

Intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC)

Utarbeidet av faggruppen NGICG-HPB.

Dato: 22.06.09

Intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC) er ikke så hyppig som HCC, men forekomsten er økende. IHCC utgjør ca. 10% av alle primære levercancer. Etiologien er for en stor del ukjent, men kronisk infeksjon, hepatolithiasis, gallegangsanaomalier og biliært cystadenom kan føre til utvikling av IHCC. IHCC gir få symptomer og gir seg til kjenne først når tumor har nådd betydelig størrelse. Cirrhose er sjelden. IHCC er adenokarsinom som til forveksling kan tolkes som metastase fra kolorektalcancer. Tumormarkøren CA 19-9 kan være forhøyet. IHCC metastaserer hovedsakelig til lymfeknuter, lunger og skjelett.

Ved mistanke om IHCC er det viktig å avgrense mot metastase fra kolorektalcancer. Histologisk undersøkelse med markører kan her være av verdi. Dessuten må pasienten gjennomgå både øvre og nedre endoskopi. Bildediagnostikk inkluderer CT av thorax og abdomen, eventuelt MR eller PET.

Stadieinndeling (TNM Clinical Classification, 6th Edition 2002):

T1: Solitær tumor uten karinfiltrasjon

T2: Solitær tumor med karinfiltrasjon eller mer enn en tumor < 5 cm

T3: Tumor > 5 cm, eller tumoraffeksjon av større grener av v. portae eller v. hepaticae

T4: Tumorinnvekst i naboorgan (unntatt galleblære)

Nx: Lymfeknutespredning uavklart

N0: Ingen lokal lymfeknutespredning

N1: Lokal lymfeknutespredning

Mx: Fjern metastaser uavklart

M0: Ingen fjernmetastaser

M1: Fjernmetastaser påvist.

Pasienter med IHCC skal vurderes for leverreseksjon. Foreløpig kan pasienter med IHCC ikke tilbys levertransplantasjon da resultater så langt viser for lav langtidsoverlevelse (< 50 %, 5 år etter transplantasjon).

Oppfølging

Se oppfølging av galleblærecancer.

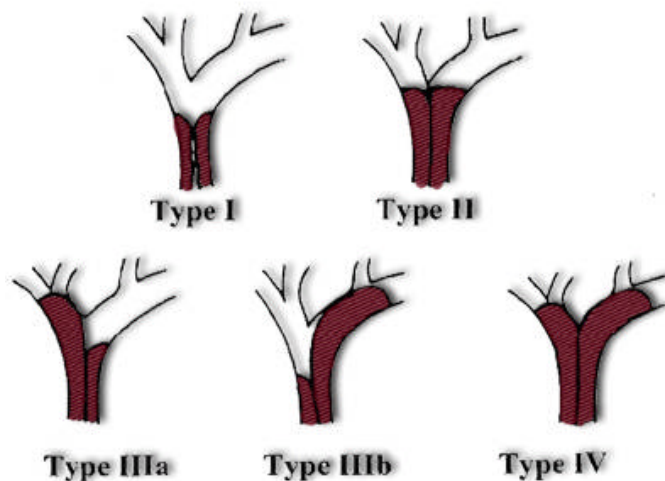
Kjemoterapi av inoperabel IHCC

Kjemoterapi av inoperabel IHCC skiller seg ikke prinsipielt fra annen inoperabel kolangiokarsinom. Se onkologisk behandling av galleblære/gallegangscancer.

Ekstrahepatisk kolangiokarsinom i leverhilus (Klatskin tumores)

Her omtales bare maligne hilussvulster eller Klatskin tumores. Disse inndeles i følge Bismuth-Corlette (B-C) klassifisering i:

- Type I: Affeksjon av d. hepaticus communis distalt for konfluens av høyre og venstre gallegang.
- Type II: Affeksjon av konfluens av høyre og venstre gallegang.
- Type IIIa: Affeksjon av høyre gallegang i tillegg til konfluens.
- Type IIIb: Affeksjon av venstre gallegang i tillegg til konfluens.
- Type IV: Affeksjon av 2. ordens galleganger, eller multifokal affeksjon.



Forekomst

Omkring 130 nye tilfeller rapporteres i Norge årlig av kolangiokarsinom og galleblærecancer. En spesielt viktig gruppe er pasienter med primær skleroserende kolangitt (PSC). Mellom 10-20 % av disse pasientene vil utvikle kolangiokarsinom. Sykdommen er økende i befolkningen.

Patologi og spredning

Over 90 % er adenokarsinom, men også plateepitelkarsinom, nevroendokrine svulster eller andre typer forekommer. Spredning skjer ofte intramuralt, perinevralt, perivaskulært og til lymfeknuter. Kolangiokarsinomene er lokalisert til leverhilus (Klatskin tumor) hos omlag 60 % , mens 20 % er lokalisert i distale galleveier, og 20 % er intrahepatiske.

Stadieinndeling (TNM Clinical Classification, 6th Edition 2002):

- T1: Tumor er begrenset til gallegangen.
- T2: Tumor vokser utenfor gallegangen
- T3: Tumor vokser inn i lever, galleblære, pankreas eller unilaterale grener av v. portae eller a. hepatica.
- T4: Tumor vokser inn v. portas hovedstamme, eller begge hovedgrener, a. hepaticas hovedstamme eller nærliggende organ som kolon, ventrikkel, duodenum, pankreas og bukvegg.

N og M status som ved IHCC.

Symptomer

Sykdommen presenterer seg vanligvis som stille ikterus, og er en viktig differensialdiagnose til svulster i pancreas. Kolangitt er mer uvanlig som debutsymptom. Vekttap eller andre allmennsymptomer kan tyde på mer avansert sykdom. Utredning omfatter en god sykehistorie, klinisk undersøkelse, og bildediagnostikk (CT, MRCP, endoskopisk ultralyd (EUS) og ERCP evt. med børstecytologi). Ved uklarhet om tumoravgrensningen proksimalt/intrahepatisk i galleveiene (B-C klassifisering), bør perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC) utføres.

Tumormarkører som CA 19-9 er forhøyet (>100) hos 85 %. Verdier over 100 U/ml hos PSC pasienter har høy sensitivitet og spesifisitet. Hos pasienter som ikke har PSC er sensitiviteten bare 53% (1). Børstecytologi er rapportert til å ha høy sensitivitet og spesifisitet (80-90%) (2).

Kirurgi

Utredningen har som siktemål å ta stilling til om pasienten har en resektabel tumor, og et operabelt sykdomsstadium. Klare inoperabilitetstegn er affeksjon av 2. ordens galleveier, peritoneale metastaser eller fjernmetastaser. Affeksjon av lymfeknuter i lig. hepatoduodenale forekommer ofte, men er ingen absolutt kontraindikasjon. Metastaser til aortale glandler og fjernmetastaser anses for å være inoperabilitetstegn. Bare 25-30% av pasienter som henvises for vurdering kan opereres.

Det er enighet om at for hilusnær affeksjon gir reseksjon av ekstrahepatiske galleveier kombinert med formell/utvidet leverreseksjon bedre resultater enn isolert reseksjon av galleveier. Vanligvis gjøres også segment 1 reseksjon for å sikre at et radikalt inngrepet. Det er også mulig at rutinemessig reseksjon av portvenen spesielt på høyre side kan gi et bedret resultat.

Isolert reseksjon av galleveier gir knapt langtidsoverlevelse for disse pasientene (>5 år). Siden operasjonen innebærer leverreseksjon er det viktig at serum bilirubin er under 100 µmol/l preoperativt. Kolangitt og andre infeksjoner må også være under kontroll før operasjonen. Postoperativ mortalitet kan være relativt høy (10%), selv i internasjonale studier (3). Det totale antall som opereres i Norge årlig er mellom 10-20 pasienter. Den operative behandlingen av kolangiokarsinom bør derfor skje på et sterkt begrenset antall sykehus i Norge. Kirurgi vil kunne gi langtidsoverlevelse. For hilære kolangikarsinomer er 5 år overlevelse rapportert i de beste studier til 30-40%. Tumorfri margin (R0) samt lymfeknute-negativt stadium gir best prognose. Tendensen går i retning av mer aggressiv kirurgisk behandling.

Oppfølging.

Se oppfølging av galleblærecancer.

Levertransplantasjon

Levertransplantasjon er forsøkt hos denne pasientgruppen. For å oppnå akseptable resultater etter levertransplantasjon kreves et omfattende neoadjuvant behandlingsopplegg og det er få steder i verden hvor dette er etablert (4). Ved Rikshospitalet er det nå etablert et opplegg for transplantasjon for pasienter med Klatskin tumores etter visse kriterier. Opplegget innebærer preoperativ kjemoterapi, ekstern bestråling og brakyterapi.

Inklusjons kriterier:

1. Pasientene må ha diagnosen hilus kolangiocarcinom, vurdert inoperabel
2. Transkutan biopsi av primærtumor må ikke utføres, gjøres dette er det et eksklusjonskriterium!
3. Diagnosen stilles ved børstecytologi, intraluminal biopsi, eller forhøyet carcinoema antigen (CA) 19.9 > 100, kombinert med radiologisk påvist malign striktur.
4. Ikke påvist ekstrahepatisk spredning
5. Alder 18-75 år
6. Ikke ha vekttap på > 10% siste 6 mnd
7. BMI < 30
8. ECOG status 0-1

Annen behandling

Fotodynamisk behandling kan ha en plass som palliasjon hos pasienter som ikke er kandidater for kirurgisk behandling og som har obstruksjon i galleveiene. Median levetid for disse pasientene er 3-6 måneder. Metoden kan gi god palliasjon og relativt sett noe lengre overlevelse, median 11.2 måneder (5).

Ellers vil palliativ stenting – endoskopisk eller transhepatisk - være aktuelt ved symptomgivende ikterus og kolangitt (6).

Onkologisk behandling

Se senere under onkologisk behandling av galleblære/gallegangscancer.

Referanser

1. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: A compact review of the literature. World J Gastroenterol 2008; 14:6458-6466.
2. Boberg KM, P Jebsen, OP Clausen, A Foss, L Aabakken et al. J Hepatol 2006; 45 : 568-574.
3. Jarnagin WR et al. Staging, resectability and outcom in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 234 (2001), pp. 507-17.
4. De Vreede, JL Steers, PA Burch, CB Rosen, LL Gunderson, MG Haddock, L Burgart, GJ Gores. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus

adjuvant chemoradiation after orthotopic liver transplantation for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 309-316.

5. Wiedmann M, F Berr, I Schiefke, H Witzigmann, K Kohlhaw, J Moessner, Karel Caca. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endoscop* 2004; 60: 68-75.
6. Connor S et al. Palliation for suspected unresectable hilar cholangiocarcinoma. *EJSO* 2007; 33: 341-45,

Galleblærecancer

Forekomst

I Norge rapporteres ca. 130 nye tilfeller av galleblærecancer og kolangiokarsinom pr år, med noe overvekt hos kvinner. Kreftformen er altså sjelden. Den er som regel aggressiv, og lymfeknutemetastaser er vanlig. Utløsende årsaker kan være kronisk infeksjon, vanligvis utløst av gallesten. Fra 0,3-3 % av pasienter med gallesten utvikler galleblærecancer. Porselensgalleblære kan være assosiert med galleblærecancer.

Patologi og spredning

De fleste tilfeller er adenokarsinomer. Lokal innvekst kan skje til leverens segmenter 4 og 5. Metastasing er vanligst til lokale lymfeknuter, peritoneum og lunger.

Symptomer

Symptomer på galleblærecancer opptrer sent, ofte ikke før sykdommen er lokalavansert eller har gitt metastaser. Slike pasienter vil vanligvis ikke kunne behandles med kurativt siktemål. Diffuse smerter under høyre costalbue er det vanligste. Tumormarkørene CEA og Ca 19-9 har en sensitivitet og spesifisitet på 50-70%. Galleblærekreft kan hos noen pasienter bli påvist "tilfeldig" histologisk etter elektiv kolecystektomi på grunn av symptomgivende gallesteinssykdom.

Preoperativ utredning – bildediagnostikk

Bilirubin > 75 µ mol/l og høy CA 19-9 er ofte tegn på avansert sykdom, spesielt ved CA 19-9 verdier > 400 U/ml.

Ultralyd, CT og MR.

Striktur av ductus choledochus kan være tegn på galleblærecancer.

Operativ behandling

Kirurgisk behandling styres av den makroskopiske- og mikroskopiske klassifisering av cancerveksten.

Stadieinndeling (TNM Clinical Classification, 6th ed. 2002):

Tis: cancer begrenset til epitelet

T1a: mucosa lesjon, vekst kun til lamina propria

T1b: vekst inn i muscularis propria

T2: vekst gjennom muscularis, inn i perimuskulært bindevev, men ikke gjennom serosa

T3: vekst gjennom serosa, eller inn i lever og/eller andre naboorganer som ventrikkel, duodenum, kolon, pankreas, omentet eller ekstrahepatisk galleganger

T4: vekst inn i vena porta hovedstamme, arteria hepatica, eller at det foreligger infiltrasjon til multiple nabororganer

Nx: Lymfeknutespredning uavklart
N0: Ingen lokal lymfeknutespredning
N1: Lokal lymfeknutespredning

Mx: Fjern metastaser uavklart
M0: Ingen fjernmetastaser
M1: Fjernmetastaser påvist.

T1a: Foreligger det kun mucosaaffeksjon, T1a, er det enighet om at kolecystektomi er tilstrekkelig, og pasienten kan ansees som helbredet.

T1b: Allerede ved vekst inn i muscularis (T1b) reduseres langtidsoverlevelsen ved kun å gjøre kolecystektomi. Galleblærevæggen er ofte tynn og det kan være vanskelig å avgjøre om det er gjennomvekst. Det anbefales derfor utvidet kolecystektomi for denne tilstanden. Utvidet kolecystektomi inkluderer leverreseksjon (segment 4b og 5). I tillegg bør det gjøres radikal lymfeknutedisseksjon i ligamentum hepatoduodenale.

T2-T3: Ved T2 og T3 svulster beliggende i fundus av galleblæren er behandlingen den samme som for T1b. Ved T2 og T3 tumores beliggende i infundibulum, galleblærehals eller ved invasjon av Calot's triangel er det oftest nødvendig å gjøre formell eller utvidet høyresidig leverreseksjon og reseksjon av ekstrahepatiske galleveier med radikal lymfeknutedisseksjon i ligamentum hepatoduodenale.

T4: Alle operable T4 cancere behandles vanligvis med formell eller utvidet høyresidig leverreseksjon og oftest reseksjon av ekstrahepatiske galleveier.

Noen kirurgiske miljøer anbefaler rutinemessig reseksjon av ekstrahepatiske galleveier uavhengig av lokalisasjon av galleblærecanceren og uavhengig av stadium mer enn T1a. Nytteten av dette er imidlertid ikke dokumentert. Ved glandelspredning utenfor ligamentum hepatoduodenale og fjernmetastasing vil kirurgisk behandling ikke medføre forlenget levetid.

Prognose: Ved T2 N0 er fem års overlevelsen etter utvidet kolecystektomi 60-70%. Ved metastaser til lymfeknuter er fem års overlevelsen 0-30 %; ca 30 % av alle T2, og 60-70% av T3-T4 har l.kn.metastaser.

Hva skal gjøres hvis man mistenker galleblærecancer under cholecystektomi?

Hvis man får mistanke om at det foreligger galleblærecancer under cholecystektomi for antatt benign sykdom, kan inngrepet avbrytes og pasienten henvises senter med leverkirurgisk kompetanse.

Alternativt, hvis avdelingen har leverkirurgisk ekspertise og man får utført en tilfredsstillende stadielklassifisering med kartlegging av mulig lymfeknutespredning, kan de angitte retningslinjer følges.

Hva skal gjøres etter laparoskopisk cholecystektomi der cancer først er påvist postoperativt ved histologisk undersøkelse av galleblæren?

Disse pasientene skal vurderes for re-operasjon. Dybdeveksten må mikroskopisk angis og behandlingsopplegget må legges opp etter dette. Før operasjon gjennomføres må pasienten gjennom grundig bildediagnostikk. Ved ikke-fri ductus cysticus, er det nå anbefalt å fjerne ekstrahepatiske galleveier med anleggelse av hepatiko-jejunostomi Roux-Y ved konfluens av gallegangene. Samtidig skal det gjøres radikal lymfeknudedisseksjon i lig. hepatoduodenale. Det er usikkert om portstedene skal eksideres. Det er enighet om at hvis galleblæren er fjernet uten bag, må områdene eksideres. Trenden er at samtlige portsteder skal eksideres uansett, men nytten av dette er ikke endelig dokumentert (1).

Oppfølging

Det anbefales at pasienter som er operert skal følges opp regelmessig for å avdekke asymptomatiske residiv, men nytten av dette er ikke dokumentert. Ved residiv kan palliativ kjemo/radioterapi vurderes. Det foreslås CT hver 4 mnd i to år, deretter hver 6 mnd til 5 år etter operasjon.

Galleblærepolypyper

Galleblærepolypyper er ikke helt sjeldne, og finnes hos opp til 5% av de som undersøkes med ultralyd. Det anbefales følgende opplegg:

Alle polypyper som ved ultralyd undersøkelse diagnostiseres som kolesterolpolypyper, kanskje opptil 90%, behøver ikke kontrolleres videre. For de øvrige:

1. Ved polypyper som antas å gi symptomer: Kolecystektomi.
2. Asymptomatiske polypyper > 10 mm: Kolecystektomi
3. Polypp < 10 mm
 - a. Pas. med gallestein Kolecystektomi
 - b. Pas. med PSC *: Kolecystektomi
 - c. Alder > 50 år Kolecystektomi
 - d. Alder < 50 år, ikke gallesten Kontroll; ultralydkontroll e. 6 måneder; hvis ingen vekst avsluttes kontrollen.

*Hos pasienter med PSC (primær skleroserende kolangitt) ser det ikke ut til at risikoen for malign utvikling av polypyper i galleblæren er avhengig av polypp-størrelse (2).

Onkologisk behandling av galleblære/gallegangscancer

Adjuvant behandling.

Resultater fra en randomisert japansk fase III studie viste ingen effekt av adjuvant kjemoterapi (3). Det foreligger ingen randomiserte studier vedr adjuvant radiokjemoterapi. Retrospektive studier indikerer økt overlevelse dersom reseksjonsrendene ikke var frie (R1). I slike tilfelle kan postoperativ radiokjemoterapi vurderes (5FU basert kjemoterapi, 46-50 Gy).

Palliativ behandling ved lokalavansert inoperabel sykdom

Hovedproblemet er ofte lokal progresjon av tumor og ikke fjernmetastaser. Flere radioterapi- og radiokjemoterapi studier har vist effekt på lokal kontroll, smerter og biliær dekompressjon. Det er sannsynligvis nødvendig med høy stråledose (> 55Gy). Kombinasjonen av ekstern strålebehandling og brachyterapi har gitt overlevelse på 14 mnd. Utprøvende fotodynamisk behandling ser svært lovende ut. Ved lokalavansert inoperabel cancer kan radiokjemoterapi vurderes (5-FU basert med 54-56 Gy til tumor)(4).

Palliativ kjemoterapi ved metastatisk sykdom.

Kolangiokarsinomer er relativt kjemosensitive. En nordisk studie viste økt overlevelse med 5FU i forhold til BSC (best supportive care) (7 mnd mot 3 mnd)(5). Det foreligger en rekke fase II studier hvor nyere cytostatika og kombinasjonsregimer har gitt responsrater på 20-40 % og overlevelse på 5-15 mnd (4-8). Det er imidlertid ingen etablert internasjonal standardbehandling. Det har forekommet downstaging med konvertering til sekundær kirurgi og langtidsoverlevelse. Pasienter med metastatisk sykdom, i god allmenntilstand og med akseptable bilirubinverdier bør vurderes for palliativ kjemoterapi. De mest aktuelle regimer i Norge er oxaliplatin-basert kjemoterapi (oxaliplatin + 5FU og kalsiumfolinat), eller en kombinasjon av capecitabine og gemcitabine (7,8,9).

Referanser

1. Mahesh MC and Sandeep G. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. J Surg Oncol 2006; 93: 690-98.
2. Karlsen TH, E Schrumpf, KM Boberg. Gallbladder polyps in primary cholangitis: not so benign. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 395-399.
3. Takada T, Amano H, Yasuda H al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 2002; 95: 1685-95.
4. Ben-David MA et al. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Bio Phys 2006;66: 772-79.
5. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996, 7; 593-600.

6. Khan SA et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005, 366, 1303-14.
7. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2005;16 (suppl 2): 93-96.
8. Hezel AF and Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *The Oncologist* 2008; 13: 415-23.
9. Andre T et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma. *Br J Can* 2008;99: 862-67.