



肝細胞癌 HCC 中文診療與 藥物治療完整臨床實務手冊

前言：

本指引依據 2025 年 NCCN 最新肝細胞癌指引編撰，彙整 HCC 的篩檢、診斷、分期評估及全身性治療。內容詳盡收錄外科切除移植標準、局部介入（消融、TACE、TARE）以及免疫標靶聯合療法之最新實證建議，並涵蓋混合型肝癌之治療。旨在為醫療專業人員提供即時決策輔助，優化臨床治療成效。

目錄：

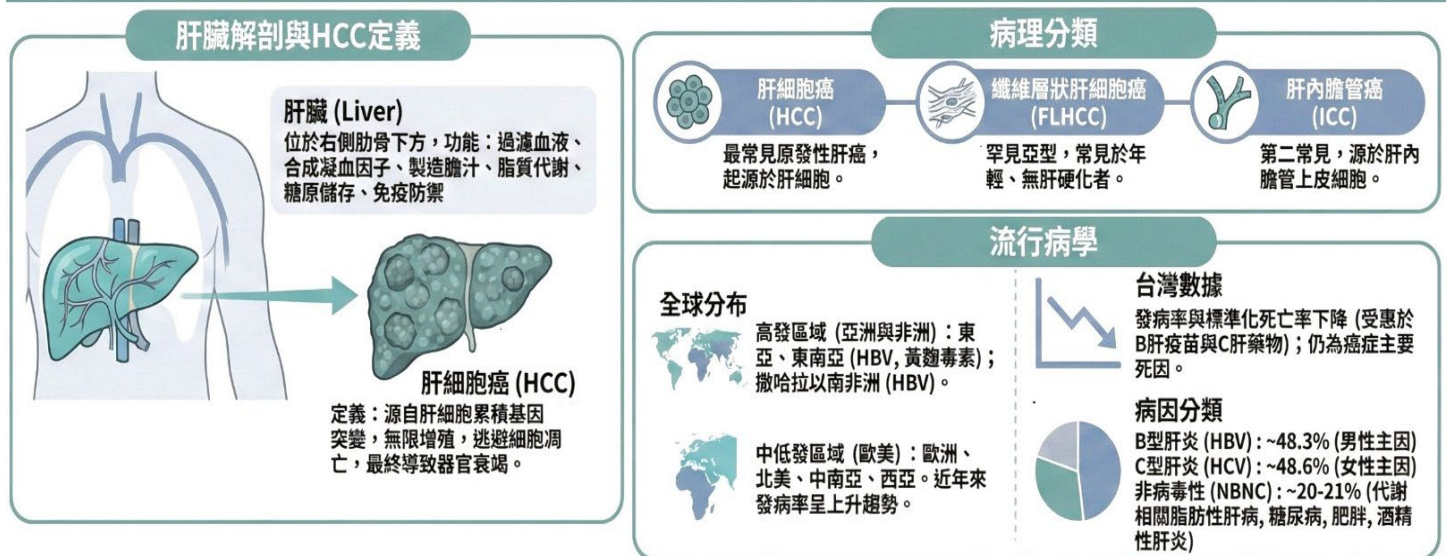
第一章、肝細胞癌 (HCC) 的簡介與流行病學	2
第二章、肝細胞癌的篩檢 (Screening for HCC)	6
第三章、肝細胞癌的診斷與初始工作評估	8
第四章、肝功能評估與癌症分期.....	12
第五章、外科治療-手術切除與肝臟移植	17
第六章、局部區域治療 (Locoregional Therapies)	24
第七章、全身性治療 (Systemic Therapy).....	31
第八章、混合型肝細胞-膽管癌之治療	41
總結 (Summary).....	42

第一章、肝細胞癌 (HCC) 的簡介與流行病學

1.1 HCC (Hepatocellular Carcinoma) 的定義與病理類別

- **肝臟簡介**。作為人體最大的實質器官，肝臟位於右側肋骨下方，承擔著過濾血液、合成凝血因子、製造膽汁、脂質代謝及糖原儲存等關鍵生理功能。此外，肝臟也是免疫系統的一部分，負責產生淋巴液以支持細胞營養並抵禦病原體。
- **肝細胞癌**。HCC 細胞累積了基因突變，獲得了無限增殖的能力，並能逃避細胞凋亡。於數量上逐步壓倒正常細胞，導致肝臟實質被腫瘤組織取代，引發器官衰竭。臨床上，若肝臟因腫瘤侵犯而功能受損，膽紅素無法被有效代謝與排出，將導致黃疸，表現為黃色的皮膚與鞏膜。若癌細胞脫離原發部位，擴散至身體其他器官，將形成轉移性肝癌。⁽¹⁾

肝細胞癌 (HCC) 的簡介與流行病學



1.1.1 組織學分型

在成人原發性肝癌中，區分了以下主要亞型：

- **肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC)**：最常見的原發性肝癌類型，起源於主要功能細胞-肝細胞 (Hepatocytes)。HCC 的臨床表現多樣，包括腹痛、腹部腫塊、腹水、疲勞及體重減輕。⁽¹⁾
- **纖維層狀肝細胞癌 (Fibrolamellar HCC, FLHCC)**：一種罕見的 HCC 亞型，通常影響較年輕族群，且常發生在無肝硬化的肝臟中。FLHCC 通常具有 **DNAJB1-PRKACA** 融合基因表達，這為未來的精準治療提供了潛在靶點。儘管其生物學特徵與典型 HCC 不同，目前的治療策略仍參照 HCC 的標準流程。

- **試驗設計：**El Dika 等人 (2020) 進行的多中心第二期隨機試驗，納入 28 名不可切除的 FLHCC 患者，隨機分配至 Everolimus (mTOR 抑制劑)、Leuprolide + Letrozole (雌激素阻斷療法)，或三藥聯合組。⁽²⁾
- **關鍵結果：**所有組別的 6 個月 PFS 均為 0%。OS 中位數為 12.4 個月。
- **mTOR 抑制劑無效：**由於缺乏療效，該試驗提前終止。這顯示針對 mTOR 路徑或雌激素受體之療法對 FLHCC 無效，目前手術切除仍是唯一有效之療法。
- **肝內膽管癌 (Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC)：**第二常見的原發性肝癌，源於肝內的膽管上皮細胞。雖然解剖位置在肝臟內部，但病理特徵與膽管癌更為相似，**治療上類同膽管癌的療法。**

1.2 流行病學資料

1.2.1 世界 HCC 流行病學資料

HCC 的發病率在全球分布上呈現出極度的不均勻性，這反映了各地區主要致病因子的差異。

高發區域：亞洲與非洲地區⁽³⁾

- **東亞與東南亞：**為全球 HCC 發病率最高的區域。數據顯示東亞男性的年齡標準化發病率 (ASIR) 高達每 10 萬人 26.8 例，東南亞則為 21.0 例。這一現象歸因於 B 型肝炎病毒 (HBV) 在該地區的高盛行率，以及部分地區黃麴毒素 (Aflatoxin B1) 的飲食暴露。
- **撒哈拉以南非洲：**同樣是 HCC 的高發區，且發病年齡通常較輕，這與 HBV 的垂直傳播及早期環境致癌物暴露密切相關。

中低發區域：歐美與中亞地區

- **歐洲與北美：**傳統上屬於中等發病率區域，男性 ASIR 約為 6.2 至 10.9 例 (歐洲) 及 10.1 例 (北美)。然而這些地區的發病率近年來呈現上升趨勢。
- **中南亞與西亞：**發病率相對最低，男性 ASIR 分別為 3.4 例及 5.4 例。

1.2.2 台灣 HCC 整體發病與死亡趨勢

根據台灣國健署提供之 HCC 患者流行病學資料：⁽⁴⁾

- **發病率下降：**肝癌 (含肝內膽管癌) 的粗發生率 2021 年已降至每 10 萬人 44.95。
- **標準化死亡率下降：**受惠於 B 肝疫苗與 C 肝藥物治療，標準化死亡率從 1999 年的每 10 萬人 24.7 降至 2020 年的 11.5。
- **仍為癌症主要死因：**肝癌長期位居台灣癌症死因的第 2 名。2023 年台灣癌症死亡人數

中，肝及肝內膽管癌死亡人數為 7,781 人。

1.2.3 台灣 HCC 病因分類：

台灣肝癌患者約有 80% 與慢性 B、C 型肝炎感染有關。

- **B 型肝炎 (HBV)**：男性患者的主因，約佔 48.3%。
- **C 型肝炎 (HCV)**：女性患者的主因，約佔 48.6%。
- **非病毒性肝癌 (NBNC)**：比例逐年上升，目前約佔 20-21%。主要危險因子包括代謝相關脂肪性肝病 (MASLD)、糖尿病、肥胖及酒精性肝炎。
- **共同感染**：同時患有 B、C 肝的患者約佔 5.3%。

1.2.4 台灣 HCC 患者之性別與年齡特徵

- **年齡高齡化**：HCC 患者的平均診斷年齡持續上升，從 2013 年的 65.54 歲增至 2021 年的 67.92 歲。由於 1984 年實施全國 B 肝疫苗接種計畫，年輕族群 (<30 歲) 的肝癌發生率與死亡率已顯著降低，兒童肝癌在 2011 年幾近絕跡。
- **性別差異**：男性發病風險顯著高於女性。男性發病年齡較早 (平均約 53 歲)，女性較晚 (平均約 65 歲)。

1.2.5 台灣 HCC 存活率與分期 (BCLC)

台灣肝癌患者超過半數在發現時已處於中晚期。根據文獻統計之 5 年存活率如下：

- **早期發現 (Stage 0/A)**：5 年存活率可達 58%~70%，臨床上若能手術切除或移植，部分族群可達 80% 以上。
- **中期 (Stage B)**：5 年存活率約為 34%。
- **晚期 (Stage C/D)**：5 年存活率顯著下降，分別約為 11% (C) 與 4% (D)。

1.3 HCC 病因



1.3.1 病毒性肝炎：B 型肝炎 (HBV)

- **全球負擔**：HBV 仍是全球 HCC 的首要病因與死因。

- **HBV 致癌風險**：一項包含 68 項研究共兩萬七千名 HBV 患者的統合分析顯示，HCC 的年發病率為每年 0.88%；其中已肝硬化患者的發病率更高，每年為 3.16%。⁽⁵⁾
- **HBV 病毒載量與風險關係**：多項大型研究確認，血清 HBV DNA 濃度與 HCC 風險呈正相關。高病毒載量 (>2000 IU/mL) 是獨立的危險因子。⁽⁶⁾
- **疫苗預防效應**：阿拉斯加與台灣的普及性 HBV 疫苗接種計畫已顯著降低了兒童與年輕成人的 HCC 發生率。然而，由於成人感染者的潛伏期長，疫苗對整體成人 HCC 發生率的影響預計需 10-20 年後才能完全顯現。

1.3.2 病毒性肝炎：C 型肝炎 (HCV)

- **直接抗病毒藥物 (DAA)**：多項證據顯示，DAA 能顯著提高持續病毒學反應率 (SVR)。雖然理論上清除病毒應能降低 HCC 風險，但短期數據顯示，對於已發展為晚期肝纖維化或肝硬化的患者，即便病毒清除，其 HCC 風險仍持續存在，需持續監測。⁽¹⁾

1.3.3 代謝功能障礙相關脂肪性肝病 (MASLD)

隨著肥胖與糖尿病的全球流行，非病毒性病因正迅速成為 HCC 的主要來源。

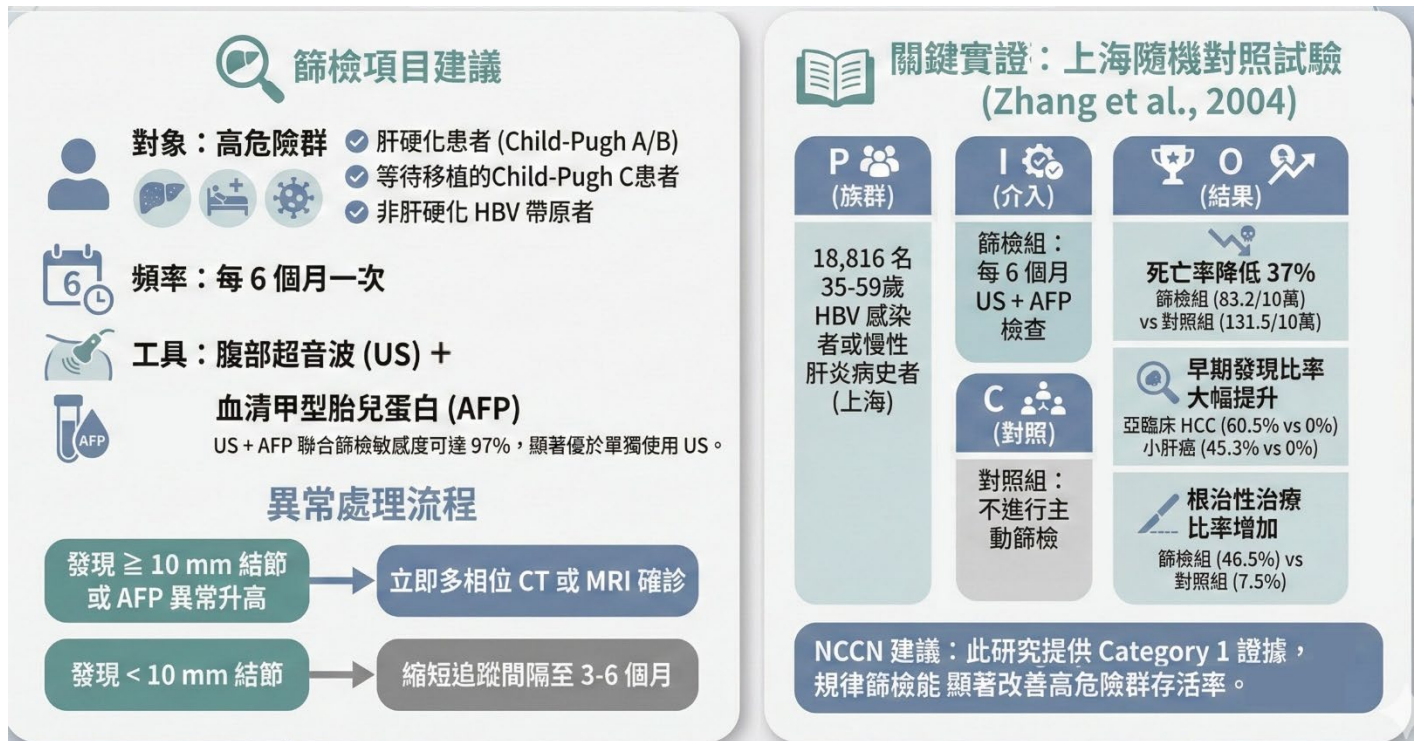
- **致癌機制**：代謝功能障礙相關脂肪性肝炎 (MASH) 相關的慢性發炎與纖維化是致癌主因。雖然 MASH 相關肝硬化的年 HCC 發生率 (約 2.6%) 略低於 HCV 相關肝硬化，但由於基數龐大，其總體病例數極為可觀。值得注意的是，部分 MASH 患者可能在未發展至肝硬化階段即發生 HCC，這對篩檢策略構成了挑戰。
- **流行病學轉變**：Danpanichkul 等人的研究指出，酒精相關肝病與代謝功能障礙相關脂肪性肝病 (MASLD) 已成為美國原發性肝癌增長最快的病因。⁽¹⁾
- **預測模型**：Le 等人預測美國成人的 MASLD 盛行率將從 2020 年的 33.7% 上升至 2050 年的 41.4%，而 MASH 將從 5.8% 上升至 7.9%。

1.3.4 環境與毒素⁽²⁾

- **酒精**：長期大量飲酒是導致肝硬化的主要原因之一。研究顯示，當酒精濫用與 HCV 感染共存時，其致癌風險具有顯著的協同加成效應，遠高於單一因素的風險總和。
- **黃麴毒素 B1 (Aflatoxin B1)**：這是一種由麴菌屬真菌所產生的強效黴菌毒素，常見於亞洲和非洲熱帶地區受污染的穀物 (如玉米、花生) 中。它在肝臟被細胞色素 P450 代謝後，能特異性地誘導 TP53 基因第 249 個密碼子發生 G->T 的點突變 (R249S)。
- **吸煙**：煙草中的致癌物進入體內後會加劇氧化壓力，促進促發炎細胞因子的產生，從而加速肝纖維化進程。大規模世代研究證實，吸煙可能增加 55% 的 HCC 風險。

第二章、肝細胞癌的篩檢 (Screening for HCC)

篩檢目標是在無症狀階段發現癌症，以提高根治性機會。NCCN 與 AASLD 指引均建議針對高危險群，進行每 6 個月一次的腹部超音波 (US) 加上血清甲型胎兒蛋白 (AFP) 檢測。



2.1 腹部超音波 (US) 加上 AFP 篩檢之關鍵實證：

一項上海隨機對照試驗證明 HCC 篩檢能降低死亡率：⁽⁷⁾

- **試驗設計：**在中國上海納入 18,816 名 35-59 歲的 B 肝感染者或慢性肝炎病史者。這是一項大規模的集群隨機對照試驗 (Cluster RCT)。
- **介入措施：**篩檢組每 6 個月進行一次 US + AFP 檢查；對照組則不進行主動篩檢。
- **依從性 (Adherence)：**依從率並不完美，僅 58.2% 的受試者完成了所有篩檢。
- **關鍵結果：**
 - **死亡率降低：**篩檢組的 HCC 相關死亡率為 83.2/100,000，顯著低於對照組的 131.5/100,000。計算出的死亡率比為 0.63 (95% CI: 0.41–0.98)，意味著篩檢使死亡率降低了 37%。
 - **早期發現比率：**篩檢組發現的亞臨床 HCC (60.5% vs 0%) 和小肝癌 (45.3% vs 0%) 比例遠高於對照組。
 - **根治性治療比率：**篩檢組的腫瘤切除率達 46.5%，而對照組僅為 7.5%。

- **NCCN 指引建議**：此研究提供了 Category 1 的證據，即使在依從性不佳的真實世界情境下，規律篩檢仍能透過早期發現與治療，顯著改善高危險群的存活率。

2.2 篩檢工具的選擇與效能

- **AFP 的侷限性**：單獨使用 AFP 的敏感度較低。文獻指出，若以 100 ng/mL 為切點，特异性雖高達 99%，但敏感度僅 31%。這意味著單靠 AFP 會漏掉大量的早期癌症。
- **US + AFP 的加成效應**：Tzartzeva 等人的統合分析 (納入 32 項研究) 顯示，超音波合併 AFP 的敏感度可提升至 **97%**，顯著優於單獨使用超音波 78% (RR: 0.88)。⁽⁸⁾
- **AFP 動態變化**：AFP 的持續上升 (例如每月上升 ≥ 7 ng/mL) 比單一時間點的數值更具診斷參考價值。

2.3 篩檢建議總結

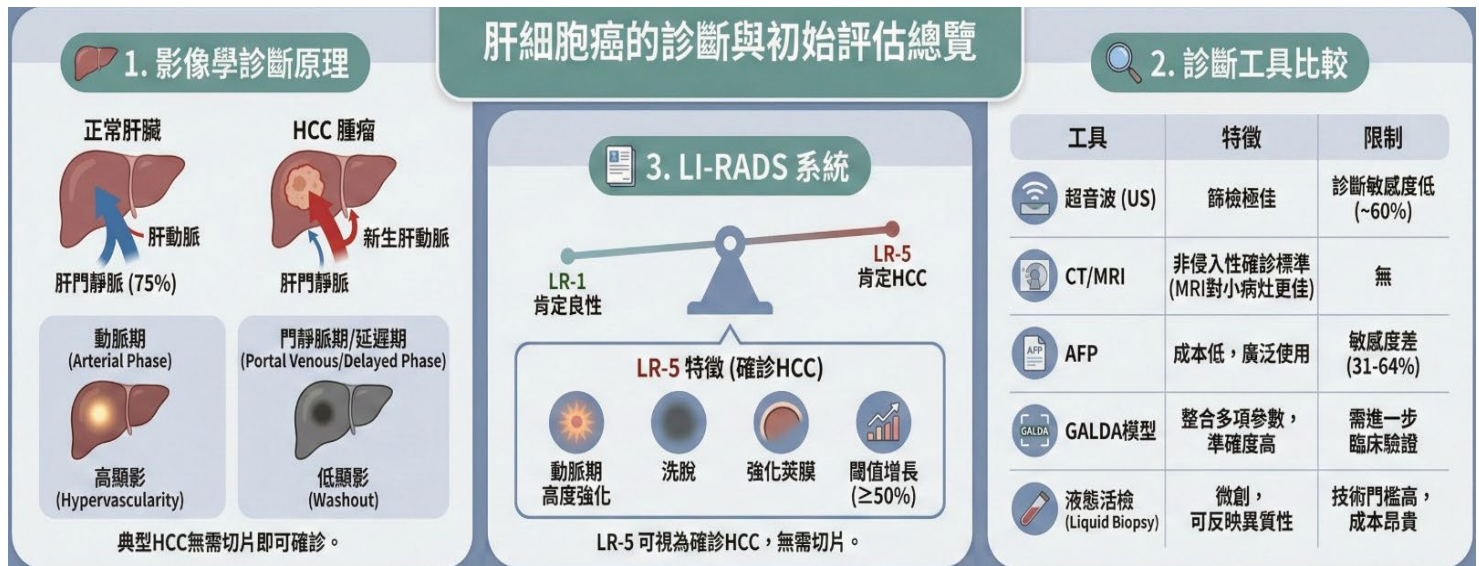
- **篩檢建議對象**：肝硬化患者 (Child-Pugh A/B)、等待移植的 Child-Pugh C 患者、以及非肝硬化的 HBV 帶原者。
- **頻率與篩檢工具**：每 6 個月一次，檢測腹部超音波 + 血清 AFP。
- **篩檢結果異常之後續處置**：若發現 ≥ 10 mm 的結節或 AFP 異常升高，應立即進行多相位 CT 或 MRI 確診。對於 < 10 mm 的結節，建議縮短追蹤間隔至 3-6 個月。

第三章、肝細胞癌的診斷與初始工作評估

- HCC 的診斷具有獨特性，對於高危險群患者，若影像學表現典型，通常不需要進行組織切片即可確診。這是因為 HCC 具有特殊的血管供應模式改變。⁽¹⁾

3.1 影像學診斷原理

正常肝臟主要由肝門靜脈 (75%) 供血，而 HCC 腫瘤則主要由新生的肝動脈供血。這種差異造就了 HCC 在多相位顯影檢查中的經典特徵：⁽¹⁾



- 於動脈期 (Arterial Phase)：在顯影劑由肝動脈進入肝臟的數十秒。由於 HCC 高度依賴肝動脈影像呈現高顯影 (Hypervascularity)。
- 於門靜脈期/延遲期 (Portal Venous/Delayed Phase)：當顯影劑流經全身循環後，再次經由肝門靜脈進入肝臟的時期。拍攝時間：通常發生在注射顯影劑後的 70 至 80 秒左右。由於 HCC 低度依賴肝門靜脈供血，呈現低顯影 (Washout)。

3.2 影像工具比較：CT vs. MRI vs. US

- 超音波 (US)：作為篩檢工具極佳，但作為診斷工具則不足。統合分析顯示，不含顯影劑的超音波在診斷 HCC 的敏感度僅約 60%，遠低於 CT 和 MRI。而顯影劑增強超音波 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 則能提高診斷敏感度。
- 電腦斷層 (CT)：加入顯影劑的 CT 模式是準確評估 HCC 的關鍵。
- 磁共振造影 (MRI)：
 - MRI 優勢：多項統合分析證實，MRI 在診斷 HCC (尤其是小於 2 cm 的病灶) 的敏感度優於 CT。Forner et al. 的前瞻性研究比較了 MRI 與對比增強超音波 (CEUS) 在診

斷 ≤ 2 cm 結節的效能。結果顯示 MRI 的敏感度 (61.7% vs 51.7%) 與特異度 (96.6% vs 93.1%) 均優於 CEUS。⁽⁹⁾

- **顯影劑選擇**：NCCN 指引建議使用**細胞外顯影劑 (如 Gadolinium)** 進行 MRI，因為肝膽特異性顯影劑 (如 EOB-DTPA) 在動脈期可能會出現呼吸假影，且其判讀標準 (如肝膽期低信號) 在目前的 LI-RADS 系統中尚未完全標準化作為確診依據。

3.3 LI-RADS (肝臟影像報告與數據系統)

- NCCN 指引建議採用 **LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)** 系統來標準化影像報告。LI-RADS 將肝臟結節分為 LR-1 (肯定良性) 至 LR-5 (肯定 HCC)。⁽¹⁾
- 影像報告結果的 LR-5 須具備以下特徵任一項：
 - **非環狀動脈期高度強化**：病灶在動脈期明顯比周邊肝組織亮，且非邊緣性強化。
 - **非邊緣性洗脫**：病灶在門靜脈期或延遲期變得比周邊肝組織暗。
 - **強化莢膜**：病灶邊緣在肝門靜脈期出現平滑均勻的環狀強化。
 - **閾值增長**：6 個月內的追蹤影像中，病灶直徑增加 $\geq 50\%$ 。
 - **病灶大小**：直徑較大的結節具備上述特徵時，診斷為 LR-5 的確定性更高。
- **LR-5 病灶可視為確診 HCC，無需切片**。這顯著減少了侵入性檢查的風險 (如出血、腫瘤播種)。

3.4 新興生物標記：GALAD 模型

除了傳統的 AFP，新的 **GALAD 模型** 提供更準確的早期診斷方式。



- **GALAD 組成**：Gender (性別)、Age (年齡)、AFP-L3 (AFP 異構體)、AFP 以及 DCP (異常凝血酶原, Des-gamma-carboxy prothrombin)。⁽¹⁾
- **效能**：驗證研究顯示，GALAD 模型在診斷早期 HCC 的準確度優於單獨使用 AFP。結合超音波的 **GALADUS** 分數表現更佳。

- **NCCN 指引建議：**在臨床廣泛應用前仍需更多實證支持，目前主要作為輔助參考。

3.5 粗針切片 (Core Needle Biopsy) 的角色

- **必須做切片之時機：**
 - 影像學表現不典型 (未滿足 LR-5 標準)。
 - 患者無肝硬化背景 (此時影像診斷的特異度下降)。
 - 需要排除其他惡性腫瘤 (如肝內膽管癌，特別是 CA 19-9 升高時)。轉移性病灶需確認組織來源。
- **風險評估：**
 - **腫瘤播種 (Seeding)：**指引引用文獻指出，細針抽吸或粗針切片導致的腫瘤沿針道播種機率極低 (< 1%於 RFA 治療後)，但仍需謹慎。
 - **取樣誤差：**對於 < 1 cm 的病灶，切片的假陰性率較高，因此不建議對微小結節常規切片。
- **切片 vs 細針抽吸 (FNA)：**NCCN 指引較建議**粗針切片**，因為它能提供組織架構資訊，有助於區分高分化 HCC 與再生性結節，且能提供足夠檢體進行分子檢測 (如 NGS)。

3.6 液態活檢的角色 (Liquid Biopsy)

- 液態活檢作為一種微創、可重複的檢測手段，有望成為 HCC 診斷與監測的新方式。⁽³⁾
- **循環腫瘤細胞 (CTCs)：**是從原發腫瘤進入血液循環的癌細胞。目前多以上皮細胞黏附分子 (EpCAM) 進行捕捉。然而 HCC 具有高度異質性，部分 HCC 不表達 EpCAM，這可能導致檢測偏差。但 CTCs 的數量與腫瘤的轉移潛力、復發風險及不良預後密切相關。
- **循環腫瘤 DNA (ctDNA)：**源自腫瘤細胞凋亡或壞死釋放的 DNA 片段。透過次世代定序 (NGS) 技術，我們可以在血液中檢測到腫瘤特異性的體細胞突變 (如 TP53、CTNNB1)、拷貝數變異 (CNV) 或病毒 DNA 整合。
- **甲基化標記：**分析研究顯示，特定的腫瘤特異性 ctDNA 的甲基化模式標記，在診斷敏感度和特異度上均優於傳統 AFP，展現了作為早期診斷和預後評估工具的潛力。

表 3. 診斷工具比較

診斷工具	主要特徵與優勢	局限性與挑戰
影像學 (CT/MRI)	非侵入性確診標準 (LI-RADS)	對微小病灶 (<1cm) 分辨力有限

AFP	廣泛使用，成本低	敏感度差 (47-64%)，早期檢測無效
GALAD 模型	整合多項參數，準確度高	需進一步臨床驗證，計算較複雜
液態活檢 (ctDNA)	微創，可反映腫瘤異質性，甲基化分析具潛力	技術門檻高，成本昂貴，需高靈敏度技術

第四章、肝功能評估與癌症分期

4.1 肝臟功能評估清單

- **病史**：詳細詢問肝炎史、酒精攝取、代謝症候群史。
- **實驗室檢查**：完整的肝炎病毒血清學 (HBsAg, HBeAg, HBV DNA viral load, anti-HBs, Anti-HCV Ab)、肝腎功能 (白蛋白、膽紅素、肌酸酐、血鈉)、凝血功能。
- **影像學**：胸部 CT (排除肺轉移)、腹部/骨盆多相位 CT 或 MRI。

4.2 肝功能評估工具：Child Pugh Score、ALBI 與 MELD

準確評估肝功能儲備對於治療決策 (特別是手術與栓塞) 至關重要。

- **Child-Turcotte-Pugh (Child Pugh score or CTP score) 分級**：
 - **傳統標準**：結合五項目評分白蛋白、膽紅素、PT/INR、腹水與肝腦病變。
 - **3 個等級 (Class)**: 按照總分分為輕中重度三等級：A 級(5 ~ 6 分)；B 級 (7 ~ 9 分)與 C 級 (10 ~ 15 分)。
 - **缺點**：包含主觀變數 (腹水、腦病變的嚴重程度判定)，且白蛋白與 INR 易受外源性補充影響。

表 4.2.1 Child-Turcotte-Pugh Score 項目與分數

肝功能指標項目	1 分	2 分	3 分
白蛋白 (g/L)	≥3.5	2.8~3.4	<2.8
膽紅素 (mg/dL)	<2	2~3	≥3
PT/INR (sec)	≤14	15 ~ 17	≥18
腹水	無	輕	中度或以上
肝性腦病變	無	1~2 級	3~4 級
CTP 分級與總分對應	Child Pugh class A : 5 ~ 6 分。肝功能代償良好。 Child Pugh class B : 7 ~ 9 分。肝功能顯著受損。 Child Pugh class C : 10 ~ 15 分。肝功能失代償。		

- **白蛋白-膽紅素分級 (ALBI Grade)**：
 - **創新與實證**：由 Johnson 等人 (2015) 開發。這是一項基於 6,000 多名國際患者 (涵蓋歐、美、亞) 的大型研究。⁽¹⁰⁾
 - **ALBI 計算公式**：僅基於血清白蛋白與膽紅素兩項客觀指標計算：

$$\text{ALBI} = (\log_{10} \text{bilirubin (umol/L)} \times 0.66) + (\text{albumin (g/L)} \times -0.085)。$$

- 預後分級：
 - ALBI 1 級：≤ -2.60 (預後最佳)
 - ALBI 2 級：> -2.60 且 ≥ -1.39
 - ALBI 3 級：> -1.39 (預後最差)
- 臨床價值：研究顯示，ALBI 分級能將傳統認為肝功能良好的 Child Pugh class A 級患者，進一步細分為預後顯著不同的 ALBI 1 級與 2 級。這對於篩選適合高強度治療(如大範圍肝切除或高劑量 TACE) 的患者極具價值。
- NCCN 建議：指引明確指出 ALBI 分級是 Child Pugh class 的有效替代或補充工具，特別是在評估代償性肝硬化患者的預後時。
- MELD (model for end-stage liver disease) score
 - 設計初衷。MELD 模型是為評估，接受經頸靜脈肝內門體分流術 (TIPS) 的肝硬化患者的短期預後而開發的。在 2000 年進行的一項原始研究中，對於 231 例接受 TIPS 治療以預防食道靜脈曲張再出血或難治性腹水的患者，MELD 模型在預測生存率方面優於 Child-Pugh 分級。⁽¹⁾
 - MELD 計算公式：MELD(i) = 0.957×ln(Cr) + 0.378×ln(T-bil) + 1.120 × ln(INR) + 0.643。若 MELD(i)>11，則 MELD = MELD(i) + 1.32×(137–Na) – [0.033 × MELD(i) × (137–Na)]。分數越高，預估的手術後死亡率越高。

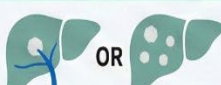
表 4.2.2 MELD Score 與短期死亡率之關係

MELD 分數	≤9	10–19	20–29	30–39	≥40
短期死亡率	1.9%	6.0%	19.6%	52.6%	71.3%

4.3 AJCC TNM 分期 (第 8 版)

- NCCN 指引納入了兩種主要的分期系統：側重於解剖病理特徵的 AJCC (美國癌症聯合委員會) TNM 分期系統，對於預測手術後的復發風險具有重要價值。⁽¹⁾⁽¹¹⁾
- 巴塞隆納臨床肝癌 (BCLC) 分期系統則是整合了腫瘤負擔、肝功能與體能狀態，則對於晚期癌症有更好的預後判斷。這兩種系統在臨床實務中扮演互補的角色，前者精確描述腫瘤的物理侵犯範圍，後者則提供了治療導向的預後分組。⁽¹²⁾

肝細胞癌 AJCC TNM 分期 (第 8 版) 總覽

Stage IA	T1a N0 M0	Stage IB	T1b N0 M0	Stage II	T2 N0 M0	Stage IIIA	T3 N0 M0
	極早期：手術切除或消融後預後極佳。		早期：腫瘤較大但無血管侵犯。		中期風險：血管侵犯是關鍵不良因子。		高風險：多發且腫瘤較大。
Stage IIIB	T4 N0 M0	Stage IVA	Any T N1 M0	Stage IVB	Any T Any N M1		
	局部晚期：直接侵犯血管或鄰近器官。		淋巴結轉移：預後顯著惡化。		遠處轉移：僅適合全身性治療或支持療法。		

原發腫瘤 (Primary Tumor, T)

- **TX**：原發腫瘤無法評估。
- **T0**：無原發腫瘤證據。
- **T1**：此分期的細分反映了腫瘤大小與微血管侵犯之間的生物學關聯。
 - **T1a**：單一腫瘤 ≥ 2 cm。這類微小腫瘤通常微血管侵犯風險極低，預後最佳。
 - **T1b**：單一腫瘤 > 2 cm，但無血管侵犯。這顯示即便腫瘤較大，只要未侵犯血管，其生物學行為仍相對溫和。
- **T2**：單一腫瘤 > 2 cm 且伴有血管侵犯、或多發性腫瘤但無一 > 5 cm。
- **T3**：多發性腫瘤，且至少有一個 > 5 cm。這代表了顯著的腫瘤負擔。
- **T4**：單一或多發腫瘤 (任何大小)，侵犯門靜脈或肝靜脈的主要分支，或腫瘤直接侵犯鄰近器官 (膽囊除外) 或穿透臟層腹膜。此階段通常意味著失去根治性手術的機會。

區域淋巴結 (Regional Lymph Nodes, N)

- **NX**：區域淋巴結無法評估。
- **N0**：無區域淋巴結轉移。
- **N1**：有區域淋巴結轉移。淋巴結轉移在 HCC 中相對少見，但一旦出現，預後極差。

遠處轉移 (Distant Metastasis, M)

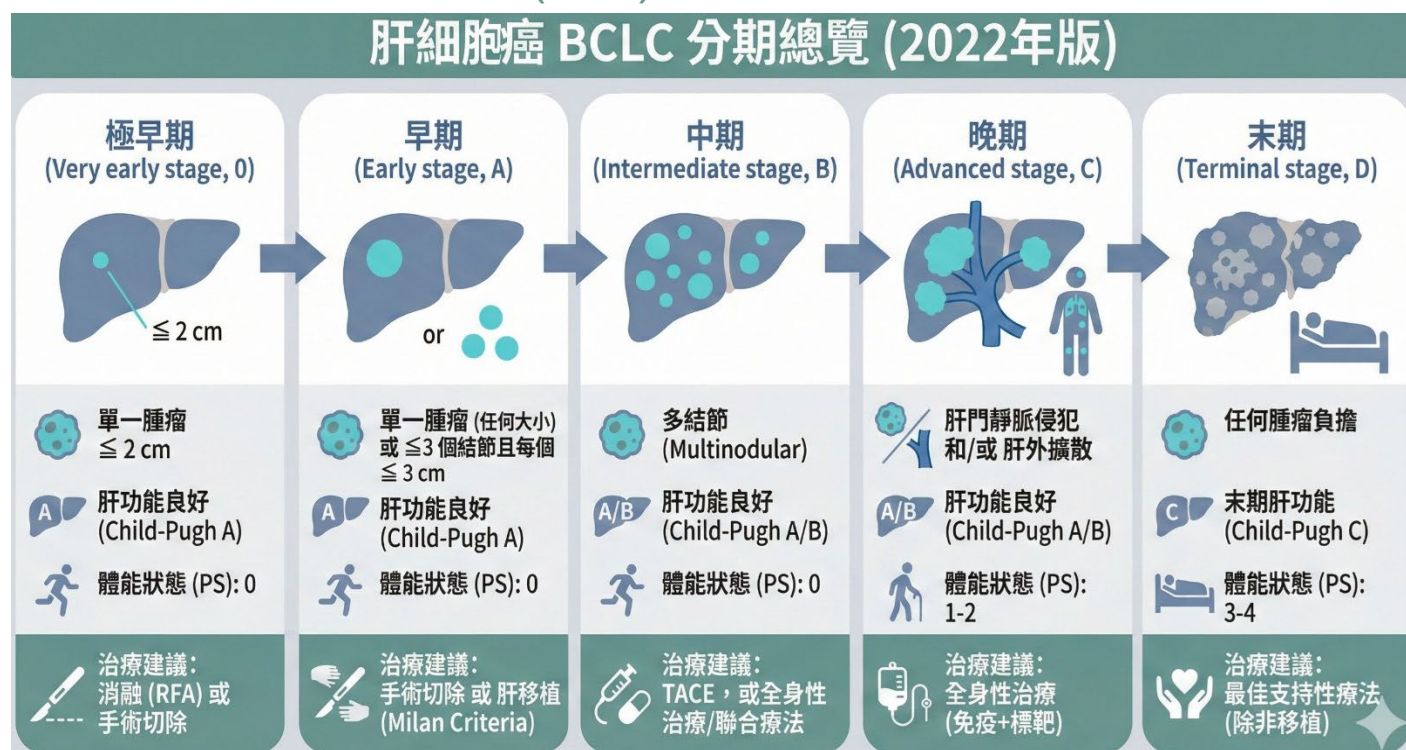
- **M0**：無遠處轉移。
- **M1**：有遠處轉移 (常見部位包括肺、骨骼等)。

4.3.1 組織學分級與纖維化評分

- **組織學分級 (G)**：從 G1 (高分化) 到 G4 (未分化)。分化程度越低，腫瘤侵襲性越強。
- **纖維化評分 (F)**：NCCN 指引特別推薦使用 **Ishak 評分系統** (0-6 分)，因為背景肝臟的纖維化程度是預測 OS 的獨立因子。

- F0 (Ishak 0-4)：無至中度纖維化。
- F1 (Ishak 5-6)：嚴重纖維化或肝硬化。這強調了 HCC 管理必須同時兼顧腫瘤治療與背景肝病管理。

4.4 巴塞隆納臨床肝癌分期系統 (BCLC) 與對應治療選擇



- BCLC 分期系統是目前國際上最廣泛使用的 HCC 臨床分期工具，因為它直接將患者的分期與治療建議連結。2022 年更新版本細化了中期與晚期肝癌的治療策略。⁽¹²⁾
- 優勢：因分期包含肝功能 (Child-Pugh 分級) 與體能狀態 (ECOG PS) 對患者生存的影響往往大於腫瘤本身。例如，一個小腫瘤若發生在 Child-Pugh C 級的肝硬化患者身上，其歸類為 D 期 (末期)，這反映了患者主要死因可能是肝衰竭而非癌症進展。

表 4-4. BCLC 預後分組定義與對應治療建議

BCLC 分期	定義細節	臨床解讀與治療連結
極早期 (Very early stage, 0)	單一腫瘤 ≤ 2 cm 肝功能良好 體能狀態 (PS): 0	此類腫瘤通常為原位癌或早期侵襲癌，微血管侵犯機率極低。首選治療為射頻消融 (RFA) 或手術切除，5 年生存率極高。
早期 (Early stage, A)	單一腫瘤 (任何大小)，或 ≤ 3 個結節且每個 ≤ 3 cm 肝功能良好	適合根治性治療。若肝功能良好且無門脈高壓，首选手術切除；若不適合手術但符合米蘭標準 (Milan Criteria)，則考慮肝移植。

	PS: 0	
中期 (Intermediate stage, B)	多結節 (Multinodular) 肝功能良好 PS: 0	此階段異質性高。傳統上為 經動脈化學栓塞 (TACE) 的首選族群。2022 年更新版強調，對於腫瘤負擔較大但肝功能良好的患者，亦可考慮全身性治療或 TACE 聯合療法。
晚期 (Advanced stage, C)	肝門靜脈侵犯和/或肝外擴散 肝功能良好；PS: 1-2	此為 全身性治療 (免疫治療聯合標靶藥物) 的主要適應症。
末期 (Terminal stage, D)	任何腫瘤負擔 末期肝功能 PS: 3-4	預後極差，除非患者符合肝移植標準 (如腫瘤負擔在米蘭標準內)，否則僅建議 最佳支持性療法 (Best Supportive Care) 。

註：肝功能良好 (preserved liver function) 除少數例外，大多指 Child Pugh class A。

PS: performance score. RFA: radiofrequency ablation; TACE: transcatheter arterial chemoembolization.

第五章、外科治療-手術切除與肝臟移植

- **手術適性篩選。** HCC 的手術治療不僅取決於腫瘤的解剖學特徵與分期，更受到背景肝病 (如肝硬化、病毒性肝炎) 嚴重程度的嚴格限制。因此，外科手術的角色雖然關鍵，但手術適應症的篩選必須極為嚴格，以平衡根治性切除與術後肝衰竭的風險。⁽¹⁾
- 所有 HCC 患者皆應評估接受潛在根治性療法 (手術切除、肝臟移植，以及針對小病灶的消融策略) 之可能性。

肝細胞癌的手術切除總覽

1. 手術切除之角色與適應症



角色 (Role)：

治癒性療法首選：針對非肝硬化或肝功能代償良好 (Child-Pugh A) 的患者，提供根治機會。



適應症 (Indications)：

- ✓ 單一腫瘤：無嚴格大小限制，前提是可完整切除且剩餘肝臟足夠。
- ✓ 足夠的剩餘肝臟體積 (Future Liver Remnant, FLR)。
- ✗ 無主要血管侵犯 (如門靜脈主幹 Vp3/4)。
- ✗ 無遠處轉移 (Extrahepatic Metastasis)。

2. 詳細的病患篩選條件



一般健康狀況 (General Health)：

體能狀態佳 (ECOG PS 0-1)。



肝功能評估 (Liver Function Assessment)：

- ① Child-Pugh 分級：A級 (5-6分) 為佳。特定B級 (7分) 僅限小型周邊腫瘤。
- ① 門靜脈高壓：無或輕微 (HVPg ≤ 10 mmHg，無靜脈曲張，血小板 > 10 萬/ μ L)。
- ① 剩餘肝臟體積 (FLR)：充足 (肝硬化者通常需 $\geq 30-40\%$ ，化療後需更多)。



腫瘤特徵 (Tumor Characteristics)：

- ① 數目與位置：單一為理想，少數多發 (oligonodular) 視情況而定。
- ① 血管侵犯：無肉眼可見的主要血管侵犯。

3. 預後 (Prognosis)



存活率 (Survival Rates)：

篩選條件良好的患者，5年存活率可達 $> 60-70\%$ 。



復發 (Recurrence)：

復發率高 (5年約70%)。
風險因子：多發性腫瘤，微血管侵犯，衛星結節，腫瘤分化不良。



術後照護 (Post-Op Care)：

終身規律追蹤監測 (影像學 + AFP)，早期發現復發。

5.1 手術切除的角色與適應症

- **部分肝切除術 (Partial Hepatectomy)** 對於經過適當篩選的患者而言，是具有潛在治癒可能 (Potentially Curative) 的首選療法。⁽¹⁾
- 對於單一腫瘤且無巨觀血管侵犯 (Gross vascular invasion) 的患者，無論腫瘤大小為何，部分肝切除術皆為潛在的根治性選項。這一點推翻了過去僅以腫瘤大小作為手術禁忌的觀念。現代肝臟外科技術的進步，使得即使是較大的腫瘤，在解剖位置允許且肝功能保留足夠的情況下，仍能安全切除。

5.1.1 早期 HCC 手術相關之預後

- **手術安全性：** 在篩選得當的患者中，部分肝切除術的圍手術期死亡率與併發症發生率已可控制在極低水準 (通常 $\leq 5\%$)。
- **長期存活率：** 大型回顧性研究數據顯示，接受手術切除的患者，其 5 年整體存活率可超

過 50%。對於早期 HCC 且肝功能良好的理想候選人，5 年存活率可高達 70% 左右。

- **復發挑戰：**儘管手術具有根治潛力，但 HCC 的生物學特性決定了其高復發風險。**術後 5 年內的復發率 (包括肝內轉移或多中心發生的新病灶) 報告數據顯示可超過 70%。**這強調了術後密切監測與輔助治療研究的重要性。
- **微創手術 (Minimally Invasive Surgery, MIS)。**腹腔鏡或機械手臂輔助肝切除，在經驗豐富的中心已證實其安全及有效性，減少術後疼痛與住院天數，同時不犧牲復發風險。

5.1.2 初始不可切除疾病 (Unresectable Disease) 的轉化

- 對於初始被判定為不可切除的患者，若對系統性治療或局部治療有良好反應，腫瘤縮小後可重新評估手術切除的可能性。這類「轉化治療」策略需要腫瘤內科、介入放射科與外科醫師的緊密合作，以確定最佳的手術時機。

5.2 手術前之病患篩選

- 由於肝切除術涉及移除具功能的肝實質，且 HCC 患者多合併潛在肝病，須注意**手術後肝臟功能衰竭之風險**。因此病患篩選是手術成功的基石。

5.2.1 篩選條件-肝功能保留評估：Child-Turcotte-Pugh 分級

手術切除僅推薦用於**肝功能良好 (Preserved liver function)** 的患者。

- **Child Pugh class A 級：**這是進行肝切除的**標準門檻**。
- **Child Pugh class B 級：**雖然傳統上視為手術禁忌，但對高度篩選的患者 (如肝功能指數正常、無臨床顯著肝門脈高壓)，有限度的肝切除 (Limited resection) 可能是可行的。
- **評估工具的侷限性：**NCCN 指引建議將 Child Pugh 分數主要作為「排除」工具，用於識別並排除嚴重失代償而不適合手術的患者，但在區分 Child Pugh class A 級患者的手術風險上，其鑑別力可能不足。

5.2.2 篩選條件-相對禁忌症：肝門靜脈高壓 (Portal Hypertension)

門靜脈高壓的存在是預測術後肝衰竭與死亡率的重要指標。

- **臨床定義：**不一定要檢測肝靜脈壓力梯度 (HVPG)，可透過併發症的有無 (包括：腹水、食道胃靜脈曲張、脾腫大、脾腎分流、臍靜脈再通或血小板低下等任一項) 來判斷。
- **肝門脈高壓預後影響：**一項納入 11 項研究的統合性分析顯示，臨床顯著的門靜脈高壓與術後 3 年及 5 年死亡率顯著增加相關 (OR 分別為 2.09 與 2.07)。此外，這類患者術後發生臨床失代償 (如腹水、腦病變) 的風險增加了約 3 倍 (OR: 3.04)。⁽¹³⁾

- **爭議與新觀點：** 儘管門靜脈高壓通常被視為手術的相對禁忌症，但並非絕對。一項前瞻性觀察研究指出，門靜脈高壓只有在伴隨生化指標失代償時，才會顯著影響存活率。多變量分析顯示，**白蛋白 (Albumin) 濃度**而非門靜脈高壓本身，是術後存活的更強顯著預測因子。也就是白蛋白正常的患者中，輕度門靜脈高壓不應完全排除手術機會。⁽¹⁴⁾

5.2.3 篩選條件-解剖學上血管侵犯以及多發性腫瘤與否

術前影像學評估 (多相位 CT 或 MRI) 對於手術計畫至關重要，需精確判斷腫瘤數量、大小、衛星結節、肝外轉移及血管侵犯情況。

- **血管侵犯 (Vascular Invasion)：** 這是術後復發最強的預測因子之一。
 - **巨觀血管侵犯：** 通常視為切除的禁忌或高風險因素。
 - **微觀血管侵犯：** 風險隨腫瘤大小增加，但並非絕對。數據顯示，即使是 > 10 cm 的巨大單一腫瘤，仍有約三分之一在病理上無血管侵犯證據。
- **多發性腫瘤 (Multifocal Disease)：** 對於多發性結節，手術切除的角色具爭議性。系統性回顧顯示，多發性腫瘤切除後的 5 年 OS 僅約 35%，DFS 為 22%。然而，若腫瘤侷限 (如單一腫瘤 ≤ 5 cm 或 ≤ 3 個腫瘤且每個 ≤ 3 cm)，手術切除的 5 年 OS 可達 81%，顯示篩選的重要性。

5.2.4 篩選條件-未來剩餘肝體積 (Future Liver Remnant, FLR)

為預防術後肝衰竭 (Post-hepatectomy liver failure, PHLF)，術前必須精確計算 FLR。

- **FLR 體積標準建議：**
 - **無肝硬化患者：** FLR 至少需佔總肝體積的 20%。
 - **慢性肝病/肝硬化 (Child Pugh class A) 患者：** FLR 至少需佔總肝體積的 30%至 40%，以確保足夠的功能性肝實質。
 - **20%FLR 之研究實證：** 一篇文獻針對 301 名接受擴大型右肝切除術的患者，分析其剩餘肝體積對短期預後結果 (術後併發症、肝功能不全和 90 天死亡率) 的影響。結果顯示 FLR 在 20~30%與 FLR ≥ 30%的患者，其術後肝功能不全及肝衰竭致死率相似；但在 FLR ≤ 20%的患者中，這些比率顯著較高 ($P < 0.05$)。⁽¹⁵⁾
- **增加 FLR 的策略：**⁽¹⁶⁾
 - **肝門靜脈栓塞 (Portal Vein Embolization, PVE)：** 若預計 FLR 不足，術前進行 PVE 可阻斷供應腫瘤側肝葉的肝門靜脈血流，誘導對側 (預計保留側) 肝葉產生代償性增生 (Hypertrophy)，同時使腫瘤側萎縮。這是一種安全有效的策略。
 - **聯合栓塞：** 研究顯示，PVE 再聯合肝靜脈栓塞 (Hepatic vein embolization) 或動脈

栓塞，可能進一步促進 FLR 增生。

- **放射栓塞 (Y-90)**：針對腫瘤側進行 Y-90 放射栓塞 (Radiation Lobectomy) 也可誘導 FLR 增生，同時控制腫瘤生長。

5.2.5 篩選條件-體能狀態與共病症

- **患者的整體體能狀態 (Performance status) 與共病症**是除腫瘤因素外，決定手術風險的關鍵。研究顯示，共病症的存在是圍手術期死亡率的獨立預測因子。因此，術前需進行全面的內科評估。

5.3 術前輔助治療 (Neoadjuvant Therapy)

由於無法手術切除之 HCC 患者，首選療法為局部區域治療 (Local Regional Therapy)。目前尚無標準的術前輔助療法，但免疫治療的初步數據具潛在臨床助益。(詳見第六章)

- **Cemiplimab (Anti-PD-1)**：一項二期試驗納入 21 位 stage Ib, II, and IIIb 之 HCC 患者，術前接受 2 個療程的 cemiplimab 350 mg IV Q3W 後，於術後再接受 8 個療程。結果顯示 20% 的患者達到顯著的病理上的緩解，ORR 為 15%。(17)
- **Nivolumab +/- Ipilimumab**：另一項二期試驗比較雙免疫聯合治療與 Nivolumab 單藥治療。聯合治療組的病理完全緩解率 (pCR) 較高，但第三級以上(含)不良事件發生率也顯著較高 (43% vs. 23%)。這提示了在術前輔助階段使用雙免疫治療需權衡療效與安全性，以免因副作用延誤手術。(18)

5.4 術後輔助治療 (Postoperative Adjuvant Therapy)

- 術後復發是影響 HCC 患者長期存活的主因。然而並非每位患者都適合術後輔助療法 (adjuvant therapy)。目前較具實證的療法為，針對微血管侵犯之 HCC 患者進行肝動脈灌注化療 (FOLFOX)；以及針對 HBV/HCV 患者建議之抗病毒輔助療法。
- 而術後 Sorafenib 或是 Atezolizumab + Bevacizumab 已被對照型研究證實對長期預後未達顯著臨床獲益，目前不建議使用。

表 5. 術後輔助性治療關鍵試驗結果

試驗與受試者	實驗/對照組	關鍵結果與數據	NCCN 指引建議
STORM RCT ⁽¹⁹⁾ 1114 位切除或消融後的 HCC 患者	術後 Sorafenib 400 mg PO BID vs. 安慰劑	mRFS: 33.3 vs 33.7 個月, (HR: 0.90) 藥物耐受性差，平均劑量	不推薦 Sorafenib 作為輔助治療。

		僅達目標的 72.3%。	
IMbrave050 RCT (20) 668 位切除或消融後且高復發風險的 HCC 患者	術後 Atezolizumab + Bevacizumab vs. 安慰劑	mRFS: 33.2 vs. 36.0 個月 (HR: 0.90)	初期分析顯示 RFS 獲益(HR 0.72) 但長期效益未持續 (HR 0.90) 目前不建議作為標準治療
HAIC RCT (21) 315 位微血管侵犯 (MVI) 高風險且已切除的 HCC 患者	肝動脈灌注化療 (FOLFOX) vs. 安慰劑	mDFS: 20.3 vs. 10.0 個月 (HR: 0.59, p=0.001)* 3 年 OS: 80.4% vs. 74.9%	對於 MVI 陽性患者，是具實證支持的選擇。
統合性分析 (22) 12 則研究共 6682 位 HBV 相關 HCC 患者	術後抗 B 肝病毒治療 NAs	5 年 OS: RR: 0.56, P<0.0001.*	建議與肝膽專科醫師討論，對所有病毒性肝炎患者進行術後抗病毒治療。
統合性分析 (23) 10 則研究共 1764 位 HCV 相關 HCC 患者	術後抗 B 肝病毒治療 DAAs vs. 無術後療法	在達到病毒維持反應的患者中 RFS 顯著高於未達到者 (HR: 0.50; 95% CI 0.40-0.63)*	
統合性分析 (24) 3 篇病例控制研究與 2 篇 RCT	術後放射性同位素 (Iodine-131 Lipiodol) vs. 無術後療法	DFS: OR 0.47 (95%CI 0.37-0.59)* OS: OR 0.50 (95%CI 0.39-0.64)*	證據主要來自舊研究，需更多現代隨機試驗數據支持。
韓國第三期細胞療法試驗 (25) 230 位經手術切除或消融之 HCC 患者	免疫細胞療法(CIK) vs. 安慰劑	RFS: 44.0 vs 30.0 個月 (HR: 0.63, p=0.01)*	特定地區或條件下的選擇。

CIK: cytokine-induced killer cells; DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RFS: recurrence-free survival; RR: relative risk.

5.5 肝臟移植 (Liver transplantation)

肝臟移植是早期 HCC 理論上最完美的治療，因為它同時移除了腫瘤與潛在致癌的肝硬化背

景，並解決了肝功能不全的問題。然而受限於器官來源短缺，嚴格的篩選標準至關重要。

1. 核心篩選標準 (Core Selection Criteria)



Milan Criteria (米蘭標準)



單一腫瘤 ≤ 5 cm



≤ 3 cm ea. 或 腫瘤數 ≤ 3 顆，且每顆 ≤ 3 cm



無血管侵犯
(No vascular invasion)



無肝外轉移
(No extrahepatic spread)

目前最廣泛接受的黃金標準，預後最佳。



UNOS 條件 (UNOS Criteria - T2)



符合米蘭標準 (T2) 的患者可獲得 MELD 加分優先權。

需符合特定影像學特徵與 AFP 限制 (通常 < 1000 ng/mL) 以維持資格。

5.5.1 適合肝臟移植患者之篩選標準：Milan Criteria 與 UNOS

- **Milan Criteria (1996)**：這是肝臟移植篩選的黃金標準。⁽²⁶⁾
 - 定義：單一腫瘤直徑 ≤ 5 cm；或多發腫瘤 ≤ 3 顆且每顆直徑 ≤ 3 cm；無大血管侵犯；無肝外轉移。
 - 預後：符合此標準的患者，移植後 4 年 OS 達 85%，RFS 達 92%。
- **UNOS 標準 (OPTN Policy)**：美國器官分配網絡 (UNOS) 採用了基於 Milan Criteria 的標準 (T2 期)：⁽²⁷⁾
 - 單一病灶 ≥ 2 cm 且 ≤ 5 cm；或 2-3 個病灶 ≥ 1 cm 且 ≤ 3 cm。
 - AFP ≤ 1000 ng/mL。
 - 符合上述條件者可獲得 MELD 例外加分 (Standardized MELD exception)，提升獲得器官的優先順序。

2. 其他關鍵考量 (Other Key Considerations)



AFP 數值：極高值常提示預後不良，需控制在一定範圍內。



大血管侵犯：絕對禁忌症 (如門靜脈主幹阻塞)。



遠處轉移：絕對禁忌症。



身心狀況與支持：需具備良好的依從性與社會心理支持系統。

5.5.2 擴大標準的爭議：UCSF 與 AFP 模型

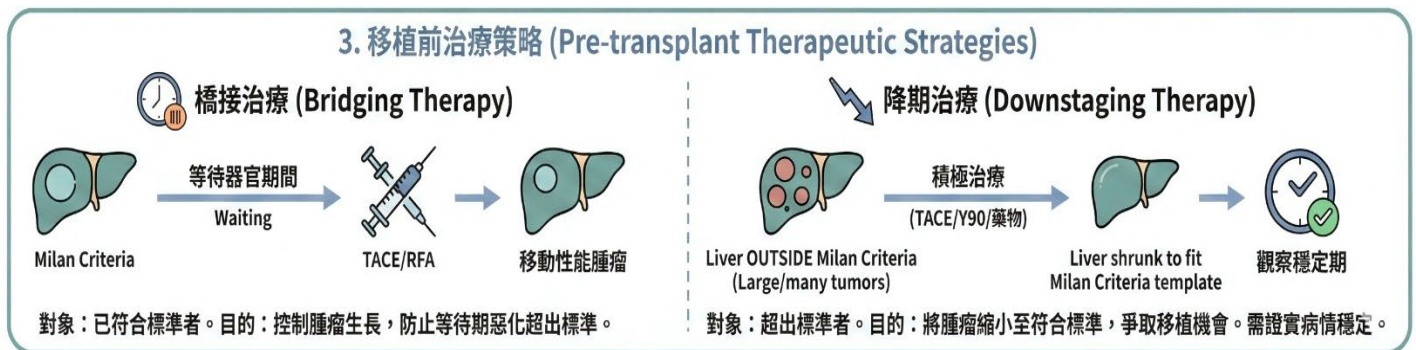
擴大移植標準是希望能讓更多患者受惠，但必須權衡復發風險與器官的公平分配。

- **UCSF 標準**：建議放寬至單一腫瘤 ≤ 6.5 cm，或最多 3 個腫瘤且最大 ≤ 4.5 cm (總直徑 ≤ 8 cm)。部分研究顯示其存活率與 Milan Criteria 相當，但有較高的血管侵犯隱憂。
- **AFP 的角色**：法國與義大利的研究團隊開發了結合 AFP 數值、腫瘤大小與數量的預測模型。高 AFP (≥ 1000 ng/mL 或 ≥ 455 ng/mL) 被證實是移植後復發的強烈預測因子。NCCN 指引未強制規定 AFP 門檻，但強調需將其納入風險評估。目前 UNOS 政策已將 AFP > 1000 ng/mL 列為排除 MELD 加分的條件，直至經治療降至該數值以下。

5.5.3 等待器官移植前之橋接治療 (Bridge Therapy)

對於列入等待名單的患者，由於器官等待時間可能很長，腫瘤有惡化導致被移出名單 (Dropout) 的風險。

- **目的：**控制腫瘤生長，防止病情惡化超出移植標準。
- **局部治療手段如：** RFA、MWA、TACE、TARE (Y-90) 和 SBRT。(詳見第六章)
- **證據：**雖然統合性分析顯示，橋接治療**未**顯著改變移植後的長期存活率，但回顧性數據強烈支持其能顯著減少等待期間的 Dropout 率。NCCN 指引建議對預期等待時間較長的患者實施橋接治療。(28)



5.5.4 不符條件患者之降期治療 (Downstaging Therapy)

針對初步檢查不符 Milan Criteria 的患者，局部治療將腫瘤縮小至符合標準，再進行移植。

- **成功標準：**若患者經治療後腫瘤成功縮小至符合 Milan Criteria (及特定擴大標準)，其移植後的 5 年存活率與原本即符合標準者相當 (約 71.3% vs. 64.3%)，且顯著優於未進行降期治療者。
- **UNOS 政策：**針對降期治療有明確規範。若初始腫瘤符合特定條件 (如單一病灶 ≤ 8 cm，或多發病灶總直徑 ≤ 8 cm 等)，經治療縮小至符合 Milan Criteria 後，可申請 MELD 加分。

第六章、局部區域治療 (Locoregional Therapies)

6.1 局部治療之分類與選用原則

HCC 局部治療分類與臨床角色總覽



1. 消融治療 (Ablation Therapies)

定義：透過熱能或非熱能方式直接破壞腫瘤組織，使其壞死。



射頻消融 (RFA)

原理：高頻電流產生熱能 (60-100°C)。

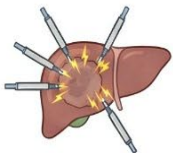
角色：早期小腫瘤 (≤3cm) 首選，療效接近手術。



微波消融 (MWA)

原理：微波電磁場使水分子摩擦生熱。

角色：消融範圍更大、速度更快，受血管冷卻效應影響較小。



不可逆電穿孔 (IRE) (奈米刀)

原理：高壓電脈衝在細胞膜上打孔，導致細胞凋亡 (非熱能)。

角色：適用於靠近大血管、膽管等危險區域的腫瘤。

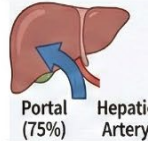


其他：酒精注射(PEI)、冷凍消融(Cryoablation)



2. 動脈導向治療 (Arterially Directed Therapies)

定義：利用肝癌主要由肝動脈供血的特性，經導管進行治療。



經動脈單純栓塞 (TAE)



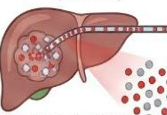
原理：僅注射栓塞劑，阻斷血供。

角色：適用於無法耐受化療或腎功能不全者，或作為輔助治療。



原理：阻斷肝動脈血供，使腫瘤缺血壞死，同時局部給予藥物/放射線。

經動脈化學栓塞 (TACE)



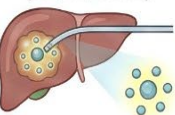
原理：注射化療藥物 + 栓塞劑。

分類：cTACE (傳統)
碘油混合化療藥 + 明膠海綿

DEB-TACE (載藥微球)
載藥微球緩慢釋放藥物

角色：中期 HCC 標準治療。

經動脈放射栓塞 (TARE/SIRT)



原理：注射含放射性同位素 (如 Yttrium-90) 的微球，進行體內放療。

角色：適用於較大腫瘤或合併門靜脈癌栓，副作用較 TACE 小。

臨床角色總結：局部治療為非手術選項的重要支柱 消融適用於早期根治；動脈導向治療主要用於中期控制或降期。

- 局部治療臨床地位：對於不適合接受外科根治性手術的患者 (通常因肝功能儲備不足、腫瘤位置不佳或共病症)，或作為患者等待其他根治性療法前的橋接療法。
- 局部治療分類：局部治療大致分為消融術 (Ablation)、動脈導向治療 (Arterially directed therapies) 與放射治療 (Radiotherapy) 三大類。
- 按照腫瘤大小之局部治療決策：
 - < 3 cm：單獨消融即可達到根治效果。對於腫瘤微小且位置合適的選定患者，消融術應在多專科評估下被視為根治性治療 (Definitive Treatment)。
 - 3 至 5 cm：若腫瘤位置適合消融，可合併動脈導向治療來延長存活期。
 - > 5 cm：不可切除的病灶，應考慮動脈導向治療、全身性治療或放射治療。

6.2 消融治療 (Ablation)

- 定義與適用範圍。消融治療旨在透過物理 (冷或熱) 或化學手段 (醋酸或酒精) 直接破壞微小腫瘤 (約 3 公分)，且對周邊組織的傷害極小。進行此治療的前提是：腫瘤必須位在燒灼術可觸及的區域，且未鄰近其他主要器官、血管或膽管。對於小腫瘤有治癒之可能。

- **執行方式與過程：**消融療法可透過經皮穿刺、腹腔鏡小傷口手術或傳統開腹手術來進行。不論採用哪種方式，都會透過探針 (Probe) 插入腫瘤中：

6.2.1 射頻消融 (RFA)

RFA (Radiofrequency Ablation) 為利用高頻交流電產生熱能，將異常組織燒灼壞死，而達到治療目的的微創介入技術。

- **RFA 與經皮酒精注射 (PEI) 之療效比較：**對於腫瘤大小小於 3 cm 的 HCC 患者，兩項 RCT 均顯示 RFA 相較於 PEI，其局部控制率與 3 年局部復發率較低。(29)(30)
- **PEI 的適用性較低：**統合性分析顯示，對於 > 2 cm 的腫瘤，RFA 的優勢尤為明顯。PEI 目前僅保留用於極少數不適合熱消融的患者。(31)
- **RFA 與手術之比較：**對於符合 Milan Criteria 的早期 HCC，部分 RCT 顯示手術切除的 5 年存活率優於 RFA，主要歸因於較低的復發率。然而，另有 RCT 顯示兩者 OS 無顯著差異。(32)(33)
- **NCCN 建議：**對於 < 3 cm 且位置合適的腫瘤，RFA 消融療法可視為根治性治療 (Definitive Treatment)；對於 > 3 cm 的腫瘤，手術切除通常提供更好的長期控制。

6.2.2 微波消融 (MWA) 與不可逆電穿孔 (IRE)

- **MWA (Microwave Ablation 微波消融)：**與 RFA 相比，MWA 利用電磁波產熱，受熱沉效應 (Heat Sink Effect，即鄰近大血管帶走熱量導致消融不全) 的影響較小，能在更短時間內產生更高溫度。現有數據顯示其療效與 RFA 相當，且可能更適合較大腫瘤。(1)
- **IRE (Irreversible Electroporation, 奈米刀)：**利用高壓電脈衝在細胞膜上打孔導致細胞凋亡，屬非熱消融。優勢在於不會破壞結締組織架構，因此適用於緊鄰膽管或大血管等危險區域的腫瘤。早期數據顯示安全可行，但需全身麻醉且可能引起心律不整。(1)

6.3 動脈導向治療 (Arterially Directed Therapies)

- **原理。**HCC 組織主要由肝動脈供血，而正常肝組織主要由門靜脈供血。因此動脈治療能提供具選擇性的局部療法，以殺死高度依賴肝動脈的 HCC 細胞。(1)
- **動脈導向療法定義。**透過將微粒、化療藥物或放射性微球直接注入供給腫瘤養分的動脈血管中，或透過阻斷血流供應養分與氧氣，來達到治療效果。(1)
 - **TAE (Transarterial Embolization 經動脈栓塞術)。**又稱為單純栓塞 (Bland Embolization) 其原理是將微小顆粒 (如明膠海綿、PVA 微粒或丙烯醯胺微球) 注入供給腫瘤養分的血管中，以阻斷血流。

- **TACE (Transarterial Chemoembolization 傳統經動脈化療栓塞術)**。在阻斷動脈血流的基礎上，額外加入高劑量的化療藥物混合物。使其局部濃度遠高於全身，以達到延長作用及低全身毒性 (減少藥物進入全身血液循環) 之目的。
- **DEB-TACE (Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization 載藥微球經動脈化療栓塞術)**。使用載有化療藥物的微球 (Drug-eluting beads) 注入血管後，會在數天內穩定地釋放微量化療藥物進入腫瘤。
- **TARE/SIRT (Transarterial Radioembolization / Selective Internal Radiation Therapy) 經動脈放射栓塞**。利用帶放射性元素 Yttrium-90 (Y-90) 之微球發射 beta 射線進行內放射治療。TARE 主要依賴放射線殺傷腫瘤，栓塞效應較輕微。
- **治療過程：**
 - **置入導管**。將細小的導管插入動脈，並在影像引導下精確導向腫瘤位置。
 - **注入藥物**。一旦導管定位完成，便注入微粒、化療藥物或放射性微球。
 - **治療作用**。療效持續數日，能直接作用於腫瘤的血液供應，並有效縮小腫瘤。
- **多重目的**。可作為主要治療手段、肝臟移植前的橋接治療，或用於緩解疼痛。

6.3.1 經動脈化學栓塞 (TACE)、經動脈栓塞 (TAE) 與藥物釋放微球 (DEB-TACE)

- **動脈導向療法之禁忌症：**
 - **絕對禁忌：**Child-Pugh score C 級。
 - **相對禁忌：**T-bil > 3 mg/dL (除非進行超選擇性栓塞)、主門靜脈栓塞 (但在高度篩選的病患中仍可安全進行)。
- **TACE 或 TAE 優於支持性療法：**2002 年發表的 RCT 確認 TACE 或 TAE 顯著優於支持性療法，將 2 年存活率從約 27% 大幅提升至 50~63%，奠定了其在中期 HCC 的標準地位。⁽³⁴⁾ (關鍵試驗的詳細數據列於表 6)
- **TACE 與 TAE 於療效上並無顯著差異：**另一項 RCT 中，研究者發現 TAE 與以 Doxorubicin 為基礎的 TACE，在 ORR、PFS 及 OS 上並無統計學顯著差異。⁽³⁵⁾
- **DEB-TACE 與 TACE 之差異：**PRECISION V 試驗比較 DEB-TACE 與傳統 TACE，於局部無法切除 HCC 患者之療效。雖然總體反應率無統計學顯著差異，但在 **Child Pugh class B 級、多發性腫瘤或復發的亞組中**，DEB-TACE 顯示出更高的反應率。而安全性方面，DEB-TACE 組的肝毒性以及與 Doxorubicin 相關的副作用顯著較低 ($p < 0.001$)。⁽³⁶⁾

6.3.2 經動脈放射栓塞 (TARE/SIRT)-Yttrium-90 (Y-90)

- **優勢：**由於栓塞效應低，TARE 對於伴有門靜脈栓塞 (PVT) 的患者更為安全，且發生栓

塞後症候群 (Post-embolization syndrome) 的比例較低。

- **併發症**：包括膽囊炎、膽紅素上升、胃腸道潰瘍、放射誘導性肝病、膿瘍形成等。
- **療效比較**：
 - 與 TACE 相比長期存活率無顯著差異。⁽³⁷⁾
 - 與 DEB-TACE 相比長期存活率無顯著差異：⁽³⁸⁾
 - 相較於 Sorafenib 相比存活率無顯著差異，且嚴重不良事件發生率顯著較低。⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾
- **放射線肝段切除 (Radiation Segmentectomy)**：為針對單一肝段給予術前輔助性，極高劑量局部 TARE (>205 Gy，甚至 >400 Gy)。LEGACY 研究顯示，此技術可達到類似手術切除的病理壞死效果，ORR 高達 88.3%，且 3 年 OS 達 92.8%。⁽⁴¹⁾

6.3.3 TACE 聯合全身性療法

單獨使用 TACE 的療效有限，因此聯合全身性療法成為研究焦點。

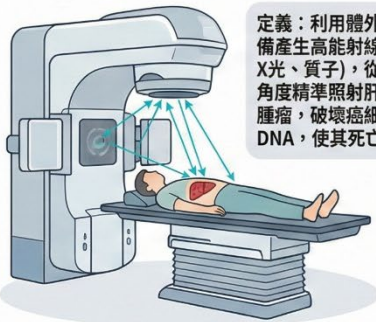
- **不建議 TACE + Sorafenib**：理論上 TACE 造成的缺氧會誘導 VEGF 上升，結合抗血管新生藥物應有助益。但第三期 SPACE 試驗未能證實 OS 獲益 (HR 0.898, p=0.29)。目前 NCCN 指引不推薦常規使用 TACE 後接續 Sorafenib。⁽⁴²⁾
- **建議之聯合療法：TACE + Lenvatinib**：中國的第三期 RCT-LAUNCH 試驗，比較 TACE 聯合 Lenvatinib 與單用 Lenvatinib 於晚期 HCC 患者之療效。結果顯示聯合治療組顯著改善了 OS 中位數與 PFS 中位數。這為一線治療提供了新的強力選項。⁽⁴³⁾
- **建議之聯合療法：TACE + Durvalumab + Bevacizumab**：2025 年發表在 Lancet 期刊上的第三期 RCT EMERALD-1 試驗，比較 TACE 聯合 Durvalumab 及 Bevacizumab，對比單純 TACE 於無法切除之 HCC 患者之療效。結果顯示三聯療法顯著改善 PFS。這是首個免疫檢查點抑制劑聯合 TACE 顯示 PFS 陽性結果的三期試驗，證實了栓塞造成的發炎微環境中加入免疫治療的潛力。⁽⁴⁴⁾

6.4 放射治療 (Radiation Therapy)

- **定義**。使用體外的儀器，將放射線瞄準體內的腫瘤或特定區域。利用高能量 X 光、光子、質子、電子或其他來源之放射線來殺死癌細胞並縮小腫瘤。
- 隨著立體定位放射治療 (SBRT) 與質子治療 (PBT) 的發展，放射治療已從過去的姑息性角色轉變為具根治潛力的局部控制手段。

HCC 體外放射治療 (External Beam Radiotherapy) 總覽圖

1. 體外放射治療 (EBRT) 簡介 (Introduction)



定義：利用體外設備產生高能射線 (如 X 光、質子)，從多角度精準照射肝癌腫瘤，破壞癌細胞 DNA，使其死亡。

- 非侵入性治療 (Non-invasive)
- 無需麻醉 (No Anesthesia)
- 門診進行 (Outpatient)

2. 立體定位放射治療 (SBRT) - 高劑量、少次數 (High Dose, Few Fractions)



特點：採用先進影像導引技術，單次給予極高劑量輻射，總療程僅需 3-5 次。



- 適應症：1-3 個病灶、無肝外轉移、不適合栓塞、>3cm 腫瘤。
- 療效：1 年局部控制率 >87%；晚期 HCC 療效不亞於 Sorafenib；有效移植前橋接治療。

3. 質子治療 (PBT) - 精準能量釋放 (Precision Energy Release)



原理：利用質子束的「布拉格峰」物理特性，能量在到達特定深度 (腫瘤位置) 時集中釋放，隨後迅速衰減。



優勢與角色

- 優勢：顯著減少腫瘤周邊正常肝臟及鄰近器官 (如胃、腸) 的輻射劑量，降低副作用。
- 角色：適用於具挑戰性位置 (Difficult Locations) 或需保護剩餘肝功能 (Preserve Liver Function) 的腫瘤。

6.4.1 立體定位放射治療 (SBRT)

- 技術特點：SBRT 能在 3-5 次治療中給予腫瘤極高的生物有效劑量 (BED)，同時精確避開周邊正常肝臟。
- 適應症：適用於 1-3 個病灶、無肝外轉移且不適合消融或栓塞者。對於 > 3 cm 的腫瘤，SBRT 也是優選方案之一。
- 療效證據：
 - 腫瘤控制率：1 年局部控制率可達 87% 以上。
 - NRG/RTOG 1112 Phase III Trial：此試驗證實 SBRT 相較於 Sorafenib 在晚期 HCC，特別是合併血管侵犯 (MVI) 患者中能提供同樣有效之控制率。⁽⁴⁵⁾
- 橋接治療：SBRT 亦被證實是有效的移植前橋接療法，能有效控制腫瘤生長。

6.4.2 質子治療 (Proton Beam Therapy, PBT)

- 優勢：質子束具有獨特的「布拉格峰 (Bragg peak)」物理特性，能在腫瘤處釋放最大能量後迅速衰減，對腫瘤後方的正常組織幾乎無劑量，能更有效保護剩餘肝功能。
- 療效證據：一項第三期非劣性 APROH 試驗，比較 PBT 與 RFA 於殘餘或復發之 HCC 患者之療效。結果顯示 PBT 的 2 年局部 PFS 優於 RFA，且耐受性良好。⁽⁴⁶⁾
- NCCN 指引建議：PBT 可在特定情況下考慮使用，特別是當腫瘤位置對光子治療 (Photon RT) 或消融有困難時。

6.5 局部療法後之監測

對於經根治性治療 (切除或消融) 的患者，持續監測至關重要。⁽¹⁾

- **影像學**：前 2 年每 3 至 6 個月進行一次胸部、腹部及骨盆的多相位 CT 或 MRI 檢查；之後每 6 個月一次。多相位截面影像能更準確評估動脈期血管顯影 (復發的關鍵特徵)。
- **AFP**：前 2 年每 3 至 6 個月檢測一次，之後每 6 個月一次。AFP 升高與預後不良相關。
- **監測期限**：影像與 AFP 監測應持續至少 5 年。

表 6：局部療法之關鍵性試驗與研究結果

實驗/對照組	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
消融治療 (Ablation)				
RFA vs. PEI	Phase III RCT (29)	139 名肝硬化 且腫瘤 15-30 mm 之患者	1 年完全緩解率: 65.7% vs. 36.2% (p=0.0005)*	RFA 在完全緩解率 上顯著優於 PEI
RFA vs. PEI	Phase III RCT (30)	187 位腫瘤 < 3 cm 之患者	3 年局部復發率: 14% vs. 34% (p=0.017)*	RFA 的局部控制能 力顯著優於 PEI
手術切除 vs. RFA	Phase III RCT (32)	符合 Milan Criteria 的早期 HCC	5 年存活率: 75.6% vs. 54.8% (p=0.001)*	手術切除因復發率 較低，長期存活優 於 RFA。
動脈導向治療 (Arterially Directed Therapies)				
TACE/TAE vs. 支持性療 法	2002 年指標 性 RCT ⁽³⁴⁾	112 名無法切 除 HCC 患者	2 年存活率: 50~63% vs. 27%	奠定 TACE/TAE 作為中期 HCC 標 準治療的地位
TAE vs. TACE(Doxo- rubicin)	Phase III RCT (35)	101 名 HCC 患 者	ORR、PFS 及 OS (19.6 vs. 20.8 個月 (HR: 1.11; p=0.64)	TACE 與 TAE 在臨 床療效上並無顯著 不同
DEB-TACE vs. 傳統 TACE	PRECISION V (36)	212 位局部無 法切除之 HCC 患者	ORR: 52% vs. 44% ORR in Child Pugh B, 復 發族群: p=0.038	DEB-TACE 在復發 或 CTP B 組效果 較佳 且全身副作用 顯著較低
TACE vs. TARE	Meta- analysis ⁽³⁷⁾	553 位無法切 除之 HCC 患者	四年存活率無顯著差異 (HR = 1.06)	TARE 與 TACE 的 長期療效相當

DEB-TACE vs. TARE	Meta-analysis ⁽³⁸⁾	無法切除之 HCC 患者	三年存活率: 56.4% vs. 20.9% (p=0.62)	TARE 與 DEB-TACE 的長期療效相當
TARE vs. Sorafenib	SARAH & phase III RCT ⁽³⁹⁾	467 位晚期 (BCLC stage C) HCC 患者	mOS: 8.0 vs 9.9 個月(HR: 1.15 p=0.18) G≥3 TRAEs: 9% vs 11%	TARE 具備較佳的耐受性與局部反應率
高劑量 TARE (放射肝段)	LEGACY, phase II ⁽⁴¹⁾	162 位單一肝段無法切除之 HCC 患者	ORR: 88.3% 3 年 OS: 92.8%	TARE 可達似手術切除的病理壞死效果
TACE 聯合全身性治療				
TACE + Sorafenib vs. TACE	SPACE, phase II ⁽⁴²⁾	307 位 BCLC stage B HCC 患者	OS 無顯著差異 (HR 0.898, p=0.29)	NCCN 指引不推薦使用此聯合療法
Lenvatinib + TACE vs. Lenvatinib	LAUNCH ⁽⁴³⁾	338 位晚期 HCC 患者	OS: 17.8 vs. 11.5 個月 (HR: 0.45, p<0.001)*	顯著改善存活與無惡化存活，是一線強勢選項
TACE + Durvalumab + Bevacizumab	EMERALD-1, phase III RCT ⁽⁴⁴⁾	616 位無法切除之 HCC 患者	PFS: 15.0 vs. 8.2 個月 (HR: 0.77, p=0.032)*	首個在三期試驗顯示免疫聯合 TACE 能顯著延長 PFS
放射治療 (Radiation Therapy)				
Sorafenib + SBRT vs. Sorafenib	NRG/ROG 1112, phase III RCT ⁽⁴⁵⁾	177 位不適合局部療法之 HCC (多伴血管侵犯)	OS: 15.8 vs. 12.3 個月 (p=0.06) PFS: 9.2 vs. 5.5 個月*	為 SBRT 在合併血管侵犯患者中的應用提供強力支持
PBT vs. RFA	APROH, phase III RCT ⁽⁴⁶⁾	144 位殘餘或復發之 HCC 患者	2 年局部 PFS: 92.8% vs. 83.2% (p<0.001)*	證實質子治療在局部控制效能上優於 RFA

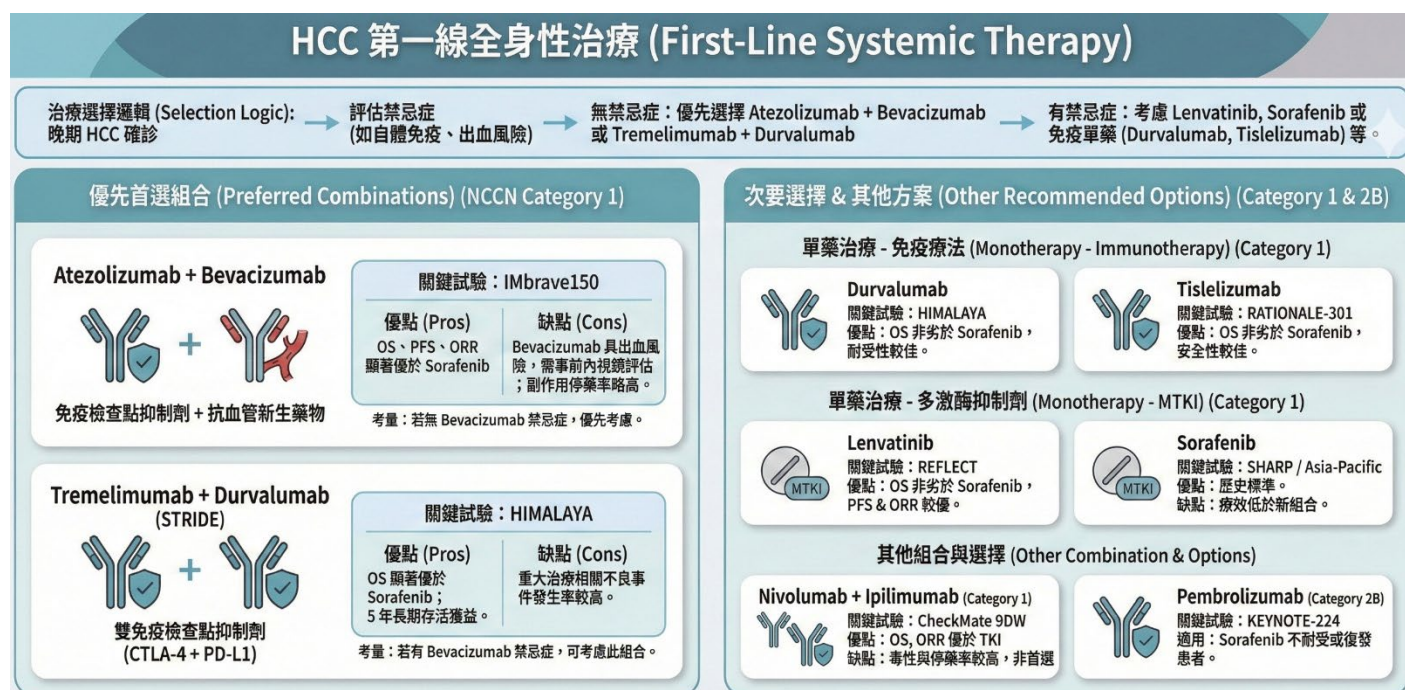
HR: hazard ratio; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial.

第七章、全身性治療 (Systemic Therapy)

- 大多數 HCC 患者確診時已屬晚期，僅少數適合接受根治性治療。HCC 細胞對多數化療藥物普遍反應率低，具抗藥性。故全身性治療以免疫或抗血管新生之標靶療法為主，隨著近年來的進展，已從過去的標靶單一療法演變為多種免疫與標靶藥物的組合。⁽¹⁾

7.1 第一線全身性治療 (First-Line Systemic Therapy) 藥物選擇

- 優先首選 (Preferred)：**2020 年以前 HCC 全身性治療的標準為 Sorafenib，多項臨床試驗皆未證實優於 Sorafenib。而基於 IMbrave150 及 HIMALAYA 兩項 RCT 試驗結果，這兩種新療法之 OS 中位數，均顯著優於傳統 Sorafenib 療法。故 NCCN 指引優先推薦 Atezolizumab + Bevacizumab 或是 Tremelimumab + Durvalumab 這兩種組合。



- Atezolizumab + Bevacizumab 組合之選擇考量。**應在治療前 6 個月內接受內視鏡評估與處置，或根據出血風險評估進行選擇。若病人有 Bevacizumab 之禁忌症，則可以考慮雙免疫檢查點抑制劑 Tremelimumab + Durvalumab 組合。
- 次要第一線選擇 (Other Recommended) 療效不劣於 Sorafenib 者：**基於其個別之第三期試驗，這類藥品均證實其療效不劣於 Sorafenib。NCCN 指引建議的 category 1 選擇包括免疫療法單藥 (Durvalumab 或 Tislelizumab 或 pembrolizumab)、Multi-kinase TKI (Lenvatinib 或 Sorafenib)、與雙免疫檢查點抑制劑療法 (Nivolumab + Ipilimumab)。
- 若具有免疫療法之禁忌症 (如活性自體免疫性疾病)，**則需考慮 Multi-kinase TKI 如：

Lenvatinib 或 Sorafenib。(詳細試驗結果請見表 7.1)

7.1.1 Atezolizumab + Bevacizumab (Category 1, Preferred)

- 給藥劑量：Atezolizumab 1200 mg IV/SC Q3W + Bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W。
- 第三期 IMbrave150 試驗比較 Atezolizumab + Bevacizumab 與 Sorafenib 於 HCC 晚期 Child Pugh A 患者的療效。結果顯示聯合治療組 OS 中位數顯著優於 Sorafenib 組，且 PFS、ORR 等面向均顯著優於 Sorafenib 組。⁽⁴⁷⁾
- 安全性要求：由於 Bevacizumab 具有出血風險，患者在收案前 6 個月內必須接受上消化道內視鏡檢查以評估靜脈曲張。試驗中第三級以上副作用兩組相當 (56.5% vs 55.1%)。但因副作用停藥的比例在組合療法組略高 (15% vs 10%)。
- 特殊族群數據 Child Pugh B：雖然試驗主要納入 Child Pugh A，但真實世界數據及小型案例系列顯示，在 Child Pugh B 患者中，Atezolizumab + Bevacizumab 的中位 OS (約 6.7-7.5 個月) 仍優於最佳支持性療法 (約 4.0 個月)，且安全性可控。

7.1.2 Tremelimumab + Durvalumab (Category 1, Preferred)

Tremelimumab 與 durvalumab 分別為 CTLA-4 與 PD-L1 單株抗體。

- 第三期 HIMALAYA 試驗評估 STRIDE (single tremelimumab regular interval durvalumab) 療法 (Tremelimumab 300 mg 單劑誘導 + 定期 Durvalumab) 對比 Sorafenib 之效果。⁽⁴⁸⁾
- 療效結果：顯示 STRIDE 組 OS 中位數顯著優於 Sorafenib。且最新的 5 年追蹤數據顯示，STRIDE 組的 5 年存活率達 19.6%，顯著高 Sorafenib 的 9.4%，展現了雙免疫治療帶來的長期生存獲益。
- 安全性：重大治療相關不良事件發生率於 STRIDE 組較高 (17.5% vs. 9.9%)。但因副作用而停藥比率並沒有較高 (8.2% vs. 11.1%)。

適用性：無免疫療法禁忌症且具較高出血風險之患者。由於無論是接受 Bevacizumab 抗體，或是接受小分子標靶皆具出血風險，唯此療法之出血風險較低。

7.1.3 Sorafenib (Category 1)

- Sorafenib 一線治療之歷史地位：SHARP 與 Asia-Pacific 兩項第三期隨機對照試驗確立了其標準地位，兩項試驗分別於歐美與東亞 HCC 晚期患者上，證實 Sorafenib 400 mg PO BID 的效果顯著優於安慰劑治療。在新組合療法問世前，Sorafenib 是 HCC 患者全

身性治療之標竿。(49) (50)

- **Child Pugh B 患者**：GIDEON 前瞻觀察性研究納入 1968 位晚期 HCC 患者，追蹤結果顯示 Child Pugh B 患者使用 Sorafenib 的安全性與 Child Pugh A 相似，但因肝功能較差，其 OS 中位數顯著較短 (5.2 個月 vs. 13.6 個月)。(51)

7.1.4 Lenvatinib (Category 1)

- **Lenvatinib 給藥劑量**：體重 60 公斤以上：12 mg/day；60 公斤以下：8 mg/day。
- **REFLECT 第三期試驗**證實 Lenvatinib 在 mOS 上不劣於 Sorafenib (13.6 個月 vs. 12.3 個月; HR: 0.92)，且在 PFS 與 ORR 上表現更優。2018 年獲 FDA 核准為一線用藥。(52)

7.1.5 Durvalumab 單藥 (Category 1)

- **HIMALAYA 試驗結果**：Durvalumab 單藥組的 OS 中位數為 16.6 個月，與 Sorafenib 的 13.8 個月相比，確認了**非劣效性 (Non-inferiority)** (HR: 0.86)。其 3/4 級不良事件發生率 (37.1%) 低於 Sorafenib (52.4%)，耐受性較佳。(48)

7.1.6 Tislelizumab (Category 1)

- **Tislelizumab 為抗 PD-1 單株抗體**，常規劑量為 200 mg IV Q3W。
- **第三期 RATIONALE-301 試驗**證實 Tislelizumab 與 sorafenib 兩者療效之**不劣性**。(53)
- **安全性**：3 級以上(含)治療相關不良反應顯著低於 Sorafenib (22.2% vs. 53.4%)，顯示 Tislelizumab 為一項較安全且有效之一線免疫單藥療法。

7.1.7 Nivolumab + Ipilimumab (Category 1)

- **雙免疫療法給藥劑量**。Nivolumab 1 mg/kg IV Q3W + Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W 4 個療程，之後維持治療 Nivolumab 480 mg IV Q4W。
- **試驗設計**：第三期 **CheckMate 9DW 試驗**顯示雙免疫療法 Nivolumab + Ipilimumab 相較於 TKI (Lenvatinib 或 Sorafenib)，能顯著改善 OS 中位數，且 ORR 與 DOR 均較高，使其成為強有力的一線新選擇。(54)
- **安全性**：然而 3 級以上(含)治療相關不良反應在雙免疫組較高 (25% vs 13%)；且因副作用停藥比率在雙免疫組較高 (18% vs 10%)。相較於同為雙免疫檢查點療法 HIMALAYA 試驗 (STIRDE 給藥策略)，其 Nivolumab + Ipilimumab 的雙免疫療法停藥比率更高。
- **NCCN 指引建議**。基於此試驗之安全性數據，此雙免疫療法目前未列為首選。

7.1.8 Pembrolizumab (Category 2B)

- KEYNOTE-224 Phase II 試驗顯示無法耐受 sorafenib 或使用後復發之晚期 HCC 患者之療效。pembrolizumab 200 mg IV Q3W 單藥療法能達 OS 中位數: 13.2 個月；mPFS: 4.9 個月。治療相關副作用發生率 73.1%。(55)

表 7.1 晚期 HCC 之第一線全身性療法 (Systemic Therapy)

實驗/對照組	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
NCCN 指引首選第一線全身性療法 (Preferred, Category 1)				
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	IMbrave150, phase III RCT (47)	501 位不可切除且未經全身性治療的 HCC 患者 (Child Pugh A)	mOS: 19.2 vs. 13.4 個月 (HR: 0.66, $p < 0.001$)*; mPFS: 6.9 vs. 4.3 個月 (HR: 0.65, $p < 0.001$)*; ORR: 27.3% vs. 11.9% 三級以上副作用: 56.5% vs 55.1%; 因副作用停藥: 15% vs 10%	治療前內視鏡評估與處置並評估出血風險
Tremelimumab + Durvalumab (STRIDE) vs. Sorafenib	HIMALAYA, phase III RCT (48)	1171 位不可切除 HCC 患者	mOS: 16.4 vs. 13.8 個月 (HR: 0.78, $p = 0.0035$)*; 5 年 OS: 19.6% vs. 9.4% 嚴重副作用: 17.5% vs. 9.9%; 因副作用停藥: 8.2% vs. 11.1%.	STRIDE 顯著優於 Sorafenib，雙免疫治療的長期生存獲益較高且因副作用停藥比率未較高
NCCN 指引其他第一線全身性療法 (Category 1)				
Sorafenib vs. 安慰劑	SHARP, phase III RCT (49)	602 位晚期且尚未接受全身性治療之 HCC	mOS: 10.7 vs. 7.9 個月 (HR: 0.69; $p < 0.001$)*	確立 Sorafenib 在晚期 HCC 全身性治療之標準地位
Sorafenib vs. 安慰劑	Asia-Pacific, phase III RCT (50)	271 位 CP-A 晚期且未曾全身性治療之東亞 HCC 患者	mOS: 6.5 vs. 4.2 個月 (HR: 0.68; $p = 0.014$)*	在東亞患者中同樣證實了 sorafenib 療效
Lenvatinib vs.	REFLECT, phase III RCT	954 位不可切除之 HCC 患者	mOS: 13.6 vs. 12.3 個月 (HR: 0.92)	mOS 不劣於 Sorafenib，但在

Sorafenib	(52)		mPFS: 7.2 vs. 4.6 個月 (HR: 0.63, p=0.01)* ORR: 29.6% vs. 6.9%	PFS 與 ORR 表現更優
Durvalumab vs. Sorafenib	HIMALAYA, phase III RCT (48)	1171 位不可切除 HCC 患者	mOS: 16.6 vs. 13.8 個月 (HR: 0.86) 3/4 級副作用: 37.1% vs 52.4%	Durvalumab 與 Sorafenib 同等藥有且耐受性佳
Tislelizumab vs. Sorafenib	RATIONALE-301, phase III RCT (53)	674 位手術無法切除之 HCC 患者	mOS: 15.9 vs. 14.1 個月 (HR: 0.85, 非劣效性); ORR: 14.3%; mPFS 無顯著差異	mOS 不劣於 Sorafenib 且副作用顯著較低
Nivolumab + Ipilimumab vs. (Lenvatinib/ Sorafenib)	CheckMate 9DW, phase III RCT (54)	668 位手術無法切除之 HCC 患者	mOS: 23.7 vs. 20.6 個月 (HR: 0.79; p=0.018)* ORR: 36% vs. 13%	顯著改善 OS 與 ORR 但 3 級以上副作用及停藥率較高 目前非 NCCN 指引首選
Pembrolizumab	KEYNOTE-224, phase II trial (55)	104 位無法耐受 Sorafenib 或復發晚期 HCC 患者	mOS: 13.2 個月; mPFS: 4.9 個月	針對 Sorafenib 失敗或不耐受後的患者展現臨床療效

HR: hazard ratio; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial.

7.2 後線全身性治療 (Subsequent-Line Therapy)

7.2.1 HCC 第二線全身性治療首選 (Category 1)

HCC 第二線全身性治療與其他選擇

治療策略：若一線治療後復發，建議換用先前未使用類別/機轉之藥品。註：治療選擇需依據患者基因檢測結果、過往治療史與醫生專業評估。

第二線全身性治療 (Second-Line Systemic Therapy) (Category 1 & 2B)

首選藥物：多激酶抑制劑 (Preferred Agents: MTKIs) (Category 1)

 Cabozantinib 適用族群：曾接受 Sorafenib 治療後復發。 關鍵試驗：CELESTIAL 優點：顯著延長 OS 與 PFS 缺點：共同副作用如高血壓、手足反應、肝指數上升。	 Regorafenib 適用族群：曾接受且可耐受 Sorafenib 但復發。 關鍵試驗：RESORCE 優點：顯著改善 OS 缺點：共同副作用同左。
---	---

生物標記驅動療法 (Biomarker-Driven Therapy) (Category 1)


Ramucirumab
 適用族群：AFP ≥ 400 ng/mL, Child-Pugh A, 曾用 Sorafenib
 關鍵試驗：REACH-2
 優點：首個生物標記驅動陽性試驗，延長 OS 與 PFS
 缺點：需符合特定生物標記條件。

免疫療法選項 (Immunotherapy Options) (Category 1)

 Nivolumab + Ipilimumab 適用族群：未曾接受過免疫治療者。 關鍵試驗：CheckMate 040 優點：療效持久，5年存活率達12%。	 Pembrolizumab 適用族群：亞洲族群或未曾接受過免疫治療。 關鍵試驗：KEYNOTE-240 (全球), KEYNOTE-394 (亞洲) 優點：亞洲族群試驗證實 OS 與 PFS 顯著改善。
--	--

特殊條件療法 & 其他選擇 (Special Condition Therapies & Other Options)

針對特定基因變異 (For Specific Genetic Alterations) (Category 2B)

 Dostarlimab 適用族群：MSI-H/dMMR 腫瘤 關鍵試驗：GARNET 優點：ORR 達 44.2%	 Selpercatinib 適用族群：RET 融合陽性腫瘤 關鍵試驗：LIBRETTO-001 優點：ORR 達 43.9% 缺點：常見高血壓、AST/ALT 上升。	 NTRK 抑制劑 (Larotrectinib, Entrectinib, Repotrectinib) 適用族群：NTRK 融合陽性 (罕見) 關鍵試驗：多項二期試驗 優點：高 ORR (如 Larotrectinib 達 75%) 缺點：Repotrectinib 為二代，可克服一代抗藥性。
--	---	---

其他藥物與新興療法 (Other Agents & Emerging Therapies)

 Lenvatinib + Pembrolizumab 關鍵試驗：LEAP-002 結果：OS 與 PFS 未達統計顯著差異 (HR 信賴區間包含 1)。	 Nivolumab + Cabozantinib +/- Ipilimumab 關鍵試驗：CheckMate 040 (Cohort 6) 結果：三藥聯合 ORR 高於雙藥，但毒性較高。
---	---

- 若一線治療後復發，建議換用先前未使用類別/機轉之藥品。(詳細試驗結果請見表 7.2)
- 二線療法首選：Cabozantinib 或 Regorafenib (category 1 建議)。
 - Cabozantinib 的第三期 CELESTIAL 試驗顯示，先前曾接受 Sorafenib 治療後接受 Cabozantinib 60 mg PO QD 或是安慰劑治療，能顯著延長 OS 中位數，mPFS 亦有顯著改善。(56)
 - Regorafenib 的第三期 RESORCE 試驗顯示接受過且可耐受 Sorafenib 治療但復發之 HCC 患者，接受 regorafenib 160 mg PO QD 能相較於安慰劑顯著改善 OS。(57)
 - 兩種 Multi-kinase TKI 共同副作用：高血壓、手足不良反應或是肝指數上升。
- AFP ≥ 400 ng/mL 患者：適用 Ramucirumab (Category 1)
 - REACH-2 第三期試驗納入 BCLC stage B or C, Child-Pugh A，且使用過一線 sorafenib 之 HCC 患者，其 AFP 基準值需 ≥ 400 ng/mL。顯示此高危族群中，Ramucirumab 顯著延長 OS 中位數與 PFS 中位數。這是首個生物標記驅動 (Biomarker-driven) 且呈現陽性結果的 HCC 三期試驗。(58)
- 未曾接受過免疫治療者：適用 Nivolumab + Ipilimumab (Category 1)
 - CheckMate 040 試驗納入未經 Sorafenib 治療後復發的 HCC 患者，Arm A 給予 Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg Q3W x4 -> Nivo。結果顯示 OS 中位數達 22.8 個月，ORR 為 32%。5 年存活率為 12%，顯示其療效持久且未出現新的安全訊號。(59)
- 亞洲族群或且未曾接受過免疫治療：適用 Pembrolizumab (Category 1)
 - 第三期 KEYNOTE-240 試驗納入 413 位經全身性治療的 HCC 晚期患者，比較

pembrolizumab 與安慰劑之差異。顯示雖然 OS 中位數與 PFS 中位數的改善未達預設的統計顯著性門檻，但 FDA 仍維持其加速核准地位。⁽⁶⁰⁾

- **第三期 KEYNOTE-394 試驗**則在亞洲族群中證實了 OS 中位數與 PFS 中位數的顯著改善。⁽⁶¹⁾

7.2.2 特殊條件下建議之二線療法 (針對特定基因變異)

- **Dostarlimab (Category 2B)**：第一期 GARNET 試驗顯示，dostarlimab 在 MSI-H/dMMR 復發或晚期腫瘤患者使用，能達到 44.2% ORR 與 PFS 中位數 6.9 個月。⁽⁶²⁾
- **Selpercatinib (Category 2B)**：針對 RET 融合陽性 (RET fusion-positive) 腫瘤，第二期 LIBRETTO-001 試驗納入 45 位 RET 融合陽性固體腫瘤患者，顯示 ORR 達 43.9%。常見副作用為高血壓與 AST/ALT 上升。⁽⁶³⁾
- **NTRK 抑制劑**：雖然 NTRK 融合在 HCC 極罕見，但若檢測陽性，可考慮 **Larotrectinib、Entrectinib 或 Repotrectinib (Category 2B)**。
 - **Larotrectinib**: 其二期試驗顯示能達 75%ORR。大多副作用為 grade 1。⁽⁶⁴⁾
 - **Entrectinib**: ALKA-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2 三項試驗顯示可達到 54%ORR。最常見副作用為體重上升。⁽⁶⁵⁾
 - **Repotrectinib**: 此為二代 NTRK 抑制劑，能克服第一代抗藥性溶劑前沿突變。其第二期 TRIDENT-1 試驗顯示未經 TKI 治療患者中能達到 61%ORR，而經治療後復發者還能有 38%ORR。⁽⁶⁶⁾

7.3 其他藥物與新興療法 (Other Agents)

- **Lenvatinib + Pembrolizumab**：第三期 LEAP-002 試驗納入 794 位 Child-Pugh A 無法切除之 HCC 患者。結果顯示 OS (21.2 vs 19.0 個月, HR: 0.84; p=0.019) 與 PFS (8.2 vs. 8.0 個月 (HR 0.87; p=0.047) 均未達顯著差異，HR 之信賴區間均包含 1。⁽⁶⁷⁾
- **Nivolumab + Cabozantinib +/- Ipilimumab**：CheckMate 040 試驗中 Cohort 6 顯示三藥聯合的 ORR (29%) 高於雙藥 (17%)，但也伴隨較高的毒性。⁽⁵⁹⁾

表 7.2 晚期 HCC 之復發後第二線全身性療法 (Systemic Therapy)

實驗/對照組	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
NCCN 指引首選 (Preferred)				
Cabozantinib	CELESTIAL,	707 位曾接受	mOS: 10.2 vs. 8.0 個月	OS 與 PFS 均顯著

vs. 安慰劑	phase III RCT ⁽⁵⁶⁾	Sorafenib 治療後復發 HCC 患者	(HR: 0.76; p=0.005)* mPFS: 5.2 vs. 1.9 個月*	改善 ; ALBI Grade 1 或 2 患者皆有獲益。
Regorafenib vs. 安慰劑	RESORCE, phase III RCT ⁽⁵⁷⁾	573 位可耐受 Sorafenib 治療但復發 HCC 患者	mOS: 10.6 vs. 7.8 個月 (HR: 0.63, p<0.0001)*	顯著改善整體存活期。
Ramucirumab vs. 安慰劑	REACH-2, phase III RCT ⁽⁵⁸⁾	292 位 CTP A 經 Sorafenib 且 AFP ≥ 400 ng/mL 之 HCC 患者	mOS: 8.5 vs. 7.3 個月 (HR: 0.71, p=0.0199)*; mPFS: 2.8 vs. 1.6 個月*	首個生物標記驅動且呈現陽性結果的 HCC 三期試驗
Nivolumab + Ipilimumab	CheckMate 040, phase II, Cohort 4) ⁽⁵⁹⁾	148 位經 Sorafenib 治療後復發之 HCC 患者	mOS: 22.8 個月 ORR: 32%	療效持久，5 年存活率為 12%
Pembrolizumab vs. 安慰劑	KEYNOTE-240, phase III RCT ⁽⁶⁰⁾	晚期 HCC 患者	mOS: 13.9 vs. 10.6 個月 (HR: 0.78) mPFS: 3.0 vs. 2.8 個月	改善未達預設統計顯著性門檻，但 FDA 維持加速核准
Pembrolizumab vs. 安慰劑	KEYNOTE-394, phase III RCT ⁽⁶¹⁾	亞洲族群手術無法切除之 HCC 患者	mOS: 14.6 vs. 13.0 個月 (HR: 0.79)* mPFS: 2.6 vs. 2.3 個月*	在亞洲族群中證實 OS 與 PFS 的顯著改善
NCCN 指引建議之其他第二線全身性療法 (Useful in Certain Circumstances)				
Dostarlimab (單藥)	GARNET, phase I trial ⁽⁶²⁾	327 位 MSI-H/dMMR 復發或晚期固體腫瘤患者	ORR: 44.2% mPFS: 6.9 個月	適用於 MSI-H/dMMR 患者
Selpercatinib (單藥)	LIBRETTO-001, phase II trial ⁽⁶³⁾	45 位 RET 融合陽性固體腫瘤患者	ORR: 43.9%	針對 RET 融合陽性腫瘤有效
Larotrectinib (單藥)	Phase II trial ⁽⁶⁴⁾	55 位 TRK 融合基因陽性固體腫瘤患者	ORR: 75%	針對 TRK 融合基因陽性患者展現極高反應率

Entrectinib (單藥)	ALKA/STAR TRK-1 & 2, phase II ⁽⁶⁵⁾	54 位 NTRK 融合基因陽性固體腫瘤患者	ORR: 54%	有效對抗 NTRK 1/2/3 融合基因陽性腫瘤
Repotrectinib (單藥)	TRIDENT-1, phase II trial ⁽⁶⁵⁾	88 位 TRK 融合基因陽性固體腫瘤患者	ORR: 61% (未經 TKI 者) / 38% (經治療復發者)	二代 NTRK 抑制劑，能克服第一代抗藥性突變
Lenvatinib + Pembrolizumab	LEAP-002, phase III RCT ⁽⁶⁷⁾	794 位 CTP: A 無法切除之 HCC 患者	mOS: 21.2 vs. 19.0 個月 (HR: 0.84); mPFS: 8.2 vs. 8.0 個月	兩項終點均未達顯著差異 (HR 信賴區間超過 1)

HR: hazard ratio; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial.

7.3 HCC 口服標靶藥物之比較

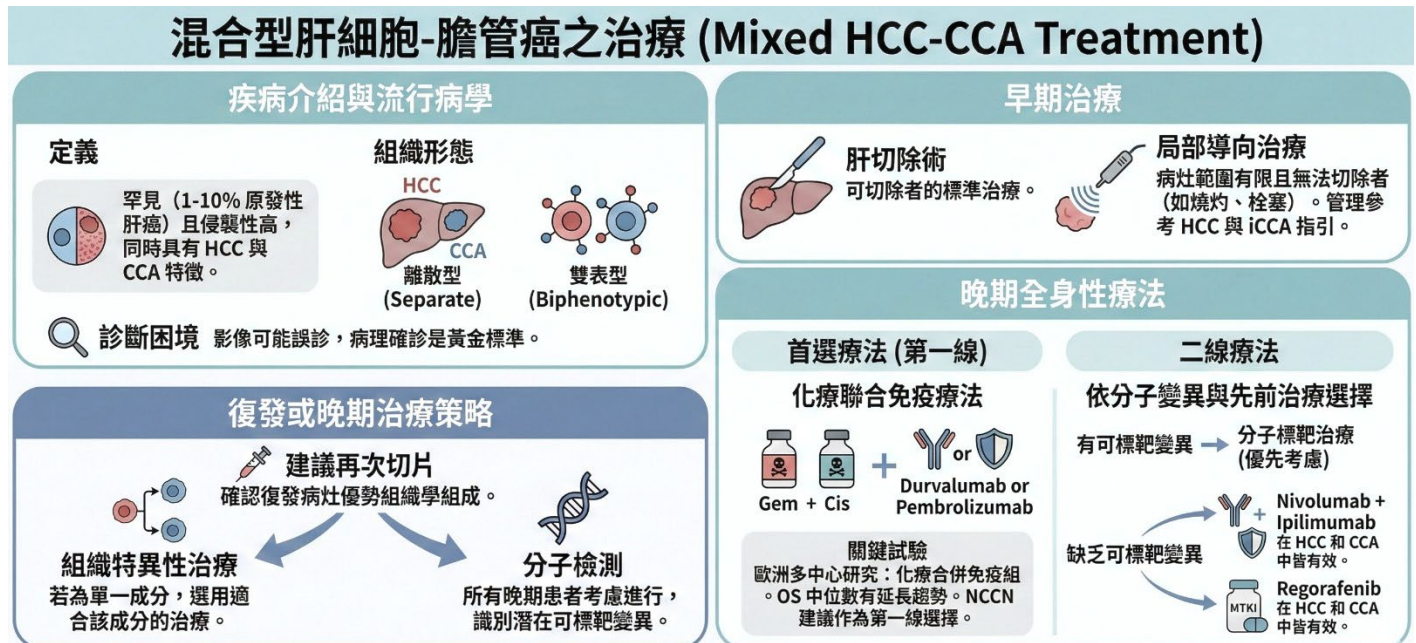
表 7.3 口服標靶藥物之劑量、副作用與注意事項比較

學名/商品名	藥物機轉	常用劑量	副作用	注意事項
Sorafenib (Nexavar®)	VEGFR-1/2/3, PDGFR-β, KIT, FLT-3, RET, B-RAF	400 mg PO BIDAC	腹瀉 感染 禿髮手足不良反應 體重減輕 噁心 腹痛 高血壓 出血	監測血壓 肝功能 QTc 出血與皮膚症狀 避免強 CYP3A4 誘導劑
Lenvatinib (Lenvima®)	VEGFR1-3, FGFR1-4, KIT PDGFRα, RET	BW: ≥60 kg 12 mg PO QD; BW<60 kg: 8 mg PO QD	高血壓 腹瀉 體重減輕 噁心 口腔炎、頭痛 蛋白尿手足不良反應 發聲困難 皮疹 出血肝毒性 腎損傷	監測血壓 肝功能 QTc 出血與皮膚症狀與蛋白尿
Cabozantinib (Cabometyx®)	VEGFR-1/2/3, RET, MET, ROS1, TRKB, MER, KIT, FLT-3, AXL	60 mg PO QDAC	腹瀉 食慾減退手足不良反應 噁心高血壓 發聲困難	監測血壓 肝功能 出血與皮膚症狀與蛋白尿
Regorafenib (Stivarga®)	VEGFR1-3, KIT, PDGFR-α/β,	160 mg PO QD (配合低脂早餐後)	手足不良反應 疲腹瀉 食慾減退 高血壓	監測血壓 肝功能 出血與皮膚症狀與

	FGFR1-2, BRAF, Abl, CSF1R	服用)	感染 發聲困難 肝毒性 黏膜炎 皮疹 噁心	蛋白尿
Selpercatinib (Retsevmo®)	RET, VEGFR1/3, FGFR1-3	BW: ≥50 kg 160 mg PO BID; BW<50 kg: 120 mg PO BID	水腫 腹瀉 口乾 高血壓 腹痛 皮疹 噁心 頭痛 ALT/AST 升高 鈉/鈣減少	監測 ALT/AST 血壓 QTc 與出血症狀
Larotrectinib (Vitrakvi®)	TRKA/B/C	100 mg PO BID	AST/ALT 升高、貧血 低血鈣 嘔吐 咳嗽 發燒 腹瀉 腹痛 頭暈	監測肝功能與中樞神經症狀 避免強/中 CYP3A4 抑制/誘導劑
Entrectinib (Rozlytrek®)	TRKA/B/C, ROS1, ALK	600 mg PO QD	味覺障礙 水腫 頭暈 腹瀉 噁心 感覺障礙 認知障礙 咳嗽 嘔吐 發燒 體重上升	追蹤肝指數 LVEF QTc 監測中樞神經症狀 (認知、障礙、睡眠障礙)
Repotrectinib (Augtyro®)	ROS1, TRKA/B/C	160 mg PO QD*14 days, then 160 mg PO BID	頭暈 味覺障礙 周邊神經病變 共濟失調 認知障礙、肌肉無力 噁心	追蹤肝指數 監測中樞神經症狀 (認知、障礙、睡眠障礙)

第八章、混合型肝細胞-膽管癌之治療

8.1 混合型肝細胞-膽管癌之流行病學與診斷



混合型 HCC-CCA 是一種罕見 (佔原發性肝癌 1-10%) 且侵襲性高的腫瘤，同時具有肝細胞癌與膽管癌的特徵。⁽¹⁾

- **組織形態：**
 - 離散型：部分病例在腫瘤的不同區域分別含有獨立的 HCC 和 CCA 組織病灶。
 - 雙表型：同一細胞同時表現獨立與 HCC 和 CCA 相關的免疫組化標記。
- **基因學：**混合型 HCC-CCA 的次世代定序顯示，基因變異的流行率與 HCC 較為接近 (例如常見 TP53 和 TERT 啟動子突變)，這在伴隨 HCV 感染的患者中尤為明顯，但受限於樣本數較少，相關結果仍需謹慎解讀。
- **診斷困境：**影像學可能同時呈現 HCC 的「快進快出」與 CCA 的「延遲強化」，導致誤診。病理確診是黃金標準。

8.2 混合型肝細胞-膽管癌之早期治療

- **肝切除術。**可切除混合型 HCC-CCA 的標準治療。⁽¹⁾
- **局部導向治療：**雖然缺乏前瞻性數據，但對於病灶範圍有限且無法手術切除的肝病，肝臟導向局部治療 (如燒灼術或栓塞術) 可能是合適的選擇，其管理流程可參考 HCC 與肝內膽管癌 (iCCA) 的指引。

8.3 混合型肝細胞-膽管癌之復發或晚期治療

- **復發與轉移：建議再次切片。**若患者在手術或局部治療後出現轉移或局部進展，建議考慮進行再次切片，以確認復發病灶中的優勢組織學組成。⁽¹⁾
- **組織特異性治療：**若切片顯示為單一的 HCC 或 CCA 成分，指引建議選用適合該組織成分的全身性治療方案。分子檢測：所有晚期混合型 HCC-CCA 患者均應考慮進行腫瘤分子分析，以識別可能與 CCA 相關的潛在可標靶基因變異。

8.3.1 晚期首選療法：免疫合併化學療法

- **試驗設計。**Gemcitabine + Cisplatin 聯合 Durvalumab 或 Pembrolizumab。
歐洲多中心回顧性研究納入 101 名混合型 HCC-CCA 患者，並比較化療合併免疫療法 (如 Gemcitabine/Cisplatin 加上 Durvalumab 或 Pembrolizumab) 相對於非化療 (如 Sorafenib) 的治療效果。⁽⁶⁸⁾
- **關鍵結果：**化療組的 OS 中位數有延長趨勢 (15.5 個月 vs 5.3 個月; $p=0.052$)，但未達統計上顯著差異，可能是樣本數不足導致之結果。
- **建議：**基於此數據及 Gemcitabine/Cisplatin 在膽管癌的療效，NCCN 指引建議 Gemcitabine + Cisplatin 聯合免疫檢查點抑制劑 (如 Durvalumab 或 Pembrolizumab) 作為第一線全身性治療選擇。

8.3.2 晚期二線療法

- **分子標靶治療。**若腫瘤帶有可標靶變異，應優先考慮。
- **缺乏可標靶變異之後線治療：**Nivolumab + Ipilimumab 或 Regorafenib 為在 HCC 和 CCA 中皆證實有效的方案。

總結 (Summary)

- **篩檢的必要性：**上海大型對照試驗確立了超音波合併 AFP 篩檢能降低 37% 死亡率的黃金標準，強調了對高危族群進行監測的倫理義務。
- **客觀肝功能評估：**ALBI 分級的引入修正了 Child Pugh class 系統的主觀誤差，為臨床醫師提供了更精準的工具來預測患者對治療的耐受性。
- **早期疾病：**首选手術切除與移植仍是首選根治手段，但需結合 FLR 計算與門靜脈高壓評估進行嚴格篩選。對於小腫瘤，消融療法亦可視為根治性治療。
- **肝臟移植需遵循 Milan 或 UNOS 標準，**降期治療成功後的移植預後與初始符合標準者相

當，是重要的挽救策略。

- **中期疾病**：動脈導向治療 (TACE/TARE) 為主，SBRT 提供了另一種局部控制手段。
- **晚期疾病**：免疫聯合療法 (Atezolizumab + Bevacizumab, Tremelimumab + Durvalumab) 已徹底改變了以往 Sorafenib 的一線治療標準，顯著延長了存活期。後線治療則有 TKI (Cabozantinib, Regorafenib) 與其他免疫藥物等選擇。

作者：傅彥崑 藥師 2026.01.01

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. Hepatocellular Carcinoma (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Version 2.2025. Published October 22, 2025. Accessed December 27, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf.
2. El Dika I, Mayer RJ, Venook AP, et al. A Multicenter Randomized Three-Arm Phase II Study of (1) Everolimus, (2) Estrogen Deprivation Therapy (EDT) with Leuprolide + Letrozole, and (3) Everolimus + EDT in Patients with Unresectable Fibrolamellar Carcinoma. *Oncologist*. 2020;25(11):925-e1603.
3. Kim E, Viatour P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Exp Mol Med*. 2020;52(12):1898-1907.
4. Ministry of Health and Welfare, Taiwan. 2023 Statistics of Causes of Death. Ministry of Health and Welfare website. Published June 2024. Accessed December 27, 2025. <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-79126-1.html>.
5. Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One*. 2014;9(9):e107177. Published 2014 Sep 16.
6. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 2015;121(20):3631-3638.
7. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-422.
8. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-1718.e1.
9. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
10. Johnson PJ, Pinato DJ, Kalyuzhnyy A, Toyoda H. Breaking the Child-Pugh Dogma in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(19):2078-2082.
11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99.
12. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693.
13. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526-536.
14. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication?. *HPB (Oxford)*. 2013;15(1):78-84.
15. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*. 2009;250(4):540-548.
16. Boubaddi M, Marichez A, Adam JP, et al. Comprehensive Review of Future Liver Remnant (FLR) Assessment and Hypertrophy Techniques Before Major Hepatectomy: How to Assess and Manage the FLR. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(13):9205-9220.
17. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):219-229.
18. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):208-218.
19. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1344-1354.

20. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC) Yopp, A. et al. *Annals of Oncology*, Volume 35, S1230.
21. Li SH, Mei J, Cheng Y, et al. Postoperative Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With FOLFOX in Hepatocellular Carcinoma With Microvascular Invasion: A Multicenter, Phase III, Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1898-1908.
22. Xia BW, Zhang YC, Wang J, Ding FH, He XD. Efficacy of antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogs after curative treatment for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(4):458-468.
23. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1042-1049.
24. Furtado R, Crawford M, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of adjuvant i(131) lipiodol after excision of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2700-2707.
25. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1383-91.e6.
26. 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(11):693-699.
27. OPTN/UNOS policy notice modification to hepatocellular carcinoma (HCC) extension criteria. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2411/modification-to-hcc-autoapproval-criteria_policy-notice.pdf.
28. Xing M, Sakaria S, Dhanasekaran R, et al. Bridging Locoregional Therapy Prolongs Survival in Patients Listed for Liver Transplant with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(3):410-420.
29. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):727-735.
30. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54(8):1151-1156.
31. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):514-524.
32. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010;252(6):903-912.
33. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(4):794-802.
34. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734-1739.
35. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2046-2053.
36. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41-52.
37. Lobo L, Yakoub D, Picado O, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(11):1580-1588.
38. Ludwig JM, Zhang D, Xing M, Kim HS. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus 90Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2017;27(5):2031-2041.
39. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-1636.
40. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SiRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1913-1921.
41. Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021;74(5):2342-2352.
42. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*. 2016;64(5):1090-1098.

43. Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *J Clin Oncol*. 2023;41(1):117-127.
44. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2025;405(10474):216-232.
45. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, et al. Stereotactic Body Radiotherapy vs Sorafenib Alone in Hepatocellular Carcinoma: The NRG Oncology/RTOG 1112 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2025;11(2):136-144.
46. Kim TH, Koh YH, Kim BH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2021;74(3):603-612.
47. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862-873.
48. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. *J Hepatol*. 2025;83(4):899-908.
49. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390.
50. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, 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. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
51. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65(6):1140-1147.
52. Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, et al. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. *J Gastroenterol*. 2020;55(1):113-122.
53. Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(12):1651-1659.
54. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10492):1851-1864.
55. Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer*. 2022;167:1-12.
56. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
57. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
58. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):282-296.
59. Yau T, Kang YK, Kim TY, 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 Oncol*. 2020;6(11):e204564.
60. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202.
61. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1434-1443.
62. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2341165. Published 2023 Nov 1.
63. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261-1273.
64. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.
65. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-282.
66. Solomon, B.J. et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial *Annals of Oncology*, Volume 34, S787 - S788 1372P.

67. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1399-1410.
68. Pomej K, Balcar L, Shmanko K, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma-a European multicenter cohort. *ESMO Open.* 2023;8(1):100783.