

# 肝細胞癌處理對策指引

## 國家衛生研究院肝癌小組專家共識會議結論報告

李伯皇<sup>1</sup> 林錫銘<sup>2</sup> 吳定國<sup>3</sup> 吳誠中<sup>4</sup> 吳肇卿<sup>5</sup> 周嘉揚<sup>6</sup>  
姜仁惠<sup>7</sup> 黃冠棠<sup>8</sup> 陳敏夫<sup>9</sup> 梁博欽<sup>10</sup> 曾旭明<sup>11</sup> 盧勝男<sup>12</sup>  
霍德義<sup>13</sup> 蘇建維<sup>14</sup> (依姓名筆劃順序)

台大醫院<sup>1</sup> 外科部<sup>10,11</sup> 放射線部<sup>8</sup> 胃腸科

林口長庚醫院<sup>2</sup> 胃腸肝膽科<sup>9</sup> 外科部

高雄醫學大學<sup>3</sup> 放射線部

台中榮民總醫院<sup>4</sup> 一般外科

台北榮民總醫院<sup>5</sup> 教研部<sup>6</sup> 外科部<sup>7</sup> 放射線部<sup>13,14</sup> 胃腸科

高雄長庚醫院<sup>12</sup> 胃腸肝膽科系

共識會議召集人：吳肇卿

## 摘要

肝癌為台灣常見的癌症死亡原因。國家衛生研究院有鑑於此，委託國內消化系相關專家，包括內科、外科及放射線科醫師，以美國肝病研究學會於西元 2005 年公佈之肝細胞癌診療指引為基準，召開多次專家會議，參酌近期研究與文獻、考量國內環境與診治經驗，以期制定貼近符合台灣現狀之肝癌診療建議與指引，包括肝癌之篩檢、診斷、分期、治療及長期追蹤共識，並附上其建議之證據強度。本指引初稿曾發表於 2007 年 12 月於台灣肝臟研究學會年會，經在座諸多肝癌專家熱烈討論與辯論後，本論壇小組成員再以電子郵件方式反覆溝通討論，冀能以實證醫學的方式，作為臨床醫師在診治患者時之參考。

關鍵詞: 肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma)  
定期監測 (Surveillance)  
診療指引 (Management guideline)

## 前言

肝細胞癌為台灣最重要的癌症死亡原因之一。<sup>1</sup> 根據衛生署統計，民國九十六年國人因肝癌而死亡者，共計 7,809 位，僅次於肺癌；其中男性 5,650 位（第一位），女性 2,159 位（第二位）。<sup>1</sup> 國家衛生研究院有鑑於此，委託國內消化系相關專家，包括內科、外科及放射線科醫師，以美國肝病研究學會(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 於西元 2005 年公佈之肝細胞癌診療指引為基準，<sup>2</sup> 召開多次專家會議，冀能參酌近期研究及文獻、考量國內環境與診治經驗，制定貼近符合台灣現狀之肝癌診療建議與指引，以作為臨床醫師在診治患者時之參考。

首先，根據證據的強度及建議的等級做如下分級：等級一：至少一個設計精良的隨機對照研究；等級二：設計精良的追蹤或病例對照研究；等級三：病例系列、病例報告或有瑕疵的臨床研究；等級四：專家臨床經驗的意見，記述型研究或專家會議的報告。以下，將逐一介紹肝細胞癌之篩檢、治療及長期追蹤共識，並附上其建議之證據強度以資參考。

## 肝癌篩檢

**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（證據強度等級一）。高危險群定義如下（1）慢性 B 型肝炎患者（證據強度等級一）（2）慢性 C 型肝炎患者（證據強度等級二）（3）原發性膽汁性硬變 (primary biliary cirrhosis)（證據強度等級二）（4）自體免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)（證據強度等級二）（5）任何原因造成之肝硬化，包括酒精性肝硬化、非酒精性脂性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)、基因性鐵質沉積症(genetic hemochromatosis)及甲一型抗胰蛋白酶缺乏症(alpha1-antitrypsin deficiency)等造成之肝硬化(證據強度等級三)。**

美國肝病研究學會所定義之高危險族群包括：（1）B 型肝炎帶原患者：所有肝硬化患者、亞洲人男性年齡超過四十歲、亞洲人女性超過五十歲、非洲人年齡

超過二十歲、有肝癌家族史者、患者有高血清濃度 HBV DNA 值且有持續肝臟發炎活性。未符合上述條件之 B 型肝炎帶原患者應依肝臟疾病之嚴重度、肝臟發炎程度等個別考量是否應定期接受肝炎篩檢計畫。(2) 非 B 型肝炎病毒導致之肝硬化患者：C 型肝炎、酒精性肝硬化、基因性鐵質沉積症、原發性膽汁性硬變 (3) 甲一型抗胰蛋白酶缺乏症、非酒精性脂性肝炎及自體免疫性肝炎 所造成之肝硬化因目前仍無強力證據顯示，這些病患若接受定期接受肝癌篩檢計畫，在肝癌防治上具有成本效益分析之優勢，因此主張應依患者臨床症狀分別考量是否進入定期肝癌篩檢計畫。<sup>2</sup>

然而在亞洲及台灣，肝癌發生於四十歲以前，並不十分罕見，<sup>3-9</sup> 且其常具有較嚴重之腫瘤分期及預後，<sup>5,7-9</sup> 因此四十歲以前之 B 型肝炎帶原患者不應排除於肝癌篩檢計畫之外。同樣地，C 型肝炎、原發性膽汁性硬變以及自體免疫性肝炎均發現有肝癌發生於仍未發現有肝硬化之患者，<sup>10-17</sup> 故建議在台灣應定期接受肝癌篩檢計畫之高危險群如下 (1) 慢性 B 型肝炎患者、(2) 慢性 C 型肝炎患者 (3) 原發性膽汁性硬變 (4) 自體免疫性肝炎 (5) 任何原因造成之肝硬化，包括酒精性肝硬化、非酒精性脂性肝炎、基因性鐵質沉積症及甲一型抗胰蛋白酶缺乏症等造成之肝硬化。

**建議二：**患者正在等待肝臟移植手術仍應定期接受肝癌篩檢計畫（證據強度等級三）。

專家共識會議同意此建議。

**建議三：**肝癌篩檢應使用超音波檢查（證據強度等級二）；單獨使用甲型胎兒蛋白不應用於肝癌篩檢計畫，但可以作為超音波檢查的輔助工具（證據強度等級四）。

單獨使用血清甲型胎兒蛋白 (alpha feto-protein, AFP) 而無超音波檢查配合，在肝癌篩檢之敏感度及特異度均不理想，<sup>18-21</sup> 美國肝病研究學會之診療指引建議：單獨使用甲型胎兒蛋白不應用於肝癌篩檢計畫，除非無超音波檢查可資使

用。<sup>2</sup> 因台灣超音波相當普及、方便、迅速、便宜且無放射線暴露，為肝癌篩檢最有效之利器，且有能力實施肝癌篩檢之醫療機構均有超音波設備，因此不主張單獨使用甲型胎兒蛋白應用於肝癌篩檢計畫，應使用超音波檢查作為肝癌篩檢之第一線工具，然異常升高的甲型胎兒蛋白對部分超音波檢查不易偵測的病灶仍有警示的作用，提醒醫師安排進一步的檢查，應保留為超音波的輔助檢查。

**建議四：**肝癌高危險群患者應每 6 個月實施篩檢一次（證據強度等級一）；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（證據強度等級三）；肝癌患者經根除性治療後，亦建議每 3 個月實施篩檢一次（證據強度等級三）。

美國肝病研究學會之診療指引建議肝癌高危險群患者應每 6 至 12 個月實施篩檢一次。<sup>2</sup> 根據本地學者之研究，<sup>22</sup> 肝細胞癌的生長速率，平均約 4 個月會長大一倍；若採用每 12 個月篩檢一次，恐有些肝臟腫瘤發現時已錯失治療良機。近來中國有一項隨機對照研究，來探討每 6 個月利用超音波檢查合併甲型胎兒蛋白測定來篩檢與否，對因肝癌而死亡的影響。<sup>23</sup> 該研究共收集 18,816 位慢性 B 型肝炎患者，其中 9,373 位接受定期篩檢，另外 9,443 位未接受定期篩檢。結果發現接受定期篩檢者，因肝癌而死亡的危險性，較未接受定期篩檢者減少百分之三十七。然而，在另外一個於中國所進行的隨機對照研究則發現，若在定期篩檢組所診斷出來之肝癌，未能接受治癒性療法，則此定期篩檢並無法減少肝癌之死亡率。<sup>24</sup> 因此，定期篩檢肝癌必須要能診斷出早期腫瘤，且可以接受治癒性治療，方能有效改善患者之預後。另一項針對慢性 C 型肝炎合併肝硬化患者，利用馬科夫模組 (Markov model)，來探討是否接受每 6 個月超音波檢查合併甲型胎兒蛋白測定，對預後及治療成本之影響，結果發現定期篩檢的確具有成本效益之優勢。<sup>25</sup> 因此對於肝癌高危險群患者每 6 個月實施篩檢一次，有實證醫學之根據；但對於肝硬化患者及肝癌患者經根除性治療後之追蹤，雖然美國肝病研究學會之診療指引建議不需要縮短追蹤之間隔，然專家共識仍考量此兩類患者，發生肝癌或腫瘤復發之機會較高，主張臨床醫師可依患者狀況，考慮每 3 至 6 個月實施篩檢一

次。肝癌患者經根治性治療後，亦建議每 3 個月實施篩檢一次。

### 肝癌診斷

**建議五：**超音波篩檢發現，在背景為肝硬化之肝臟中，發現大於 2 公分之結節，必須在以下三種診斷工具中，包括電腦斷層檢查、對比劑超音波檢查及磁振造影檢查，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門脈相及靜脈相有顯影劑早期消褪現象），即可比照肝癌治療；若不完全符合上述特徵，或背景無肝硬化時，建議實施肝臟切片檢查（證據強度等級二）。

肝臟切片病理組織檢查為診斷肝癌之「黃金標準」(gold standard)，然而切片檢查存有出血及腫瘤散播等潛在風險，<sup>26-29</sup> 再加以近來影像診斷之進步，在背景為肝硬化的條件下，大於兩公分之結節，三時相電腦斷層檢查或磁振造影檢查，若有符合肝癌之典型血管特徵（動脈相呈高血管性合併在門脈相及靜脈相有顯影劑早期消褪現象），最後確定診斷為肝癌的陽性診斷率高達百分之九十五。<sup>30, 31</sup> 因此，此類患者不需要切片檢查即可確定診斷。此外，對比劑超音波檢查近來亦證實有相當理想的診斷能力。<sup>32-35</sup> 然而，血管攝影檢查，在小型肝癌診斷之敏感度較差。<sup>36</sup> 美國肝病研究學會之診療指引即建議，大於兩公分之結節，在背景為肝硬化的條件下，只要在以下三種診斷工具中，包括電腦斷層檢查、對比劑超音波檢查及磁振造影檢查，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門脈相及靜脈相有顯影劑早期消褪現象），即可比照肝癌治療。然而，目前在台灣，並無合法的超音波對比劑供臨床醫師應用。

在上述影像診斷工具中，並不包括血管攝影檢查。但專家共識會議仍贊同，在手術治療肝癌前，血管攝影檢查可提供重要診斷資訊，為術前重要評估工具。

此外，血清甲型胎兒蛋白濃度超過 200 ng/mL，而不論結節是否具典型肝細胞癌之典型血管特徵，在此類患者是否可逕予診斷肝癌而毋須切片，在美國肝病研究學會診療指引中，內文與圖示有不一致之處。因此專家共識會議贊同血清甲型胎兒蛋白濃度超過 200 ng/mL 為診斷肝癌之重要標記，但若無典型肝細胞癌之

典型血管特徵，仍應安排病理組織切片檢查以確定診斷。

**建議六：**超音波篩檢發現，在背景為肝硬化之肝臟中，發現有介於一至二公分之結節，必須在以下三種診斷工具中，包括電腦斷層檢查、對比劑超音波檢查及磁振造影檢查，至少有兩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門脈相及靜脈相有顯影劑早期消褪現象），即可比照肝癌治療；若不完全符合上述特徵，或背景無肝硬化時，建議實施肝臟切片檢查（證據強度等級二）。

在背景為肝硬化的條件下，篩檢發現有新的介於一至二公分之結節，有相當高的機會診斷為肝癌，從過往的治療建議，包括西元 2000 年歐洲肝病研究學會之診療指引，<sup>30, 31, 37</sup>認為此類結節，不管其血管特徵，均應實施肝臟切片檢查。但是在小於兩公分之結節，切片檢查結果常因以下原因而有百分之三十至四十之偽陰性率：不容易取到適當且足夠之標本、不容易區別肝癌與非腫瘤組織（包括分化不良結節 dysplastic nodule、再生結節 regeneration nodule 甚或是慢性肝炎組織）。<sup>3, 38-40</sup>再加以近來影像診斷工具的進步，對於兩公分以下的結節若能呈現典型肝癌之血管特徵，診斷肝癌之敏感度及特異度亦相當理想。<sup>3, 41</sup>但是許多結節雖具動脈相呈高血管性，但在門脈相及靜脈相並無顯影劑早期消褪現象，此時診斷肝癌約有百分之二十五之偽陽性率。<sup>30, 42-46</sup>Forner 等學者發現，在背景為肝硬化之肝臟中，發現有不大於二公分之結節，若對比劑超音波檢查及磁振造影檢查，均有典型肝癌之血管特徵時，其診斷為肝癌之特異性(specificity)及陽性診斷率(positive predictive rate)均為百分之百。<sup>46</sup>因此，美國肝病研究學會之診療指引即建議：超音波篩檢發現，在背景為肝硬化之肝臟中，發現有介於一至二公分之結節，必須在以下三種診斷工具中，包括電腦斷層檢查、對比劑超音波檢查及磁振造影檢查，至少有兩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門脈相及靜脈相有顯影劑早期消褪現象），方可比照肝癌治療；若不完全符合上述特徵，或背景無肝硬化時，建議實施肝臟切片檢查。專家共識會議同意此建議。

**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，可恢復至一般肝癌篩檢計畫之篩檢頻率（證據強度等級三）。

由於小於一公分之結節，臨床上診斷為肝癌之機率較低；<sup>2, 47</sup> 再加以考量切片檢查存有出血及腫瘤散播等潛在風險，<sup>26-29</sup> 以及不易獲得適當組織可供診斷，美國肝病研究學會之診療指引不建議切片檢查。但因考量此類結節爾後仍有較高之機會轉變為肝癌，<sup>48-50</sup> 建議應每 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，再回至一般肝癌篩檢計畫之篩檢頻率。專家共識會議同意此建議。

**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、變大或是具備肝癌之診斷特徵；若結節變大，但仍無典型肝癌之診斷特徵，建議重新安排切片檢查（證據強度等級三）。

專家共識會議同意此建議。

## **肝癌分期**

**建議九：**評估肝癌之預後，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 BCLC 系統為較理想之分期系統（證據強度等級二）。

肝癌百分之九十以上合併肝硬化，<sup>21</sup> 因此在考量評估肝癌預後所制定之腫瘤分期系統，必須綜合考量腫瘤階段、肝功能以及身體功能。<sup>51-52</sup> 目前臨床上常用之肝癌腫瘤分期系統，有 Okuda 分期系統、Tumor-Node-Metastasis (TNM) 分期系統、Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) 分期系統、Japan Integrated Staging Score (JIS)、The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 分期系統等。<sup>53-57</sup> 其中，



BCLC 分期系統綜合考量腫瘤階段、肝功能狀態、身體功能、腫瘤相關症狀及治療方式等，被認為是目前較理想之分期系統，<sup>58-64</sup> 在台灣大型本土肝癌研究中亦發現，BCLC 分期系統、TNM 分期系統以及 CLIP 分期系統均可以有效地預測肝癌患者預後；<sup>62-64</sup> 此外，BCLC 分期系統更可以協助臨床醫師採取適當的治療策略。<sup>62</sup> 專家共識會議同意評估肝癌之預後，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。但對於各種分期系統作為臨床病人治療方針的優劣仍有待進一步的研究。

## 治療

**建議十：**在沒有肝硬化或是肝功能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（證據強度等級二）；但單一腫瘤不大於 5 公分、或 2 至 3 顆腫瘤且最大者小於 3 公分的狀況下，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、經皮微波熱凝治療 percutaneous microwave coagulation therapy 及射頻燒灼治療 radiofrequency ablation therapy）（證據強度等級二）。

在 BCLC 分期系統中，切除手術、肝臟移植及局部腫瘤消除治療術均屬治癒性治療，<sup>55</sup> 其五年存活率可達百分之五十。<sup>65-82</sup> 美國肝病研究學會之診療指引指出，在沒有肝硬化或是肝功能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。<sup>2</sup> 而所謂之代償良好之肝硬化，日本及台灣以 Indocyanine Green retention test 為主要判定參考；<sup>83,84</sup> 歐美則以門脈高壓與否，來預期肝硬化患者接受切除手術後，肝臟代償功能的程度。<sup>2, 85</sup> 若以肝靜脈插管法測定其壓力差小於 10 mmHg，術後幾乎不會造成肝臟衰竭，因此為相當值得信賴之術前指標。<sup>85</sup> 但因以此法測定壓力，較具侵襲性且較不方便，美國肝病研究學會建議臨床上可以血小板數目小於 100,000/mm<sup>3</sup>、脾臟腫大及腹水做為臨床上顯著門脈高壓之特徵。

近年來，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、經皮微波熱凝治療 percutaneous microwave coagulation therapy 及射頻燒灼治療 radiofrequency ablation therapy)，在小型肝癌的治療，有極大之進展。在慎選患者的條件下，可獲得不遜於切除手術之療效及長期存活率。<sup>76-79, 81, 86-88</sup> 因此專家共識會議建議：單一腫瘤不大於五公分或兩至三顆腫瘤且最大者小於三公分的狀況下，臨床醫師可依患者狀況考慮局部腫瘤消除治療術來治療。

**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（證據強度等級二）。

在切除手術前，先投予化學治療或栓塞治療目前認為無效且會增加手術之複雜性，因此不建議使用。<sup>2, 89, 90</sup> 而手術後使用化學治療之效果，在不同的研究中仍然分歧而無共識，<sup>90-93</sup> 亦不建議常規使用。

**建議十二：**若肝癌合乎米蘭規約（Milan criteria：單一腫瘤不大於 5 公分或 2 至 2 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（證據強度等級二）。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（證據強度等級三）。

若肝癌大小合乎米蘭規約（Milan criteria：單一腫瘤不大於五公分或兩至三顆腫瘤且最大者小於三公分），肝臟移植手術有非常良好之預後，其五年存活率可達百分之七十，<sup>74, 75, 94, 95</sup> 故為相當合適之治療選擇。但若腫瘤大小超過米蘭規約，但符合舊金山大學規約（UCSF criteria：單一腫瘤直徑不大於 6.5 公分，或 2 至三顆腫瘤、最大者直徑不大於 4.5 公分且總直徑不大於 8 公分），是否仍適合接受肝臟移植手術，目前仍有爭議。<sup>96-98</sup> 台灣外科醫師專家共識認為，此類患者臨床醫師可依實際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（證據強度等級二）。治療方式建議以局部腫瘤消除治療術為優先（證據強度等級三）。

由於合適移植之肝臟器官短缺，因此患者等待肝臟移植之時間不定，根據過往研究發現，<sup>99,100</sup> 如果等待的時間超過一年，至少有百分之二十五以上的患者，因病情變化而無法接受肝臟移植。而在肝臟移植前，先對肝癌給予治療，可以讓患者有機會降低腫瘤分期(down-staging)，提昇移植後之預後。<sup>101-104</sup> 因此美國肝病研究學會之診療指引建議：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。專家共識會議同意此建議。而治療方式的選擇，目前以局部腫瘤消除治療術以及動脈栓塞術 (transcatheter arterial embolization) 為主，但以前者較容易達到腫瘤完全壞死，療效較好。<sup>104-108</sup> 故為此類患者之優先治療方法。

**建議十四：**局部腫瘤消除治療術為安全且有效之治療方式，若患者不適於接受手術切除治療時，可採取局部腫瘤消除治療術。或以此作為等待肝移植前之過渡治療（證據強度等級二）。

專家共識會議同意此建議。

**建議十五：**對於兩公分以下之腫瘤，經皮酒精注射治療與射頻燒灼治療均同樣有效。但由於射頻燒灼治療對於造成腫瘤壞死之能力較經皮酒精注射治療為佳，對於超過兩公分之腫瘤，射頻燒灼治療之療效明顯優於經皮酒精注射治療（證據強度等級一）。

近年來，局部腫瘤消除治療術在小型肝癌的治療，有相當理想的效果。<sup>76-79, 82, 86-88, 109-116</sup> 但由於射頻燒灼治療對於造成腫瘤壞死之能力較經皮酒精注射治療為佳，對於超過兩公分之腫瘤，射頻燒灼治療之療效，不論是治療次數、腫瘤完全壞死率、腫瘤局部復發率、整體存活率及無腫瘤復發之存活率，均明顯優於經皮酒精注射治療。<sup>79, 109-115</sup> 而小於兩公分之腫瘤，兩者均有卓越之療效，且相距不遠。

故美國肝病研究學會之診療指引建議：對於兩公分以下之腫瘤，經皮酒精注射治療與射頻燒灼治療均同樣有效。但由於射頻燒灼治療對於造成腫瘤壞死之能力較經皮酒精注射治療為佳，對於超過兩公分之腫瘤，射頻燒灼治療之療效明顯優於經皮酒精注射治療。專家共識會議同意此建議。

**建議十六：**動脈栓塞術對於不適合手術治療之大腫瘤或多發性腫瘤、且無血管侵犯或肝外轉移時，為第一線之非治癒性療法（證據強度等級一）。

動脈栓塞術可在超過一半的肝癌患者中，造成廣泛性的腫瘤壞死。<sup>117</sup>雖然此法不屬於治癒性治療，但的確可以改善患者預後。<sup>57, 73, 117-121</sup>在臺灣多醫學中心的研究亦發現，動脈栓塞術，不論在可開刀、抑或是無法開刀之肝癌患者，其預後均優於接受支持治療之病人。<sup>73, 120</sup>因此，對於不適合手術治療之大腫瘤或多發性腫瘤、且無血管侵犯或肝外轉移時，動脈栓塞術為第一線之非治癒性療法。

**建議十七：**對於重度(advanced stage)肝癌患者，醫師可依患者實際病況，考慮以 Sorafenib (Nexavar® 蕾莎瓦)作為標靶治療。(證據強度等級一)。

對於重度(advanced stage)肝癌患者（主要為 BCLC 分期 C 期），給予蕾莎瓦治療，其整體存活率(overall survival)與延遲腫瘤進展之時間(time to progression)，均明顯優於服用安慰劑(placebo)之患者。<sup>122-123</sup>因此針對此類患者，醫師可依患者實際病況，考慮以蕾莎瓦作為標靶治療。

**建議十八：**其他治療，包括 Tamoxifen、anti-androgen（抗雄激素）、octreotide、肝動脈結紮栓塞術、放射治療、免疫治療及化學治療不建議作為第一線之治療方式（證據強度等級一）。

目前有許多治療方式，包括 Tamoxifen、anti-androgen（抗雄激素）、octreotide、肝動脈結紮栓塞術、放射治療、免疫治療、Yttrium-90 selective internal radiation therapy（釷 90 微球體-選擇性體內放射線療法）及化學治療等開始應用於肝癌治療之試驗中，但其療效仍有待證實，是否可取代目前之治癒性治療（切

除手術、肝臟移植及局部腫瘤消除治療術)、動脈栓塞術以及標靶治療。<sup>2, 102, 114, 117, 124-133</sup>，仍尚需更多研究來評估與佐證。因此目前不建議用上述方法作為第一線之治療方式，以免貽誤病情。

### 參考文獻

1. Department of health, Taiwan, ROC. Leading causes of cancer deaths. Available from:URL:[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_2.aspx?now\\_fod\\_list\\_no=10328&class\\_no=440&level\\_no=4](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10328&class_no=440&level_no=4) [accessed 2008 Nov. 10].
2. Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline: management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
3. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-16.
4. Chang MH, Chen CT, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood hepatoma study group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
5. Lee CL, Ko YC. Survival and distribution pattern of childhood liver cancer in Taiwan. *Eur J Cancer* 1998;34:2064-7.
6. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-559
7. Lam CM, Chan AO, Ho P, et al. Different presentation of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in a cohort of 1863 young and old patients- implications for screening. *Aliment Pharm Therap* 2004;19:771-7.
8. Chen CH, Chang TT, Cheng KS, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int* 2006;26:766-73.
9. Cho SJ, Yoon JH, Hwang SS. Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1226-31.
10. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
11. Trevisani F, D'Intimo PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical

- presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and non-cirrhotic Italian patients. *Cancer* 1995;75:2220-32.
12. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-4.
  13. Huang YH, Wu JC, Chen CH, et al. Comparison of recurrence after hepatic in patients with hepatitis B vs. hepatitis C-related small hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic area. *Liver Int* 2005;25:236-41.
  14. Caballeria L, Pares A, Castells A, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1160-3.
  15. Suzuki A, Lymp J, Donlinger J. Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:259-64.
  16. Su CW, Hung HH, Huo TI, et al. Natural history and prognostic factors of primary biliary cirrhosis in Taiwan: A follow-up study up to 18 years. *Liver Int* 2008;28:1305-1313.
  17. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-870.
  18. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85.
  19. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-5.
  20. DiBisceglie AM, Sterling AK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALF-C trial. *J Hepatol* 2005;43:434-441.

21. Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006;22:248-53.
22. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-66.
23. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
24. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong China. *J Med Screen* 2003;10:204-9
25. Patel D, Terrault NA, Yao FY, et al. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:75-84.
26. Takamori R, Wong LL, Dang C, et al. Needle-tract implantation from hepatocellular carcinoma: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transplant* 2000;1:67-72.
27. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003;67:138-45.
28. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-9.
29. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Brit J Surg* 2005;92:856-8.
30. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-93.
31. Levy I, Greig PD, Gallinger S, et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-9.
32. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast



- agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232:420-30.
33. Nicolau C, Catala V, Vilana R, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, s second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14:1092-99.
  34. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography *J Hepatol* 2004;41:421-6.
  35. Wang JH, Lu SN, Hung CH, et al. Small hepatic nodules ( $\leq 2$ cm) in cirrhosis patients: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Liver Int* 2006;26:928-34.
  36. Bizollon T, Rode A, Bancel B, et al. Diagnostic value and tolerance of Lipiodol-computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:491-6.
  37. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
  38. Durand F, Regimbeau JM, Belghit J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001;35:254-8.
  39. Talwalker JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-32.
  40. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl* 2004;10(Suppl 1):S3-8.
  41. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, et al. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005; 11:281–289.

42. Yu JS, Kim KW, Kim EK, et al. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999;173:597-604.
43. Mueller GC, Hussain HK, Carlos RC, et al. Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions; routine versus expert interpretation. *Am J Roentgenol* 2003;180:673-80.
44. Shimizu A, Ito K, Koike S, et al. Cirrhosis of chronic hepatitis: evaluation of small (< or = 2-cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-5.
45. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity; the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:27-34.
46. Forner A, Vilana R, Ayuso V, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104
47. Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M, et al. Sonographic appearances of small hepatic nodules without tumor stain on contrast-enhanced computed tomography and angiography. *J Clin Ultrasound* 1998;26:303-7.
48. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990;336:1150-3.
49. Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, et al. Contrast-enhanced doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1109-12.
50. Anders RA, Kamel IR. Biopsy considerations in the diagnosis of hepatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:541-4.
51. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990;65:1864-6.

52. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, et al. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993;67:773-5.
53. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-28.
54. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-5.
55. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38
56. Fleming ID. AJCC/TNM cancer staging, present and future. *J Surg Oncol* 2001;77:233-6
57. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-15.
58. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004;40:124-31.
59. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
60. Sala M, Forner A, Varela M, et al. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:171-80.
61. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411-8.

62. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma-survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008;44:1000-6.
63. Kee KM, Wang JH, Lee CM, et al. Validation of clinical AJCC/UICC TNM staging system for hepatocellular carcinoma: analysis of 5,613 cases from a medical center in southern Taiwan. *Int J Cancer* 2007;120:2650-5
64. Lin CY, Kee KM, Wang JH, et al. Is the Cancer of the Liver Italian Program system an adequate weighting for survival of hepatocellular carcinoma? Evaluation of intrascore prognostic value among 36 subgroups. *Liver Int* 2008 (in press) doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01702.x
65. Song TJ, IP EWK, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Gastroenterology* 2004;127:S248-60.
66. Chen MF, Jeng LB. Partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12: S329-34.
67. Lee NH, Chau GY, Lui WY, et al. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. *Br J Surg* 1998;85:1654-7.
68. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241-6.
69. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
70. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-9
71. Xhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:1479-86.

72. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-8.
73. Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. The role of transcatheter arterial embolization in patients with resectable hepatocellular carcinoma: a nation-wide, multicenter study. *Liver Int* 2004;24:419-24.
74. 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;334:693-9.
75. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-6.
76. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18:1121-6.
77. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001;34:707-13.
78. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.
79. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods; ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159-66.
80. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-9.
81. Baldan A, Marino D, Giorgio MD, et al. Percutaneous radiofrequency thermal

- ablation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharm Therap* 2006;24:1495-501.
82. Chen MS, Li JQ, Zhang Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablation therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
83. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999;134:984-92.
84. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:16-24.
85. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
86. Hong SN, Lee SY, Choi MS, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:247-52.
87. Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3 cm or less in diameter. *Hepatology Research* 2005;33:241-9.
88. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Survival and recurrences after hepatic resection or radiofrequency for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a multivariate analysis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:62-8.
89. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206-11.
90. Schwartz JD, Schartz M, Mandeli J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials. *Lancet*

- Oncol 2002;3:593-603.
91. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54.
  92. Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:458-65.
  93. Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2007;245:831-42.
  94. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-7.
  95. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-22.
  96. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-9.
  97. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
  98. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S268-76.
  99. Roayaie S, Haim MB, Emre S, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7:764-70.

100. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-83.
101. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1505-1514.
102. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-1763.
103. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.
104. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20-S37.
105. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-909.
106. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130-1137.
107. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003;9:557-563.
108. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:767-775.
109. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in



- cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-40.
110. Huo TI, Huang YH, Wu JC, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:770-78.
111. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq 4$  cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
112. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30
113. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. 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;54:1151-6.
114. Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, et al. Radiofrequency ablation of liver tumors: a systemic review. *Arch Surg* 2006;141:181-90.
115. Lopes PM, Villanueva A, Llovet JM. Systemic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma: an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535-47.
116. Huo TI, Huang YH, Wu JC, et al. Induction of complete tumor necrosis may reduce intrahepatic metastasis and prolong survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy: a prospective study. *Ann Oncol* 2004;15:755-780.
117. Llovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.

118. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: *Hepatology* 2002;35:1164-71.
119. Llovet JM, Real MI, Montanya X, et al. Arterial embolization, chemoembolization, versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
120. Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. The role of transcatheter arterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a nationwide, multicentre study evaluated by cancer stage. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:687-94.
121. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-9.
122. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390
123. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Randomized phase III trial of sorafenib vs placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl): abstr 4509.
124. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of <sup>131</sup>I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156-61.
125. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 2003;55:329-36.
126. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma; from palliation to cure. *Cancer* 2006;2006;106:1653-63.
127. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with

- tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-22.
128. Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221-6.
129. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebo-controlled study of long-term octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-91.
130. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon  $\alpha$ -2b/doxorubicin/ fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-8.
131. Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006;45:868-78.
132. Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology* 2004;127:S218-24.
133. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeek L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006;94:572-586.