

肝癌患者術後服用抗病毒藥物輔治療 成效追蹤--病例報告

Outcome of Hepatocellular Carcinoma Patients Postoperative Receiving Antiviral Therapy Follow Up- A Case Study

李彩緣¹ Chai-Yuan Lee

中山醫學大學附設醫院中興分院護理部

汪奇志³ Chi-Chih Wang

中山醫學大學附設醫院肝膽腸胃科

陳鈺如² Yu-Ju Chen

長安醫院護理部

李秋香^{*4} Cuiu-Hsiang Lee

中山醫學大學附設醫院護理部

¹Department of Nursing, Chung Shan Medical University Hospital Chung Shing Branch

² Department of Nursing, Everan Hospital

³Division of Hepatology and Gastroenterology, Chung Shan Medical University Hospital

⁴ Department of Nursing, Chung Shan Medical University Hospital

(Received May 26, 2015; Revised Oct 28, 2015; Accepted Nov 30, 2015)

摘要：在台灣肝癌是癌症主要死因之一。以手術切除及肝臟移植為最有可能達成根治的目的，然而肝癌術後的復發率偏高，嚴重影響肝癌患者的長期預後，因此如何減少肝癌的復發就成為治療上一個重要的課題。本文在探討一位 HBV(+)肝癌病人術後預後，服用抗病毒藥物輔助治療之成效。個案是一位 37 歲男性，為 B 肝帶原者，曾慢性肝炎急性發作多次，2006 年因於門診追蹤時發現胎兒蛋白(α -fetoprotein) 166.18ng/dl 偏高，腹部電腦斷層掃描發現右側肝葉有約 1.7 公分之肝腫瘤，接受肝葉部份切除術。手術後未服用抗病毒藥物，2 年內發生 2 次慢性肝炎急性發作，2008 年 9 月 HBV-DNA 為 885827 IU/ml，經醫師建議服用抗病毒藥物貝樂克(entecavir) 0.5 mg/day，並持續於門診追蹤治療。術後 5 年間持續追蹤，腹部超音波及電腦斷層檢查皆未發現有肝癌復發情形；持續服用貝樂克 3 年間未再發生慢性肝炎急性發作，肝功能指數 AST、ALT 數值皆於正常範圍，HBV-DNA 偵測不到，預後良好。肝癌術後持續定期追蹤，B 型肝炎病毒感染患者術後仍須接受長期抗病毒藥物治療，預防肝癌復發，

*corresponding author



提升肝癌術後之存活率，對患者生活品質有很大幫助，此病例為肝癌手術後合併抗病毒藥物貝樂克治療成功案例，值得提供臨床肝癌治療之參考。

關鍵字：肝癌、HBV 病毒感染、抗病毒藥物

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the major causes of cancer deaths in Taiwan. Hepatic resection or transplantation offers the best possibility to achieve eradication of HCC for patients. Postoperative recurrence is a common risk after resection of HCC, which has become an important issue concerning long-term prognosis. Herein, this article describes a patient with positive HBV achieving successful clinical outcomes after hepatectomy and adjuvant antiviral therapy. We present a 37-year-old patient had been a hepatitis B carrier and experienced acute exacerbations of chronic hepatitis B for many times. Elevated α -fetoprotein level (166.18ng/dL) was found during a follow-up visit in 2006. Abdominal computed tomography (CT) scan revealed a HCC, approximately 1.7cm in size in the right lobe of liver. The patient received no antiviral therapy following a partial hepatectomy. He developed acute exacerbations of chronic hepatitis twice in two years. Antiviral therapy with entecavir was then prescribed in a dosage of 0.5mg/day due to the serum HBV-DNA level was 885,827 IU/ml in September 2008. During the three-year follow-up period, abdominal CT scan revealed no HCC recurrence and no acute exacerbation of chronic hepatitis B after continuous therapy with entecavir. Normal AST, ALT levels and HBV-DNA were detected. Effective strategies for prevention of HCC recurrence and promotion of survival rate necessitate continuous follow-up and antiviral therapy following hepatic resection, which could consequently lead to improved quality of life for patients. The results of this case demonstrate a successful clinical experience using combined antiviral therapy with entecavir after liver resection, which may be considered as a reference for the management of HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma、HBV infection、Antiviral therapy

壹、前言

HBV 感染一直是全世界主要健康問題之一，許多研究證實，HBV 感染是導致肝癌 (Hepatocellular carcinoma; HCC) 最主要之危險因子¹。隨著診斷及治療技術的進步，提高了肝癌患者之存活率，手術治療為肝癌治療首選方法，對已感染 HBV 病毒之肝癌患者而言，術後抗病毒藥物之輔助治療為預後影響因子之一，研究指出 HBV 病毒量越高，肝癌復發率越高，存活率就越低，長期使用有效抗病毒藥物，持續抑制病毒，有助於患者有機會遠離肝癌的夢魘²⁻⁴。當患者被診斷罹患肝癌，對患者本身及家庭皆造成重大衝擊，手術治療後的慢性肝炎急性發作，更是肝癌復發之危險警訊，術後抗病毒藥物的輔助治療，有效抑制病毒並預防肝癌復發，證實了抗病毒治療能有效減少罹患肝癌的風險。希望藉此肝癌術後治療成功案例經驗分享，提供臨床治療之參考，也能提升肝癌患者接受手術及抗病毒藥物治療的信心。



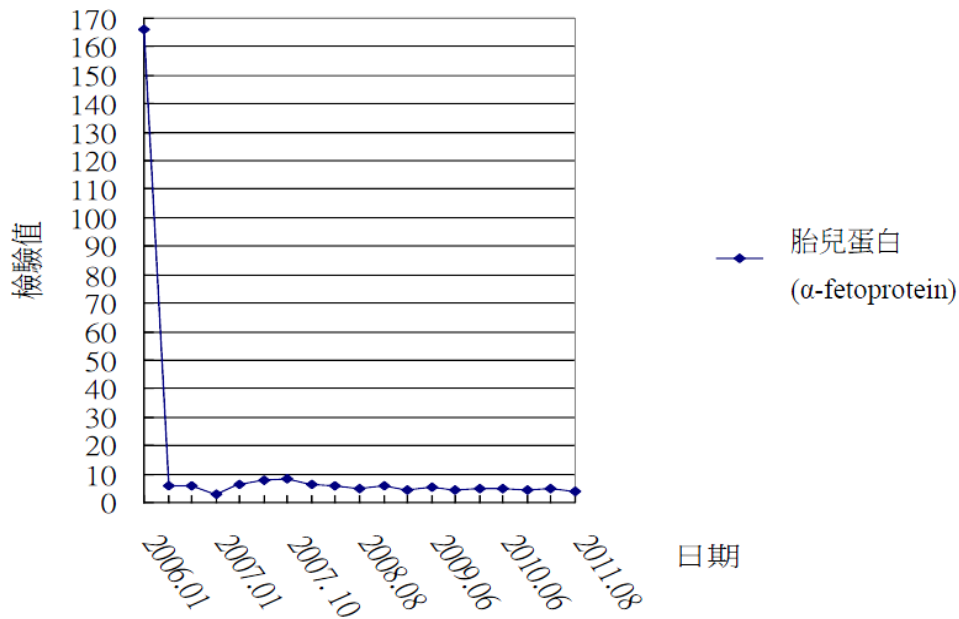
貳、病例報告

一位 37 歲男性，因母親為 B 肝帶原者垂直感染，為 B 肝帶原者，HbsAg(+)、HBeAg-EIA(-)、Anti-HBe(EIA)(+)，個案從事道路工程工作，平時從不抽菸喝酒，有運動習慣，作息正常，沒有熬夜習慣，平時皆於門診進行追蹤檢查。2002 年至 2005 年間，4 次因慢性肝炎急性發作住院治療。2006 年 1 月於門診追蹤時因胎兒蛋白(α -fetoprotein) 166.18ng/dl 偏高，醫師安排進一步行腹部電腦斷層掃描發現右側肝葉有約 1.7 公分之肝腫瘤，診斷肝癌初期(依 BCLC 分期)，個案無任何臨床症狀。2006 年 2 月進行肝葉部份切除術，術後定期進行血液檢驗檢查、超音波及電腦斷層掃描追蹤，未服用抗病毒藥物。於 2007 年 7 月術後第一次慢性肝炎急性發作，HBV-DNA: 1588520 IU/ml、AST: 196IU/l、ALT: 501IU/l、Total-Bilirubin 2.0mg/dl；2008 年 9 月個案表示生活作息無異常，沒有熬夜情形，從不飲酒，只覺得肚子脹，感覺像消化不良，吃不下飯，因為與 2007 年慢性肝炎急性發作時症狀一樣，所以至門診就診。評估個案精神狀況良好，皮膚無黃疸情形，腹部脹氣，腸蠕動每分鐘約 6 次。個案表示排便正常一天 1 次，黃軟便，小便顏色偏淡褐色。檢驗報告呈現 AST: 104 IU/l、ALT: 281 IU/l、Total-Bilirubin 1.88mg/dl，經醫師再度診斷為慢性肝炎急性發作住院治療，HBV-DNA: 885827 IU/ml，B 型 2 次，肝炎病毒突變檢測(HBV mutation)報告為 YMDD wild-type。經醫師建議開始服用貝樂克(endeavor; ETV) 0.5mg/天，病情穩定出院後，持續定期於門診追蹤治療。2008 年 9 月至 2011 年 10 月服用抗病毒藥物追蹤三年期間，於 2009 年 9 月 HBV-DNA: 200 IU/ml、AST: 15 IU/l、ALT: 20 IU/l、Total-Bilirubin 1.12mg/dl。病患術後五年，預後良好，無肝癌復發，胎兒蛋白(α -fetoprotein) 皆 <10 ng/dl(見圖一)。服用貝樂克(endeavor; ETV)三年，2010 年 9 月 AST: 19 IU/l、ALT: 23 IU/l、Total-Bilirubin 1.83mg/dl 及 2011 年 10 月 AST: 15 IU/l、ALT: 18 IU/l、Total-Bilirubin 1.57mg/dl，且 2010 年 9 月及 2011 年 10 月持續追蹤 HBV-DNA 皆已偵測不到(見表一)。

表一 AST、ALT、Total-Bilirubin 及HBV-DNA追蹤檢驗值

日期	項目	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	Total-Bilirubin (mg/dl)	HBV-DNA (IU/ml)
2007.07		196	501	2.0	1588520
2008.09		104	281	1.88	885827
2009.09		15	20	1.12	200
2010.10		19	23	1.83	<100
2011.10		15	18	1.57	<100





圖一 胎兒蛋白(α-fetoprotein)變化曲線圖

參、討論

全球肝癌(HCC)有 80%集中於開發中國家⁵。根據 2014 年統計資料顯示，肝癌為癌症死因第二位⁶。肝癌相關的危險因子包括 B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒、肝硬化、喝酒、抽菸、黃麴毒素、肥胖和男性等，而 B 型肝炎病毒感染為肝癌重要的致病因子，研究顯示 B 肝帶原者若血清病毒量高罹患肝癌的風險較高⁵。Chen 等⁷研究指出針對已受肝炎病毒感染的慢性 B 型肝炎患者提供抗病毒治療，確能減少患者罹患肝癌的風險。研究指出台灣約 70%-80%肝癌與 B 型肝炎有關⁸。在亞洲和非洲流行地區，HBV 感染的傳播主要是經由母親垂直傳染給新生兒，高達 90%成為慢性 B 肝帶原者⁹。B 肝帶原者罹患肝癌的危險因子包括年齡(年齡愈大感染病毒時間愈長)、男性、臨床肝炎發作頻率較高者、已有肝硬化者、有肝癌家族史者，糖尿病及肥胖症等⁹。B 肝病毒(hepatitis B virus, HBV)、C 肝病毒(hepatitis C virus, HCV)和人類免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染，喝酒、抽菸、食物中黃麴毒素的汙染等¹。文獻指出台灣肝癌患者中有 60%為 B 肝帶原者，男性肝癌患者有 67%為 B 型肝炎引起，患者的肝臟反覆的發炎，發生肝癌的機率相對提高；血清病毒量較高者，發生肝癌的機率愈高¹⁰。

目前衛生福利部核准治療慢性 B 型肝炎的藥物分為干擾素(interferon)及類核苷(酸)藥物(nucleos(t)ide analogus)兩大類，類核苷(酸)藥物(nucleos(t)ide analogus)，含干安能(Lamivudine)、干適能(Adefovir dipivoxil)、貝樂克(Entecavir)及喜必福(Telbivudine)。類核苷藥物主要作用是抑制 HBV 去氧核糖核酸(HBV-DNA)的合成，研究分析顯示類核苷(酸)藥物治療可以減少 B



肝患者罹患肝癌的風險。使用類核苷藥物治療的優點是口服給藥，快而有效的病毒抑制及無副作用，通常建議 0.5 或 1.0mg/day 長期服藥至少 96 週^{11,12}。

慢性 B 型肝炎治療的主要目的是清除或永久抑制 HBV，減少致病原及感染性，減低肝臟的發炎，避免進展至肝癌¹³。接受抗病毒藥物(Entecavir)治療，90%病人達到 HBV-DNA 的永久性消失及 78%ALT 值的正常，防止肝臟進行至肝硬化或肝癌，進而延長病人生命^{10,14}。肝癌的治療方式有手術切除，肝臟移植，肝動脈血管栓塞及局部治療方式。目前只有肝臟切除、肝臟移植或肝臟切除併肝臟移植手術可以提供治癒的機會。部分肝臟切除及肝臟移植手術更是目前公認為小型肝癌(<3cm)的根治性治療方式，部分肝臟切除更是被認為首選方式。影響肝癌的預後主要有四項：(1)診斷時腫瘤的分期；(2)病人整體的健康狀態；(3)肝臟的合成功能；(4)有效的術後輔助治療^{4,15}。

Chung 等⁴ 研究顯示，肝癌病人術後，5 年存活率可達 50%，影響肝癌術後能夠能夠存活超過 10 年的良好預後因子有：(1)年齡小於 55 歲；(2)ICG15 小於 15%；(3)單獨一顆腫瘤；(4)沒有肝內轉移；(5)沒有門靜脈侵犯；(6)沒有肝硬化。肝癌的復發是影響肝癌治療預後的重要因子之一，依 BCLC 分期，肝癌初期手術治癒率越高，復發率越低，而是否有病毒感染亦為造成肝癌復發的危險因子之一^{9,15}。病毒性肝炎的肝癌患者術後給予病人抗病毒治療，可降低肝癌復發的機會，進而達到肝癌切除術後長期存活的机会，因此術後應長期且規律監測病毒活化狀況，包括 HBV- DNA 數量、HBeAg 及肝功能指數^{15,16}。患者長期接受抗病毒治療，可能有產生抗藥性，近端腎小管的毒性產生；亦可能產生噁心、嘔吐、食慾降低、肌肉節酸痛、皮膚乾癢或掉髮等副作用^{2,16,17}。因此長期服用抗病毒治療患者期間，臨床專科護理師應與醫師、個案管理師及護理師，針對患者的個別性擬定完整的治療計劃，針對患者服藥狀況、定期返診追蹤、HBV- DNA 量、HBeAg 及肝功能指數變化追蹤紀錄，多留意監測患者腎毒性和腎功能，適時建議醫師進行劑量調整；教導副作用評估及預防，提供患者諮詢，減低患者癌症復發率，達治療最大療效，改善患者的預後。

肆、結論

積極對已受感染的慢性 B 型肝炎患者提供有效的抗病毒治療，將是全球病毒性肝炎防治的重要課題。瞭解肝癌相關的危險因子，並且以腹部超音波及甲型胎兒蛋白針對肝癌高危險群定期篩檢，以期早期診斷和早期治療。手術切除可達到根治性的目的，但是肝癌的復發是影響患者預後的重要因素。尤其是肝癌術後的早期復發(early recurrence)影響病人預後更甚。抗病毒藥物治療不僅提升患者手術癒後，更提升存活率，對肝癌患者治療具有正面成效，於臨床照護中扮演重要角色，於照護患者時應發揮其臨床專業、教育、諮詢功能，並進一步運用於研究發展中，讓更多患者受惠。



參考文獻

1. Pollicino, T., Saitta, C., and Raimondo, G., "Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus," *Carcinogenesis*. *Carcinogenesis*. Vol. 32, No. 8, 2011, pp. 1122-1132.
2. 高偉育, 陳明堯, 張君照, 「淺談慢性 B 型和 C 型肝炎最新治療指引」, 台北市醫師公會會刊, 第 57 卷第 9 期, 民國 102 年, 15-21 頁。
3. 曹素琴, 「肝癌患者手術切除後早期復發危險因子的分析探討」, 民國 102 年, 中山醫學大學醫學研究所。
4. Chung, C. D., Lau, L. L., Ko, K. L., Wong, A. C., Wong, S., Chan, A. C., Poon, R. T., Lo, C. M., and Fan, S. T., "Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma," *Asian Journal of Surgery*. Vol. 33, No. 4, 2010, pp. 168-172.
5. Yang, J. D., and Roberts, L. R., "Hepatocellular carcinoma: a global view," *Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 7, 2010, pp. 448-458.
6. 衛生福利部(民 104 年 6 月 17 日)。民國 103 年死因統計果分析。民 104 年 11 月 25 日。取自：http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5488
7. Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J., Jen, C. L., You, S. L., Lu, S. N., Huang, G. T., and Iloeje, U. H., "Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level," *Journal of American Medical Association*. Vol. 295, No. 1, 2011, pp. 65-73.
8. 林志陵, 高嘉宏, 「肝癌的流行病學」, 中華癌醫會誌, 第 24 卷第 5 期, 民國 97 年, 277-281 頁。
9. 劉鐘軒, 蔡正中, 陳海雄, 「肝癌的診斷及治療最新發展」, 內科學誌, 第 24 卷, 民國 102 年, 85-94 頁。
10. Lu, T., Seto, W. K., Zhu, R. X., Lai, C. L., and Yuen, M. F., "Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection," *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 19, No. 47, 2013, pp. 8887-8894.
11. 簡榮南, 「慢性 B 型肝炎治療的現況」, 內科學誌, 第 23 卷第 6 期, 民國 101 年, 377-382 頁。
12. Reijnders, J. G. P., Deterding, K., Petersen, J., Zoulim, F., Santantonio, T., Buti, M., van Bömmel, F., Hansen, B. E., Wedemeyer, H., and Janssen, H. L. A., "Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues," *Journal of Hepatology*. Vol. 52, 2010, pp. 493-500.
13. Ayoub, W. S., and Keeffe, E. B., "Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B," *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*. Vol. 34, No. 10, 2011, pp. 1145-1158.
14. Sheen, E., Trinh, H. N., Nguyen, T. T., Do, S. T., Tran, P., Nguyen, H. A., Nguyen, K. K., Garcia, R. T., and Nguyen, M. H., "The efficacy of entecavir therapy in chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir," *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*. Vol. 34, No. 7, 2011, pp. 767-774.



15. 蔡樹榮，陳銘仁，張文熊，施壽全，王鴻源，王蒼恩，「肝癌術後早期復發的危險因子的探討」，中華癌醫會誌，第 25 卷第 2 期，民國 98 年，114-122 頁。
16. 張智銘，王舒民，劉耀隆，黃秋錦，「腎移植後 B 型肝炎的臨床處置」，腎臟與透析，第 22 卷第 1 期，民國 98 年，1-5 頁。
17. Fontana, R. J., “Side Effects of Long-Term Oral Antiviral Therapy for Hepatitis B,” *Hepatology*. Vol. 49, 2009, pp. S185-S195.

