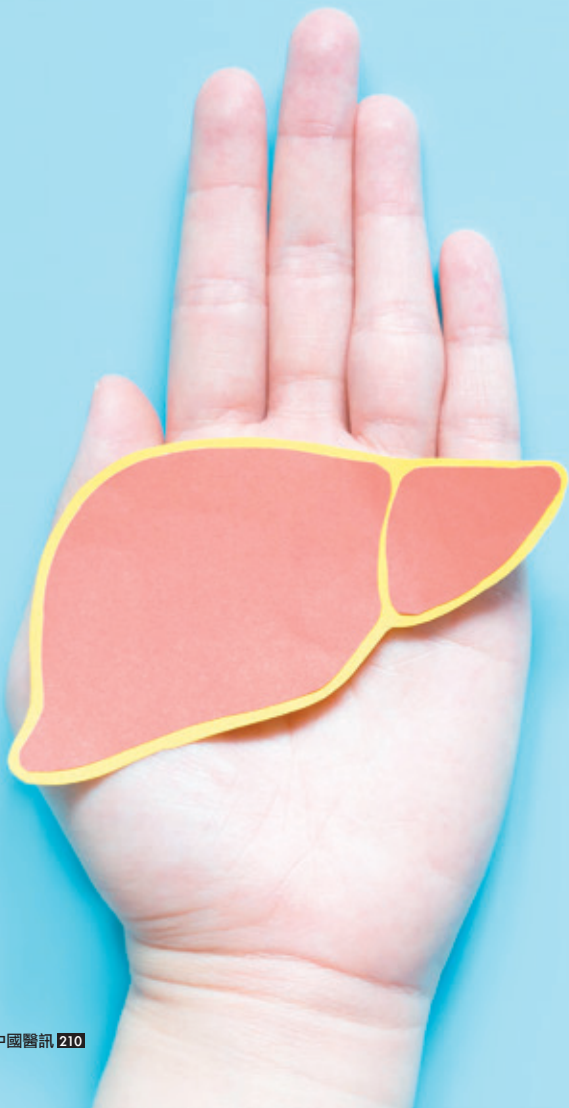
晚期肝癌包含癌症血管侵犯、肝外擴散；或是中期肝癌（BCLC stage B），短時間內接受多次栓塞治療仍有癌細胞，標準治療方法是全身性藥物治療。此外，手術切下的肝癌組織有大血管侵犯（Macrovascular Invasion），也可以考慮全身性藥物治療。

目前第一線的全身性治療有多種選擇，包含標靶治療（Target Therapy）與免疫檢查點抑制劑（Immune Checkpoint Inhibitor，以下簡稱免疫治療），皆有研究證明其療效，但各有不同的特性與副作用，以下逐一介紹：

標靶治療 健保給付的主流治療

蕾莎瓦（Nexavar[®]，學名：Sorafenib）是近十幾年來治療晚期肝癌的標準治療，證據主要建立在2008年與2009年兩個大型的臨床試驗：SHARP study^[1]與台大醫院癌醫中心分院鄭安理教授主持的Sorafenib亞太地區臨床試驗^[2]。

雖然有許多標靶治療藥物嘗試與蕾莎瓦競爭晚期肝癌治療的盟主地位，但是直到近2017年才有突破：RESORCE study臨床試驗證實癌瑞格（Stivarga[®]，學名：Regorafenib）可以延長蕾莎瓦治療失敗患者的存活期。雖然這些臨床試驗證實，這兩個標靶治療藥物可以顯著延長晚期肝癌病患的存活期，卻都



只將這些病患的存活中位數（Median Survival）從大約7.9個月延長到10.7個月。

另一個受矚目的肝癌標靶治療藥物樂衛瑪（Lenvima[®]，學名：Lenvatinib）的第三期臨床試驗（REFLECT study），顯示其效果不亞於蕾莎瓦。台灣目前已經可以購買到第二或三線的（自費）口服標靶藥物癌必定（Cabometyx[®]，學名：Cabozantinib）。

在此提醒，直到2022年10月，健保第一線給付的標靶藥物包含蕾莎瓦與樂衛瑪，但是健保只有給付蕾莎瓦治療失敗後的第二線癌瑞格或欣銳擇（Cyramza[®]，學名：Ramucirumab，註1）治療。因此，第一線選擇樂衛瑪，若不幸肝癌惡化，健保將沒有給付後續的第二線治療，在選擇標靶藥物時請與您的臨床醫師討論。

此外，雖然已有文獻指出肝功能較差（Child-Pugh分級B級）的患者，使用全身性治療也有一定的療效，但是目前（2022年10月為止）健保一線、二線全身性治療只有給付肝功能較佳（Child-Pugh分級A級）的患者。這也再次提醒大家，肝功能穩定的重要：病毒性肝炎患者應該追蹤、必要時治療、有抽菸喝酒病史的患者應該戒菸戒酒。

免疫治療 肝癌治療的新星

若患者有醫療保險或經濟上可以負擔，現在已經有不少免疫治療提供患者更好的療效。免疫治療與標靶治療不同之處：一、提供更好的客觀反應率（Objective Response Rate，也就是腫瘤縮小）；二、免疫治療有反應的患者能夠維持長期穩定（Long-Term



Effect）；三、可能產生免疫副作用（Immune Related Adverse Effect, irAE）。

台大醫院癌醫中心分院鄭安理教授等人，於2020年在知名醫學期刊《新英格蘭醫學雜誌（The New England Journal of Medicine）》提出的第一線癌自禦（Tecentriq[®]，學名：Atezolizumab）合併癌思停（Avasatin[®]，學名：Bevacizumab）全身性治療（IMbrave150），提供肝癌患者超過兩年的平均存活時間^[3]，這個結果樹立了晚期肝癌治療的里程碑，也是目前晚期或手術不可切除（Unresectable）肝癌推薦的第一線全身性治療。

另一個讓肝癌治療醫師引頸期盼的配方是抑癌寧（Imfinzi[®]，學名：Durvalumab）合併Tremelimumab（尚無商品名）。此外，台北榮民總醫院提出的樂衛瑪合併吉舒達（Keytruda[®]，學名：Pembrolizumab）或樂衛瑪合併保疾伏（Opdivo[®]，學名：nivolumab）也提供不錯的療效，可以期待後續大規模試驗的結果。

至於二線免疫治療，目前推薦的配方是保疾伏合併益伏（Yervoy[®]，學名：Ipilimumab）^[4]；吉舒達二線治療也提供一定的療效。

胎兒蛋白下降，是免疫治療具療效的指標

雖然免疫治療能提供晚期肝癌患者更好的療效，但畢竟所費不貲，而且可能產生免疫副作用。可惜目前免疫治療前沒有預測療效的方法，但是免疫治療後開始三個月內，胎兒蛋白（ α -fetoprotein, AFP）下降15%以上，不論有無合併標靶或其他局部治療（註2），可以預期好的免疫治療效果^[5]，肝癌治療醫師可以依此決定繼續治療或更改其他治療模式。

最後，罹患晚期肝癌的患者與家屬一定承受巨大壓力，但隨著目前醫藥發展，已經有越來越多的藥物可以治療晚期肝癌。本院肝癌治療醫師都能提供患者適當的治療與建議，有需求者請洽詢本院肝癌個管師（註3）。

歡迎報名本院衛教講座，
了解更多醫學健康新知！

活動報名網址

<http://cmuhevent.cmu.edu.tw/>

註1：二線欣銳擇注射治療需要胎兒蛋白（AFP）大於400 ng/mL。

註2：這裡提到的局部治療包含射頻消融術（RFA, Radiofrequency Ablation）、經動脈導管肝臟腫瘤化學栓塞術（Transarterial Chemoembolization）、全身立體定位放射治療（Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT）。

註3：肝癌標靶或免疫治療的自費項目與可能的治療副作用、副作用的處理方式，請詢問您的肝癌治療醫師。

參考資料：

- 1.Llovet JM, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England Journal of Medicine 2008;359:378-390.
- 2.Cheng AL, 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;10:25-34.
- 3.Finn RS, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. The New England Journal of Medicine 2020;382:1894-1905.
- 4.Yau T, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology 2020;6:e204564.
- 5.Hsu WF, et al. Alpha-fetoprotein response predicts treatment outcomes in patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving immune checkpoint inhibitors with or without tyrosine kinase inhibitors or locoregional therapies. American Journal of Cancer Research 2021;11:6173-6187.