

轉移性肝腫瘤的治療及微創手術的應用

雷浩然 周嘉揚 夏振源 金光亮 雷永耀* 吳秋文⁺

摘要

大腸直腸癌的肝轉移是肝臟中最常見的轉移性惡性腫瘤。整合外科手術切除肝腫瘤、化學藥物治療以及標靶藥物治療可使這類病患的預後顯著提升，而能否接受肝腫瘤切除是治療上的關鍵。對於初診斷不能接受腫瘤切除的肝轉移病患，採取化學藥物或標靶藥物以縮小腫瘤，或者搭配肝門靜脈栓塞、分階段肝手術或射頻治療以提升腫瘤的可切除率，都可以增加病患的長期存活率。和傳統剖腹式的肝腫瘤切除手術相比，腹腔鏡肝臟手術除了可提供相同的腫瘤治療效果，而術後更有恢復快、減少術後疼痛以及縮短住院天數等等的優點。而當轉移性肝腫瘤復發時，腹腔鏡手術因有對周遭組織傷害小、術後沾黏少等特性，使再次肝臟手術較剖腹手術方式更容易進行。因此，對肝臟外科醫師而言，大腸直腸癌肝轉移腫瘤的治療方針及腹腔鏡肝臟手術的技巧已經成為必須熟稔的知識及技術。

關鍵字：肝轉移 (liver metastasis)、大腸直腸癌 (colorectal cancer)、腹腔鏡肝臟手術 (laparoscopic hepatectomy)

前言

肝臟惡性腫瘤中最常見的是轉移性肝腫瘤，包括來自消化道系統的大腸直腸癌 (colorectal cancer)、胃癌 (gastric cancer)、胰臟癌 (pancreatic cancer)、膽道癌 (bile duct cancer)，來自泌尿道系統的腎細胞癌 (renal cell cancer)、攝護腺癌 (prostate cancer) 以及來自女性生殖系統的癌症 (卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌)，以及其他如神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumors)、乳癌、皮膚黑色素瘤 (melanoma)、後腹腔的軟組織惡性腫瘤 (soft tissue sarcoma) 等等。其中以大腸直腸癌的肝轉移最為常見，而整合外科手術肝腫瘤切除、化學藥物及標靶藥物的治療方式，經過數十年來的經驗累積，已於不少醫學文獻上證實可以延長

病患存活甚至治癒癌症。至於其餘的轉移性肝腫瘤被發現時，常伴隨著廣泛性的肝外轉移或不可切除的肝腫瘤，所以只有少數的病例可以接受肝手術治療，也因此肝腫瘤切除手術對這類病患在長期存活上的影響和幫助仍須累積更多的經驗。本文將轉移性肝腫瘤的治療探討主要集中在大腸直腸癌的肝轉移上。

傳統的肝腫瘤切除手術是以剖腹方式進行。自從1980年代腹腔鏡膽囊切除手術發展以來，微創手術逐漸應用於各腹腔內器官的切除手術，包括胃、肝臟、大腸、胰臟、腎臟、脾臟以及腎上腺等等。對於大腸直腸癌的肝轉移腫瘤，目前已經有文獻證實，相較於剖腹手術，應用微創手術方式進行肝腫瘤切除可使病患術後復原較快以及減少術後疼痛和心肺方面併發症，而不影響對於腫瘤的治療效果。對於復發性肝轉移腫瘤的再次手術，腹腔鏡手術也存在減少腹腔內沾黏、減

台北榮民總醫院外科部一般外科主治醫師

*台中榮民總醫院院長

+台北榮民總醫院外科部一般外科主任

低再次手術的困難度及複雜性的優點。故本文也將對微創手術在大腸直腸癌上肝轉移手術治療上的應用作一探討。

大腸直腸癌肝轉移腫瘤的手術治療策略

大約40%到70%的大腸直腸癌病患最終會罹患肝轉移。15%到30%的病患在發現罹患大腸直腸癌時就同時被發現存在同步性肝轉移(synchronous liver metastases)，而另外15%到30%的病患大部分會在3年之內罹患異時性肝轉移(metachronous liver metastases)。¹對於肝轉移的病患，如果不加以積極治療，長期的預後是非常低微的，平均的存活期只有數個月。

病患是否接受肝腫瘤切除手術，是決定能否長期存活的重點關鍵。斷定病患是否適宜接受手術包括下列幾項因素：

- (1)病患身體狀況是否適宜接受麻醉及進行肝臟手術；
- (2)病患的原發性大腸直腸癌腫瘤是否能獲得控制並切除；
- (3)病患是否還有其他處的廣泛性或不可切除的肝外轉移；
- (4)病患接受肝腫瘤切除手術後，剩餘的功能性肝實質組織(remnant functional liver parenchyma)至少要大於原肝體積的30%。

在初診斷罹患肝轉移的病患中，大約只有15%到20%的病患是可以接受手術的，而這些接受手術的病患，五年的存活率可提升至35%至50%。²

至於初診斷時被評估為不適宜接受肝腫瘤切除手術的患者，爲了提高病患的預後及存活率，必須採取將無法切除的肝腫瘤轉化為可切除狀態的治療策略。而無法切除肝腫瘤最主要的原因，通常是在進行肝臟手術後

無法保留足夠的肝臟剩餘體積。爲了增加腫瘤被切除的可能性，通常可採取以下數種的策略：

- (1)使用化學治療藥物縮小腫瘤體積以增加可切除比率。通常使用fluorouracil、leucovorin、oxaliplatin 或 irinotecan等藥物。某些臨床試驗報告合併使用標靶藥物cetuximab 及化學治療藥物配方 FOLFIRI (5-fluorouracil, irinotecan, leucovorin) 較只使用傳統化療藥物可再提升肝腫瘤的可切除率並增加病患的預後。另外合併標靶藥物bevacizumab的使用也在文獻中被報告過。
- (2)使用手術前肝門靜脈栓塞(portal vein embolization)以增加術後的肝臟剩餘體積。將腫瘤主要所在側肝葉的肝門靜脈栓塞使肝葉萎縮，並使對側肝葉代償性增大，以避免術後肝功能不全或肝衰竭的發生。
- (3)對於多發性、兩側肝葉分布而無法單次手術切除的轉移性腫瘤，可採取分階段手術切除(two-stage hepatectomy)。第一次手術切除主要腫瘤側肝葉內的腫瘤，待一段肝臟再生的時間後，再次手術將腫瘤清除完全。
- (4)射頻治療(radiofrequency ablation, RFA)合併肝腫瘤切除可用來針對部分無法切除的肝腫瘤，然而使用上必須注意腫瘤的體積最好不要大於直徑30毫米(mm)以上，而且術後腫瘤的復發率可能會比較高。

雖然病患接受肝腫瘤切除手術後，可以得到較好的存活率及預後，但大約60%到70%的病患仍有肝腫瘤復發的可能。然而，即使是腫瘤復發，只要再次接受肝腫瘤切除手術，病患的預後仍會和只接受一次肝手術的

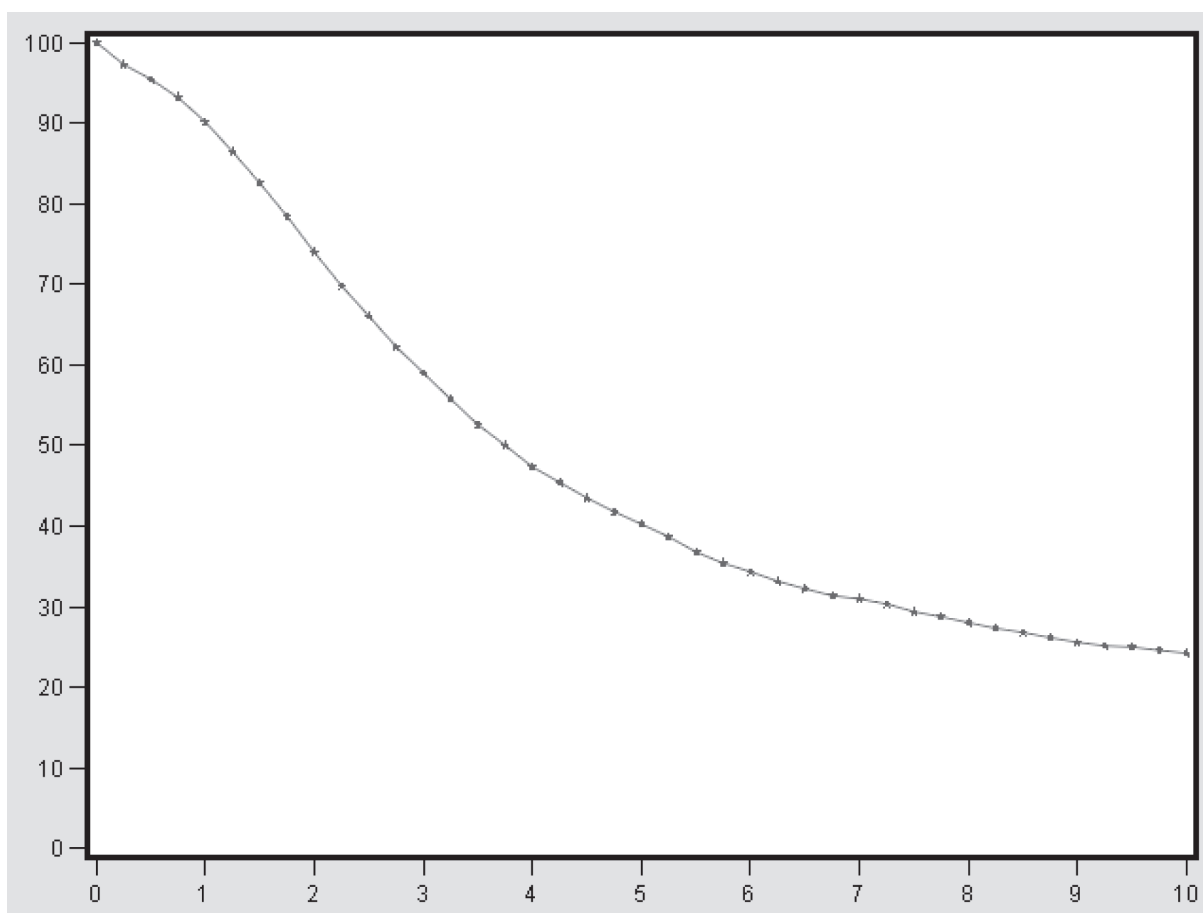


圖1大腸直腸癌肝轉移病患接受肝腫瘤切除長期存活率(五年：40%；十年：24%)（參考資料來源www.livermetsurvey.org）

病患一樣，長期存活率並不會降低。¹

現行治療策略的預後及會影響預後的因子

大腸直腸癌肝轉移患者接受肝腫瘤切除手術後，五年的整體存活率在文獻上的報告大約介於25%到58%之間。根據一項國際大腸直腸癌肝轉移登錄（International registry of liver metastases of colorectal cancer, livermetsurvey）的統計，包含全世界57個國家、200家醫學中心、超過11,000名病患的資料，肝腫瘤切除手術後的病患五年整體存活率為40%，十年的整體存活率為24%（圖1）。

有許多的因素都會被報告會影響病患的預後，包括肝外的轉移、原發大腸直腸癌合併有淋巴結的轉移、原發腫瘤發現的一年內出現肝轉移腫瘤、肝腫瘤直徑超過5公分、多發性腫瘤、血清CEA濃度超過200ng/mL等等。²病患的預後會隨著上述因子出現的逐漸增加而降低。

在過去的觀念裏，如果有肝外的轉移、肝腫瘤數目大於四顆以及過近的手術切除邊緣距離（close surgical margin）被認為是肝腫瘤切除的禁忌症。隨著在腫瘤治療經驗上的累積，肝外轉移如肺部轉移病灶、腹膜轉移以及其他腹內器官的轉移，只要能和肝腫瘤同時被切除，病患仍能獲得相當好的

長期存活率。近期的文獻報告也指出超過四類以上的肝腫瘤在切除後，預後仍與少於四類的病患相當。手術切除邊緣距離要大於1公分也不再被視為是絕對必要的，當腫瘤位置十分靠近大血管或重要解剖構造而無法取得理想手術邊緣距離時，少於1公分的安全距離甚至是只要達到巨觀下完全切除（macroscopically complete resection, R1）也被認為是可接受的。

微創手術在肝腫瘤切除的應用

隨著微創手術的技術及器械不斷的改良發展，從1990年代開始陸續有使用腹腔鏡手術完成肝腫瘤切除的病例報告。最初這類手術大多侷限在腫瘤位於肝臟的周邊肝節（liver segment）II、III、IVb、V、VI的位置且腫瘤的體積也相對較小，進行的手術多半以局部切除（wedge resection）為主。經過二十年來的經驗累積，比較困難進行切除的肝節區域I、IVa、VII、VIII、比較大型的肝腫瘤以及大型的肝葉切除手術（major hepatectomy）已經被認為是安全及可行的手術方式。但是這一類型先進手術的進行，需要大量微創手術及肝膽手術經驗的累積。目前仍只侷限於少數專門的腹腔鏡手術及肝臟手術中心。

決定病患是否適合進行腹腔鏡肝腫瘤切除手術的主要因素是病患的身體狀況以及手術醫師的經驗。在有經驗的醫學中心，腫瘤的性質、體積大小以及位置並不是重要的決定因素。前次的腹腔內手術可能會因腹內沾黏而增加手術困難度，使手術轉化成剖腹手術的機率增加，但並不是腹腔鏡手術的禁忌症。然而，手術若牽涉到血管或膽道的重建，單純使用腹腔鏡的手術方式也許無法完成而須採用傳統剖腹方式進行。

腹腔鏡肝臟手術的進行，目前主流的形

式可分為：³

- (1)純腹腔鏡式（pure laparoscopy）：整個手術完全以操作腹腔鏡器械的方式進行。
- (2)手輔助式（hand assisted laparoscopy）：在腹壁放置手通道裝置（hand port），將手由此伸入腹腔內以輔助手術的進行。
- (3)綜合形式（hybrid technique）：手術開始由純腹腔鏡式或手輔助式進行，但肝實質切割部分則是經由一小的剖腹式傷口進行。

切割肝實質所使用的器械，經多年來的發展，目前主要使用的有超音波刀（ultrasonic dissector (UltraCision Harmonic Scalpel; Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH, 或SonoSurg; Olympos, Japan)）、熱凝集刀（thermofusion (Ligasure; Tyco Healthcare)）、超音波震盪刀（CUSA; Radionics, Burlington, MA）或腹腔鏡自動切割縫合釘（laparoscopic linear stapler）。⁴⁻⁷各種手術形式及器械各有其優劣點，目前並無統一共識認為何者為最佳。至於手術中要採用何種形式及器械，則視手術醫師的經驗及病患的狀況判斷。

Nguyen醫師統計了目前已發表有關腹腔鏡肝臟手術的127篇醫學文獻報告中2,804位病患的病歷資料，認為腹腔鏡肝臟手術方式不論是進行大型或小型的肝臟手術，只要是由有經驗的外科醫師執行，都是安全的並且手術的死亡率及併發症發生比率都在可接受的範圍之內。⁸更重要的是，對於肝腫瘤的治療效果，不論是原發性的肝腫瘤或是轉移性肝腫瘤，和傳統剖腹手術方式相比，病患術後3年和5年的存活率都相近而無統計上的區別。⁹其他相類似的病例系列報告，也證實

了使用腹腔鏡方式進行大腸直腸癌肝轉移的肝腫瘤切除，病患的預後和接受傳統剖腹方式的病患相比是沒有差異的，而接受腹腔鏡手術的病患更可以獲得減少術後疼痛、加速術後恢復、縮短住院天數以及傷口美觀等好處。¹⁰

復發性腫瘤的切除

雖然有越來越多的文獻證實了腹腔鏡手術在肝腫瘤切除方面的成功，但對於應用於復發性肝腫瘤再次切除的報告卻十分稀少。截至目前為止，只能從小型病例系列或個別的病例報告中獲得少量的經驗。從這些初步經驗中，我們可以知道，不論病患初次接受的是剖腹式或腹腔鏡肝腫瘤切除手術，當病患接受腹腔鏡再次肝腫瘤切除手術，仍然可以獲得和接受初次腹腔鏡肝腫瘤切除手術相同的好處。最近，由三家著名的腹腔鏡肝膽手術中心（法國巴黎Institut Mutualiste Montsouris；挪威奧斯陸Rikshospitalet, Oslo University Hospital及美國路易斯安納州University of Louisville）主導的一個包含74個病例，關於腹腔鏡再次肝腫瘤切除的較大型研究（研究結果仍未發表），結論認為腹腔鏡再次肝腫瘤切除手術可以安全而有效的施行，而病患仍然可以獲得減少失血、減少術後疼痛、快速恢復以及縮短住院天數的好處，而不會影響腫瘤治療的成效。

由於大腸直腸癌肝轉移病患，在接受第一次肝腫瘤切除後，再次腫瘤肝復發的機率仍相當的高，而再次肝腫瘤切除對病患的預後已被證實會有幫助。¹¹所以，在整個癌症治療過程中，病患有可能需要接受兩次以上的肝腫瘤切除手術。就剖腹手術來說，再次肝手術會面臨到前次手術遺留下的廣泛性沾黏、再次手術的脆弱肝臟以及剝離組織造成的出血，增加了手術的複雜性和困難度。

當初次肝手術是採腹腔鏡方式進行時，由於對傷口及周圍組織的傷害及刺激較少，產生術後沾黏的程度也比較輕微，而再次肝手術也相對較為容易。然而，由於腹腔鏡肝腫瘤再切除手術比起初次的肝手術更為複雜和困難，所以這類手術必須只能在擁有許多腹腔鏡肝臟手術經驗的醫學中心施行。而術前病患的安全性、合適程度以及腫瘤治療上的理由都必須經過深思熟慮。在手術中遇到會導致必須轉化為剖腹手術的原因通常是廣泛性的沾黏、術中出血過多、無法接近腫瘤位置以及多發性腫瘤。而當手術醫師判斷需改採剖腹手術方式時，必須即刻採取行動以保護病患的安全。

雖然再次手術對復發性肝轉移治療的重要性無庸置疑，而微創手術在這類手術上的價值也越來越明顯，我們仍須累積更多的經驗來釐清腹腔鏡式肝腫瘤再次切除的安全性及腫瘤治療上長期預後的影響為何。著眼於病患在臨床術後所受到的好處及相同的預後，有經驗的微創肝膽手術醫師應優先考慮對復發性肝轉移腫瘤的病患施以腹腔鏡再次肝切除手術。

結論

本文討論了近年來對於轉移性肝腫瘤，特別是大腸直腸癌肝轉移的治療策略及預後。在疾病治療過程之中，肝臟外科醫師扮演一個非常重要的角色。如何判斷肝轉移腫瘤是否可以切除、何時應該切除以及不可切除的腫瘤應採用何種方式以增加腫瘤轉變為可切除的比率，都影響了病患的預後及整個治療團隊的計畫及方向。

對於原本不能切除的大型或多發性腫瘤，由於化療藥物及標靶藥物的進步，使腫瘤縮小至可切除的比率可提升並延長病患的長期存活。至於考慮到手術後剩餘肝體積不

足而不能進行切除的情形，肝門靜脈栓塞以增加肝體積、分階段肝手術以及射頻治療摧毀無法切除的腫瘤都是在治療上有用的利器。上述的這些方法可以搭配使用，以達到病患可以接受肝腫瘤完全清除手術的目標為止。而為了完成這個目的，治療團隊中的成員，包括外科醫師、腫瘤科醫師及放射科醫師必須熟知這些治療策略並密切的合作。

本文也討論了微創手術在肝腫瘤切除上的進展，隨著經驗累積及器械進步，腹腔鏡肝臟手術已變成一種安全且有效的手術方式。而病患術後恢復快的優點以及不亞於剖腹手術的癌症治療效果使越來越多的外科醫師開始嘗試腹腔鏡手術。在治療大腸直腸癌肝轉移上，腹腔鏡手術也被證實了與剖腹手術具有相同的預後，而微創手術對於可能需要進行多次手術的再發性腫瘤也逐漸展現減少腹內沾黏以及降低手術困難度的價值。對於肝臟外科醫師來說，除了熟知大腸直腸癌肝轉移的策略之外，熟悉腹腔鏡肝臟手術的技巧以提供病患更好的治療選擇已是不得不然的趨勢。

參考資料

1. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am* 2004;84:659-71.
2. Shah A, Alberts S, Adam R. Accomplishments in 2007 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2:S13-8.
3. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009;250:825-30.
4. Gayet B, Cavaliere D, Vibert E, et al. Totally laparoscopic right hepatectomy. *Am J Surg* 2007;194:685-9.
5. Dagher I, Caillard C, Proske JM, Carloni A, Lainas P, Franco D. Laparoscopic right hepatectomy: original technique and results. *J Am Coll Surg* 2008;206:756-60.
6. Buell JF, Koffron AJ, Thomas MJ, Rudich S, Abecassis M, Woodle ES. Laparoscopic liver resection. *J Am Coll Surg* 2005;200:472-80.
7. Kazaryan AM, Pavlik Marangos I, Rosseland AR, et al. Laparoscopic liver resection for malignant and benign lesions: ten-year Norwegian single-center experience. *Arch Surg* 2010;145:34-40.
8. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Ann Surg* 2009;250:831-41.
9. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, et al. Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg* 2009;250:842-8.
10. Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009;250:849-55.
11. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002;235:863-71.