

# 肝癌患者接受肝臟移植後 腫瘤復發的探討

夏振源

臨床醫學月刊第六十一卷第六期抽印本

中華民國九十七年六月出版

# 肝癌患者接受肝臟移植後腫瘤復發的探討

夏振源

## 摘要

肝臟移植手術是提供肝硬化病患長期存活的有效治療方式，然而用來治療肝細胞癌的角色，直到1990年代後期才受到肯定與重視。諸多研究已顯示肝細胞癌腫瘤的大小，數目及有否血管侵襲是影響切除手術後腫瘤復發的重要因子，此道理用在肝臟移植手術亦然。因此移植手術前精確的影像評估，可以幫助慎選適合移植的肝細胞癌患者。移植手術後長期使用抗排斥藥物是否會影響腫瘤復發值得關注，雖然臨床上仍無確鑿的證據顯示腫瘤復發與抗排斥藥物的種類有相關性，但動物實驗已發現 sirolimus 可以抑制腫瘤的生長。移植前病患先接受局部或區域治療或有助於控制腫瘤的進展，但是否可以減少術後復發或提供較好的術後存活率仍無定論。此外提供切除手術後肝內復發的病患救援性移植手術，來提高病患的存活率是值得關注的作法。

**關鍵字：**肝細胞癌、肝臟移植手術

## 前言

Starzl醫師於1963年完成人類第一例肝臟移植手術後的20年，肝臟移植終於邁進了一個新的里程碑，美國國家衛生院共識發展會議宣告：「肝臟移植不再是實驗性手術，而是治療末期肝臟疾病的有效方式」。<sup>1</sup>自此，肝臟移植手術才大步發展。根據早期的經驗，肝臟移植治療肝細胞癌的成果並不令人滿意，因此，美國衛生部在1989年前都認定肝細胞癌並非肝臟移植手術的適應症。究其主要原因乃早期肝臟移植治療肝細胞癌的對象，大都是重度癌症且期別高的病患，因此移植後腫瘤復發率極高，病患存活率則偏低。然而在1990年代後期的移植經驗告訴我們，倘若移植的對象經過慎選，則腫瘤復發率低，相對的病患的存活率大大提高。其中最有名的研究報告則屬義大利米

蘭國立癌病中心Mazzaferro醫師於1996年發表在新英格蘭醫學期刊的論文。報告中指出當單顆腫瘤小於5公分，或最多3顆腫瘤且每顆均不大於3公分的條件下，病人移植後腫瘤復發率僅8%，而病人的4年存活率則高達74%。<sup>2</sup>而後的幾篇相關報告均有相似的良好成果，因此奠定了肝臟移植治療肝細胞癌可以提高病患長期存活的基礎。因此美國衛生部在2001年宣布針對選擇性的病患，肝細胞癌是肝臟移植的適應症（indication）。

雖然如此，針對有選擇性的病患移植手術後，腫瘤復發率仍可高達16%，<sup>3</sup>而腫瘤復發則是影響移植後病患存活率的最重要因素，研究顯示腫瘤大小、數目、血管侵襲，以及細胞分化程度均是決定移植後的重要因子，然而仍有其他臨床因素可能影響預後，亦值得探討。

台北榮民總醫院外科部一般外科主治醫師

## 術前影像學的評估

腫瘤的大小與數目影響移植手術的決策，也關係到病患移植後腫瘤的復發後的存活。然而移植手術前僅能就影像來判斷腫瘤大小及數目。京都大學Kaiharu醫師統計術前影像評估病患期別有60%是不正確的，<sup>4</sup>而在Mazzaferro的報告中也提到僅憑影像則27%的病患的腫瘤期別是被低估的。術前影像評估與術後病理相比較則發現電腦斷層偵測腫瘤的敏感度僅50%，而磁共振影則為70%。<sup>5</sup>另有報告指出，僅14.3%的移植病患，其腫瘤大小在術前可以準確的評估，而腫瘤數目的準確率則約34%。如果腫瘤的大小在1公分以下，則影像學診斷的敏感度則為0%。<sup>6</sup>雖然有報告指出正子掃描偵測腫瘤數目的敏感度可高達87%，但此項檢查目前並不認為是移植手術前的常規檢查。<sup>7</sup>

## 免疫抑制製劑（抗排斥藥物）的影響

移植病患長期接受抗排斥藥物導致免疫系統功能低下，為認為與移植後復發新的癌病或舊有疾病復發有關。愈來愈多的研究發現某些抗排斥藥物會改變細胞的表型。Hojo 等人的研究發現環孢靈（cyclosporine）會誘導腺癌細胞的改變，增進腫瘤細胞的移動力及侵襲性。<sup>8</sup>在小鼠的動物實驗發現環孢靈會增加肺部轉移的病灶，Freise等人在大鼠的肝癌移植模式實驗當中，發現使用環孢靈的大鼠存活率較低。此外，相較於未使用環孢靈的組別肺部轉移及肺部外轉移有增加的情形。<sup>9</sup>臨床上雖有相關的發現，但由於是小規模且是回溯性的研究，因此其證據力是薄弱的。直到目前為止，臨床上仍無確鑿的證據顯示移植後肝細胞癌的復發與環孢靈的使用有關。Sirolimus是兼具免疫抑制及抗腫瘤雙重特性的抗排斥藥物。Guba等人的研究發現在小鼠的身上sirolimus可以抑制肝內轉移性腫瘤的生長，也抑制血管的新生。<sup>10</sup>其主要的機轉是減少了血管內皮細胞

生長因子的產生，以及抑制了血管內皮細胞對血管內皮細胞生長因子的反應。在Guba的研究中也發現環孢靈有促進腫瘤生長的作用。在Schumacher等人的研究中亦發現sirolimus可抑制肝細胞癌的生長。<sup>11,12</sup>

## 移植前局部或區域的治療

病患在移植手術前接受局部或區域的治療對移植手術後的腫瘤復發率及存活率的影響是值得探討的。一般認為移植手術前病患接受射頻滅癌（radiofrequency ablation）或經動脈血管栓塞治療（transarterial embolization）在等待移植的過程中可以先行控制腫瘤的進展，以防止腫瘤惡化，失去了接受移植的機會。<sup>13,14</sup>然而，也有一些研究指出，即使病患在移植前接受局部或區域的治療，對移植後的存活率並沒有改善。<sup>15-18</sup>但另有學者認為移植前的治療仍有其正面影響。Yao等人的一項回溯性研究發現85名移植前接受局部或區域治療，其術後5年無復發存活率高達94%，而另外一組41名病患直接接受移植者，其5年無復發存活率則為81%。<sup>19</sup>加州大學洛杉磯分校Lu等人的研究發現52名肝細胞癌的待贈者，在移植前均接受射頻滅癌治療。以影像學評估85%可以達到腫瘤完全壞死，而僅3%的待贈者因腫瘤的進展失去了移植的機會。41名後來接受移植者其3年存活率則為76%，且無腫瘤復發的記錄。<sup>20</sup>

## 救援性肝臟移植

### （salvage liver transplantation）

所謂救援性肝臟移植是指肝細胞癌患者先以切除為治療方式，當腫瘤在肝內復發時，再施以肝臟移植手術。眾所皆知，肝細胞癌在切除後的復發主要以肝內復發為主，而肝內復發後可以再進行手術切除者所數不多，因此施予救援性肝臟移植是值得考慮的治療方式。西班牙Margarit等醫師的報告指出，37名以切除為第一線治療的肝細胞癌患者，其中18名肝

內復發（59%）的病患其5年接受救援性肝臟移植手術，其5年存活率仍可達80%，成績相當可觀。<sup>21</sup>法國Beighiti等醫師的報告指出11名接受救援性肝移植的病患其5年存活率仍可達61%。<sup>22</sup>然而另一法國醫師Adam的研究則持不同的看法，其報告指出69名切除手術後復發的患者，僅17名（25%）可接受救援性肝臟移植，而救援性肝移植後的病患其54%發生復發，5年無復發存活率僅29%，且救援移植手術的手術死亡率可高達56%。<sup>23</sup>

### 結論

雖然肝臟移植手術提供了特定肝細胞癌病患理想的治療預後，但仍有高達16%的移植後復發率。按照米蘭規範來決定肝細胞癌病患是否適合肝臟移植手術，固然治療預後良好，但也排除了一些超越此規範，卻仍然有良好預後病患接受肝臟移植的機會。顯然目前僅依賴術前影像仍不足以取信於人。因此結合分子生物學發掘可預測預後的分子標誌、腫瘤基因圖譜，以及臨床預後因子如腫瘤大小、腫瘤數目及血管侵襲與否，來決定病患是否適合肝臟移植手術（意指在術前即可預測移植後腫瘤最不會復發的病患）應是未來發展的趨勢。<sup>24-26</sup>此外，針對接受肝臟切除手術後肝內復發的病患，是否鼓勵接受救援性肝臟移植手術仍值得再觀察。

### 參考資料

1. Liver Transplantation. NIH Consensus Statement 1983;4:1-15.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
3. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-6.
4. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003;75:S37-40.
5. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002;8:749-61.
6. Sotiropoulos GC, Malago M, Molmenti E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is clinical tumor classification before transplantation realistic? *Transplantation* 2005;79:483-87.
7. Ho CL, Yu SC, Yeung DW. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med* 2003;44:213-21.
8. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-34.
9. Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 1999;67:510-13.
10. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-35.
11. Schumacher G, Oidtman M, Rosewicz S, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes c-ell growth. *Transplant Proc* 2002;34:1392-93.
12. Schumacher G, Oidtman M, Rueggeberg A, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells alone or combined with tacrolimus, while tacrolimus promotes cell growth. *World J Gastroenterol* 2005;11:1420-25.
13. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003;9:684-92.
14. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al.

- Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003;9:557-63.
15. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 1998;29:953-59.
  16. Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688-701.
  17. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-9.
  18. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006;12:665-73.
  19. Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, et al. The impact of pre-operative locoregional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2005;5:795-804.
  20. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130-37.
  21. Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1242-51.
  22. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic re-currence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-17.
  23. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003;238:508-18.
  24. Tang ZY. Hepatocellular carcinoma surgery: review of the past and prospects for the 21st century. *J Surg Oncol* 2005;91:95-6.
  25. Ye QH, Qin LX, Forgues M, et al. Prediction hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2003;9:416-23.
  26. Marsh JW, Finkelstein SD, Demetris AJ, et al. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients adds predictive power for determining recurrence free survival. *Liver Transpl* 2003;9:664-71.



# 多發性骨髓瘤治療：造血幹細胞移植在新引導性化療時代下的角色

劉峻宇 余垣斌\* 曾成槐†

## 摘要

傳統上多發性骨髓瘤以化學治療為主，其中以威克瘤 (melphalan) 合併類固醇 (prednisolone) 為代表藥物。自 1990 年代以來，自體造血幹細胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation) 經過大型的隨機性前瞻式研究，已經被證實優於傳統高劑量化學治療。而「兩次相接式」的自體造血幹細胞移植方式 (tandem transplantation) 對於在第一次自體移植時治療反應不理想的病患也能進一步延長存活。支持性療法的進步使得異體造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 的「治療相關死亡率」(treatment related mortality) 已大幅下降，而「減低劑量之異體造血幹細胞移植」(reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) 的移植方法進一步減少「治療相關死亡率」，提供免疫性療效，使能接受異體造血幹細胞移植的病人族群更為擴大，但確切的療效仍有待長期追蹤觀察。新一代治療多發性骨髓瘤的藥物如沙利竇邁 (thalidomide) 和萬科注射劑 (Velcade, bortezomib) 於 21 世紀初嶄露頭角，展現了具有前瞻潛力的治療成果，尤其是在作為新診斷病患之引導性化療 (induction chemotherapy)，其達成病患治療「完全反應」的比例可和造血幹細胞移植相當，同時也衝擊了原本適合接受幹細胞移植治療的病患的治療方式選擇。在這新舊療法衝擊的分水嶺，如何將新藥逐步整合至現有的治療方式，並根據病患本身的風險分群選擇最適當的治療模式，以提供病患最佳的治療效果，是目前及未來的重要課題，有待更多的臨床試驗提供解答。

**關鍵字：**多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation)、兩次相接式造血幹細胞移植 (tandem transplantation)、引導性化療 (induction chemotherapy)、「非常好的部份緩解」(very good partial response)、沙利竇邁 (thalidomide)、萬科注射劑 (Velcade, bortezomib)。

## 前言

多發性骨髓瘤案例的描述最早在 1844 年由 Solly 醫師提出後，Jones 醫師 (Henry Bence Jones) 便於 1845 年發現特殊的 Bence-Jones 蛋白

的存在。經過多年的研究，吾人已知多發性骨髓瘤是源自「漿細胞」(一種分化成熟的 B 細胞淋巴球) 的血液惡性腫瘤，以單源性免疫球蛋白增多症 (monoclonal gammopathy)、常合併有蝕骨性病灶及骨髓被大量的漿細胞侵犯為其特徵。多發性骨髓瘤大約佔所有血液惡性疾病 (如淋巴瘤、白血病) 的 10%。在美國每年的 (年齡調整過的) 發生率為每 10 萬人口中有 4.3 例，

台北榮民總醫院內科部血液腫瘤科住院總醫師

\* 台北榮民總醫院內科部血液腫瘤科主治醫師

† 台北榮民總醫院內科部血液腫瘤科主任