

肝癌的藥物治療

血液腫瘤科主治醫師
曾若涵

肝癌的藥物治療可能從傳統化療、標靶治療到較新的免疫療法和合併療法幾個層面來探討。臨床上雖然藥物推陳出新，但肝癌的治療進展雖然可以延長病人的生存時間但仍無法有重大性的突破。

傳統化療

傳統上肝癌被認為是對化療反應較差的一種腫瘤，其原因包括肝癌細胞可能包含較多容易導致對化療有抗藥性的基因存在，且患者本身多合併有慢性肝炎病史，系統性化療對於患者的殘餘肝功能的影響較大，通常病人很難經得起長期的化學藥物治療。一般而言若患者日常體能狀態大於2分、有大血管侵犯或是黃疸大於2，則不建議接受化療。

常用的化學處方包含有健擇（Gemcitabine）、益樂鉑定（Oxaplatin）、順鉑（Cisplatin）、5-氟尿嘧啶類藥物（5-Fu）、阿黴素（doxorubicin）、速溶泛艾黴素（epirubicin）、米拖蔥（mitoxantrone）等藥物的組合為主。在台灣健保制度下有些藥物使用於肝癌需要自費，且依照患者的肝腎功能會有不同的選擇



考量。化療藥物的治療反應率約莫在 10% 上下，臨床上發現容易有抗藥性的產生。

標靶治療

標靶藥物是目前肝癌的治療主軸，目前健保給付的藥物有第一線蕾莎瓦（Sorafenib）、樂衛瑪（Lenvatinib）和第二線的癌瑞格（Regorafenib）等藥物。

- **蕾莎瓦（Sorafenib）** 是一種口服的多激酶抑制劑，主要對抗血管內皮生長因子受體，血小板衍生生長因子受體的作用機轉，抑制與腫瘤生長、腫瘤血管新生有關的激酶。在亞洲晚期肝癌試驗的結果顯示治療組整體存活期可達 6.5 個月，比對照組的 4.2 個月提升 47%。可能的副作用包括手足症（hand-foot syndrome）、疲勞、腹瀉等。此藥物是目前對於肝癌標靶治療效果較顯著之藥物，也是第一個由 FDA 核准用於治療肝癌的標靶藥物。

- **樂衛瑪 (Lenvatinib) (Lenvima®, 樂衛瑪)** 是肝癌第一線另一個治療選擇，屬於一種多重激酶抑制劑的標靶藥物，可以抑制腫瘤的生長、血管的新生。2017 美國癌症醫學會年會 (ASCO) 發表，950 人的臨床試驗，一組使用 Lenvatinib (樂衛瑪) 藥物，另一組使用 Sorafenib (雷沙瓦) 藥物，Lenvatinib (樂衛瑪) 的效果不亞於 Sorafenib (雷沙瓦)，有 24% 的受試者腫瘤縮小超過 30%，51% 的受試者腫瘤維持穩定。平均使用 7.4 個月才產生抗藥性；2019 年底健保也可給付在第一線治療，較少發生手足症候群。
- **第二線標靶治療有癌瑞格 (Regorafenib)**，2017 年 1 月於 Lancet 醫學雜誌發表一項跨國性、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，收錄 573 位經 Sorafenib 治療失敗後之肝功能 Child-PughA 級肝癌患者，證實使用癌瑞格治療，可以有效延長患者的存活及延緩疾病惡化，整體存活期延長了將近 3 個月，減少近 37% 死亡風險；針對延緩疾病惡化可降低 54% 疾病惡化風險。但申請這些藥物，患者都必須符合 Child-Pugh A。

免疫療法

肝癌免疫療法的藥物目前主要有 PD-1 抑制劑包含：保疾伏 (Nivolumab)、吉舒達 (Pembrolizumab)；PD-L1 抑制劑：癌自癒 (Atezolizumab) 等藥物，目前健保的給付條件嚴謹，且僅有給付保疾伏。不同藥物的副作用有些許不同，使用上需要臨床醫師和患者事先討論；免疫療法的效果一般需要 2-3 個月的時間來得到驗證，不適合臨床上太過末期的病人。雖整體而言副作用比化療小，但少數患者可能發生嚴重的免疫系統相關副作用，須小心追蹤。

- **保疾伏 (Nivolumab)**：2019 第三期臨床試驗追蹤單使用保疾伏在晚期未經治療的肝癌患者治療反應率和單使用雷沙瓦相較有兩倍的治療反應率 (15%vs7%)，且有較少的副作用和病人有高度的藥物順從性，對於疾病較末期的患者可以考慮以此方式當作第一線治療。

- **吉舒達 (Pembrolizumab)**：在 2018 年發表的數據顯示，104 位患者當中，有 16% 的患者腫瘤縮小。在第三期的臨床試驗在使用雷沙瓦無效的病人改使用吉舒達可延長 3.2 個月的存活期 (13.9 個月比上 10.6 個月) 且有較高的治療反應率 (18.3% 比上 4.4%)，但此研究是收入 Child-Pugh A 的患者。

合併治療

實際上目前藥物治療對於肝癌的療效仍不盡理想，如何合併使用化學藥物或是併用多重標靶藥物和免疫治療是肝癌治療趨勢的研究重點。或者將此類藥物和目前有效治療之併用，如預防早期肝癌術後復發或併用於血管栓塞等局部性治療 (如 Sorafenib 合併肝動脈栓塞)，亦是將來研究的方向。但最重要的是病人要可以維持良好的肝功能，台灣因為 B/C 肝帶原是造成肝癌的主要原因，早期且規律的追蹤來達到早期的治療介入才是延長患者存活的最佳方法。🏠

