

■ 醫學專欄

早期肝癌局部療法： 射頻燒灼與酒精注射之比較

阮綜合醫院 消化內科 蔡毓洲醫師

從台灣衛生署十大癌症死因統計資料中可看出，肝癌於2007年造成7809位病人死亡，標準化死亡率為每十萬人口28.1，佔十大癌症死因第二位，死亡年齡中位數為67歲。醫政單位投入許多資源在高危險群的篩檢，例如有B型肝炎、C型肝炎、肝硬化、肝癌家族史的病患，鼓勵早期發現，及早治療。

當發現早期肝癌時，目前最佳的治療方式仍是經由外科手術來將腫瘤切除，然而，卻有一大部分的肝癌病患同時有肝硬化，使得手術切除肝臟的風險提高，甚至無法接受手術。因此，發展出局部療法，期望在較低風險下，仍然能有如同手術切除般的效果。其中酒精注射（percutaneous ethanol injection, PEI）已有超過二十年的歷史，至今仍被廣泛採用，許多報告顯示在早期肝癌其療效與外科手術切除無明顯差別，在肝硬化分

級Child A的病人其五年存活率約41%至53%。酒精注射之危險性極低，大規模的研究其死亡率小於0.1%，併發症發生率約3.2%。酒精注射其最大的限制在於有較高的復發率，據統計在小於3公分之肝癌其復發率可達33%，大於3公分之肝癌可達43%。

有鑑於此，射頻燒灼（radiofrequency thermal ablation, RFA）被發展出來，期待以熱能破壞腫瘤，達到比酒精注射的凝固壞死更完整的破壞，以達更佳的療效與更低的復發率。1996年Goldberg提出射頻燒灼可以破壞局部性的惡性腫瘤，但是只能達到約1.6公分大小。此後，許多新型的射頻燒灼儀器與針具陸續被發展來增加燒灼範圍，包括冷凝針與爪型針，這也因此實現了射頻燒灼在早期肝癌的臨床應用，同時也開始被考慮用來取代酒精注射。

回顧相關文獻，射頻燒灼剛發展

的早期，在1999年Livraghi即針對射頻燒灼與酒精注射做了比較，共收集86位病人112顆小於或等於3公分之早期肝癌，結果顯示射頻燒灼比酒精注射有較高的肝癌完全壞死達成率，及較少的平均療程次數。只是此次研究中，射頻燒灼的病人有一例發生血胸且需外科治療之重大併發症，以及四例包括腹腔出血、膽道出血、肋膜積水、膽囊炎之併發症，而酒精注射的病人則無發生併發症。Livraghi之研究顯示射頻燒灼在肝癌完全壞死達成率及平均療程次數上，似乎優於酒精注射，但未能進一步證實射頻燒灼在存活率方面，比酒精注射更具優勢。

之後Lencioni(2003)等義大利學者以隨機分組方式，來比較射頻燒灼與酒精注射的療效與存活率。其研究共收集102位肝硬化且合併單顆肝癌小於或等於5公分或三顆以內皆小於或等於3公分的較小肝癌之病患，共142顆肝癌。結果顯示：第一年與第二年總體存活率方面，在射頻燒灼組為100%及98%，在酒精注射組為96%及88% ($P=0.138$)，兩者未達統計上的差異。但第一年與第二年局部無復發存活率方面，在射頻燒灼組為98%及96%，在酒精注射組為83%及62% ($P=0.002$)。由此研究來看，射頻燒灼在局部無復發存活率方面是優於酒精注射，但總體存活率方面，兩者仍無統計上的差異。

而日本的Shiina (2005) 則收集232位腫瘤數少於或等於3顆，每顆不超過3公分，肝功能為Child-Pugh A或B級之早期肝癌病患，隨機分配，於住院中接受射頻燒灼(118位) 或酒精注射(114位)，結果同樣顯示射頻燒灼需要的療程明顯少於酒精注射 (2.1次比6.4次， $p<0.0001$)，因此住院天數是射頻燒灼明顯少於酒精注射(10.8天比26.1天， $p<0.0001$)。第四年存活率於射頻燒灼組為74%，酒精注射組為57% ($p=0.01$ by log-rank test)。局部腫瘤惡化率於射頻燒灼組為1.7%，酒精注射組為11% ($p=0.003$)。此篇作者基於其研究顯示射頻燒灼組的死亡率及總體與局部復發率皆比酒精注射組呈現有意義的降低，而併發症兩組並無差別，因此認為射頻燒灼比酒精注射更適合用來治療早期肝癌。

台灣則有Lin (2005)等發表的研究，共收集187位小於或等於3公分之早期肝癌，將其隨機分配成三組，分別接受射頻燒灼、酒精注射、醋酸注射，評估腫瘤復發率與存活率，結果就射頻燒灼與酒精或醋酸注射後第1、2、3年之局部復發率、總體存活率、無癌症復發存活率等三方面而言，射頻燒灼皆優於酒精或醋酸注射且具有統計上的差異。但若將腫瘤大小區分為1~2公分或2~3公分兩組，分開來比較，此時可發現，1~2公分的肝癌不管在局部復發率、總體存活率或無

癌症存活率方面，接受射頻燒灼與接受酒精或醋酸注射後比較，皆無明顯的統計差異，亦無法如2~3公分的肝癌明顯看出射頻燒灼的優勢。同時，射頻燒灼有4.8%的重大併發症，而酒精或醋酸注射則為0%。

至2008年Livraghi等研究，共收集218位患單顆小於或等於2公分之早期肝癌病人，於接受射頻燒灼後，平均追蹤31個月，統計其療效，結果顯示有97.2%的持續且完全的療效，射頻燒灼相關之死亡率、重大併發症及五年存活率分別為0%、1.8%及68.5%。這與其他以手術切除小於或等於2公分早期肝癌之研究結果比較，兩者療效相當。基於射頻燒灼比起外科手術較為低侵入性，較少併發症，且更經濟，該篇研究作者認為，即使病人狀況適合外科切除，射頻燒灼仍可被考慮用來作為單顆小於或等於2公分之早期肝癌的治療選擇。

Brunello (2008)亦收集139位，患1至3顆1.5至3公分之早期肝癌，且肝硬化Child-Pugh分級為A或B的病人，共177個病灶，隨機分配接受射頻燒灼(70位)或酒精注射(69位)，研究分析1年後是否達到完全效果，結果射頻燒灼組達65.7%，酒精注射組則只有36.2%($p=0.0005$)，而在大於2公分的病灶更達68.1%比26.3%。30至50天之完全效果達成率亦是射頻燒灼優於酒精注射，為95.7%比

65.6% ($p=0.0001$)。併發症方面，射頻燒灼為10例，酒精注射為12例，並無明顯差別。總體存活率方面，兩者亦無明顯差別(adjusted hazard ratio=0.88, 95% CI: 0.50-1.53)，但使用射頻燒灼每成功治療一位病人比酒精注射多花費8286歐元，這篇研究結論認為，射頻燒灼對早期肝癌且有肝硬化的病人而言，1年後完全效果達成率是優於酒精注射，但並未明確顯出在總體存活率有其優勢。

Cho(2009)則在射頻燒灼與酒精注射的比較方面，搜尋自1978年至2008年7月共43篇文獻，採用了其中4篇以隨機分配為分組條件的研究，進行嚴謹評估與總體分析，結果顯示第3年存活率射頻燒灼優於酒精注射(odds ratio 0.477, 95% confidence interval 0.340-0.670; $P<0.001$)。但是在初期療效方面，4篇研究並無一致性的結果，3篇顯示無明顯差異，只有一篇有統計上的差異，人數上亦無法進行總體分析。局部腫瘤惡化(local tumor progression)與副作用(major adverse events)方面，因各篇之間並無一致且切確的相關定義，因此無法進行總體分析。該篇研究在最後討論時提到，大於2公分的早期肝癌，射頻燒灼的總體存活率優於酒精注射，但是小於或等於2公分的極早期肝癌，仍須更多的研究才能下定論。

綜合上述許多研究來看，對於單顆小於或等於2公分之極早期肝癌而言，射頻燒灼似乎有取代外科切除之趨勢，但對於能否取代酒精注射這個有超過20年歷史的療法來說，射頻燒灼的優勢似乎仍未獲得一致性的認同。至於大於2公分且無法接受外科切除的早期肝癌，大多數的研究顯示射頻燒灼的療效優於酒精注射，值得優先選擇，但是仍需將其成本較高、併發症可能較多及適應症限制較多等方面的缺點列入考量。

參考文獻

1. Lencioni, R. A., Allgaier, H. P., Cioni, D., Olschewski, M., Deibert, P., Crocetti, L., et al. (2003). Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 228(1), 235-240.
2. Shiina, S., Teratani, T., Obi, S., Sato, S., Tateishi, R., Fujishima, T., et al. (2005). A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 129(1), 122-130.
3. Lin, S. M., Lin, C. J., Lin, C. C., Hsu, C. W., & Chen, Y. C. (2005). 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*, 54(8), 1151-1156.
4. Brunello, F., Veltri, A., Carucci, P., Pagano, E., Ciccone, G., Moretto, P., et al. (2008). Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 43(6), 727-735.