

■ 醫學專欄

## 肝癌患者接受肝臟移植後 復發之可能原因

高雄醫學大學附設醫院 肝膽胰外科 張文燦醫師 · 李金德 醫師

雖然，癌症治療在近數十年來，有著長足的進步，但肝癌治療的預後，仍然甚為不佳，它的五年生存率最高約為40%-60%。且不論患者接受何種傳統治療，其五年的肝癌復發率，幾達70至100%。

眾所皆知的是，肝臟移植為近三十年來，肝臟醫學上最大的突破之一。就治療因病毒性肝炎、酒精性肝炎、先天性代謝性疾病、良性腫瘤或膽汁鬱積性肝炎，所導致之終末期肝衰竭而言，不論就病患之長期存活率、生活品質、重返工作崗位之比率及長期醫療支出而言，肝臟移植已被證實是唯一有效之治療方法。

而以肝臟移植治療肝癌而言，由於手術侵襲性高，且術後復發率高，所以最初成績並不理想，因此也並不被建議為肝癌的標準治療。但自從1996年，義大利 Milan 的 National Cancer Institute 的 Mazzaferro 等人，在 New England Journal Medicine 中發表其

前驅性研究經驗指出(1)：只要單顆肝癌之大小小於5公分，或多發性肝癌不多於三顆，其中最大肝癌之直徑不大於3公分的肝癌患者，其接受肝臟移植的預後甚佳，4年存活率為75%，而無肝癌復發之存活率為83%。與因良性疾病而接受肝臟移植的患者之成績可謂不相上下，此即著名的 Milan Criteria(1)，是目前最被世界各大醫學中心所接受的準則。至此以後，對於肝功能不佳之單顆或多發性肝癌而無法接受傳統手術切除或高頻率射波等治療的患者，若其肝癌數目及大小符合 Milan Criteria 者，肝臟移植成為其標準且唯一之治療，目前的研究亦顯示，患者的5年存活率達70%以上(2,3)。

即使患者是 Child-Pugh A 之肝硬化患者且僅有壹顆肝癌之早期肝癌患者，目前許多研究都指出，肝臟移植較傳統肝癌切除手術，其肝癌長期無復發之存活率較高(2,3)。其理論基

礎在於將整個病肝摘除，理論上，即無肝內轉移之可能，肝癌復發率因此而下降。也同時一併根治原本之肝硬化及門靜脈高壓併發症，應是對肝硬化合併肝癌患者之最佳治療。但是由於捐肝之短缺，許多患者在等待換肝過程中死亡，且有手術所帶來之危險性以及術後照顧之複雜性，及需要終身服用抗排斥藥以及藥物帶來之併發症，肝臟移植是否真正適用於Child-Pugh A之早期肝癌患者，仍有爭議存在(2,4)。但是可以確定的是對於肝功能不佳的肝硬化患者(Child-Pugh B or C)，當其罹患肝癌時，肝臟移植是目前唯一有效之治療方式(5,6)。

雖然，肝臟移植對於肝癌的治療，有其理論上的優點。然而，移植後肝癌之復發，仍然無法完全避免。其主要原因有四：

#### (一) 原存肝癌之數目、大小及惡性度：

即使是早期肝癌，亦有肝臟以外器官轉移之可能或血液中有肝癌細胞存在，乃是眾所皆知的事實，而這也是肝臟移植後，肝癌復發的最主要原因，而也最常見復發於植入肝臟中，因此若有血管之侵犯及遠端轉移者，即不適合接受肝臟移植手術。因此，在移植前根據影像檢查，對腫瘤大小、數目、有無血管侵犯及有無肝外轉移加以確認(7)，並檢查血中甲型胎兒蛋白( $\alpha$ -fetal protein,  $\alpha$ -FP)

值及PIVAK(Protein induced by Vitamin K absence or antagonist-II, Desgamma-carboxy Prothrombin)值的高低是十分重要的。而術後對取出之病肝的詳細病理檢查，確認有無顯微鏡下的血管侵犯、有無影像檢查上未發現之較小肝癌及肝癌細胞之分化及惡性程度，亦是十分重要的(7)。而Milan Criteria代表的意義，即是肝癌的分期與肝臟移植預後的相關性。由於不符合Milan Criteria的肝癌患者甚多，經由許多醫學中心的努力，目前，另一個被普遍接受的準則即是UCSF criteria (University of California, San Francisco) (8)，即只要單顆肝癌之大小小於6.5公分，或多發性肝癌不多於三顆，其中最大肝癌之直徑不大於4.5公分或三顆肝癌直徑總合不大於8公分的患者亦可接受肝臟移植，而目前健保局也只給付符合Milan Criteria或UCSF criteria的肝癌患者。而亞洲的日本東京大學及京都大學則提出更積極的準則，東京大學為5-5 rule,即多發性肝癌不多於5顆，其中最大肝癌之直徑不大於5公分的患者，可接受肝臟移植(9)。而京都大學(10)為10-5 rule,即多發性肝癌不多於10顆，其中最大肝癌之直徑不大於5公分的患者，且血中PIVAK值小於400 mAU/ml者，則可接受肝臟移植。當然，所有的準則都將肝外轉移及影像檢查上可見血管侵犯的患者排除在外，並且認為其結果不遜於Milan

Criteria。但兩所大學的結論，仍需更多的驗證。

由於以上述臨床上之TNM stage並無法完全預測肝癌移植後復發之情形，近年來除精進各項術前影像診斷，並對摘出肝臟中肝癌之病理特性加以研究外，在幹細胞研究中亦顯示，若肝癌組織中存有由幹細胞分化而來的progenitor cells (cytokeratin 19 marker+), CK-19表現的話，其侵襲性較高且預後較差(11)。

## (二) 原先疾病的復發:

在臺灣，肝癌的主要導源於B或C型肝炎所引起的肝硬化。肝臟移植雖將整個病肝及絕大部份的肝炎病毒移除，但血液中的肝炎病毒，仍可能在植入的肝臟中復發，而導致肝硬化及肝癌。目前可使用於B型肝炎免疫球蛋白及抗病毒藥物，加以預防。但對於C型肝炎病毒的復發，目前並無方法加以預防。此外，不論是腦死或者是活體肝臟移植，在臺灣有相當大的比率的捐贈者是B型肝炎表面抗原陰性，但核心抗體為陽性，其亦可能造成植入肝中B型肝炎的復發，亦是吾人需加以深入探討者。

而許多研究亦指出，患者在等待換肝過程中所接受的經動脈腫瘤栓塞術或肝葉切除手術後，反而刺激腫瘤生長因素的產生，而導致肝癌的復發(2-7)。因此，在等待換肝過程中，如

何處理原來之肝癌，亦需吾人加以討論。

## (三) 免疫抑制劑之副作用:

移植術後必須使用免疫抑制劑，但常用之tacrolimus (FK-506), cyclosporine 及類固醇製劑，都可能誘發血中B或C型肝炎病毒的或肝癌細胞的增殖復發(12)。因此，近來有許多研究指出：在肝癌之移植患者身上，應儘量減少calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporine)及類固醇的使用，而改用sirolimus，但仍需更多的研究及驗證(12)。

## (四) 移植術後無可行之化學治療或其它輔助療法:

許多研究皆顯示肝癌患者在肝臟移植後，接受化學治療反而不利於長期存活率，且更亦導致腫瘤復發。固如同一般肝癌之治療，目前並無任何建議之化學治療或其它輔助療法(13)。

而就未來展望而言，利用將捐贈者骨髓中肝臟幹細胞植入移植之肝臟，理論上，將可以促進植入之肝臟的增生，減少植入之肝臟發生肝衰竭之可能，此在老鼠之實驗已獲證實(14)(非肝癌之肝臟移植)。但是否適用於肝癌之肝臟移植，減少肝癌之復發仍待更多未來研究加以探討。

以上針對肝癌患者接受肝臟移植

後復發之可能原因做一文獻回顧之簡要討論，希望由各專科之合作，帶給病患更理想的治療成果。

#### References:

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14; 334(11):693-9.
2. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol* 2008;43:18-26
3. Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, et al. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhosis patients: hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:513-20
4. Margarit C, Escartin A, Castells L, et al. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1242-51
5. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.
6. Poon TP, Fan ST, Tsang HF, et al. Locoregional therapeutics for Hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002;235:466-486
7. Parfitt J, Marotta P, AlGhamdl M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted liver to predict recurrence. *Liver Transpl* 2007; 13:543-551
8. 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 – 1403.
9. Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 2007; 25(4):310-2
10. Ito t, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection of criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:1637-1644
11. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene*. 2006 Jun 26; 25(27):3818-22. 2006
12. Vivarelli M, Dazzi A, Zanella M, Cucchetti A, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010; 89(2):227-232
13. Kim R, Tan A, Estfan B, Aucejo F. Adjuvant treatment after orthotopic liver transplantation: is it really necessary? *Oncology (Williston Park)*. 2009 ;23(14):1276-81.
14. Yue Yu, Ai-Hua Yao, Nian Chen, et al. Mesenchymal stem cells over-expressing hepatocyte growth factor improve small-for-size liver grafts regeneration. *Molecular Therapy* 2007; 15:1382-1389