

妊娠婦女合併原發性膽管癌：一病例報告

廖文聖 王蒼恩 林錫泉 張國明* 楊圳隆**

楊育正*** 陳裕仁**** 余益榮*****

馬偕紀念醫院 肝膽胃腸科 *病理科 **一般外科

婦產科 *放射腫瘤科 *****放射科

摘 要

一位 35 歲女性，以往健康良好，無任何病史，於妊娠 12 週時出現上腹痛、食慾不振症狀，並於妊娠 23 週時出現全身黃疸現象，來本院就醫。腹部超音波發現在肝臟右葉靠近肝門附近，有一邊緣不規則的高回音病變大小約 6 公分，且合併有總膽管、兩側肝管擴張的情形。腹部核磁共振攝影也發現相同病灶。於是遂替患者安排經皮穿肝膽汁引流和超音波導引經皮穿肝細針腫瘤切片，病理報告證實為一原發性膽管癌。患者於妊娠 32 週時剖腹產下一男嬰，並於產後接受放射線和化學治療，目前於門診定期追蹤，黃疸、腹痛仍持續存在，也出現腫瘤肝內轉移，胎兒則是健康情形良好。在此提出這一罕見病例，並對妊娠婦女罹患膽管癌診斷和治療時的困難性、預後加以探討。

關鍵詞：妊娠 (Pregnancy)

膽管癌 (Cholangiocarcinoma)

前言

妊娠婦女併發惡性腫瘤機率大約為千分之一，而懷孕期發生消化道惡性腫瘤實屬少見，發生率據估計約為十萬分之一，以大腸直腸癌佔最多，而妊娠膽管癌的發生更是非常罕見 [1]。而其臨床上的表徵甚似正常妊娠生理現象，故不易在腫瘤早期正確診斷出來，有時往往延誤治療時機。在此提出一懷孕年輕婦女合併膽管癌發生之病例報告，並探討有關的危險致病因子，在懷孕時對肝內惡性腫瘤診斷與治療的困難，並討論其預後。

病例報告

這是一位懷孕 24 週的 35 歲年輕女性，因於住院前一週發現有黃疸現象，並在他院作腹部超音波時有異常發現，遂轉診到本院作進一步的檢查。

患者之前健康情形良好，無任何過去病史，在懷孕 12 週開始便常感到上腹及二側肋間悶痛，並會反射到背部，這種不舒服的症狀導致她每晚無法安眠。此外在這段期間她也常感到腹脹，嘔吐，容易疲倦，食慾變差，在地區醫院的婦產科醫師檢查後認為此乃懷孕常見的生理現象，當時給予一些症狀治療，但是患者不舒

服的症狀仍持續存在著。

至懷孕 23 週時，患者發現有茶色尿，糞便顏色便白，全身膚色和鞏膜變黃。體重在此三個月內反減輕 5-6 公斤，於是便轉診到腸胃科，因為腹部超音波和肝功能異常發現，便轉診到本院求治。

理學檢查發現有上腹部壓痛，全身及鞏膜泛黃，並可觸摸到子宮至肚臍周圍外，其他並無特別觸摸到明顯上腹部腫塊或淋巴結腫大。血液生化檢查結果異常的有：Direct/Total bilirubin : 2.7 /5.8 mg/dL，GOT : 116 U/L，GPT:279 U/L，

Alkaline-phosphatase: 445 U/L，Albumin: 3.0 g/dL，TG: 223mg/dL (表一)，尿液檢查結果除：Bilirubin (3+) 外，其餘正常，在腫瘤標記方面甲型胎兒蛋白 alpha-fetoprotein (AFP) :113.49 ng/mL，癌胚抗原 carcinoembryonic antigen (CEA): 9.94 ng/mL，carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) : 1358 u/L，皆高於正常值 (表二)。而在腹部超音波下則在肝臟右葉靠近肝門處發現有一大小約 6 公分邊緣不規則的高回音病變 (圖一)，且合併有總膽管，兩側肝管擴張的現象。於是我們決定幫病患安排超音波導引經皮穿肝細針腫瘤切片，並在放射科協助下安排超音波導引經皮穿肝膽汁引流術來改善病人黃疸問題。而後病理組織切片包含許多軟圓形、著色深且多形性的腫瘤細胞，呈不規則巢穴狀或局部腺體狀構造排列，且一部份腫瘤細胞對特殊免疫染色例如：CEA 呈現陽性反應，證實為一原發性膽管腺癌(圖三、四)。之後也為病患安排的腹部核磁共振造影也顯示相同部位病變 (圖二)。

期間我們也為病患給予藥物控制疼痛，從非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 到鴉片類麻醉止痛藥 (Demerol)，再到止痛貼布 (Fentanyl patch) 加上嗎啡類止痛藥 (Morphine)。且因當時病患仍在妊娠狀態下，於是在婦產科醫師建議下決定待婦人順利引產後，再針對腫瘤進行治療。患者於妊娠 32 週時順利剖腹產下一重達 1482gw 男嬰，產後也安排 5 個療程的腔內治療 (3D-brachtherapy) 和給予病人 (Gemcitabine +Oral UFUR+ Leucovorin) 化學治療。期間病患也出現過高燒，白血球增多情形，後經膽汁細菌培養証實膽道發炎，並適時給予抗生素治療。在接受上述治療後，因病況暫時穩定故先予以出院。病患定期在本院門診追蹤並再接受化學治療 (給予 Gemcitabine 連續三週、三個劑量，而後間格一週，預計給予十八個劑量)、和症狀治療 (止痛貼布加上嗎啡類止痛藥)，而在出院三週後因上腹痛、高燒、白血球增多、膽道發炎情況下再度住院。但黃疸、症狀在往後追蹤仍持續存在，並沒有太明顯改善，肝功能指數和腫瘤標記仍明顯偏高 (表一、二)。而腹部超音波追蹤時，除了大小相近的膽管癌之外，在肝臟左葉發現另一大小約 2 公分的低回音病灶，而高度懷疑有肝內轉移現象。胎兒的出生時因早產合併呼吸窘迫、黃疸，住進新生兒中心治療，經治療穩定後出院並在門診追蹤，至今健康情形良好。

討論

膽管癌是較少見的腸胃道惡性腫瘤，平均發生率每年約為十萬分之一至七不等，最常發生在 50-70 歲的老人，男性較女性為多。依照其好發位置可分成三型：

1. intrahepatic type 2. perihilar type (the hepatic duct bifurcation 是最常發生的地方，佔全部的 60-80%，又稱 Klatskin 掇 tumor) 3. distal type 2。而此病例則是發生在懷孕 24 週的年輕婦女，而懷孕期的年輕婦女併發膽管癌非常罕見，回顧文獻多是病例報告故並未對其發生率作一完整統計。

造成膽管癌的危險因子包括：原發性硬化性膽管炎 (primary sclerosing cholangitis)，膽道囊腫 (choledochal cysts)，肝內結石病 (hepatolithiasis)，潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)，中華肝吸蟲病 (clonorchis sinensis)，病毒性肝炎 (hepatitis)，二氧化釷 (thorium dioxide)，放射核種 (radionuclides)，戴奧辛 (dioxin)。多和膽汁鬱積、感染、慢性曝露致癌因子有關 2，而回顧此病例則皆無這些危險因子存在。

膽管癌常見的症狀為腹痛、厭食、疲倦、體重減輕和皮膚搔癢，而懷孕期的婦女也常會有腹痛、嘔吐、食慾不振等相似的生理現象容易被其矇蔽，常可能因此而延誤了診斷時機，另外由於懷孕造成肚圍增加，內臟器官偏移都會讓右上腹部客觀評估更加困難。而超過 90% 的 perihilar 或 distal tumors 後期會出現阻塞性黃疸，而本病例即是先出現和妊娠生理現象相似症狀，卻直到黃疸出現才被診斷出來，印證了膽管癌在懷孕婦女診斷容易疏忽和困難性 1。

在血液生化方面，可見肝功能異常、膽紅素、鹼性磷酸酶和 r-GT 上昇、凝血酶原時間延長和低蛋白血症。本患者也有相似的血液生化報告。但因腫瘤引起膽道阻塞的生化標記例如 Bilirubin，ALK-P 在正常懷孕時也會昇高，因此二者也不容易作區別。在腫瘤標記方面，血液和膽汁中的 CEA level 對於膽道癌的診斷和復發的評估較具專一性，而 AFP、CA19-9 對於診斷膽道癌較無專一性。而文獻上也曾提到 3，膽汁中的 CEA level 在膽道癌患者會明顯的增加，而在腫瘤切除之後追蹤 CEA level 會明顯降低，而未切除腫瘤者在往後追蹤隨病情進展 CEA level 則明顯增加，二者都有統計學上的意義。而本病例起初膽汁的 CEA level 已高過正常值，而其並未接受外科切除只接受化學治療和放射線治療，而隨病情進展膽汁的 CEA level 增加更多，表示病患對於我們給予的反應並不佳。

在懷孕期間發生黃疸機率約為 1-2 /3000 gestations 4,5，而其原因又可分為常見的非阻塞性黃疸和較少見的阻塞性黃疸 4-6。前者可因病毒性肝炎、毒性肝炎、藥物或懷孕引起的膽汁鬱積及急性脂肪病變，而阻塞性黃疸如因膽道結石或腫瘤壓迫又必須仔細地和其作鑑別，因此詳細的病史詢問，臨床和實驗數據發現，影像學診斷更顯得其重要性。

在影像學診斷方面，特別是腹部超音波 (高解析度的 color Doppler 影像) 和核磁共振攝影更是用來鑑別診斷妊娠婦女阻塞性和非阻塞性黃疸的不錯工具。文獻報導兩者都有非常高的敏感性和專一性和正確診斷率 (>90%) 4,7-8 它們的好處是可以減少胎兒暴露在離子輻射環境下，也不需注射顯影劑可以避免造成畸胎等併發症產生 4,9。然而要精確地獲得造成阻塞的原因與阻塞位置所在有時需要電腦斷層攝影 (CT)、逆行性內視鏡膽道胰管攝影 ERCP 或經皮穿肝膽道攝影 PTC，但是這些過程皆讓胎兒暴露在離子性的輻射下，例如電腦斷層攝影它對膽

道癌正確診斷率約 80%，決定因膽道癌造成阻塞的正確率幾乎達 100% 10，但在懷孕初期（2-15 週，即對輻射非常敏感時期）輻射劑量若大於 1Gy 容易造成胎死腹中，而輻射劑量若介於 10 至 90mGy 也易增加胎兒發育遲緩 11，所以對胎兒而言還是儘可能地越少暴露在這些離子輻射環境檢查下越好。

在妊娠婦女合併肝內惡性腫瘤的兩種組織型態中，肝細胞癌還是要比膽管癌來的普遍 1，除上述的一些實驗數據和診斷工具外，最正確還是需要獲得病理學上證實來作鑑別。至於對膽道癌的病理診斷，除了可以手術方式獲得病灶證實外，也可藉由膽道鏡或膽道攝影作切片，但目前還是以超音波導引細針穿刺切片最安全也最常被使用 12，同樣也可減少輻射曝露，減輕對胎兒的傷害。

至於在妊娠時出現像膽管癌這種惡性腫瘤時，是否繼續妊娠，終結妊娠或對母親作積極治療，也牽涉到醫學的倫理道德考量。及其對於腫瘤是否造成任何傷害，仍然沒有足夠資料支持而引起爭論。膽管癌病患平均存活時間為 4 至 13 個月，五年存活率更僅剩 5%，視腫瘤可切除性、分化程度、所在位置和病人有無接受緩和治療（palliative treatment）而定 13。不過一般預後都不佳。對於膽道癌的治療，腫瘤的完全切除仍是唯一根治性的治療 14，大約只有 15-20% 可切除。但是大部份是屬於無法切除的膽管癌，常在疾病晚期被診斷出，多半已屬不可切除且多造成膽道阻塞，因此可用緩和治療藉由經皮或經內視鏡放置導管或支架作膽汁引流，來解除因膽道狹窄造成阻塞性黃疸和搔癢等症狀，預防膽管炎，延緩膽汁性肝硬化進展，甚或肝衰竭產生。有些文獻認為比外科作膽道腸管分流術效果較好 14。

或藉由放射線治療(高劑量輻射)可作為手術後的輔助治療或緩和治療（adjuvant or palliation treatment）包括：體外放射線治療（external beam radiation therapy，40-60 Gy，x-rays）或手術中放射線治療（intraoperative radiotherapy）或加上腔內治療(endo-luminal brachytherapy，即在膽道內放置銻-192 線 Ir192 wires 藉由高能光子射線劑量從 20 到 60Gy）來治療腫瘤 15。最常見的急性併發症是膽管炎，晚期併發症是消化道潰瘍及出血，大部份病患都還能接受，而本病例在放療後出現膽管炎的併發症，經治療後也獲得控制。而文獻報導它既安全有效且將比只接受手術或作膽汁引流更能改善存活率和病人生活品質 16-19。文獻記載高劑量輻射治療對妊娠往往帶來很多有害影響，尤其是妊娠初期易使胎兒致死、治療性流產、致畸胎、生長遲緩、身體構造功能異常和致癌性出現 20。若真必須對妊娠婦女作放射線治療，輻射劑量、妊娠週數和適當使用遮蔽物都須謹慎考慮 20,21。

加上化學治療大部份使用的藥物為 5-FU（5-fluorouracil）單獨使用或加上 cisplatin、carboplatin、gemcitabin 或 interferon- α 2b 據文獻報導都可改善反應率和存活率 22-24，所有的化學治療都能穿透胎盤造成胎兒毒性、致畸胎和突變，而其使用時機也很重要，在化療藥物中最常引起胎兒異常包括 antimetabolites 類（methotrexate, 5-FU）和 alkylating 類 25，大部份化療對胎兒毒性都是在妊娠第一期，而其主要會引起自發性流產和胎兒發育缺失，而在妊娠後期又易導致死

產、早產、胎兒生長限制和母子的骨髓抑制的產生 26。在本病例就因擔心放射線和化學治療對胎兒的影響，而決定暫緩對腫瘤作一系列的治療。

總括來說，在妊娠婦女合併膽管癌的病例非常罕見，且對於懷孕時發現的肝內腫瘤診斷和治療更是困難，一方面需考慮儘可能避免具離子游離輻射的診斷工具，而鑑別診斷最好使用方便又安全的超音波導引細針穿刺切片。另一方面則需考慮妊娠時期給予放射線和化學治療，可能對胎兒產生一些有害的副作用。而是否決定終結妊娠來對母親作積極治療，或是繼續妊娠而給予緩和治療，也牽涉到醫學的道德倫理。根據以往的文獻報告也可預期此病患將來預後不甚理想，在此特別提出以供大家往後在遇到相似病例時，診斷、治療作參考。

參考文獻

- 1.Chu JS, Yang KC, Hsu TC, et al. Concomitant digestive malignancy in pregnancy. *Chinese J Gastroenterol* 1993; 10: 1-8.
- 2.Steven AA, Attila N, Henry AP. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 191-218.
- 3.Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171: 147-52.
- 4.Nakamoto SK, Eric VS. Cholangiocarcinoma in Pregnancy:The contributions of Ultrasound-guided interventional techniques. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 557-9.
- 5.Krejs GJ, Haemmerli JP. Jaundice during pregnancy. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, Lippincott 1982; 1561-80.
- 6.Holzbach RT: Jaundice in pregnancy. *Am J Med* 1976; 61: 367.
- 7.Malini S, Sabel J. Ultrasonography in obstructive jaundice. *Radiology* 1977; 123: 429.
- 8.Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics* 1999; 19: 1199-218.
- 9.Smits NJ, Reeders JW. Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: role of ultrasound[Review]. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl)4: 20-4.
- 10.Freeny PC. Computed tomography in the diagnosis and staging cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma [Review]. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl)4: 12-7.
- 11.Pelsang RE. Cancer complicating pregnancy. Diagnostic imaging modalities during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin* 1998; 25: 287-300.
- 12.Matricardi L, Lovati R, Provezza A. Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. The role of imaging diagnosis and fine-needle biopsy. *Radiologia Medica* 1996; 91: 413-9.
- 13.Lawrence DD, Moossa AR, Bernard Levin. Pregnancy complicated by extrahepatic biliary tract carcinoma-A case report. *J Reprod Med* 1983; 28: 153-5.
- 14.Marcos-Alvarez A, Jenkins RL. Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;

5: 301-16.

15. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1.
16. Milella M, Salvetti M, Cerrotta A, et al. Interventional radiology and radiotherapy for inoperable cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Tumori* 1998; 84: 467-71.
17. Leung J, Guiney M, Das R. Intraluminal brachytherapy in bile duct carcinomas. *ANZ J Surg* 1996; 66: 74-7.
18. Tana S, Di Russo A, Cerrota A, et al. Transcutaneous radiotherapy combined with low dose intraluminal brachytherapy in the treatment of non-operable neoplastic stenoses of the bile ducts. *Radiologia Medica* 1995; 90: 124-8.
19. Vallis KA, Benjanin IS, Munro AJ, et al. External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: role and tolerability. *Radiother Oncol* 1996; 41: 61-6.
20. Mary NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 301-21.
21. Robert R. Cancer during pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 34: 120-1.
22. Patt YZ, Jones DV, Hoque A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2311-5.
23. Sanzaltamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, et al. A phase II trial 5-FU, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2321-5.
24. Valencak J, Kornek G, Raderer M, et al. Gemcitabine for the treatment of advanced biliary tract carcinomas. *Onkologie* 1999; 22: 498.
25. Nicolas AP. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl3): 247-53.
26. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 591-9.

Cholangiocarcinoma in Pregnancy

— A Case Report

Wen-Shen Liao, Tsang-En Wang, Shee-Chan Lin, Kuo-Ming Chang*, Tse-Long Yang**

Yuh-Cheng Yang***, Yu-Jen Chen****, and Yu-Yi Yung*****

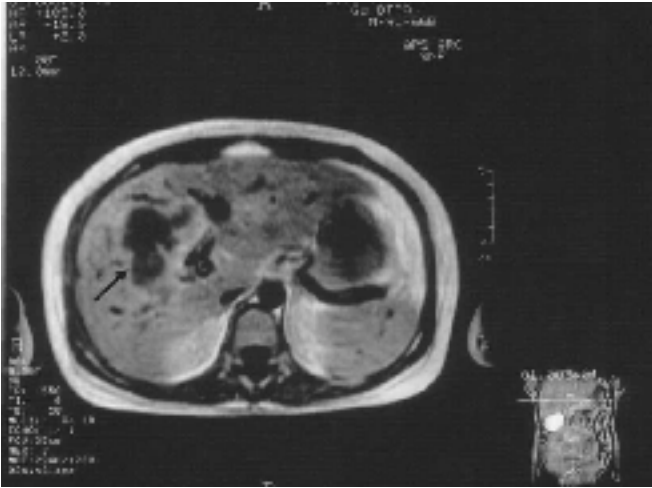
Division of Gastroenterology, Departments of Internal Medicine and *Pathology ,

Surgery, Gynecology & *Obstetrics, ****Radiation Oncology and
*****Radiology
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

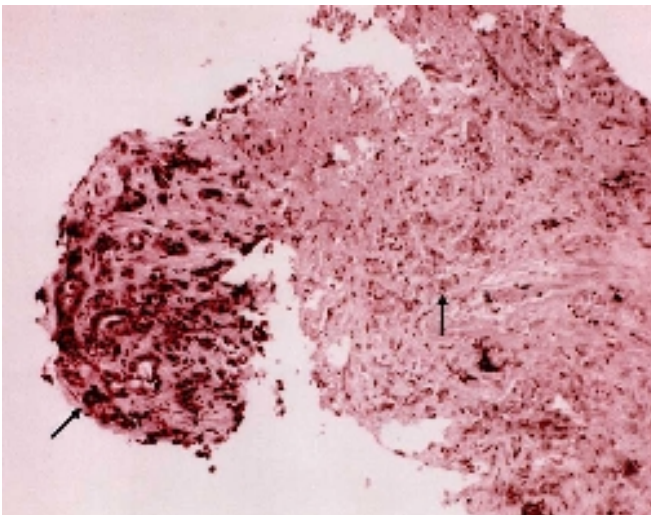
A thirty-five years old female was healthy before and had no any past history. She felt epigastric pain & poor appetite on 12 th week of pregnancy and she developed generalized jaundice on 23th week of pregnancy. She came to our hospital for further treatment. Abdominal ultrasound showed a hyperechoic lesion about 6cm in size located at right lobe of liver near the hilum with dilatation of common bile duct and bilateral hepatic ducts. Abdominal MRI also showed the same lesion at the similar site. So we arranged percutaneous transhepatic biliary drainage and ultrasound-guided fine needle biopsy for the patient. Pathologic finding was a primary cholangiocarcinoma. The patient delivered a male baby by cesarean section on 32th week of pregnancy. She received palliative treatment (radiotherapy and chemotherapy) after C/S. The patient was followed up regularly at our OPD and jaundice, epigastric pain with metastatic liver tumor were still noted. The male baby was healthy after birth. We also discuss the difficulty in diagnosis, treatment and poor prognosis in pregnancy with cholangiocarcinoma.-a rare case in the literature. (J Intern Med Taiwan 2002;13:286-292)



圖一:腹部超音波發現有一約六公分大小的高回音病變，位於肝臟右葉靠近肝門附近。



圖二:腹部核磁共振攝影顯示一巨大的肝內腫瘤，在 T1W1 呈現低訊號強度，和兩側肝管擴張。



圖三:組織學形態顯示軟圓形、著色深且多形性的腫瘤細胞，呈不規則巢穴狀或局部腺體狀構造排列(左箭頭)和壞死的腫瘤組織(右箭頭)。(H&E，125X)

表二:為病患腫瘤標記治療前後變化情形，cea、afp，CA19-9 在治療前後皆高於正常值，而特別是膽汁中的 CEA 濃度，在放射線、化學治療後反而上升，顯示患者對治療反應不佳。

	5 月 13 日	6 月 10 日	8 月 5 日	9 月 9 日	10 月 14 日
	住院初	緩和治療前	緩和治療後	門診追蹤	門診追蹤
CEA (ng/mL) (Serum)	9.94			22.79	36.41
CEA (ng/mL) (Bile juice)		10.55	27.53		
AFP (ng/mL)	113.49				
CA19-9 (u/mL)	1358			6848.5	