

高雄榮民總醫院

肝細胞癌診療指引

肝細胞癌醫療團隊共同擬訂

2022年05月第一版

【2022年05月19日修改】

注意事項：

這個診療準則主要作為醫師和其他保健專家診療癌症病人參考之用。
假如你是一個癌症病人，直接引用這個診療準則並不恰當，只有你的醫師才能決定給你最恰當的治療。

參與製訂之醫師成員：

梁慧隆主任、劉絮穎主任、蔡維倫主任、王威登醫師、林榮嘉醫師、江佳陵醫師、孫煒智醫師、張國楨醫師、王國強醫師。

前言

肝細胞癌為台灣最重要的癌症死亡原因之一。民國 101 年國人因肝及肝內膽管癌而死亡者，有 8116 位，僅次於肺癌。

依國健局 97 年度癌症診療品質認證基準及評分說明，各院應舉行多專科醫療團隊會議訂定“癌症診療指引”。並應確實執行記錄之，同時應有監測機制。有鑑於此，本院經多專科醫療團隊會議制定此指引。

本指引參酌台灣肝臟研究學會 (Taiwan Association for the Study of the Liver, TASL) 2016 年會公佈之肝細胞癌診療指引及美國肝病研究學會於西元 2018 年公佈之肝細胞癌診療指引。由本院消化系相關專家，包括內科、外科及放射線科醫師，所制定之貼近符合本院現狀之肝細胞癌診療建議與指引。包括肝細胞癌之篩檢、診斷、分期、治療及長期追蹤共識，以作為臨床醫師在診治患者時之參考。

然而，肝細胞癌診療的過程，尤其是治療的方式，除了以此指引為建議外，更要以病患及家屬的意願及選擇為主，不可勉強進行。臨床醫師應秉其專業，充分解釋所有治療之損益，以為病患及家屬斟酌之需。

此外，本院多專科醫療團隊會議將定期舉行檢討會，檢討此指引之適用性及修正，以期更符合現況。

上次會議日期：2021/06/03

*本共識與上一版的差異：

上一版	新版
<p>建議十四：</p> <p>局部腫瘤消除治療術為安全且有效之治療方式，單一腫瘤不大於 5 公分、或 2 至 3 顆腫瘤且最大者小於 3 公分的狀況下，若患者不適於接受手術切除治療時，臨床醫師可依患者狀況考慮局部腫瘤消除治療術（包括經皮酒精注射治療 percutaneous ethanol injection therapy、經皮醋酸注射治療 percutaneous acetic acid injection therapy、及射頻燒灼治療 radiofrequency ablation therapy）。</p>	<p>建議十四：</p> <p>局部腫瘤消除治療術為安全且有效之治療方式，單一腫瘤不大於 5 公分、或 2 至 3 顆腫瘤且最大者小於 3 公分的狀況下，若患者不適於接受手術切除治療時，臨床醫師可依患者狀況考慮局部腫瘤消除治療術，包括：射頻燒灼治療(radiofrequency ablation therapy), 經皮酒精注射治療 (percutaneous ethanol injection therapy), 經皮醋酸注射治療 (percutaneous acetic acid injection therapy), <u>微波治療 (microwave ablation)</u>, 冷凍治療(cryoablation)。(P. 9)</p>
<p>建議十八：</p> <p>體外放射腫瘤治療對不適合手術或局部治療，肝動脈(化療)栓塞、肝動脈化療、門脈侵犯或肝動脈(化療)栓塞、肝動脈化療失敗者為治療選項之一。</p>	<p>建議十八：</p> <p>體外放射腫瘤治療對不適合手術或局部治療，<u>可單獨使用或合併</u>肝動脈(化療)栓塞、肝動脈化療，肝動脈(化療)栓塞、肝動脈化療失敗者為治療選項之一。(P. 10)</p>
<p>建議二十：</p> <p>晚期肝癌患者，無法接受以下治療或以下治療失敗者(包括手術切除、局部治療、肝動脈(化學)栓塞、肝動脈化療等)，可建議接受抗腫瘤藥物治療，包括標靶藥物(請見建議十九), 免疫療法(如 Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolimumab, Ipilimumab 等)，或合併使用，臨床醫師可依患者實際狀況考量是否給予治療。</p>	<p>建議二十：</p> <p>晚期肝癌患者，可建議接受抗腫瘤藥物治療，包括標靶藥物(請見建議十九), 免疫療法(如 Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolimumab, Ipilimumab 等)，或合併使用(如 Atezolimumab+Bevacimumab, <u>Pembrolizumab+lenvatinib 或 Nivolumab+Ipilimumab</u>)，臨床醫師可依患者實際狀況考量是否給予治療或再加上其他治療辦法(如肝動脈化學治療, 肝動脈化療栓塞療法或體外放射腫瘤治療)。(P. 11)</p>
<p>建議二十一：</p> <p>肝細胞癌病人經治療後，建議每 3 個月回診追蹤肝功能、AFP 及影像檢查。</p>	<p>建議二十一：</p> <p>肝細胞癌病人經治療後，建議每 <u>3-4</u> 個月回診追蹤肝功能、AFP 及影像檢查。(P. 11)</p>

一、肝細胞癌篩檢

建議一：

肝細胞癌之高危險性族群應定期接受肝癌篩檢計畫。

*高危險群定義如下：

- (1) 慢性 B 型肝炎患者。
- (2) 慢性 C 型肝炎患者。
- (3) 原發性膽汁性病變。
- (4) 任何原因造成之肝硬化。

建議二：

患者正在等待肝臟移植手術仍應定期接受肝細胞癌篩檢計畫。

建議三：

肝細胞癌篩檢建議使用超音波檢查合併血清 alpha 胎兒蛋白(AFP)。

建議四：

肝細胞癌高危險群患者應每 6-12 個月實施篩檢一次。

* 肝硬化患者依患者個別情況，可考慮每 3 至 6 個月實施篩檢一次。

* 肝細胞癌患者經根除性治療後，建議每 3 個月實施篩檢一次。(2019/9/19 修訂)

二、肝細胞癌診斷

建議五：

超音波篩檢發現，在背景為肝硬化之肝臟中，發現有疑似肝細胞癌之大於 1 公分之結節，同時電腦斷層檢查或磁振造影檢查，至少有一種呈現典型肝細胞癌之典型血管特徵（動脈相呈高血管性合併在靜脈相有顯影劑消褪現象），即可比照肝細胞癌治療。

建議五之一：

慢性 B 型或 C 型肝炎帶原患者，經電腦斷層或磁振造影檢查，大於或等於 1 公分的腫瘤，同時合併至少有一種呈現肝細胞癌之典型血管特徵（動脈相呈高血管性合併在靜脈相有顯影劑消退現象），可診斷肝細胞癌，然臨床醫師可依患者實際狀況考量，建議患者接受切片確診。(2021/6/3 修改)

若不完全符合上述特徵，亦建議實施肝臟切片確診。

建議六：

若病患已準備接受手術切除，則不建議術前實施診斷性肝臟切片檢查。

建議七：

超音波篩檢發現小於一公分之結節，建議每 3 至 6 個月以超音波追蹤一次，如果經過兩年的追蹤，結節大小並沒有增加，可恢復至一般肝細胞癌篩檢計畫之篩檢頻率。

建議八：

肝臟切片檢查應由深具經驗之病理專家判讀，若切片檢查結果為陰性，建議立即再施行肝臟切片檢查一次。若仍為陰性，則建議每 3 至 6 個月以超音波或電腦斷層追蹤一次，直至結節消失、變大或是具備肝細胞癌之診斷特徵。若結節變大，但仍無典型肝細胞癌之診斷特徵，建議重新安排切片檢查。

三、肝細胞癌分期

建議九：

評估肝細胞癌之預後，腫瘤分期系統必須綜合考量腫瘤階段、肝功能及身體功能，治療方式之評估亦須考慮預期壽命。目前本院治療以 BCLC class 及 TNM 系統兩者並用為肝癌之分期系統。

四、肝細胞癌治療

建議十：

肝細胞癌患者之治療，優先評估能否手術治療(包括切除或肝臟移植)。尤其在無肝硬化或代償良好之肝硬化患者，單一肝臟腫瘤以手術切除治療為主,同一肝葉多顆腫瘤,手術切除可為治療考慮。(2015/8/20 修訂)

* 所謂之代償良好之肝硬化，以 Indocyanine Green retention (ICG) test 為主要判定參考。

建議十一：切除手術前後給予化學治療目前並不建議常規使用。但臨床醫師可依患者實際狀況考量建議給予手術前後之輔助治療。(2020/5/28 修訂)

依 97 年 12 月共識會議決議，切除手術後之輔助治療建議如下：

- (1) 切除手術後 1-2 個月請執行一次 CT 、MRI 或 Sono，以評估有無早期復發。
- (2) 若腫瘤最大尚未大於 5 公分，臨床上合併血管侵犯之比例不高，且多可接受安全邊緣較完整之切除，若無早期復發，原則上不建議給予手術後之輔助治療。然臨床醫師仍可依患者實際狀況考量後有需要再給病患建議。
- (3) 若腫瘤最大大於或等於 5 公分，臨床上若無血管侵犯(包括影像學或病理下)，亦無早期復發，不建議給予手術後之輔助治療，除非臨床醫師依患者實際狀況考量後有需要再給病患建議。
- (4) 若腫瘤最大大於或等於 5 公分，臨床上合併血管侵犯(包括影像學或病理下)，但無早期復發，建議給予手術後之 HAIC 輔助治療。然臨床醫師仍需依患者意願及實際狀況考量下給予。否則建議規則追蹤。

建議十二：

若肝細胞癌合乎米蘭規約 (Milan criteria：單一腫瘤不大於 5 公分或 2 至 3 顆腫瘤且最大者小於 3 公分)，肝臟移植手術為有效之治療選擇。

* 台灣外科醫師專家共識，若大小超過米蘭規約，但符合舊金山大學規約 (University of San Francisco, UCSF criteria：單一腫瘤不大於 6.5 公分，或 2 至 3 顆腫瘤、最大者小於 4.5 公分且總直徑不大於 8 公分)，臨床醫師可依患者狀況

考慮是否接受肝臟移植手術。

建議十三：

若患者預期等待肝臟移植之時間超過六個月，應在手術前治療針對腫瘤先予治療。

建議十四：

局部腫瘤消除治療術為安全且有效之治療方式，單一腫瘤不大於 5 公分、或 2 至 3 顆腫瘤且最大者小於 3 公分的狀況下，若患者不適於接受手術切除治療時，臨床醫師可依患者狀況考慮局部腫瘤消除治療術，包括：射頻燒灼治療 (radiofrequency ablation therapy), 經皮酒精注射治療 (percutaneous ethanol injection therapy), 經皮醋酸注射治療 (percutaneous acetic acid injection therapy), 微波治療 (microwave ablation), 冷凍治療 (cryoablation)。

(2022/5/19 修訂)

建議十五：

肝動脈化療栓塞療法 (Transarterial chemoembolization, TACE) 或是肝動脈栓塞療法 (Transarterial embolization, TAE) 對於不適合手術治療或局部治療之腫瘤，且無主門脈侵犯時，為治療選項之一。(2020/5/28 修訂)

*動脈化療栓塞療法包括載藥微球經肝動脈栓塞術 (DEB-TAE)。載藥微球經肝動脈栓塞術在腫瘤較大 (>3-5cm) 可以

考慮。(2021/6/3 新增)

建議十六：

經肝動脈化學治療(HAIC)對於不適合手術或局部治療之中、大型腫瘤或多發性腫瘤、具血管侵犯或動脈(化療)栓塞療法失敗者，為治療選項之一；經2次經肝動脈化學治療，腫瘤反應不佳者，可考慮停藥、更改治療 regemin，或改其他治療辦法。(2017/8/24 修訂)

建議十七：

釷-90 微球體體內放射線治療對於不適合手術或局部治療之大型腫瘤，具血管侵犯或動脈(化療)栓塞療法或肝動脈化學治療失敗者，為治療選項之一。(2015/8/20 新增)

建議十八：

體外放射腫瘤治療對不適合手術或局部治療，可單獨使用或合併肝動脈(化療)栓塞、肝動脈化療，肝動脈(化療)栓塞、肝動脈化療失敗者為治療選項之一。(2022/5/19 修訂)

建議十九：

Child A 病患，有肝外轉移或腫瘤侵犯主血管或十二個月內經 TA(C)E ≥ 3 次治療失敗，可考慮接受標靶治療，臨床醫師也可依患者實際狀況考量是否給予治療(2021/6/3 修訂)。依健保給付規定，標靶治療使用藥物以 Sorafenib 或 Lenvatinib 為主，Sorafenib 治療失敗者，可考慮以 Regorafenib 治療(2019/9/19 修訂)。Sorafenib 治療失敗者也可考慮 Cabozatinib 或 Ramucirumab (AFP>400ng/mL) (2020/5/28 新增)。

建議二十：

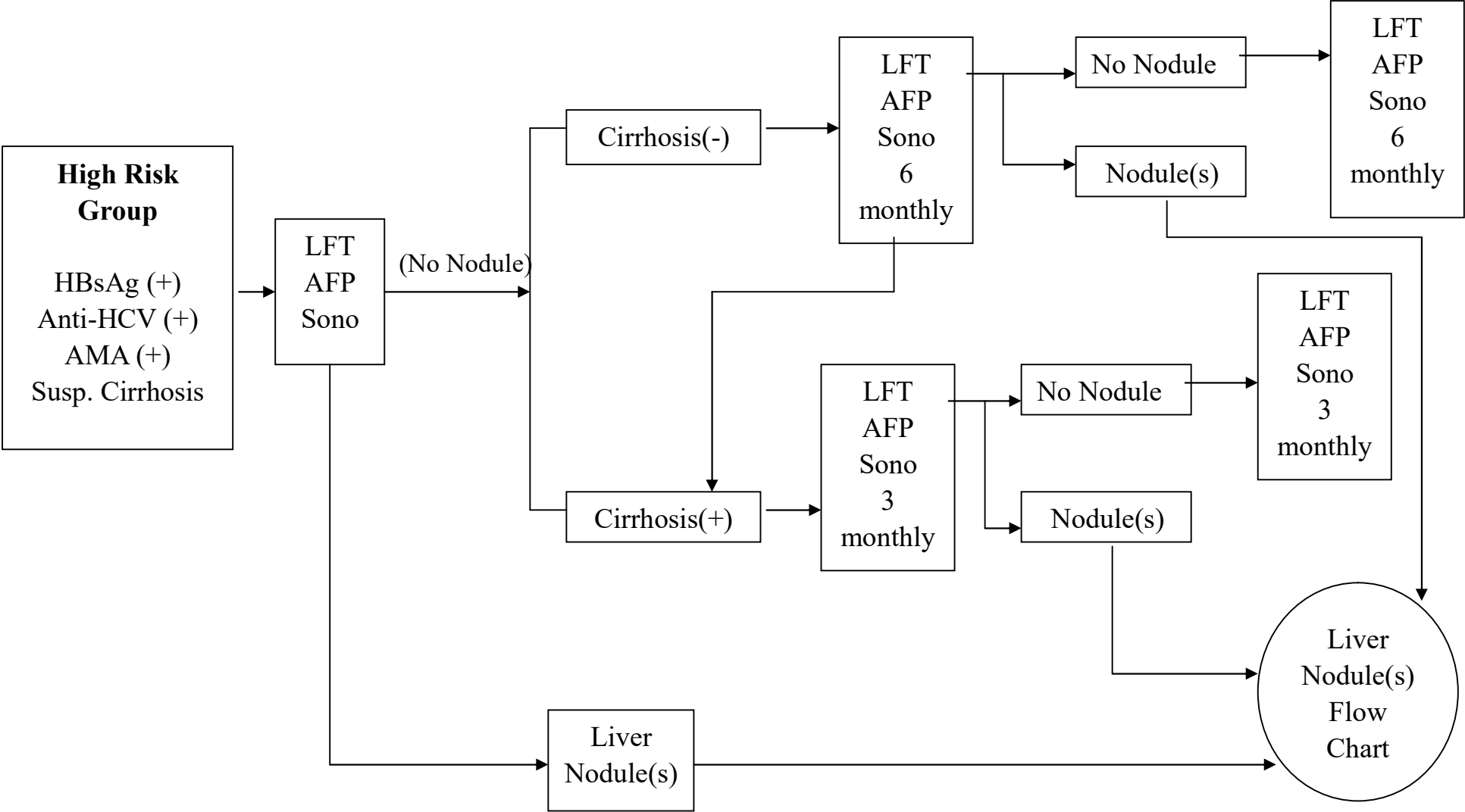
晚期肝癌患者，可建議接受抗腫瘤藥物治療，包括標靶藥物(請見建議十九)，免疫療法(如 Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolimumab, Ipilimumab 等)，或合併使用(如 Atezolimumab+Bevacicimab, Pembrolizumab+lenvatinib 或 Nivolumab+Ipilimumab)，臨床醫師可依患者實際狀況考量是否給予治療或再加上其他治療辦法(如肝動脈化學治療，肝動脈化療栓塞療法或體外放射腫瘤治療)。(2022/5/19 修訂)

五、肝細胞癌追蹤

建議二十一：

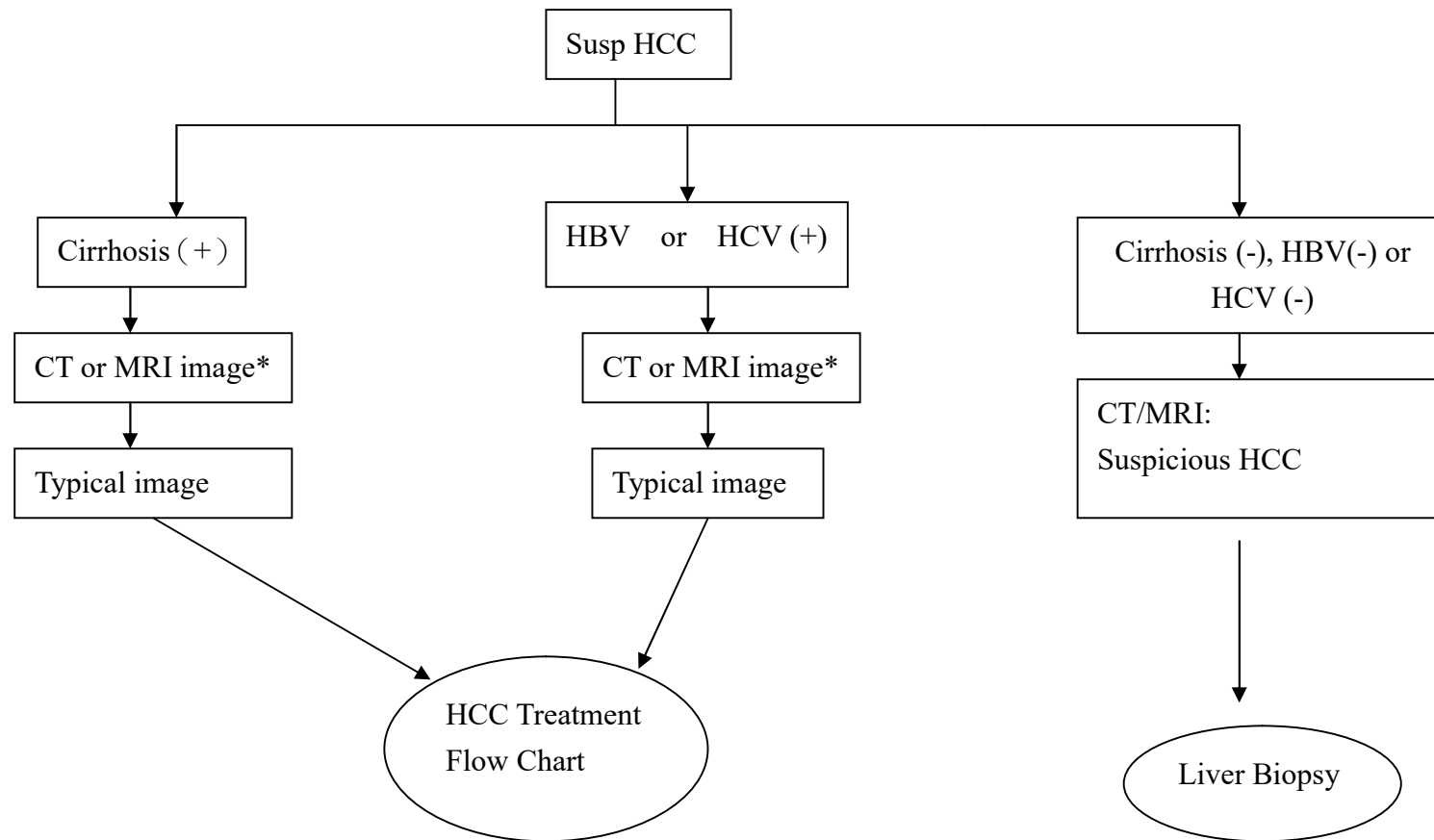
肝細胞癌病人經治療後，建議每 3-4 個月回診追蹤肝功能、AFP 及影像檢查。(2022/5/19 修訂)

HCC Screen Flow Chart [1-3]



Liver Nodule(s) Flow Chart ^[1-4]

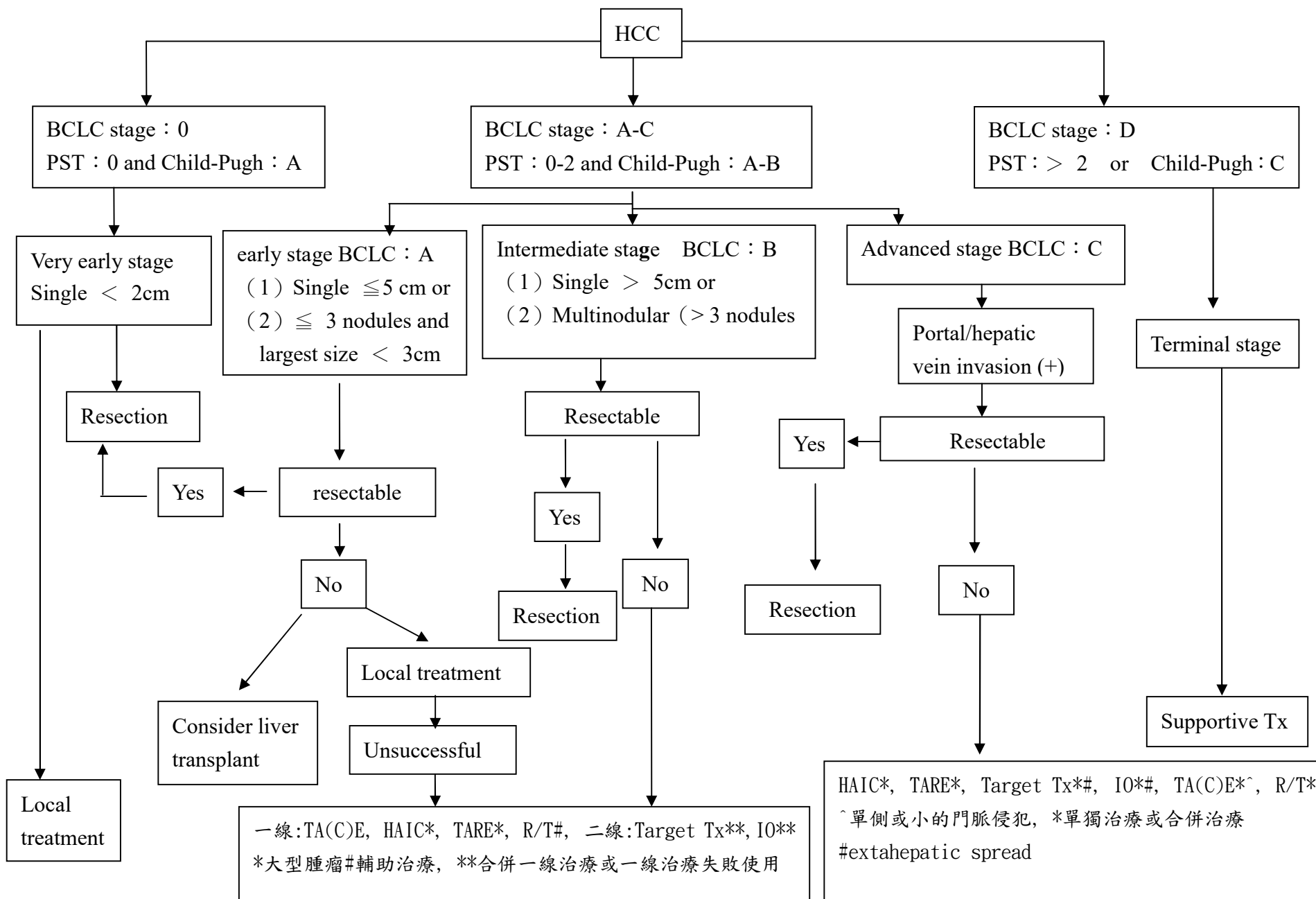
2021/6/3 修訂



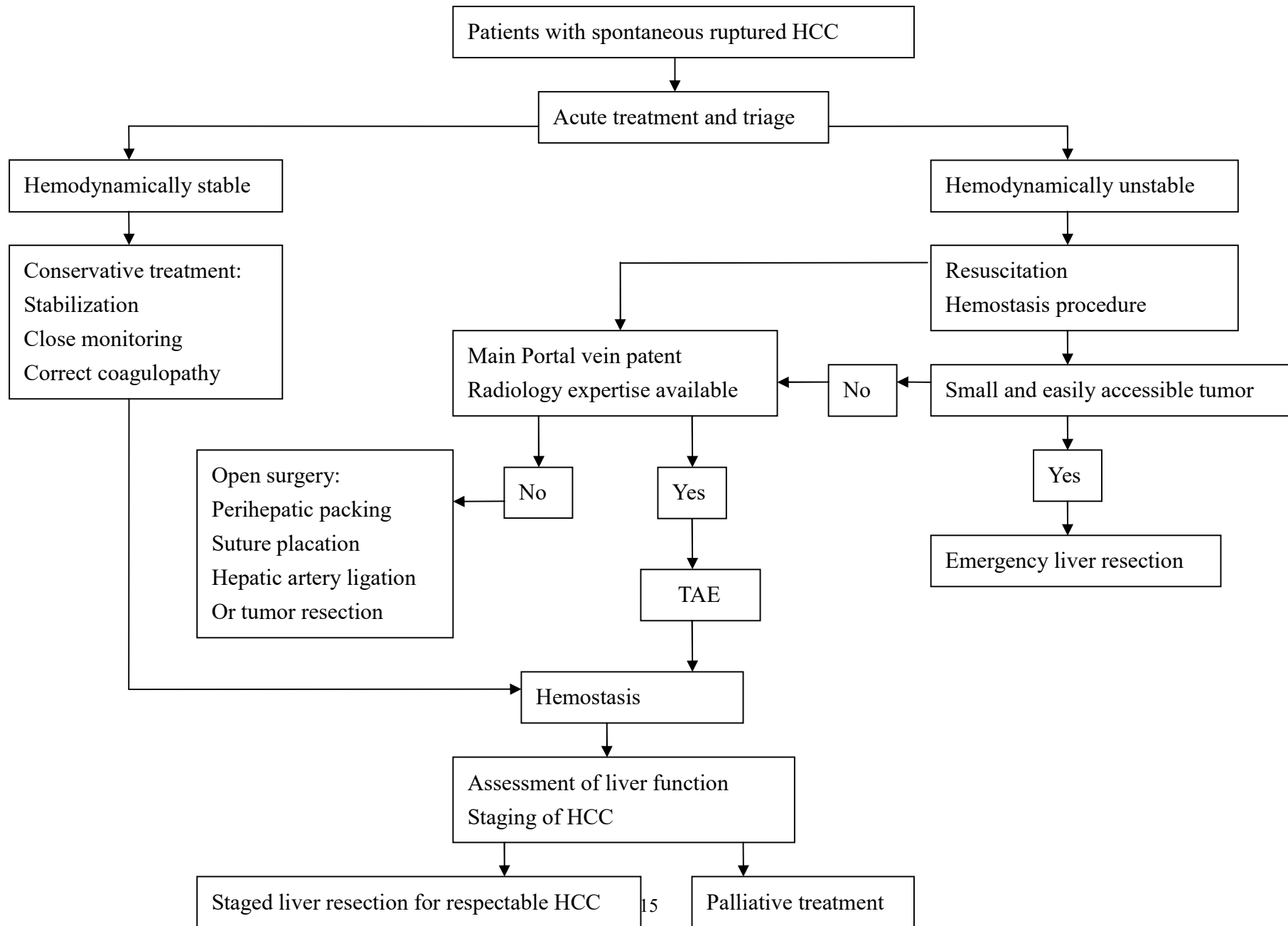
*與期別相關之檢查

HCC treatment flow chart [3-12, 24-25]

2020/5/28 修訂



HCC rupture management guideline ^[13]



化療及標靶、免疫 Regimen-1

HAIC	Cisplatin+ Mitomycin+5-Fu(IA) [14-16]	Cisplatin 10MG/M2 QD x 5 days Mitomycin 2MG/M2 QD x 5 days Fluorouracil 100MG/M2 + Leucovorin Teva 15MG/M2 QD x 5 days
	Cisplatin+ 5-Fu(IA) [17]	Cisplatin 5MG/M2 QD x 5 days Fluorouracil 100MG/M2 + Leucovorin Teva 15MG/M2 QD x 5 days
	Cisplatin+ Epirubicin +5-Fu(IA) [14,15,18]	Cisplatin 10MG/M2 QD x 5 days Epirubicin 15MG/M2 STAT at day 1 & days 5 Fluorouracil 150MG/M2 + Leucovorin Teva 15MG/M2 QD x 5 days
	FOLFOX [30]	Oxalipatin 30mg/M2 QD x 3 days 5-FU 400MG/M2 QD x 3 days
Systemic chemotherapy	cisplatin+ Lipo-Dox+ 5-Fu(IV) [19]	Cisplatin 20MG/M2 QD x 4 days Lipo-Dox 40MG/M2 STAT at day 1 Fluorouracil 400MG/M2 QD x 4 days
	cisplatin+ Epirubicin+ 5-Fu(IV) [20,21]	Cisplatin 20MG/M2 QD x 4 days Epicin 40MG/M2 STAT at day 1 Fluorouracil 400MG/M2 QD x 4 days
	Systemic FOLFOX [31]	Oxalipatin 85-100mg/M2 keep for 2hours 5-FU 400MG/M2 keep for 10 minutes 5-FU 600MG/M2 keep for 18hours

化療及標靶、免疫 Regimen-2

Target therapy	Sorafenib (nexavar) ^[22]	Nexavar 200mg/ Tab 2TAB x BIDAC
	Regorafenib (stivarga) ^[26]	Stivarga 40mg/ Tab 4TAB x QD
	Lenvatinib (lenvima) ^[29]	Lenvima 10mg/ Cap 1TAB xQD
	Lenvatinib (lenvima) ^[29]	Lenvima 4mg/ Cap 2-3TAB xQD
	Bevacizumab(avastin) ^[32]	Avastin 7.5-15mg/Kg IVD, every 3wks
	Cabozantinib (cabometyx) ^[33]	Cabometyx 60mg/QD
	Ramucirumab(cyramza) ^[34]	Cyramza 8mg/Kg IVD, every 2wks
Immunotherapy	Nivolumab (OPDIVO) ^[27]	Nivolumab 3mg/kg IVD, every 2wks
	Pembrolizumab(keytruda) ^[28]	Keytruda 200mg IVD, every 3wks
	Atezolizumab(tenentriq) ^[32]	Tenentriq 1200mg IVD, every 3wks
TACE	TACE : DEB+Doxorubicin ^[10,12]	Doxor Lyo 50-150mg IVA STAT
	TACE : DEB+Epirubicin ^[10,12]	Pharmorubicin 50-150mg IA STAT
	TACE with Doxorubicin ^[10,12]	Doxor Lyo 20MG IVA STAT
	TACE with Epirubicin ^[10,12]	Pharmorubicin 50MG IVA STAT

五、參考資料

1. Danta M, Barnes E, Dusheiko G. The surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:491-496.
2. EI-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1725-1763.
3. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-474.
4. EASL-EORTC Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 599-641.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
6. Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan society of hepatology. *Oncology* 2007;72(Suppl 1):2-15.
7. Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:979-985.
8. Kudo M. Hepatocellular carcinoma 2009 and beyond: from the surveillance to molecular targeted therapy. *Oncology* 2008;75(suppl 1):1-12.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
10. Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:145-54
11. Lee S, Kim BK, Kim SU et al. Efficacy of Sorafenib Monotherapy versus Sorafenib-Based Loco-Regional Treatments in Advanced Hepatocellular Carcinoma *PLoS One*. 2013;8:e77240
12. Qu XD, Chen CS, Wang JH, Yan ZP, Chen JM, Gong GQ, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma *BMC Cancer*. 2012;12:263
13. Lai EH, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2006 ; 141 : 191-198.
14. Clinical Effects of Intra-arterial Infusion Chemotherapy with Cisplatin, Mitomycin C, Leucovorin and 5-Flourouracil for Unresectable Advanced Hepatocellular Carcinoma *J Chin Med Assoc* 2004;67:602-610

15. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan *British Journal of Cancer* (2013) 109, 1904–1907
16. Long-term clinical outcomes of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin with or without 5-fluorouracil in locally advanced hepatocellular carcinoma *J Cancer Res Clin Oncol* (2011) 137:659–667
17. Effect of low dose 5-fluorouracil and cisplatin intra-arterial infusion chemotherapy in advanced CMH 2006, March;12:65-73.
18. Hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 7;19(29):4679-88
19. Leung TW et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):421-7
20. Boucher E et al. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002 Oct;50(4):305-8.
21. Ellis PA et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Sep;31A(10):1594-8
22. Cheng AL 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;10:25–34.
23. Do Seon Song et al. Changes of HCC guidelines *Clinical and Molecular Hepatology* 2012;18:258-267
24. Efficacy, Safety, and Potential Biomarkers of Thalidomide plus Metronomic Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2012;82:59–66
25. Early Alpha-Fetoprotein Response Predicts Treatment Efficacy of Antiangiogenic Systemic Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2012
26. Jordi Bruix et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. www.thelancet.com Vol 389 January 7, 2017
27. Anthony B El-Khoueiry et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label,

- non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. www.thelancet.com Vol 389 June 24, 2017
28. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. www.thelancet.com/oncology Vol 19 July 2018
 29. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.*
 30. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma : 2018 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved. *J. Hepatol. 2018, Jul;69(1):60-69.*
 31. Randomized, Multicenter, Open-Label Study of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Versus Doxorubicin As Palliative Chemotherapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma From Asia : 2013 by American Society of Clinical Oncology.
 32. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine : 1894-1905, May 14, 2020.*
 33. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine : 54-63, July 5, 2018.*
 34. Hu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau KM, Motomura K, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart JB, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M; REACH-2 study investigators. 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 Feb;20(2):282-296*