出國報告(出國類別:短期進修)

研究肝實質之異質性與非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法之預後的相關性

服務機關：國防醫學院
姓名職稱：林煊淮　中校教師
派赴國家/地區：美國/舊金山
報告日期：109 年 11 月 20 日
出國時間：108 年 11 月 18 日至 109 年 11 月 17 日

摘要

肝動脈栓塞化學療法是中期肝癌患者或等待肝移植的患者的首選治療選擇，肝功能較差、高胎兒蛋白、和較大的腫瘤大小與患者存活率低有關。除此之外，肝實質之異質性與肝硬化有關，異質性越高則硬化越明顯，而肝硬化與肝癌治療的結果有關，因此異質性可能與非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法之預後有著相關性，所以我們想利用肝實質之異質性檢測來預測非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法的預後。

我們收集非晚期肝癌接受經肝動脈栓塞化學療法的患者，經由分析病患治療前的腹部電腦斷層檢查，比較非腫瘤部分的肝實質，經注射顯影劑之後呈現較高異質性的病患有較高的五年存活率，進一步分析顯示有較高異質性的肝臟病理標本呈現較低比例的小結節性肝硬化。過去的研究顯示，肝硬化合併有肝癌的患者中，病理標本為小結節性肝硬化者其存活率相較於非小結節性肝硬化者為低，或許這可以解釋為何有較高肝臟異質性的患者有較高的五年存活率。

最後特別感謝國防部、軍醫局、國防醫學院與三軍總醫院的長官、老師以及同仁，給我此次出國進修的機會，雖然遇上 COVID-19 的疫情，打亂了許多學習的規劃，希望回國後，能奉獻一己所學。

目次

壹、目的

肝癌是全球癌症相關第二大死亡的病因，肝癌一直是台灣十大癌症發生率前幾名的癌症，近年來其發生率有逐漸下降的趨勢，根據國民健康署的報告 105 年發生人數為 11075，標準化發生率較 104 年，每 10 萬人口減少 1.9 人，但死亡率仍高居第二，每年約有 7,000 名患者死於肝癌，因此對台灣來說肝癌是重要的健康議題。

肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占原發性肝癌的 90%，可由慢性 B 型肝炎病毒或 C 型肝炎病毒、酒精濫用和與糖尿病和肥胖有關的代謝症候群引起，而台灣肝癌的肇因主要為 B 型肝炎及 C 型肝炎，慢性 B 型肝炎患者因持續肝炎的發作，有 15-20%會發生肝硬化，大大增加肝癌的發生率；而慢性 C 型肝炎患者，其中約 20%會導致肝硬化，而肝硬化患者每年有 3-5%會演變成肝癌。因此 B 型肝炎及 C 型肝炎患者應每 6 個月接受肝功能、胎兒蛋白(肝癌指標)、及腹部超音波檢查，以期能早期發現問題給予適當的治療。當定期篩檢發現有異常時，將進一步安排電腦斷層、核磁共振、或者肝臟切片檢查。

肝細胞癌是一種具有高復發率的侵襲性癌症，其微環境參與腫瘤的生成過程，我們先前的研究發現，HCC 患者的腫瘤微環境高度表現維生素 A 酸(retinoic acid, RA)與早期復發有關，RA 能促進 HCC 細胞株細胞增生與誘導肝癌形成的生長因子 Amphiregulin (AREG)表現量增加。AREG 基因轉譯出的 AREG 前體(pro-AREG)屬於 Plasma-membrane-anchored growth factor，其膜外區域(ectodomain)經腫瘤壞死因子 α 轉化酶(Tumor necrosis factor-α Converting Enzyme, TACE)切割後，會釋出水溶性的 AREG，游離在細胞間的 AREG 不僅能影響細胞本身，亦能作用於其他細胞，而幫助腫瘤生長，文獻指出，活化的肝臟星狀細胞(hepatic stellate cell, HSC)會釋出儲存在細胞中的脂溶性小分子 RA，自由穿透細胞膜的 RA 可促進初始 T 細胞(naïve T cells)轉變成助癌細胞逃脫免疫反應的調節性 T 細胞(regulatory T cells, Treg)，另外，T 細胞的 AREG/epidermal growth factor receptor (EGFR)訊息路徑被活化後，穩定 Forkhead box (Foxp3)蛋白表現，進而促使 T 細胞分化成 Treg 來抑制免疫作用，值得注意的是，細胞激素中的乙型轉化生長因子(Transforming Growth Factor Beta, TGF-β)同時具有促進 AREG 表現量增加與 Treg 生成的潛能，說明腫瘤微環境中的細胞激素影響癌細胞生理特性之重要性。

肝癌的治療依據期別來決定，一般早期肝癌建議採取手術切除、射頻腫瘤燒灼術或肝臟移植，中期肝癌則建議肝動脈栓塞化學療法，而針對有區域淋巴轉移或是肝外轉移的晚期肝癌，通常會考慮全身性的治療(如標靶治療)，另外對於標靶治療失敗且肝功能仍然良好的患者，亦可考慮免疫治療。

肝動脈栓塞化學療法是中期肝癌患者或等待肝移植的患者的首選治療選擇，肝功能較差、高胎兒蛋白、和較大的腫瘤大小與患者存活率低有關。除此之外，肝實質之異質性與肝硬化有關，異質性越高則硬化越明顯，而肝硬化與肝癌治療的結果有關，因此異質性可能與非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法之預後有著相關性，所以我們想利用肝實質之異質性檢測來預測非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法的預後。

較高的肝實質的異質性是否與癌症進展有關尚不清楚，在這項研究中，我們目的在確定肝實質的異質性在非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法患者生存中的預後。肝癌腫瘤周邊的組織佔腫瘤微環境中重要位置，此周邊肝實質組織是否影響 HCC 的治療結果目前仍不清楚。在中期肝癌患者或等待肝移植的患者，肝動脈栓塞化學療法為首選治療選擇，此治療可控制肝癌腫瘤的生長或是將腫瘤降階，延長病患的生命或是讓病患可以有機會進行換肝手術，如患者肝功能較差、血中胎兒蛋白較高、和有較大的腫瘤大小其存活率較低。除此之外，肝實質之異質性與肝硬化有關，異質性越高則硬化越明顯及肝功能越差，而肝硬化與肝癌治療的結果有關，因此我們假設異質性可能與非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法之預後有著相關性，所以我們想利用肝實質之異質性檢測來預測非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法的預後。

另外此次進修的醫院（加州大學舊金山分校），在肝癌的治療及肝移植上的成果世界首屈一指，我們健保署也是採用該校所發展出來的換肝標準(UCSF criteria for liver transplant)，來篩選適合進行換肝手術的病患，本人藉此次進修的機會向該標準的制定者Dr. Francis Yao學習，期望未來能提升本院肝癌病患醫療照護的品質。

貳、過程

一、 地點背景

此次赴美進修的學校為加州大學舊金山分校（University of California, San Francisco，簡稱 UCSF)，位於加州舊金山市的一 所公立研究大學。其為加州大學系統的一部分，完全致力於健康、醫學和生命科學研究與教學。

UCSF 成立於 1864 年，原為羅蘭醫學院，並在 1873 年附屬於加州大學，成為伯克萊加州大學的醫學院醫學系。同年，它成立了加州藥學院，並在 1881 年建立了一所牙科學校。其設施位於伯克萊和舊金山。1964 年，學校作為由校長領導的 UC 系統的校園獲得了完全的行政獨立性，1970 年學校獲得了現在的名字。歷史上，它位於帕納蘇斯高地和其他幾個城市，在 21 世紀早期，它開發了第二個主要校園在新重建的任務灣。截至 2018 年 10 月，9 位諾貝爾獎獲得者作為教職員工或研究人員加入了 UCSF，該大學已成為許多科學突破的基地。

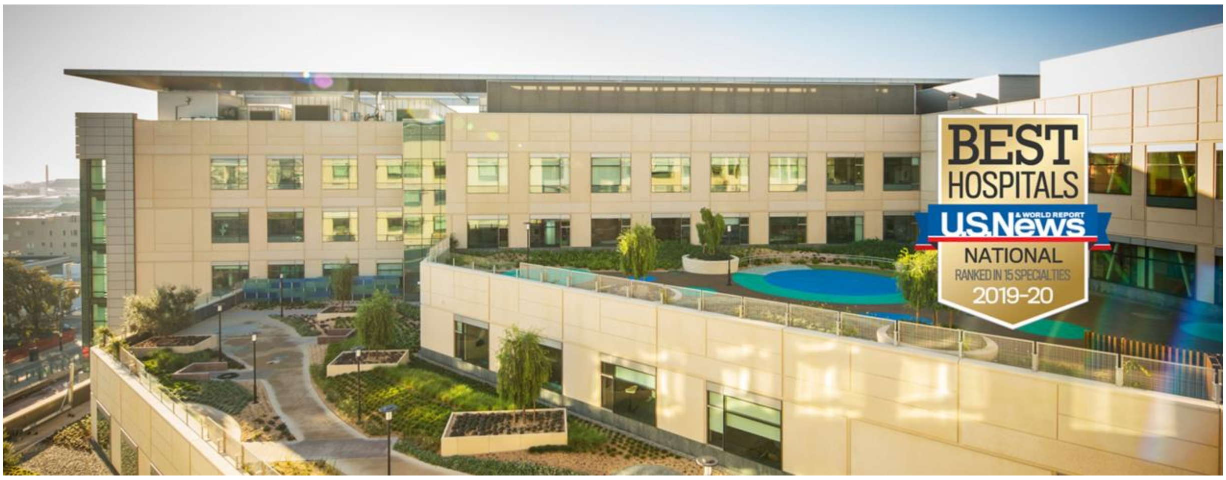
根據美國《新聞與世界報導》報導，UCSF 醫療中心是美國第七大醫院，也是加州排名第二的醫院。UCSF 擁有 25,398 名員工，是舊金山市灣區第二大公共機構雇主。自 1873 年以來，UCSF San Francisco General Hospital 教職員工在舊金山總醫院為病人和居民提供治療和訓練，在舊金山市榮民醫療中心治療病人和接受過培訓超過 50 年。UCSF 醫學院是美國西部歷史最悠久的醫學院，在國際和全國的聲望和資金排名中排名很高。UCSF 研究生部提供 19 個博士課程、11 個碩士課程和一個物理治療課程。UCSF 的一些著名治療中心，例如肝臟及腎臟移植中心、神經外科、腫瘤科、眼科、基因治療、小兒科、內科中心等每天接待著來自世界各地的病人。

加州大學舊金山分校由於它主要是一所醫學院，所以它大部份的學生都是已有學士學位的研究生或醫學生，其本身並不提供學士學位課程。而其校園也與傳統大學又著極大的差異，

我們印象中大學有著美麗且廣大的校園，但 UCSF 主要卻是由數個分散在舊金山市區的醫院及研究機構組成，並沒有一個集中的校園。

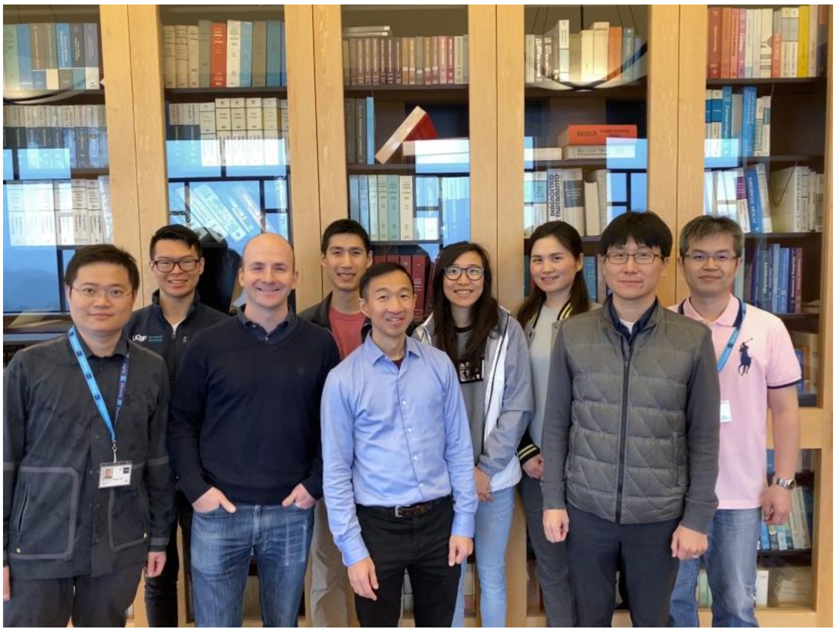
UCSF 醫學院是美國西部最古老的學院，2016 年，醫學院連續第五年成為美國所有醫學院中國家衛生研究院研究基金的頭號接受者，獲得總計 5.18 億美元的資助。這個數位比 2010 年上升了，當時醫學院共收到 4.754 億美元的國家衛生研究院研究基金，但仍是最大的公立醫學院接受者。同樣在 2012 年，醫學院首次從國家衛生研究院獲得最多的醫學資助(獲得資金總額 4.487 億美元)，並維持這一殊榮，截至 2016 年。研究生部成立於 1961 年，擁有 1,600 名學生，他們就讀於 31 個學位課程(博士和碩士)和 1,100 名博士後學者。課程以基礎科學、化學、臨床科學、社會和人口科學為基礎，側重於瞭解生物學機制、分析健康的社會、文化和歷史決定因素、緩解人類疾病、縮小健康差距以及促進全球健康。美國新聞和世界報導 2018 年，UCSF 研究生課程在免疫學和分子生物學方面排名第一，在神經科學方面排名第三，在細胞生物學和生物化學方面排名第四，在生物化學/生物物理學/結構生物學方面排名第五。

其附屬教學醫院之肝膽胃腸科在教學及研究上都有卓越之處，在肝癌的治療及肝移植上的成果世界首屈一指，我們健保署也是採用該校所發展出來的換肝標準(UCSF criteria for liver transplant)，來篩選適合進行換肝手術的病患，本人藉此次進修的機會向該標準的制定者 Dr. Francis Yao 學習，期望未來能提升本院肝癌病患醫療照護的品質。



二、 指導教授背景

Benjamin Yeh 醫學博士是加州大學舊金山分校放射學系腹部成像科的教授，他獲得了杜克大學醫學院的醫學學位，並完成了他在加州大學舊金山分校的診斷放射學和腹部成



像研究。Yeh 博士領導 UCSF 的對比度和電腦斷層研究實驗室，該實驗室探索用於電腦斷層、雙能量電腦斷層和磁振造影成像的新穎對比度增強成像技術。正在進行的專案包括新型對比材料的開發和測試、腸成像、纖維化成像、對健康組織和患病組織中對比材料分佈的評估以及腫瘤成像。

除了向 Dr. Yeh 學習之外，我也利用時間到 Dr. Francis Yao 的門診向他學習肝炎及肝癌的治療與照護。Dr. Yao 是 UCSF 醫療中心肝臟移植計劃的胃腸病學家和醫學主任，他還擔任 UCSF 肝臟移植外展和社區聯絡專案主任。在他的研究中，他對肝癌治療感興趣，特別是與肝臟移植有關，並在這方面為重要的出版物做出了貢獻。他的其他研究興趣包括 B 型肝炎感染和肝移植的結果。而他所提出世界知名的換肝標準 (UCSF criteria for liver transplant)，我們健保署也是採用 UCSF criteria，來篩選適合進行換肝手術的病患，本人藉此次進修的機會向 Dr. Yao 學習，期望未來能提升本院肝癌病患醫療照護的品質。

三、 修習重點

a．研究主題:

研究肝實質之異質性與非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法之預後的相關性。

b．研究目的:

肝細胞癌是原發性肝癌的主要類型，其常見的危險因素包括 B 型肝炎、C 型肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝炎，慢性肝炎患者的肝癌診斷基於影像或肝臟切片檢查，治療方式包括切除、局部消融治療、經肝動脈栓塞化學療法、肝臟移植和全身性治療。治療方式選擇取決於癌症期別，而經肝動脈栓塞化學療法是中期肝癌患者或等待肝移植患者的首選治療方案。肝功能較差、高胎兒蛋白和較大的腫瘤大小與患者存活率低有關。事實上，無論患者接受什麼治療，肝癌預後都與巴塞隆納肝癌(BCLC)分期、肝功能和肝硬化的嚴重程度有關。因此，肝纖維化嚴重程度的檢測是預測肝癌預後的重要課題。

肝臟切片檢查被認為是肝纖維化的最佳檢測方試，然而接受經肝動脈栓塞化學療法的患者很少接受肝切片檢查，他們缺乏肝纖維化的組織學證據。而其他非侵入性方法，如 Fibrosis-4 (FIB-4) index、aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)、Fibroscan 及 magnetic resonance elastography，也可以用來評估並幫助測量這些患者的肝纖維化的程度。除此以外，肝纖維化的嚴重程度也可以由電腦斷層掃描來評估，在注射顯影劑之後，肝臟訊號增強的異質性來估計，而肝硬化患者的異質性增強。因此，擁有較高程度肝實質之異質性的病患可能有較差的預後，然而年輕的肝癌患者呈現更好的肝功能和較低程度肝實質之異質性，但與老年肝癌患者相比，具有更晚期的癌症分期，這與先前的假設相反。

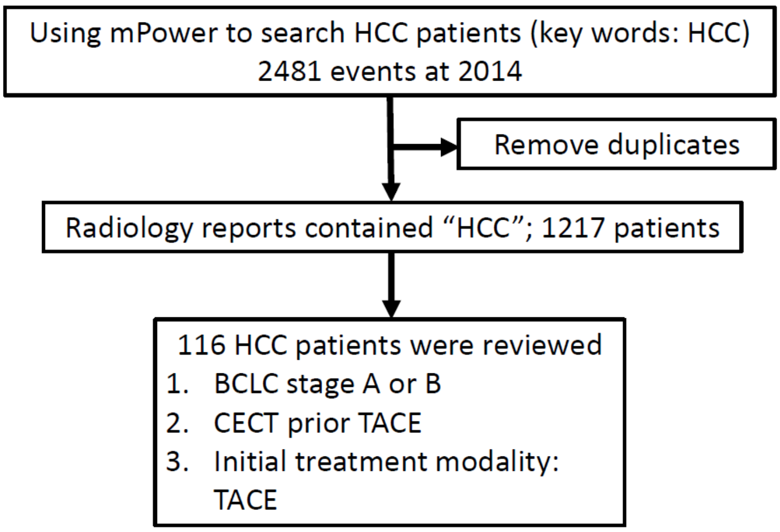
肝實質增強的異質性是否與癌症進展有關尚不清楚，在這項研究中，我們旨在確定肝實質之異質性與非晚期肝癌經肝動脈栓塞化學療法之預後的相關性。

c．研究方法：

收錄病患

我們回顧了 2014 年 1 月至 12 月間在加州大學舊金山醫療中心進行標準治療照護的肝癌患者的醫療記錄，收錄早期和中期肝癌患者，這些病患最初先以肝動脈栓塞化學療法來治療肝癌，並且在治療前有先進行腹部動態電腦斷層掃描的病例才將之納入。這項研究是根據《赫爾辛基宣言》進行的，並經加州大學舊金山醫學中心機構倫理審查委員會批准(IRB:12-10492)。

The flowchart of study sample selection from UCSF radiology reports



放射學與臨床資料

腹部動態電腦斷層掃描的協定要求符合 AASLD 指南建議的標準，對加州大學舊金山醫學中心機構 PACS 資料庫的電腦斷層掃描影像進行了單獨分析。肝實質訊號的測量是使用人工繪製的圓形感興趣區域(ROIs)來測量的，其直徑約為 1 釐米，並小心地放置以避免腫瘤、血管和偽像區域(如圖 1)。

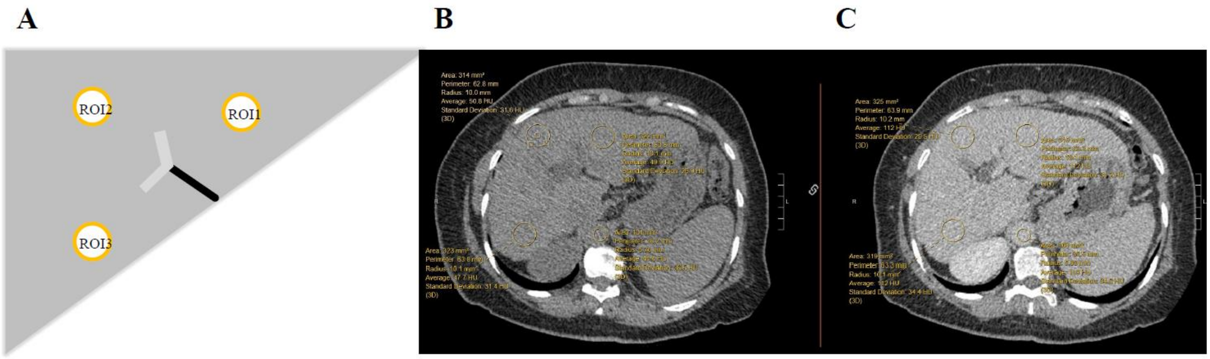
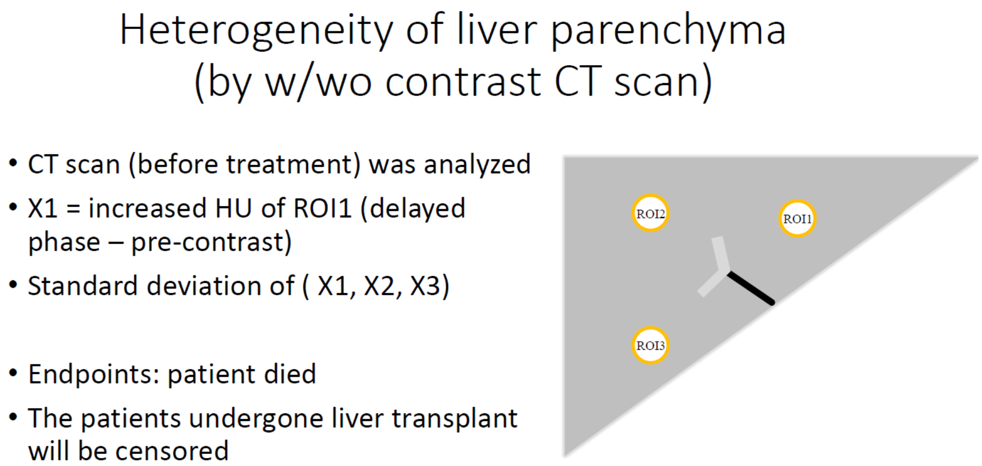


圖 1 將三個感興趣區域(ROIs)設置為架構(A)，用於測量未注射顯影劑 (B) 和延遲相位圖像 (C) 的電腦斷層掃描霍恩斯菲爾德單位(HU)值。

三個 ROIs 被放置在未注射顯影劑和延遲的相位影像上，分別在三個 ROIs 的同一位置測量了肝實質訊號的霍恩斯菲爾德單位(HU)值差分(肝臟的延遲階段—未注射顯影劑的肝臟)。肝實質增強的異質性是使用三個 ROIs 的標準差(SD)來估計。電腦斷層掃肝實質增強的異質性已證明與肝纖維化的嚴重程度有關，正常肝臟的 SD 為 5.6，因此我們將患者分為兩組：異質性(SD >5.6)和同質性(SD ≦5.6)。



隨後對所有患者的臨床數據和病史進行了分析，記錄了患者基本資料及各項實驗室數據，包括 B 型和 C 型肝炎免疫學、血清胎兒蛋白水準、Child-Pugh 分類、血清丙氨酸氨基轉移酶、阿斯巴解氨基轉移酶、鹼性磷酸酶、血清總膽紅素、血清白蛋白、血小板計數、前血蛋白時間、國際正常化比和血清肌氨酸。一些病人在幾年後接受肝臟移植，審查所換下肝臟的病理報告，記錄是否有殘留的肝癌細胞、癌細胞病理學等級、血管入侵、帽體入侵、鐵污和重塑效果。

統計分析

所有分析都是使用 SPSS 統計軟體 20 版本(IBM Co.，薩默斯，美國紐約)進行的。卡方或費雪精確測試用於評估分類變數，t 檢定用於評估連續變數。Kaplan–Meier 方法用於識別疾病結束點，同時利用對數級測試估計兩組之間的生存差異。採用 Cox proportional hazards 模型計算研究參數的多變數危害比。所有報告的 p 值都是雙尾值，結果在 $p < 0.05$ 才被認為有統計學上的意義。

d. 研究結果：

患者基本資料及肝實質的異質性

共有 116 名患者被納入此回顧性研究，他們有早期和中級的肝癌，並接受了肝動脈栓塞化學療法為初始治療方式。根據電腦斷層掃描肝實質增強的異質性，患者被分成兩組，使用 ROIs 電腦斷層掃描 HU 值的 SD 進行評估。有 30 名患者 SD>5.6 為異質性肝實質，另外有 86 名患者 SD≦5.6 為同質性肝實質。這兩組患者的人口統計學沒有顯著差異(表 1)。肝病的病因為 C 型肝炎(62.1%)、B 型肝炎(19.0%)、酒精性肝炎(6.9%)、非酒精性肝炎(6.0%)、B 型肝炎和 C 型肝炎雙重感染(4.3%)和自體免疫性肝炎(1.7%)，兩組肝病的多數病因是 C 型肝炎。這兩組的其他基本臨床特徵沒有顯著差異，肝纖維化的非侵入性評估 FIB-4 指數，顯示了這兩組有類似的纖維化階段，90 (77.6%)位患者的指數為>3.25，表示為晚期肝纖維化。另一項對肝纖維化的非侵入性評估 APRI 也顯示 73 (62.9%)位患者高於 1.5，表示為肝硬化。在 APRI、腫瘤大小、BCLC 期別、AFP 超過 400 ng/m l 和 model for end-stage liver disease (MELD)分數在 SD >5.6 和 SD ≦5.6 之間沒有顯著差異。

TABLE 1 Clinical characteristics of study participants with a different parenchymal heterogeneity of liver

	SD >5 n = 39	SD ≦5 n = 77	*P* value
Age			
Median (range)	64 (48—87)	60 (41—88)	0.29
Gender			
Male/Female	23/16	53/24	0.29
Etiology of liver disease			0.58
HBV	7	15	
HCV	22	50	
HBV and HCV	3	2	
Alcohol	4	4	
Others	3	6	
Child-Pugh class			0.35
A	31	55	
B	8	22	
Bilirubin (mg/dL)	1.28 ± 0.73	1.44 ± 0.75	0.26
Albumin (gm/dL)	3.52 ± 0.54	3.46 ± 0.57	0.56
AST (U/L)	79.6 ± 55.9	89.5 ± 66.1	0.43
ALT (U/L)	66.8 ± 42.9	80.5 ± 66.9	0.25
Platelet count ($\times 10^3/\mu l$)	115.3 ± 53.3	100.6 ± 56.6	0.18
INR	1.17 ± 0.15	1.16 ± 0.14	0.75
AFP > 200 ng/ml (%)	3 (7.7)	12 (15.8)	0.22
FIB-4			0.91
<1.45	1	3	
1.45-3.25	7	15	
>3.25	31	59	
BCLC stage			0.36
A	30	53	
B	9	24	
MELD score			0.51
< 10	28	50	
10-19	11	25	
20-29	0	2	
Liver transplanted (%)	14 (35.9)	33 (42.9)	0.47

AFP: alpha-fetoprotein; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer; BMI: body mass index; FIB-4: fibrosis-4; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; INR: international normalized ratio; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; SD: standard deviation; TACE: transarterial chemoembolization. Results are expressed as mean ± SD.

在未注射顯影劑掃描時，ROIs 的 HU 平均值在 SD >5.6 組為 53.1，在 SD ≦5.6 組中平均值為 52.6。如表 2 所示，未注射顯影劑掃描的 ROIs 的 HU 值在兩組之間沒有區別。延遲階段的 ROIs 的 HU 平均值在 SD >5.6 組中為 97.5，在 SD≦5.6 組中平均值為 97.9。同樣在延遲階段的 ROIs 的 HU 值在兩組之間沒有區別。肝部份細胞外空間 = (延遲階段肝 HU—未顯影肝 HU) × (100—血紅素) / (延遲相腹主動脈 HU—未顯影腹主動脈 HU)，是肝病嚴重程度的指標，這兩組分別為 36.2 ± 12.1 及 36.1 ± 11.4，未達統計學上的差異 (p = 0.99)。

TABLE 2 The CT imaging features of patients with a different parenchymal heterogeneity of liver

	SD >5.6 n = 30	SD ≦5.6 n = 86	*P* value
Unenhanced scan (HU)			
ROI1	52.5 ± 8.7	53.8 ± 7.8	0.44
ROI2	54.0 ± 9.2	53.1 ± 9.0	0.63
ROI3	52.7 ± 8.2	51.0 ± 8.9	0.35
Delayed phase (HU)			
ROI1	97.1 ± 17.1	99.1 ± 20.5	0.63
ROI2	99.2 ± 18.1	98.9 ± 22.3	0.94
ROI3	96.3 ± 20.2	95.9 ± 21.6	0.94
Hepatic fractional extracellular space (%)[a]	36.2 ± 12.1	36.1 ± 11.4	0.99

CT: computerized tomography; HU: Hounsfield unit; ROI: regions of interest; SD: standard deviation. Results are expressed as mean ± SD.

[a](delayed phase liver − unenhanced liver) × (100 − hematocrit) / (delayed phase aorta − unenhanced aorta).

不同肝實質的異質性有著不同的生存曲線

對於早期的肝癌，患者在計劃進行肝臟移植時，初將先接受肝動脈栓塞化學療法為初始治療方式。對於中期的肝癌，肝動脈栓塞化學療法為目前的標準治療方案，其也可以降低肝癌期別，以符合肝臟移植標準。本研究中有 47 (40.5%) 位患者接受了肝移植，不同肝實質的異質性在肝移植率沒有差異(36.7%對 41.9%，p = 0.62，表 1)。

Kaplan-Meier 方法用於分析整體存活率，接受肝臟移植的患者將被審查(如圖 2)。

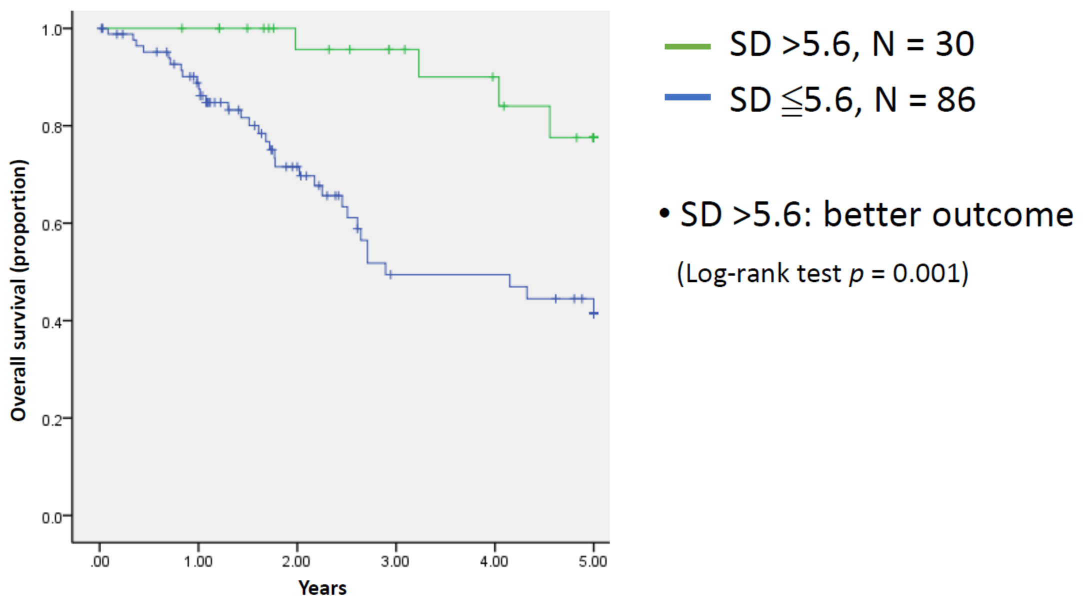


圖 2 根據電腦斷層掃描中肝實質增強的異質性對生存曲線的比較。

SD >5.6 患者的中位存活率未達到，SD ≦5.6 患者的中位生存期為 39.7 個月(range, 34.4—45.0)。與 SD ≦5.6 的患者相比，SD >5.6 患者的存活率顯著延長(log-rank test p = 0.001，圖 2)。使用 Cox proportional hazards 模型計算校正危害參數(Child-Pugh 分類、FIB-4、APRI、腫瘤大小和 MELD 評分)，SD >5.6 患者的存活率仍然明顯大於 SD ≦5.6 (HR 6.62，95% CI: 2.20–19.93，p = 0.001，表 3)。

TABLE 3 Cox proportional hazards model for the survival of HCC patients with different liver parenchymal enhancement

Risk factors	Hazard ratio (95% CI)	*p* value
liver parenchymal enhancement		0.001
SD ≦5.6	1	
SD >5.6	6.57 (2.18–19.85)	
Child-Pugh class		<0.001
B	1	
A	6.92 (2.49–19.26)	
AFP	1.00 (1.00–1.00)	0.86
FIB-4	1.04 (0.89–1.22)	0.61
APRI	0.73 (0.50–1.09)	0.12
Tumor size	1.04 (0.95–1.15)	0.37
MELD score	0.97 (0.89–1.07)	0.62

Child-Pugh A 類患者的存活率也高於 Child-Pugh B 類患者(HR 6.92，95% CI: 2.49–19.26，p <0.001)。另外在 FIB-4、APRI、腫瘤大小和 MELD 分數，SD >5.6 和 SD ≦5.6 之間沒有顯著差異(p >0.05)。

不同病理學發現在不同肝實質的異質性

表 4 顯示了 47 例肝移植患者的病理發現，在 SD ≦5.6 組，16 (44.4%)和 13(36.1%)位患者分別有小結節性肝硬化和混合性肝硬化，但只有 2(5.6%)患者有大結節性肝硬化。相反，在 SD >5.6 組，7(63.6%)和 4(36.4%)位患者分別有混合和大結節性肝硬化，但沒有患者有小結節性肝硬化。SD >5.6 組的肝硬化形式與 SD ≦5.6 組的有著明顯不同(p = 0.003)。

TABLE 4 The pathological findings of liver transplant patients

	SD >5.6 n = 11	SD ≦5.6 n = 36	*p* value
Cirrhotic patterns			0.003
Micronodule	0	16	
Mixed nodule	7	13	
Macronodule	4	2	
N/A	0	5	
Residual tumor	8	24	0.71
Differentiation			0.75
Well	3	6	
Moderately	5	16	
Poorly	0	2	
N/A	3	12	
Microvascular invasion	1	2	0.56
Capsular invasion	0	2	1.0
Iron stain	5	16	0.93
Remodeling effect	2	1	0.26

有 32 (68.1%)位患者接受了肝動脈栓塞化學療法後有殘餘腫瘤，這些殘餘腫瘤的病理顯示 9(19.1%)、21(44.7%)和 2(4.3%)的患者分別具有良好、中度和較差的癌細胞

分化。兩組殘存腫瘤的百分比和癌細胞分化等級無顯著差異(p = 0.71 和 0.75)。同樣兩組血管入侵、帽狀入侵、鐵污漬和重塑效應的百分比沒有顯著差異(表 4)。

我們將患者分為小結節性肝硬化和非小結節性肝硬化，有 16 名小結節性肝硬化患者和 26 名非小結節性肝硬化患者。患者的臨床病理學數據見表 5。肝病病因、腫瘤大小、肝纖維化嚴重程度、BCLC 分期、肝移植時間、病理發現等無顯著差異。小結節性肝硬化患者平均胎兒蛋白高於非小結節性肝硬化患者(128.7 ng/ml vs. 34.2 ng/ml)，但沒有達到統計學意義(p = 0.086). 。

TABLE 5 Clinicopathologic data of liver transplant patients

	Micronodular cirrhosis n = 16	Non-micronodular cirrhosis n = 26	*p* value
Mean age	57.6 ± 6.8	58.9 ± 5.2	0.48
Gender, male/female	12/4	20/6	0.89
Etiology of liver disease			0.53
HBV	2	7	
HCV	13	18	
Alcohol	1	1	
Child-Pugh class			0.18
A	13	16	
B	3	10	
AFP (ng/ml)	128.7 ± 252.1	34.2 ± 84.1	0.086
Tumor size (cm)	3.42 ± 2.41	3.53 ± 2.34	0.89
FIB-4			0.73
<1.45	0	1	
1.45-3.25	2	3	
>3.25	14	22	
APRI			0.29
<0.5	0	3	
0.5-1.5	5	5	
>1.5	11	18	
BCLC stage			1.0
A	13	21	
B	3	5	
MELD score			0.36
<10	9	13	
10-19	6	13	
20-29	1	0	
Time to liver transplant (years)	1.81 ± 1.42	2.14 ± 1.11	0.40
Microvascular invasion	0	3	0.28
Capsular invasion	1	1	1.0
Residual tumor	12	18	0.69
Differentiation			0.33
Well	3	6	
Moderately	7	12	
Poorly	2	0	
N/A	4	8	
Iron stain	7	13	0.69
Remodeling effect	0	2	0.52

其它結果

今年因為 COVID-19 疫情的影響，醫院方面要求我持續在家工作，數據可以在家連上醫院的虛擬網路來收集，開會可以透過視訊來進行，正因如此可以節省下平常上班通勤的時間，來修改先前的一些論文。今年已經陸續刊出了兩篇擔任責任作者的原著論文，以及已接受一篇擔任責任作者的原著論文，一篇擔任責任作者的原著論文還在審查中。

1. Lin HH, Peng YJ, Tsai MJ, Wu YY, Tsai TN, Huang HH, Shih YL, Chang WK, Hsieh TY. Up-regulation of amphiregulin by retinoic acid and Wnt signalling promotes liver cancer cell proliferation. *J Cell Physiol* 2020;235:1689-1699. (IF: 5.546, 7/81= 8.6%, PHYSIOLOGY)

DOI: 10.1002/jcp.29088

Check for updates

Journal of Cellular Physiology WILEY

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Upregulation of amphiregulin by retinoic acid and Wnt signalling promotes liver cancer cell proliferation

Hsuan-Hwai Lin[1] | Yi-Jen Peng[2] | Ming-Jiun Tsai[1] | Yi-Ying Wu[3] | Tsung-Neng Tsai[4] | Hsin-Hung Huang[1] | Yu-Lueng Shih[1] | Wei-Kuo Chang[1] | Tsai-Yuan Hsieh[1]

2. Chiang CL, Huang HH, Huang TY, Shih YL, Hsieh TY, Lin HH. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Associated with Bladder Cancer. *Am J Med Sci* 2020;360:161-165. (IF: 1.911, 76/165= 46.1%, MEDICINE, GENERAL & INTERNAL)

Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated With Bladder Cancer

Check for updates

Chung-Liang Chiang, MD[1,2], Hsin-Hung Huang, MD[1], Tien-Yu Huang, MD, PhD[1], Yu-Lueng Shih, MD, PhD[1], Tsai-Yuan Hsieh, MD, PhD[1] and Hsuan-Hwai Lin, MD, PhD[1]

[1] Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; [2] Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital Songshan Branch, Taipei, Taiwan

參、參與國際會議

2020 DDW (消化醫學週) 醫學會年會會議

消化醫學週(DDW)被 HCEA 認可為 50 大醫學會議之一，是世界上最大的醫生和研究人員在

胃腸病學，肝病學，內視鏡和胃腸道手術領域的聚會。舉辦相當長一段時間，這個活動已經能夠得到一群忠實的客戶，這個數字總是在上升。此次消化醫學週活動由論壇、抽象演示和衛星研討會組成，有望盡可能滿足新時代醫療專業人員的需求。超過 250 家參展商將參加此次消化醫學週，並將展示來自製藥、設備或儀器儀錶、營養、互聯網、軟體、醫療出版和非營利領域等廣泛行業的各種產品和服務。參加展覽的主要註冊人將包括醫生、教育工作者、研究人員、護士、醫生助理和執業經理。此次展會將展出的其他產品包括實驗室和診斷設備、各種測試設備以及所需的電氣和電子儀器。在體重控制機制和其他預防技術等各個領域的醫療保健服務提供者也將是此次活動的一部分。

本來預計於 2020/5/2-5 日飛至芝加哥參與此次消化醫學週，已經於年初完成註冊此會議，但由於 COVID-19 疫情的關係，主辦單位主動取消會議，希望將來能有機會參與此會議。

肆、心得及建議

此次短期進修，在申請進修醫院時遇到了一些小問題，以至於出發的時間延後了4個月。建議未來要出國進修的同仁，一切步驟要提早進行，以免跟我一樣到最後匆匆忙忙的。來到了舊金山之後，所幸有同學及在地的朋友幫忙，得以順利的安頓下來，銀行開好戶頭、租好房子、水電瓦斯、網路及車子都弄好，小孩也順利上學去，在這人生地不熟的地方，有朋友的幫忙真的很重要。

在醫院方面，與指導教授討論，經過一番腦力激盪也漸漸有了研究的方向，每天到醫院收集數據、開會及參與門診，開始有又回到醫院工作的感覺。正當一切慢慢步上正軌時，COVID-19疫情爆發，舊金山及灣區成為美國第一個宣布軟性封城的都市，每天新聞報的內容除了疫情還是疫情，小孩及家人整天都待在家裡，沒有口罩(事實上當時也買不到)，出門只為了購買生活必需品及食物。所幸還有國防部長官的關心，為我們寄來第一批口罩，收到時滿懷欣喜及感謝。

原以為疫情在2-3個月後應該就過了，沒想到又爆發第二波高峰，還好家人都身體健康，在這個艱難的時候能夠和家人平平安安的一起度過，是何等的幸福。醫院方面要求我持續在家工作，數據可以在家連上醫院的虛擬網路來收集，開會可以透過視訊來進行，正因如此可以節省下平常上班通勤的時間，來修改先前的一些論文。今年已經陸續刊出了兩篇擔任責任作者的原著論文，另有一篇擔任責任作者的原著論文已接受，一篇擔任責任作者的原著論文還在審查中。

整體而言，此次短期進修雖然碰上百年一遇的疫情，打亂了許多原先的規劃，不過仍然收穫滿滿。建議同仁能夠積極爭取出國進修的機會，用一個開放的心，到國外走走，爭廣見聞。我在UCSF兩位教授Dr. Yeh及Dr. Yao身上看到，即使他們早就已經升上正教授，仍然在臨床及研究工作上兢兢業業的，絲毫沒有懈怠的感覺，值得我們後輩學習。

最後特別感謝國防部、軍醫局、國防醫學院與三軍總醫院的長官、老師以及同仁，給我此次出國進修的機會，希望回國後，能奉獻一己所學。