



經導管肝動脈栓塞術(TAE/TACE)治療肝細胞癌

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 影像醫學部血管攝影室 **吳定國 主任**

前言

臨床上對於無法開刀切除之肝細胞癌，酒精(或醋酸)注射，電燒(或冷凍)治療，經導管肝動脈栓塞術和肝動脈持續性化療灌注是公認的能有效延長病人存活期和生活品質的四個主要治療模式。其中肝動脈栓塞術在1980年代初期被用於肝細胞癌的治療，一轉眼間已過30年，隨著影像醫學科技的進步，各種栓塞劑的開發及導管導線技術的精進，介入放射科醫師可以利用超細導管置放在一毫米的腫瘤血供源頭血管，注入各種栓塞劑封閉供應腫瘤的20~70微米的微細腫瘤血管，或者先用碘油(Lipiodol; 含罌粟植物種子油和碘的顯影劑)泡製化療藥劑注入後，再注入血管栓塞劑，封閉肝細胞癌的血供，先切斷腫瘤的氧氣和營養供應，再用化療藥毒殺癌細胞。術後約6-8週，做電腦斷層或磁振造影評估栓塞效果。沒有完全壞死的腫瘤或新生的腫瘤，可以再度進行肝動脈栓塞，達成控制腫瘤生長和延長存活期的任務。

基礎肝臟解剖和病態生理學

肝臟因為有獨特的供血系統，流入血管有肝動脈和門靜脈，肝動脈提供75%氧氣和25%血流量，門靜脈提供25%氧氣和75%血流量，而肝癌是高血管性腫瘤(hypervascular tumor)，其血供>95%源自肝動脈，只要病人的門靜脈暢通，是求心型(hepatopetal)門靜脈血流，將肝動脈栓塞並不會傷害正常的肝實質。栓塞術治療的禁忌為門脈主幹腫瘤栓塞或遠心型(hepatofugal)門脈血流，肝儲備功能差(Child C或BCLC D群)和腫瘤體積大於全肝50%以上(但可分期進行)。

病人術前評估與轉介

病人術前經肝內或肝外醫師根據臨床檢查和術前影像學檢查，主要為腹部超音波、電腦斷層、磁振造影，確認腫瘤大小、數目、生長位置、門靜脈侵犯與否及腫瘤和門靜脈、肝靜脈及下腔靜脈之相對位置，配合精緻肝儲備功能檢查，斷定病人無法接受開刀切除，



臨床分類介於Child A-B或 BCLC A-C 群，將此群病人轉介給介入放射科醫師施行肝動脈栓塞術(Transcatheter Hepatic Arterial Embolization/ Chemoembolization; 簡稱TAE或TACE)。

介入放射科醫師術前評估

介入放射科醫師會評估病人的血小板數(需 >50000)，凝血功能(INR <1.5)，腎功能(Creatinine <2.0 ，除非病人已接受透析治療)及白血球數(>2000)方可從肝動脈注入化療藥劑)，並向病人和家屬解說基本導管操作技術和栓塞術中及術後可能發生的種種可以預期和不可預期的副作用和合併症。

治療基本上算是相當安全的替代性療法，但仍有一定之風險存在。其相關之風險及併發症，包括造影劑相關之副作用，如噁心、嘔吐、異物嗆入及吸入性肺炎、皮膚紅斑、蕁麻疹、腎功能受損(可能導致腎衰竭，需要緊急性或終身洗腎)、支氣管痙攣及呼吸困難、血壓驟降、心跳停止、休克，甚至死亡；血管損傷及出血如皮下出血、淤青、血腫、動脈剝離、動靜脈瘻管、假性動脈瘤；非標地血管之血管栓塞導致器官組織梗塞(0.47%)，如脾、肺、胰、膽、胃腸道、腦和脊髓及引發之症狀，如膽囊炎(0.3%)、胰臟炎、胃腸道潰瘍…等；感染症及伴隨之發燒、菌血症、

敗血症以及可能伴隨體內任何部位之膿瘍，如肝膿瘍(0.21%)、脊椎膿瘍…等；藥物栓塞導致短暫毛髮脫落、膽汁瘤(0.86%)、腫瘤破裂內出血(0.05%)、肝功能損傷或肝臟衰竭(0.26%)、其他任何無法預知之情況…等等。因上述併發症及其後續引發之醫療問題，可能隨時需要進行適當之處置，包括輸血及其他必要之藥物治療、心肺復甦術急救、氣管內管插入、手術治療……等等。

肝動脈TAE/TACE實際操作

血管穿刺部位以右側總骨動脈、左側總骨動脈及左側肱動脈為優先順序，穿刺部位脈搏微弱或無病人，需以超音波或電腦斷層血管攝影術(CT Angiography, 簡稱CTA)確認其開通性，此類病人較常出現於肥胖，血管位於較深層，高度粥狀硬化造成重度狹窄和阻塞及糖尿病和長期透析病人中膜明顯鈣化，想成功穿刺摸不到脈搏的血管需藉助超音波導引或螢光幕透視才行。

血管穿刺成功後置入5F的插入鞘(Introducing sheath; 1F = 1.7 mm)，經此可導入4F或5F的診斷導管，完成內臟血管攝影涵括：腹腔動脈，上腸系動脈，總(或固有)肝動脈，及右肝、中肝和左肝動脈血管攝影，以確認腫瘤血供源頭和肝內、外門靜脈的開通性和血流方向。緊接著利用同軸導管技術由原先的診斷用導管插入2.7F —



3.0F的超微導管，可上溯至約一毫米大小的腫瘤供血源頭，做超選擇性肝動脈栓塞術，避免傷及正常肝實質和近端肝動脈血管。

純肝動脈栓塞術 (Bland hepatic TAE)

即是超微導管或診斷用導管置放於適當位置(避開至膽囊、胃、十二指腸和胰臟)，依據血管攝影腫瘤血供的粗細，注入長效型或永久性顆粒型栓塞劑，其大小約為100~900 微米，團團封鎖腫瘤血供源頭，全程在螢光幕透視下監控完成，切斷腫瘤氧氣和營養供給，達成減癌和抑癌任務。

傳統肝動脈化學栓塞術 (Conventional TACE; cTACE)

利用Lipiodol混合一至二種抗癌劑(常用如Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin-C和Cis-platin)，先用適量非離子性顯影劑充泡抗癌劑，再依腫瘤大小(1公分直徑約1毫升Lipiodol，總量不超過10毫升)混和適量Lipiodol，利用兩支針筒銜接一個三聯活塞，來回快速沖激20 — 30回，直至油和水溶液完全乳化。再經導管螢光幕透視監控之下，緩慢注入血供源頭，直至乳化液充滿整顆腫瘤，而旁邊正常肝實質少量乳化液沈積，再注入長效型或永久性血管栓塞劑，直至血供源頭血流停止。借助

先切斷腫瘤氧氣和營養來源，再釋放化療藥物進一步毒殺癌細胞，達成減癌和抑癌任務。

近年來由於藥物動力學(Pharmacokinetic)的快速進展，發現cTACE利用碘油泡製的化療藥已被證實只能在腫瘤內停留20分至2小時，毒殺腫瘤時間可能太短，無法達成預期療效。對正常肝實質的毒性和全身性的毒性也比較嚴重，體能較差，病情較重和體積超越全肝50%以上病人，發生肝衰竭機率較高，安全性較差。

釋藥微球肝動脈栓塞術 (TACE with drug-eluting beads; deTACE)

拜微球(microsphere)科技快速發展之賜，近三年來國內引進兩種新型釋藥微球(DC Bead和HepaSphere)，經過一小時和抗癌劑沖泡(Doxorubicin/Epirubicin)，微球可以吸附95%~98%的化療藥物，顆粒大小約為100 ~400微米，經導管注入腫瘤內微小血管，可在注入後10~14天內緩慢釋放足夠殺死癌細胞濃度的化療藥，可以大幅降低術後副作用，提升病人治療的安全性和耐受性，可以治療肝儲備功能較差和體積大於全肝50%的病人。

治療成效



依據 mRECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) guideline, Bland TACE 和 cTACE 的治療成效，完全緩解 (complete remission, CR) 加上部份緩解 (partial remission, PR) 文獻上報告約介於 24~40%，5 年存活率仍低於 30%。沒有證據顯示 cTACE 優於 Bland TAE，這可能和肝細胞癌是集慢性肝炎和肝硬化於一身，病人可能死於慢性肝炎急性復發，胃食道靜脈瘤出血，和肝硬化引起的肝衰竭... etc.

至於使用 deTACE 的治療成效 CR 介於 12-21.5%，objective response (CR + PR) 介於 66%—85%。Malagari et al. 報告 1-yr (93.6% vs 91.5%)，2-yr (88.2% vs 75%)，3-yr (61.7% vs 50.7%)，4-yr (45% vs 35.2%) and 5-yr (29.4% vs 12.8%) 存活率於 Child A 群和 Child B 群病人。

綜合討論

肝細胞癌在 TACE 術前因腫瘤生長位置或因反覆實施 TACE 後造成肝動脈阻塞，肝動脈以外的動脈會提供肝外血供營養腫瘤，介入性放射師必需仔細尋找這些肝外寄生血供，給予栓塞切斷全部氧氣和營養來源，療效才會好，這些血管包括：內乳動脈分枝，肋間動脈，下橫膈動脈，網膜動脈，右腎被包動脈，右腎動脈和右大腸動分枝... etc. 少數

TACE 療效不佳病患做完 TACE/TAE 後加做電燒或局部酒精 (醋酸)，可以大幅提升療效。

肝細胞癌容易局部或遠處復發，術後必需密切追蹤，依我們過去的經驗，病人平均得接受 4~6 次 TACE 才能控制病情。

參考文獻

1. Llovet JM and Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37(2): 429-442.
2. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized control trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1164-1171.
3. Lencioni R and Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2010; 30(1): 52-60.
4. Varela M, Real MI, Burrel et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46(3): 474-481.
5. Kettenbach J, Stadler A, Katzler I, et al. Drug-loaded microsphere for the



treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31:468-476.

6. Malagari K, Pomni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with

doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5):1119-1128.

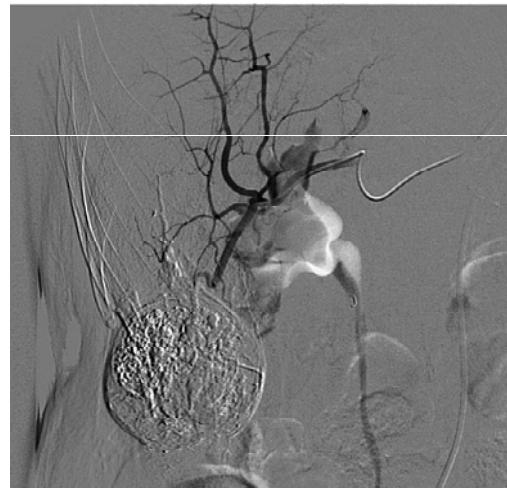
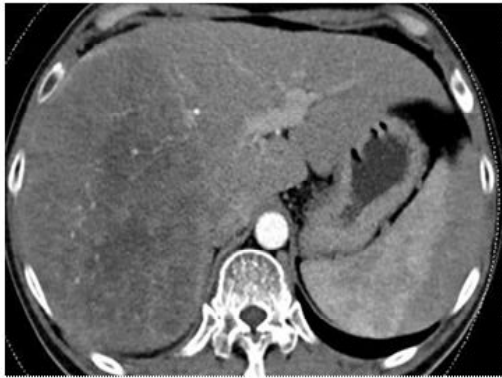
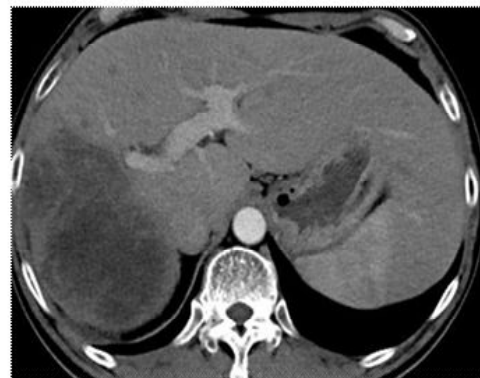


圖1. 右肝後葉一顆六公分肝細胞癌(圖左), 先注入碘油泡製的化療藥後, 再用100~300微米栓塞顆粒球栓塞, 整顆癌完全壞死(圖右)。



2013-7-6



2014-1-20

圖2-a. 56歲男性動脈期CT影像, 右葉巨大肝細胞癌直徑18 x 18 公分, 半年內經三次釋藥微球栓塞, 直徑縮短為11.5 x 7.5 公分, 大部份腫瘤壞死, 只殘餘小部份腫瘤, 療效評估為部份緩解(PR)。



3 deTACEs w/HepaSphere;
HepaSphere 50mg+Epirubicin 100mg

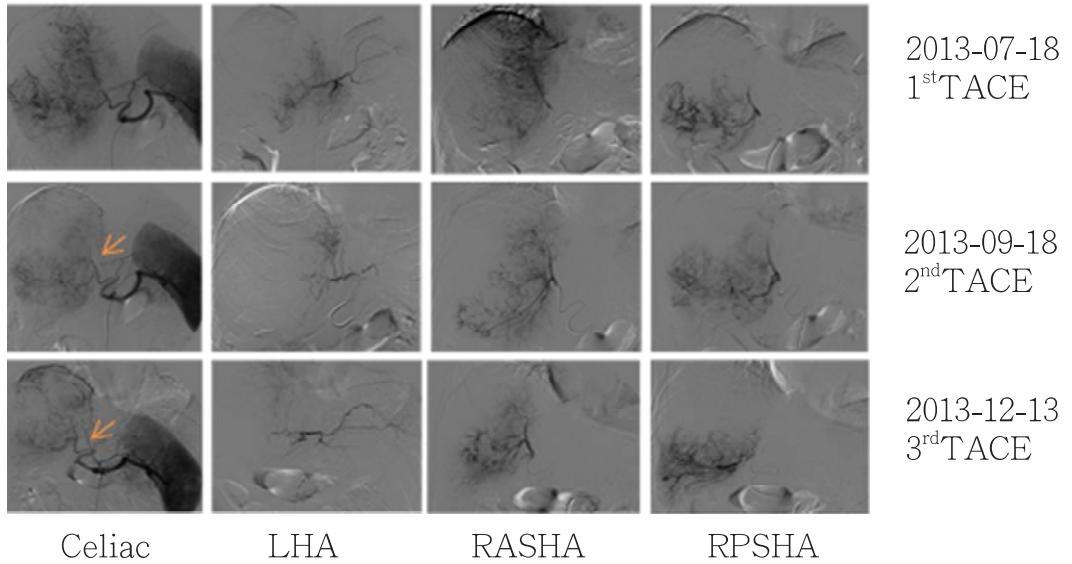
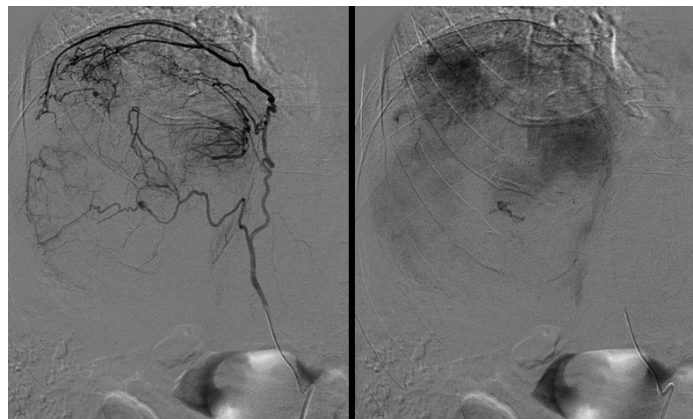


圖2-b. 1st TACE 前Celiac arteriography可見一顆巨大高血性肝細胞癌在右葉， 1st TACE和2nd TACE在右葉上半Celiac arteriography 的缺損部份即為肝外寄生血管右側下 膈動脈(箭頭)供應。

RIPA as Parasitic a. feeder
treated w/HepaSphere



2013-12-13

圖2-c. 選擇性右下橫膈動脈攝影顯示增生的腫瘤血管和腫瘤濃染，3rd TACE同時進行肝內和右下橫膈動脈de TACE，才能提升治療成效。1st TACE和2nd TACE因巨大腫瘤擠壓右下橫膈動脈起始部，導管無法成功置入。