

肝臟的第二種原發性癌症－肝內膽管癌

雷浩然^{*†} 周嘉揚^{**} 夏振源^{*§} 金光亮^{*§}

摘要

肝內膽管癌是肝內第二常見的原發性癌症。其發生率不到肝癌的十分之一，但是近年來似乎有逐漸上升的趨勢。手術切除是唯一可以提供治癒機會的治療方式，手術後五年存活率約為 14-40%。淋巴結轉移和手術邊緣腫瘤殘留是影響預後最重要的兩個因素。雖然目前無法證實常規術後輔助治療可以增加病患存活率，但在大部分臨床治療指引中對於上述這兩類病患仍建議應積極給予術後輔助性治療以減低復發的機會。對於多發性腫瘤、大型腫瘤、腫瘤位置近肝門部以及術前血清檢測 CEA 或 CA199 濃度高的病患，手術中可考慮進行肝門淋巴結廓清術以正確診斷是否有淋巴結的轉移。對於因為肝功能不良而無法進行手術切除的病患，如果是小型的早期腫瘤可考慮進行肝移植，但需要在有經驗的醫學中心審慎評估及進行手術。

關鍵字：肝內膽管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma)、肝臟手術 (liver resection、hepatectomy)、肝門淋巴結清除 (hilum lymph node dissection)

肝內膽管癌的發生率

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) 是肝臟最常見的原發性惡性腫瘤，僅次於肝癌第二常見的則為肝內膽管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma)。根據衛生福利部國民健康署發布的民國 102 年臺灣癌症登記報告，初次診斷為原發性肝臟惡性腫瘤 (含肝細胞癌及肝內膽管癌) 者共計 11,424 人。占全部惡性腫瘤發生個案數的 11.52%。發生率的排名於男性為第 2 位、女性為第 4 位；死亡率的排名於男性為第 1 位、女性為第 2 位。和肝癌是由肝細胞病變產生不同，肝內膽管癌主要是由肝臟內部的膽管細胞病變而來，腫瘤外觀也和肝癌不同 (圖 1)，依型態可分為 mass forming、intraductal growth 以及 periductal infiltrative 三類。在所有診斷的

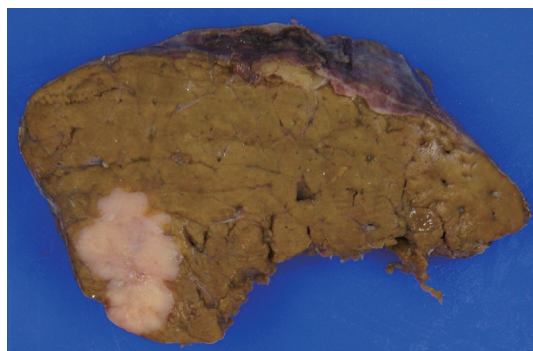


圖 1 肝內膽管癌腫瘤 (mass forming type)

原發性肝臟癌症之中，約有百分之九十的個案診斷為肝細胞癌。至於發生率排名第二的肝內膽管癌，民國 102 全國出診斷個案只有 959 例，佔所有原發性肝臟癌症的約 8.4%。相較於亞洲地區的發生率，歐美國家屬於肝內膽管癌盛行率較低的地區。美國一年新診斷的個案數約為三千多例。¹ 然而根據統計其發生率有逐年上升的趨勢。² 因此對於肝內膽管癌的診斷與治療也率癌越來越獲得重視。

* 臺北榮民總醫院外科部一般外科主治醫師

† 國立陽明大學醫學系外科學系講師

** 國立陽明大學醫學系外科學系教授

§ 國立陽明大學醫學系外科學系副教授

肝內膽管癌的手術治療、預後影響因子以及病理分期

手術切除腫瘤目前仍被認為是治癒肝內膽管癌最有效的方式。然而只有約百分之 30 到 40 的案例在診斷時能接受手術治療。影響是否能接受手術的因素包括切除腫瘤後的剩餘肝臟體積是否足夠、病患肝臟功能是否良好、腫瘤是否侵犯主要肝門靜脈、肝動脈或靜脈、腫瘤是否有肝臟外部的轉移以及病患是否有其他重大疾病無法接受全身麻醉手術。目前標準的手術治療策略為局部切除肝腫瘤及周邊至少 1 公分的正常肝臟組織。如果手術前影像診斷發現有明顯血管侵犯，應該考慮進行肝解剖區域切除 (anatomic resection)。根據血管侵犯的位置進行肝節切除 (segmentectomy)、肝區域切除 (sectionectomy) 或甚至肝葉切除 (lobectomy)。對於肝門部淋巴結 (hepatic hilum lymph node) 則應考慮進行廓清手術，特別是在手術前影像檢查或手術中發現有局部淋巴結腫大。如果肝內腫瘤延伸侵犯至單側主肝管 (hepatic duct) 甚至總膽管 (common hepatic duct or common bile duct)，則必須要考慮合併進行總膽管切除及對 膽管腸道重建吻合手術 (common bile duct resection and hepaticojejunostomy)。

雖然手術能提供肝內膽管癌治癒的機會，但是切除後的復發率仍然偏高以致五年存活率大約介於 14%-40%。³ 根據臺北榮民總醫院過去十年 (2005-2014) 103 位肝內膽管癌病患接受手術治療的結果分析，手術後一年、三年、五年的存活率分別為 85.5%、52.8%、以及 45.6%。平均存活期間為 43.9 個月。過去文獻上的報告，影響手術預後的因素包括手術邊緣腫瘤殘留 (surgical margin status)、淋巴結轉移 (lymph node metastasis)、腫瘤大小、腫瘤數目、腫瘤巨觀型態 (gross type)、腫瘤細胞分化 (histology grading)、血管侵犯 (vascular invasion)、神經侵犯

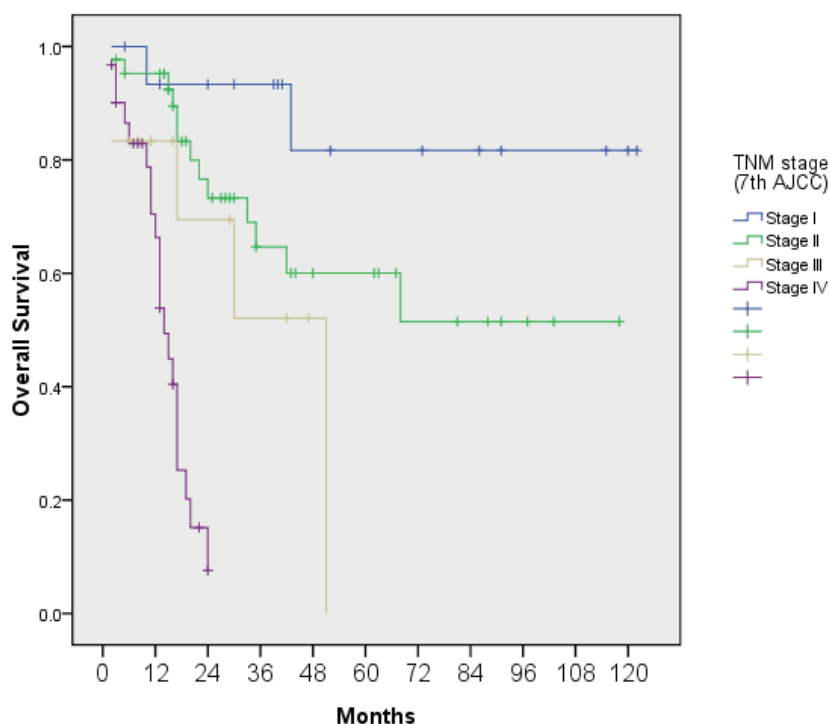
(perineural invasion) 等。其中手術邊緣腫瘤殘留 (surgical margin status) 和淋巴結轉移 (lymph node metastasis) 被認為是最重要的預後影響因素。依據臺北榮民總醫院的結果分析，除了手術邊緣腫瘤殘留 (surgical margin status: HR, 2.67; 95%CI, 1.14-6.23) 和淋巴結轉移 (lymph node metastasis: HR, 6.70; 95%CI, 2.18-20.55) 之外，腫瘤巨觀型態 (gross type: HR, 3.64; 95%CI, 1.27-10.44) 以及腫瘤細胞分化程度 (histology grading: HR, 2.90; 95%CI, 1.41-5.95) 也是影響預後的獨立因子。美國癌症聯合委員會 (American Joint committee on cancer) 依據重要的預後因子制定了第七版肝內膽管癌病理分期系統 (AJCC 7th edition TNM staging system) (表 1)。在許多研究報告中發現可以正確分別不同期別癌症的存活率。⁴ 以臺北榮民總醫院的手術病患結果分析，不同癌症分期的患者存活有明顯差異 (圖 2) ($p < 0.001$)。患者的平均存活期從第三期的 51.4 個月急遽下降至第四期的 13.9 個月。然而要利用這個分期系統準確地預測病患預後，必須要有完整的病理檢查資訊，包含腫瘤數目、腫瘤侵犯範圍、血管侵犯的有無、以及是否有淋巴結轉移。根據過去許多的肝內膽管癌研究報告，約有 40-60% 的手術病患並沒有做肝門部淋巴結廓清，以至於對於淋巴結是否有轉移並無法做正確的評估，進而影響到分期預測預後的準確性。

手術中肝門淋巴結廓清的重要性

對於肝內膽管癌手術是否需要常規進行肝門淋巴結的廓清術一直處於爭議之中。⁴⁻⁷ 雖然淋巴結的轉移是一個很重要的預後預測因子，但是目前並沒有足夠的證據顯示常規肝門淋巴結的廓清術能有效地增進病患的存活。Kim 等學者分析了過去 17 年期間在韓國首爾 Samsung cancer center 接受手術切除治療的 215 病患資料，其中有 102 位 (47.4%) 有接受肝門淋巴結清除術而剩下的 113 位病患 (52.6%) 則沒有。在存活分析中發

表 1 第七版肝內膽管癌病理分期系統

原發腫瘤 (T)			
TX	原發腫瘤無法測量		
T0	無原發腫瘤		
Tis	原位癌 (膽管內腫瘤)		
T1	單顆腫瘤無血管侵犯		
T2a	單顆腫瘤有血管侵犯		
T2b	多顆腫瘤，不論有無血管侵犯		
T3	腫瘤造成肝臟表面破裂或是直接侵襲肝外結構		
T4	腫瘤合併膽管周圍侵襲		
局部淋巴結 (N)			
NX	局部淋巴結無法測量		
N0	無局部淋巴結轉移		
N1	有局部淋巴結轉移		
遠端轉移 (M)			
M0	無遠端轉移		
M1	有遠端轉移		
病理分期			
Stage 0	Tis	NO	MO
Stage I	T1	NO	MO
Stage II	T2	NO	MO
Stage III	T3	NO	MO
	T4	NO	MO
Stage IVA	Any T	N1	MO
Stage IVB	Any T	Any N	M1

圖 2 臺北榮民總醫院的 103 手術病患，依據第七版 AJCC 癌症分期存活有明顯差異 ($p < 0.01$)

現，雖然淋巴結轉移然是很重要的預後因子，然而是否有接受淋巴結清除術並不影響病患的整理存活率 (overall survival) 以及無病存活率 (disease free survival)。⁸ 和上述的研究結果相仿，我們分析臺北榮總過去 103 位手術病患的結果也發現，是否有接受淋巴結清除術並沒有對病患的存活率產生顯著的影響。Sur 等學者利用美國國家癌症資料庫 (National Cancer Data Base, NCDB) 分析 638 位肝內膽管癌手術病患的資料，他們發現沒有接受淋巴結清除的病患 (Node unexamined) 存活率 (平均存活期 26.3 月)，雖然比有淋巴結轉移的病患 (Node positive) 高 (平均存活期 16.3 月)，但是也比有接受淋巴結清除且淋巴結病理證實沒轉移的病患 (Node negative) 差 (平均存活期 35.2 月)。⁹ 造成 Node unexamined 病患存活率比 Node negative 病患差的主要原因被認為是有部分潛藏的轉移性淋巴結沒被檢出，進一步影響了分期以及預後預測的正確性。雖然淋巴結清除手術並沒有被證實可以提升病患存活率，但是可以對於疾病分期提供更正確的診斷資訊，進而影響手術後續治療的決定。

相較於對所有病患進行肝門淋巴結清除，選定淋巴結轉移可能性高的病患進行淋巴結清除手術目前被認為是較為合理的做法。我們分析臺北榮總肝內膽管癌進行腫瘤切除以及淋巴結清除手術病患的結果，發現腫瘤期別 (T stage) 高，多顆腫瘤，術前血清濃度 CEA 或 CA199 高以及腫瘤大小超過 5 公分的病患，有淋巴結轉移的機會比較高。Marubashi 等學者發現如果單顆腫瘤小於 5 公分以及型態為周邊型態 (peripheral type) 的肝內膽管癌，同時有淋巴結轉移的機會比較低。¹⁰ 相類似的結果在 Miwa 等人的研究中也沒有被觀察到。¹¹ 因此，根據我們果去治療換的經驗以及文獻上的研究結果，建議對於腫瘤大小超過 5 公分、多發性腫瘤、腫瘤位置較靠近肝門部 (central located)、術前血清 CEA

或 CA199 高於正常值的病患應考慮同時進行肝門部淋巴結的廓清術，以進一步正確診斷腫瘤期別。

手術後的輔助性治療

肝內膽管癌的病患手術切除腫瘤後，是否應常規的接受術後輔助性治療 (adjuvant therapy) 仍存在著許多爭論。根據 Horgan 等學者發表的統合分析研究 (meta-analysis)，分析過往 12 個已發表文獻研究中共 6,712 位膽道癌病患 (含肝內膽管癌、肝外膽管癌以及膽囊癌) 手術後接受輔助性治療 (adjuvant therapy) 的結果。對於全體手術病患而言，常規進行術後輔助治療並沒有增加存活率的效果。而對於那些有淋巴結轉移或是手術邊緣仍有殘存腫瘤細胞的患者而言，接受術後輔助性治療對提高病患存活率則有明顯的效果。¹² Mavros 等學者發表的另一篇針對肝內膽管癌手術預後的統合分析研究 (包含 7 個已發表文獻研究中共 2,132 位病患)，同樣發現常規進行術後輔助治療並無法增進病患存活率。¹³ Sur 等學者分析美國國家癌症資料庫 (National Cancer Data Base, NCDB) 中 638 位肝內膽管癌手術病患的資料，其中有 75 位接受術後化學藥物治療 (chemotherapy) 而 147 位接受術後化學藥物及放射治療 (chemoradioation)。雖然淋巴結轉移 (positive lymph nodes) 或手術邊緣殘存腫瘤細胞 (positive margins) 皆為預後的不良影響因子，但是接受術後輔助治療被發現能顯著提升這類病患的存活率。⁹ 而根據另外兩個針對膽道癌正的臨床試驗結果顯示，術後輔助性化學治療對於全體病患並沒有顯著提升存活率的效果。^{14,15} 因此，對於肝內膽管癌手術後的輔助性治療，目前美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) 臨床治療指引建議有淋巴結轉移或手術邊緣殘存腫瘤細胞的病患接受術後化學藥物或化學藥物及放射治療。對於其他無淋巴結轉移或無手術邊緣殘留癌細胞的病患可採取追蹤觀

察而不一定需接受術後輔助治療。

輔助性化學藥物治療的配方

針對術後輔助性化學藥物治療所使用的藥物配方 (regimen)，最常被使用的是以 fluorouracil 或 gemcitabine 為基底所搭配的藥物。目前並沒有臨床試驗直接比較這兩類的藥物的治療效果。在臨床使用選擇上還是以各醫學中心的治療經驗、臨床治療指引以及文獻報告的結果為主。在 International European Study Group for Pancreatic Cnacer(ESPAC)-3 臨床試驗中，針對 96 位膽道癌患者曾經使用 leucovorin-modulatedFU 或單一 gemcitabine 治療，病患平均存活期為 18 以及 20 個月，沒有顯著的差異。

¹⁵Valle 學者針對膽道癌患者進行化學藥物治療的臨床試驗，將 410 位病患按照接受化學藥物配方的不同分為兩組，一組接受單一 gemcitabine 藥物而另一組接受 cisplatin 加上 gemcitabine。結果發現接受 cisplatin 加上 gemcitabine 治療的病患平均存活期為 11.7 個月，明顯優於接受單一 gemcitabine 治療病患的 8.1 個月。¹⁶ 因此目前臺北榮總針對手術後病患輔助化學治療的配方以 cisplatin 加上 gemcitabine 為主，如果病患有手術邊緣殘存腫瘤細胞 (positive margins) 須接受同步化學藥物及放射治療，則化學藥物的配方則可考慮加上 FU 或 gemcitabine。

移植手術治療

由於肝內膽管癌發生率低，因此利用肝臟移植治療的文獻報告並不多。目前大多數的案例報告都發生在移植原發性硬化性膽管炎 Primary sclerosing cholangitis(PSC)，於病肝中發現有膽管癌的存在。Brandseater 等學者針對 255 位 PSC 接受肝移植病患的研究發現，約有 20% 的病患肝臟中合併存在有膽管癌，這些病患移植後的 1 年、3 年以及 5 年存活率分別為 65、35 以及 35%。¹⁷Sapisochin 等學者針對單一腫瘤小於兩公分肝內膽管癌接受肝移植的研究發現，移植後的 1

年，3 年以及 5 年存活率分別為 100、73 以及 73%。¹⁸Hong 等學者針對局部晚期 (locally advanced) 肝內膽管癌的研究中發現，先接受手術前輔助性治療 (neoadjuvant therapy) 再接受肝臟移植的病患，五年的疾病無復發率 (disease free survival) 可達到 47%。¹⁹ 因此對於肝硬化病患合併肝內膽管癌，在接受術前輔助治療後，有部分學者認為應可考慮接受肝臟移植治療。²⁰ 目前按照臺灣肝臟移植對於原發性肝臟惡性腫瘤接受移植適應症的規定，除了肝細胞癌有規定大體捐贈肝移植 (cadaveric donation) 為單一腫瘤 ≤ 5 cm 或多發腫瘤 ≤ 3 個，每一腫瘤直徑 ≤ 3 cm 以及活體捐贈肝移植為單一腫瘤 ≤ 6.5 cm 或多發腫瘤 ≤ 3 個，最大直徑 ≤ 4.5 cm，全部腫瘤直徑和 ≤ 8 cm 之外，其他肝臟惡性腫瘤並無更詳細規定。由於相較於肝細胞癌，肝內膽管癌的手術預後更為不良，因此一般考慮移植治療時的腫瘤大小建議不應該超過肝細胞癌的規範。除此之外，應注意排除肝外轉移以及淋巴結轉移的病患。

結論

肝內膽管癌雖然是較為少見的癌症，但是其發生率近年來似乎有逐漸上升的趨勢。手術切除是唯一可以提供治癒機會的治療方式，然而只有少部分的病患在診斷時為早期癌症而有可進行手術治癒。即使手術切除腫瘤之後，癌症復發的機會仍然相當高，而淋巴結轉移和手術邊緣腫瘤殘留是造成復發以及影響預後最重要的兩個因素。因此對於這兩類病患我們建議術後應積極給予術後輔助性治療以減低復發的機會。對於多發性腫瘤、大型腫瘤、腫瘤位置近肝門部以及術前血清檢測 CEA 或 CA199 濃度高的病患，手術中建議進行肝門淋巴結廓清術以正確診斷是否有淋巴結的轉移。對於因為肝功能不良而無法進行手術切除的病患，如果是小型的早期腫瘤可考慮進行肝移植，但需要在有經驗的醫學中心審慎評估及進行手術。

參考資料

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB(Oxford)* 2008;10:77-82.
2. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1198-203.
3. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:14-22.
4. Farges O, Fuks D, Le Treut YP, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group. *Cancer* 2011;117:2170-7.
5. Carpizo DR, D'Angelica M. Management and extent of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:289-305.
6. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011;29:3140-5.
7. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84-96.
8. Kim DH, Choi DW, Choi SH, et al. Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma? A review of 17 years of experience in a tertiary institution. *Surgery* 2015;157:666-75.
9. Sur MD, In H, Sharpe SM, et al. Defining the Benefit of Adjuvant Therapy Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2209-17.
10. Marubashi S, Gotoh K, Takahashi H, et al. Prediction of the postoperative prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): importance of preoperatively- determined anatomic invasion level and number of tumors. *Dig Dis Sci* 2014;59:201-13.
11. Miwa S, Miyagawa S, Kobayashi A, et al. Predictive factors for intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence in the liver following surgery. *J Gastroenterol* 2006;41:893-900.
12. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-40.
13. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014;149:565-74.
14. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.

15. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308:147-56.
16. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med* 2010;362:1273-81.
17. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-22.
18. Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant* 2014;14:660-7.
19. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg* 2011;146:683-9.
20. Fujita T. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Lancet* (London, England) 2014;384:1182.