

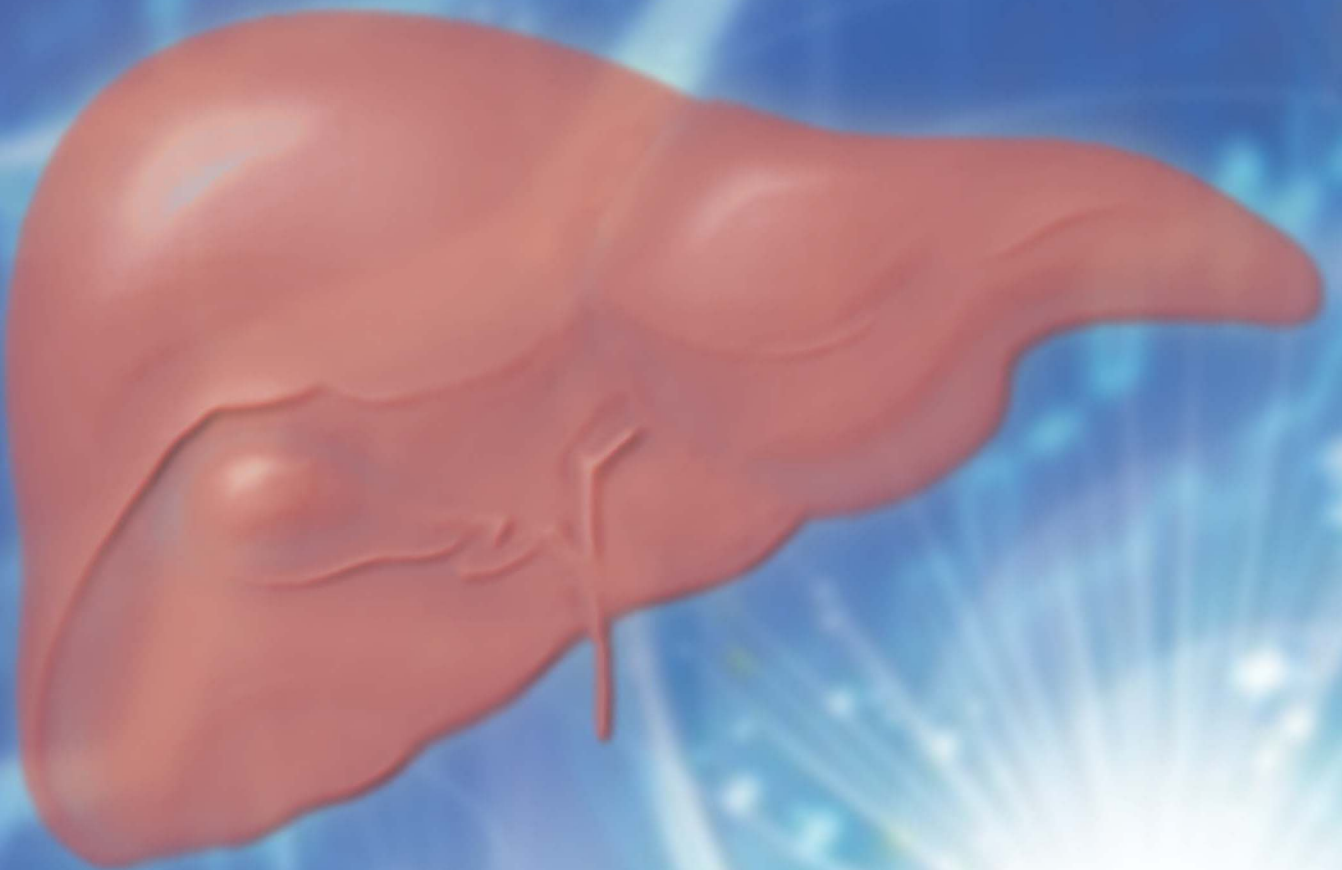


กรมการแพทย์
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรค

มะเร็งตับและท่อน้ำดี



(ปรับปรุงครั้งที่ 2)

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
ISBN 978-616-11-3084-8

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี

บรรณาธิการ

- ระวิศักดิ์ จันทร์วาสน์
- วิชาญ ปานจันทร์
- วีรฤติ อิ่มลำราญ
- สุปัตรา รักเอียด
- อาคม ชัยวีระวัฒน์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษา โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี

บรรณาธิการ

ระวิศักดิ์	จันทร์वासัน
สุพัตรา	รักเอียด
วิษณุ	ปานจันทร์
อาคม	ชัยวีระวัฒน์
วีรวุฒิ	อิมสำราญ

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,200 เล่ม

จำนวนหน้า 155 หน้า

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-11-3084-8

พิมพ์ที่

บริษัท ไนสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดี ในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ฉบับนี้เป็นการทบทวนครั้งที่ 2 ซึ่งได้ทบทวนปรับปรุงให้ทันสมัยเนื่องจากองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทยมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนอย่างรวดเร็ว โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติทำหน้าที่เป็นแกนกลางในการประสานงานและวางแผนการดำเนินการจัดทำแนวทางฯ โดยได้เชิญประธานจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย ร่วมเป็นคณะกรรมการ ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฯนี้อาจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาและสภาพของผู้ป่วยตลอดจนปัจจัยอื่นๆ ด้วย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมาย

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ เล่มนี้ และคณะกรรมการยินดีรับคำแนะนำ คำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

เมษายน 2559

Clinical practice Guideline เป็นเพียงแนวทางในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วย มิจำเป็นต้องดำเนินการรักษาผู้ป่วยทุกรายตามแนวทางนี้ แต่ต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยภายใต้ความสามารถและข้อจำกัดตามภาวะวิสัยและพฤติการณ์ที่มีอยู่

สารบัญ

	หน้า
• ชนิดของคำแนะนำ	5
• แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งเต้านม	7
• แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งเต้านมของประเทศไทย	10
• แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยรังสีวินิจฉัย	16
• แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมด้วยคีโม	20
• แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมด้วยรังสีร่วมรักษา	25
• แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด	39
• แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมด้วยรังสีรักษา	41
• แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งเต้านม	44
• แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งท่อน้ำดี	50
• แนวทางการตรวจคัดกรอง (Screening) และเฝ้าระวัง (Surveillance) มะเร็งท่อน้ำดี	54
• แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีวินิจฉัย	57
• แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยคีโม	64
• แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน	71
• แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีร่วมรักษา	74
• แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด	79
• แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา	81
• แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งท่อน้ำดี	83
• การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมและท่อน้ำดี	86
• ภาคผนวก	109
• รายชื่อบุคลากรผู้จัดทำ	151

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Consensus)

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการจัดทำคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่คณะทำงานฯ ได้จัดทำขึ้นนั้น ยึดถือพื้นฐานจากการศึกษา วิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของคำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบที่สำคัญ คือระดับความมั่นใจของหลักฐาน (strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ ดังนี้

ชนิดของคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	ระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ
1	สูง	ทิศทางเดียวกัน
2A	ต่ำกว่า	ทิศทางเดียวกัน
2B	ต่ำกว่า	ไม่ไปในทิศทางเดียวกัน
3	ไม่มี	มีความเห็นขัดแย้งมาก

ชนิดคำแนะนำ 1 : คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่น จาก randomized clinical trials หรือ meta-analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน โดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมากสนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

ชนิดคำแนะนำ 2A : คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพ ที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่น จากการศึกษา phase II หรือการศึกษาชนิด Cohort ขนาดใหญ่ หรือประสพการณ์ผู้เชี่ยวชาญหรือ retrospective studies จากประสพการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน

ชนิดคำแนะนำ 2B : คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ คำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

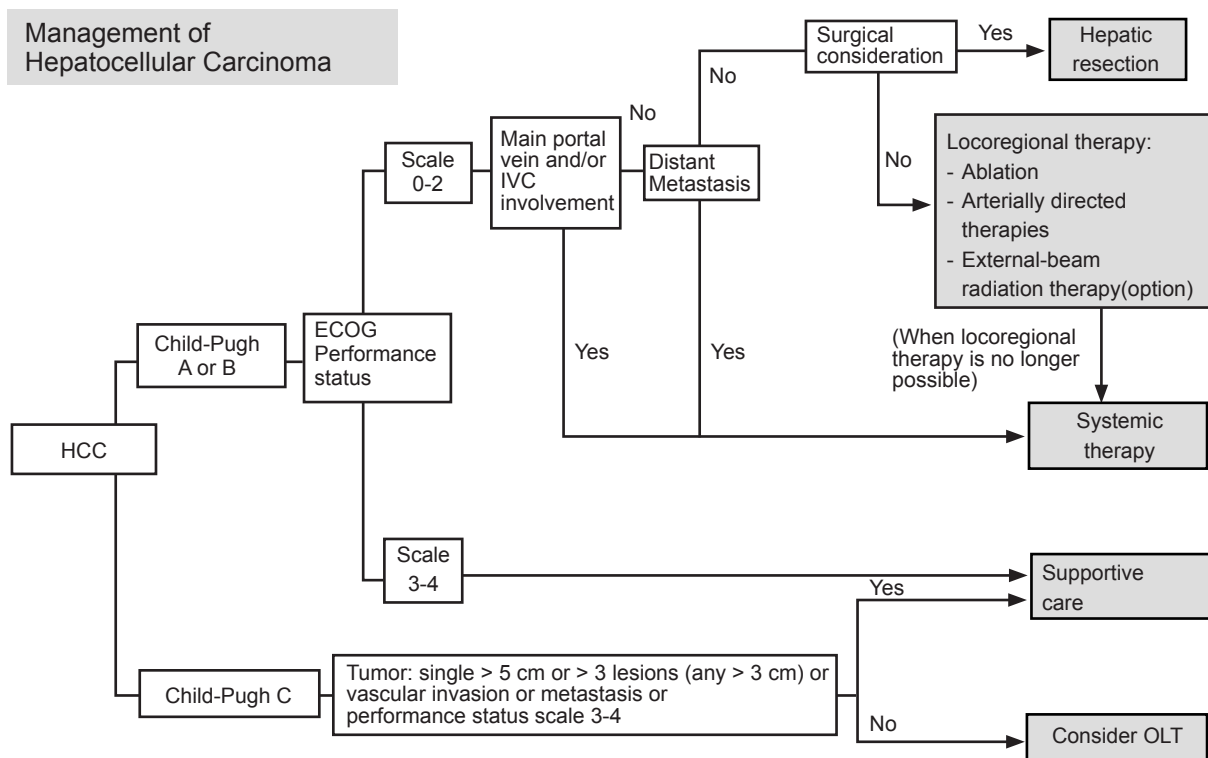
ชนิดคำแนะนำ 3 : คำแนะนำระดับนี้คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมากซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ต้องมีผู้เชี่ยวชาญมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำ ความขัดแย้งในความเห็น หรือคำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้นยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบโดย randomized trial ดังนั้นชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

หมายเหตุ โดยคำแนะนำจะเป็นชนิดแนะนำ 2A ยกเว้นจะระบุไว้เป็นชนิดอื่น

มะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)

- แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งตับ
- แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งตับของประเทศไทย
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับด้วยรังสีวินิจฉัย
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัด
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา
- แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งตับ

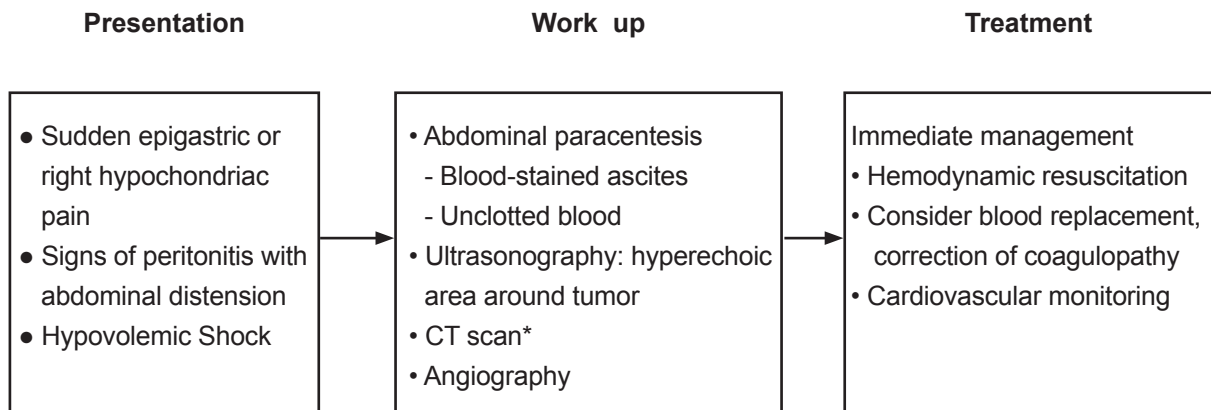


Key

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

OLT : Orthotopic Liver Transplantation

Rupture of Hepatocellular Carcinoma

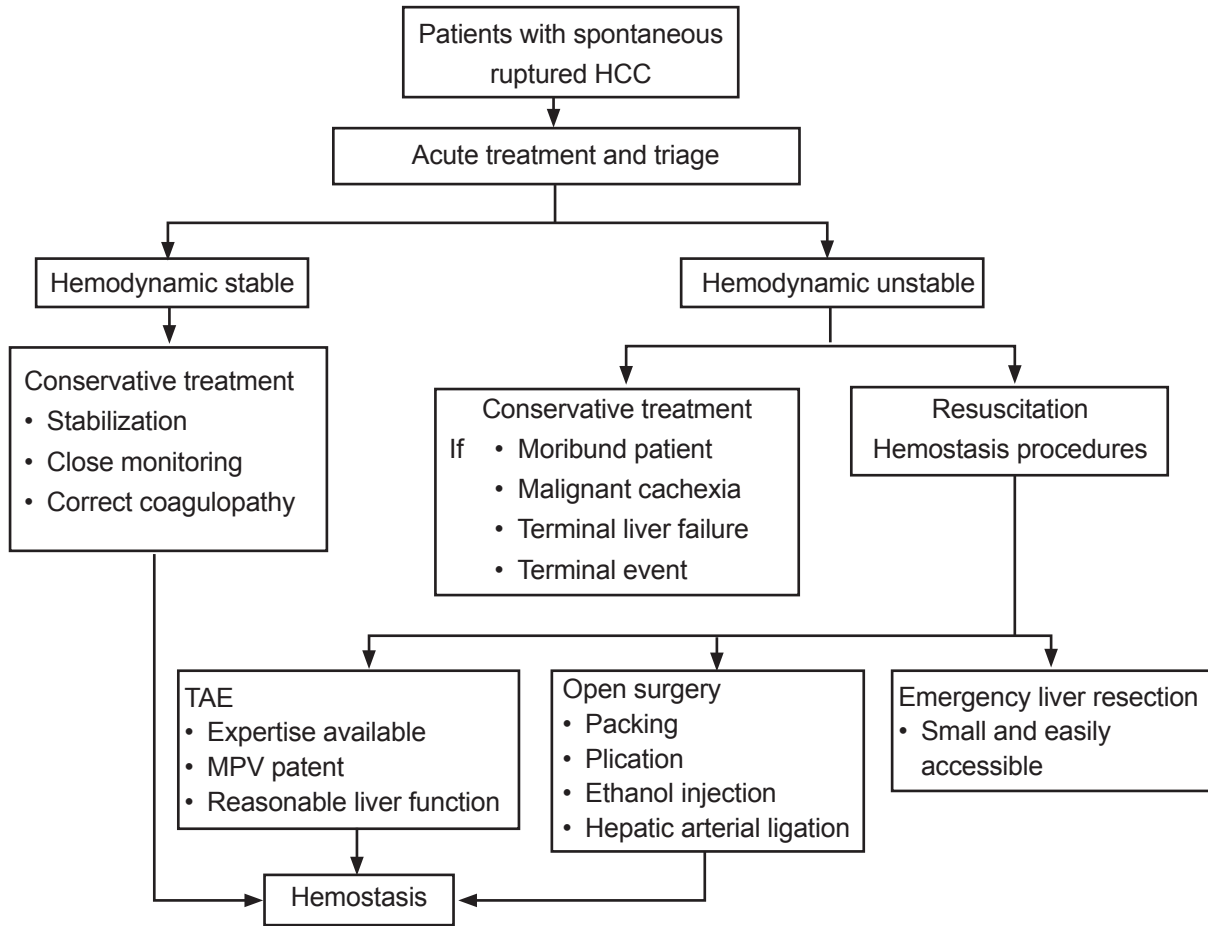


* Suggestive signs of rupture of hepatocellular carcinoma:

1. Hypervascular mass
2. Mass close to liver capsule
3. Protusion mass
4. Subtle rim enhancement (enucleation sign)
5. Densely enhancing peripheral rim with marginal break
6. Extravasation of contrast media
7. Intra-peritoneal free fluid

Rupture of Hepatocellular Carcinoma

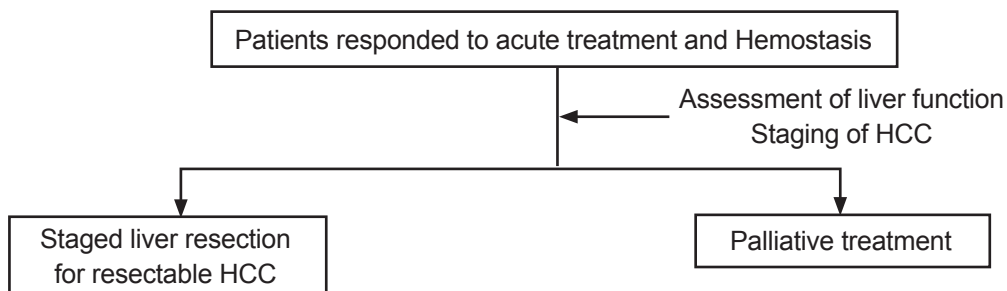
Acute



Key

TAE : Transarterial embolization

Definitive treatment



แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งตับของประเทศไทย

มะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นโรคที่มีความสำคัญที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO) รายงานว่าพบมากเป็นอันดับ 5 คิดเป็นร้อยละ 5.6 ของมะเร็งทั้งหมด โดยพบในผู้ชายมากกว่าหญิง 2-4 เท่า ในปีพ.ศ. 2543 พบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งตับใหม่ทั่วโลกประมาณ 564,000 คนต่อปี⁽¹⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 271,500 คนอยู่ในทวีปเอเชีย (จากประเทศจีน 221,000 คนและญี่ปุ่น 33,000 คน) สำหรับในสหรัฐอเมริกาและประเทศในทวีปยุโรปพบประมาณ 11,500 คนและ 50,000 คนตามลำดับ และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งตับทั่วโลกสูงถึง 549,000 คน จากรายงานของกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ปี พ.ศ.2551 พบว่าโรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจากสาเหตุการตายก่อนวัยอันควรเป็นอันดับ 1 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 5 ในผู้หญิง⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับได้แก่โรคตับแข็งจากทุก ๆ สาเหตุ จากการดื่มสุราและที่เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกคือจากไวรัสตับอักเสบบีและซี⁽³⁾ จากการสำรวจพบว่าประเทศไทยมีประชากรดื่มสุราหรือเครื่องดื่มที่แอลกอฮอล์มากเป็นอันดับ 5 ของโลก⁽⁴⁾ นอกจากนี้ปัญหาไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาสำคัญ พบว่ามีคนไทยเป็นพาหะนำโรคนี้นี้กว่า 6 ล้านคน และมากกว่าครึ่งของเด็กแรกเกิดที่ติดเชื้อจากแม่ซึ่งจะกลายเป็นพาหะหรือตับอักเสบบีเรื้อรังหลายรายจะเสียชีวิตด้วยโรคตับแข็งหรือมะเร็งตับก่อนอายุ 50 ปี⁽⁵⁾

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันแนวทางการวินิจฉัยและวิธีการรักษามะเร็งตับจะก้าวหน้าไปมาก แต่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยยังสูง และส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกมักอยู่ในระยะท้ายของโรค ดังนั้นทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆ ของประเทศไทย ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคตับ และสมาคมโรคทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางมะเร็งและเคมีบำบัด ศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ และพยาธิแพทย์ ได้ระดมความรู้ ความคิดเห็นและสรุปเป็น “แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย” โดยอาศัยแนวทางในการวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับจากต่างประเทศ เพื่อให้เหมาะสมและเป็นแนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย

หลักการและเหตุผลในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับ (Screening and surveillance)

องค์การอนามัยโลก (World Health Organisation; WHO) ได้กำหนดหลักเกณฑ์ในการทำแนวทางในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรค โดยโรคดังกล่าวต้องมีเงื่อนไขที่สำคัญดังนี้⁽⁷⁾

1. เป็นปัญหาทางสาธารณสุขสำคัญของประชากร
2. สามารถบอกกลุ่มเสี่ยงได้
3. การดำเนินโรคใช้เวลาพอควร ซึ่งสามารถตรวจคัดกรองได้ก่อนที่จะมีอาการทางคลินิก
4. วิธีการตรวจต้องคุ้มค่า ปลอดภัย ค่าใช้จ่ายไม่สูงและเป็นที่ยอมรับ
5. ถ้าวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น สามารถรักษาหายขาดและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

โรคมะเร็งตับเข้าเกณฑ์ดังกล่าวถึง 4 ข้อแรก ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับทั่วโลกในการทำแนวทางในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับ

กลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ

Recommendation 1 กลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งตับ⁽⁶⁾ ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคตับแข็งทั้งเพศหญิงและชาย (*ชนิดของคำแนะนำ 2A*) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมีหลายอย่าง ได้แก่ โรคตับแข็งจากทุกสาเหตุ สุรา ไวรัสตับอักเสบบีและซี สารพิษอะฟลาท็อกซิน ภาวะธาตุเหล็กสะสมที่ตับ โรคทางพันธุกรรมและเมตาบอลิกต่างๆ ฯลฯ พบว่าร้อยละ 80 ของมะเร็งตับเกิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็ง ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับจากโรคตับอื่นๆ ที่ยังไม่เป็นตับแข็งพบว่ามีอุบัติการณ์ไม่สูงมากนัก

2. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบริื้อรังที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบีหรือผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่แรกคลอดหรือวัยเด็ก และยังมีโรคตับแข็งแต่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับสูงในเพศชาย อายุมากกว่า 40 ปี และผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี และ ผู้ที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว

3. ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี fibrosis stage 3 และ 4 ควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับแม้ได้รับการรักษาจนหายขาดแล้ว

วิธีการและระยะเวลาการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ

Recommendation 2 วิธีการตรวจเฝ้าระวังหาโรคมะเร็งตับควรทำในประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับโดยการทำ ultrasonography (US) ทุก 6-12 เดือนโดยอาจร่วมกับการตรวจเลือดหาค่า Alfa-fetoprotein (AFP)^(6,8) (*ชนิดของคำแนะนำ 2A*)

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับมีความก้าวหน้ามาก โดยทั่วไปอาศัยการตรวจ tumor markers ร่วมกับการตรวจทางรังสีและ/หรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ tumor markers ที่สำคัญได้แก่ Alfa-fetoprotein (AFP) ซึ่งมีค่าปกติ 10-20 ng/ml และค่าที่ใช้วินิจฉัยมะเร็งตับถ้ามากกว่า 200 ng/ml

ส่วน tumor markers อื่นๆ ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาและมีแนวโน้มอาจจะช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับได้แก่ des-gamma carboxyprothrombin, lens culinaris agglutinin-reactive AFP, human hepatocyte growth factor และ insulin-like growth factor-1 เป็นต้นแต่ประโยชน์ในการตรวจกรองมะเร็งตับยังไม่ชัดเจน

การตรวจทางรังสีมีหลายวิธี ได้แก่ การทำ **ultrasonography (US)**, computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), angiography และ positron emission tomography (PET scan) ฯลฯ

วิธีที่ยอมรับและเลือกใช้ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับทั่วโลกในปัจจุบัน ได้แก่ การตรวจ US ทุก 6 เดือนและอาจร่วมกับการตรวจ AFP ในประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ

แนวทางการตรวจเฝ้าระวังและวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

Recommendation 3 แนวทางการตรวจเฝ้าระวังและวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงสูง เมื่อตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงโดยการทำให้ US ร่วมกับ AFP หลังพบก้อนในตับ ให้ปฏิบัติดังนี้^(9,10)

1. กรณีตรวจพบก้อนโดย US ให้พิจารณา (*แผนภูมิที่ 1*) ดังนี้

1.1 US พบก้อนขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตรในผู้ป่วยตับแข็ง

ให้ติดตามผล US ทุก 3-4 เดือน ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของก้อนใน 18-24 เดือน กลับไปเฝ้าระวังทุก 6 เดือน แทน ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น ให้ดูข้อ 1.2

1.2 US พบก้อนขนาด 1-2 เซนติเมตร และผลการตรวจด้วย contrast-enhanced CT หรือ MRI พบว่า

1.2.1 ผลการตรวจ CT หรือ MRI อย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสองอย่างเข้าได้กับ typical HCC ให้วินิจฉัยและให้การรักษแบบ HCC

1.2.2 ผลการตรวจ CT และ/หรือ MRI ไม่เข้ากับ typical HCC การใช้ hepatocyte specific contrast enhanced MRI อาจมีส่วนช่วยในการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามหากยังไม่สามารถวินิจฉัยได้แนะนำให้ทำ biopsy บริเวณก้อนและให้การรักษหากผลเป็น HCC หากผลไม่ใช่ HCC ให้ติดตามทุก 3 เดือน อาจพิจารณา biopsy ซ้ำ ถ้าสงสัย

1.3 US พบก้อน ขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร และผลการตรวจด้วย contrast-enhanced CT และ/หรือ MRI พบว่า

1.3.1 ถ้าการตรวจอย่างน้อย 1 อย่างมีลักษณะ typical vascular pattern หรือพบ AFP > 200 ng/ml สามารถวินิจฉัยและให้การรักษแบบ HCC ได้เลย

1.3.2 มีลักษณะ Atypical vascular pattern พิจารณาทำ biopsy บริเวณก้อน

2. กรณีตรวจ US ไม่พบก้อน ให้พิจารณาค่า AFP ดังนี้

2.1 ค่า AFP ปกติ ให้ตรวจติดตามผล US และ/หรือ AFP ทุก 6 เดือน

2.2 ค่า AFP สูงกว่าค่าปกติ (≥ 200 ng/ml) หรือค่า AFP เพิ่มสูงอย่างชัดเจนในระหว่างการตรวจติดตามผลให้ทำ contrast-enhanced CT หรือ MRI

2.2.1 ถ้าไม่พบความผิดปกติให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 3 เดือน

2.2.2 ถ้าตรวจพบก้อนให้พิจารณาตามข้อ 1

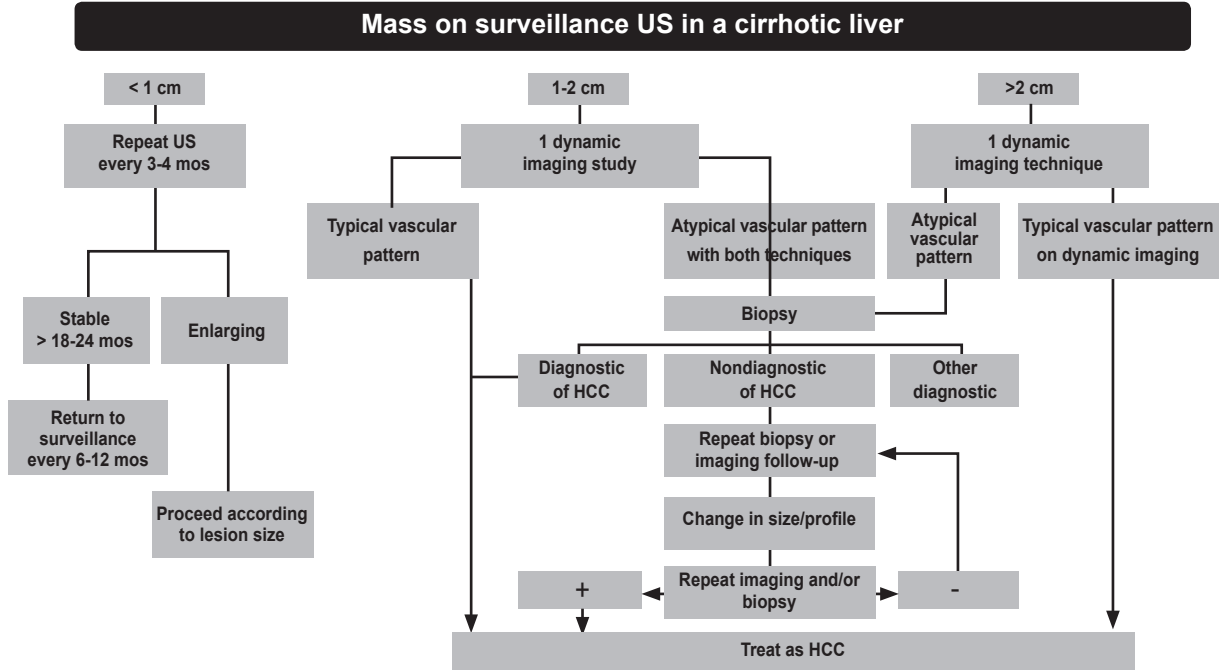
การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

Recommendation 4 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

Recommendation 4.1 ก่อนที่จะตัดสินใจให้การรักษาควรประเมินสถานะความรุนแรงของโรคตับ ขนาดและระยะของโรคมะเร็งตับ สภาพของผู้ป่วย และ cost-effectiveness

- สถานะความรุนแรงของโรคตับ ว่ามีภาวะโรคตับแข็งหรือไม่ และถ้ามีโรคตับแข็งอยู่ในระยะใด (Child-Pugh Scoring System A-C) (ภาคผนวก-ตารางที่ 1)
- สภาพของผู้ป่วย ได้แก่ Karnofsky index หรือ performance status (ภาคผนวก-ตารางที่ 2) และโรคประจำตัวอื่น ๆ
- ขนาดและระยะของโรคมะเร็งตับ ปัจจุบันมีเกณฑ์วินิจฉัยระยะความรุนแรงของมะเร็งตับหลายอย่างที่ยอมรับใช้แพร่หลาย⁽¹¹⁻¹²⁾ ได้แก่ เช่น Okuda classification, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group classification, French classification, TNM classification, Chinese University Prognostic Index (CUPI) classification (แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ ตารางที่ 1-6)

แผนภูมิที่ 1 : Mass on surveillance ultrasound in cirrhotic patient



Adapted from Bruix J, et al. Hepatology. 2011;53:1020-1022.

References:

1. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005; 9:191-211.
2. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข.สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2551.กรุงเทพฯ:โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2551.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis.* 2005; 25:143-54.
4. แนวคิดและสถานการณ์ความมั่นคงของมนุษย์ในสังคมไทย.การศึกษาและพัฒนามาตรฐานและตัวชี้วัดความมั่นคงของมนุษย์.กระทรวงการพัฒนาสังคมและความมั่นคงของมนุษย์ 2547.
5. Mericam I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15: 1356-61.
6. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut.*2003; 52(Suppl 3): iii1-8.
7. Meissner HI, Smith RA, Rimer BK, et al. Promoting cancer screening: learning from experience. *Cancer.* 2004; 101:1107-7
8. Sala M, Varela M, Forner A, Bruix J. Early diagnosis of liver cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28: 292-7
9. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005; 40: 225-35.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001; 35: 421-30.
11. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005; 25:171-80.
12. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005; 41:707-16.
13. Fuster J, Charco R, Llovet JM, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2005; 18:278-82
14. Llovet JM, Sala M. Non-surgical therapies of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 505-13
15. Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2004; 40: 1352-60.
16. Poon RT, Ngan H, Lo CM. et al: Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol.* 2000; 73:109-14.
17. Camma C, Schepis F, Orlando A, et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized Controlled trials. *Radiology.* 2002; 224:47-54.
18. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37:429-42.
19. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004; 127 (5 Suppl 1):S179-88.
20. Lai EC, Lo CM, Fan ST, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Arch Surg.* 1998; 133:183-8.
21. Yamamoto M, Arii S, Sugahara K, et al: Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1996; 83:336-40.
22. Llove JM, Mas X, Aponte JJ, et al: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002; 50:123-8.
23. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2892-9.
24. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinom: an update. *Hepatology* 2011; 53 : 1021-1222.

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับด้วยรังสีวินิจฉัย Radiologic Hallmark in Hepatocellular Carcinoma

การวินิจฉัยมะเร็งตับทาง imaging ใช้ multiphase-multislice CT (MDCT) หรือ extracellular contrast MRI (EC-MRI) หรือ MRI with hepatocyte-specific contrast (EOB-primovist MRI) ตามคำแนะนำของ AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) และ Japanese guidelines^(1, 2) ลักษณะภาพที่ถือว่า typical และใช้วินิจฉัยมะเร็งตับมีดังต่อไปนี้^(3, 4)

1. MDCT หรือ EC-MRI แสดงลักษณะว่าก่อนมี arterial enhancement และ venous หรือ delayed washout (รูปที่ 1, 2).

2. EOB-primovist MRI แสดงลักษณะว่าก่อนมี arterial enhancement และไม่มี uptake ของ contrast ใน hepatobiliary phase (ที่ 20 นาที) โดยไม่คำนึงถึงลักษณะของ venous phase (รูปที่ 3)

ถ้าพบลักษณะดังกล่าวอย่างใดอย่างหนึ่ง ในผู้ป่วยตับแข็ง หรือ มีประวัติไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ไวรัสบี และไวรัสซี) สามารถวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับและทำการรักษาได้ โดยที่ไม่จำเป็นต้องทำ biopsy

ถ้าก่อนมีลักษณะ hypovascular ใน arterial phase ซึ่งไม่ใช่ลักษณะ typical ของมะเร็งตับ อาจใช้ลักษณะดังต่อไปนี้^(5, 6) ช่วยในการวินิจฉัย

1. ใน T2W-MRI มี high signal
2. ใน DWI-MRI มี fluid restriction
3. ไม่มี uptake ของ contrast ใน EOB-primovist MRI

ถ้าก่อนมีลักษณะดังกล่าว แสดงว่ามีแนวโน้มของการเป็นมะเร็งตับ ควรพิจารณา biopsy หรือ ติดตามดูอย่างใกล้ชิดด้วย imaging (US/CT/MRI) จนกว่าก้อนโตขึ้น หรือมีการเปลี่ยนแปลงเป็นแบบ typical

Figure 1: Multiphasic multislice CT (MDCT) แสดง arterial enhancement, venous และ delayed washout, ซึ่งเป็นลักษณะของ HCC.

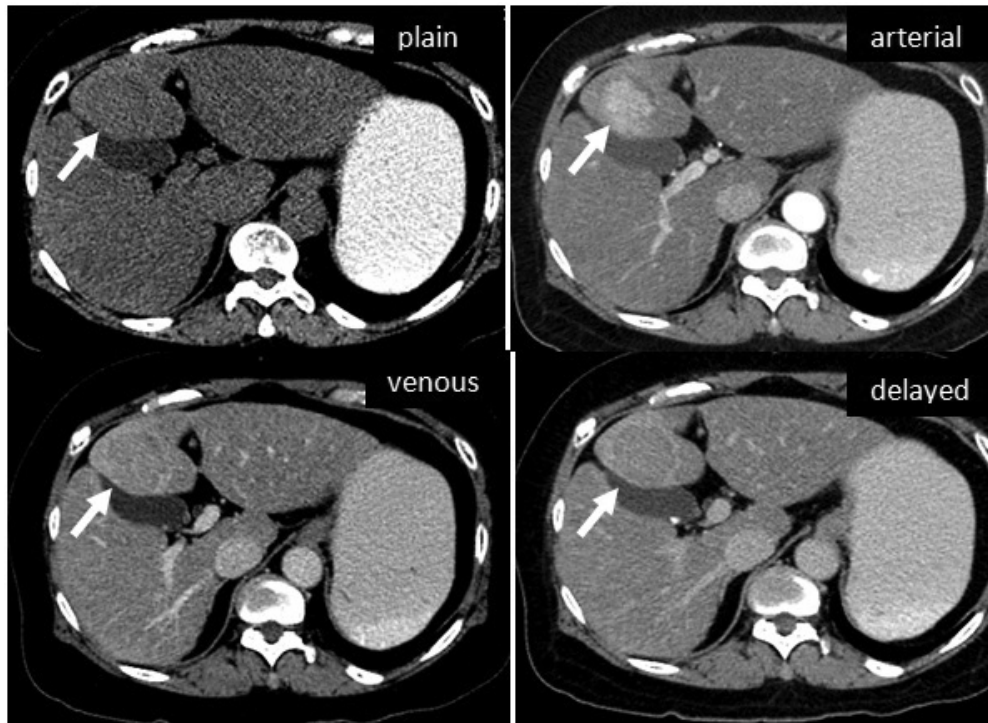
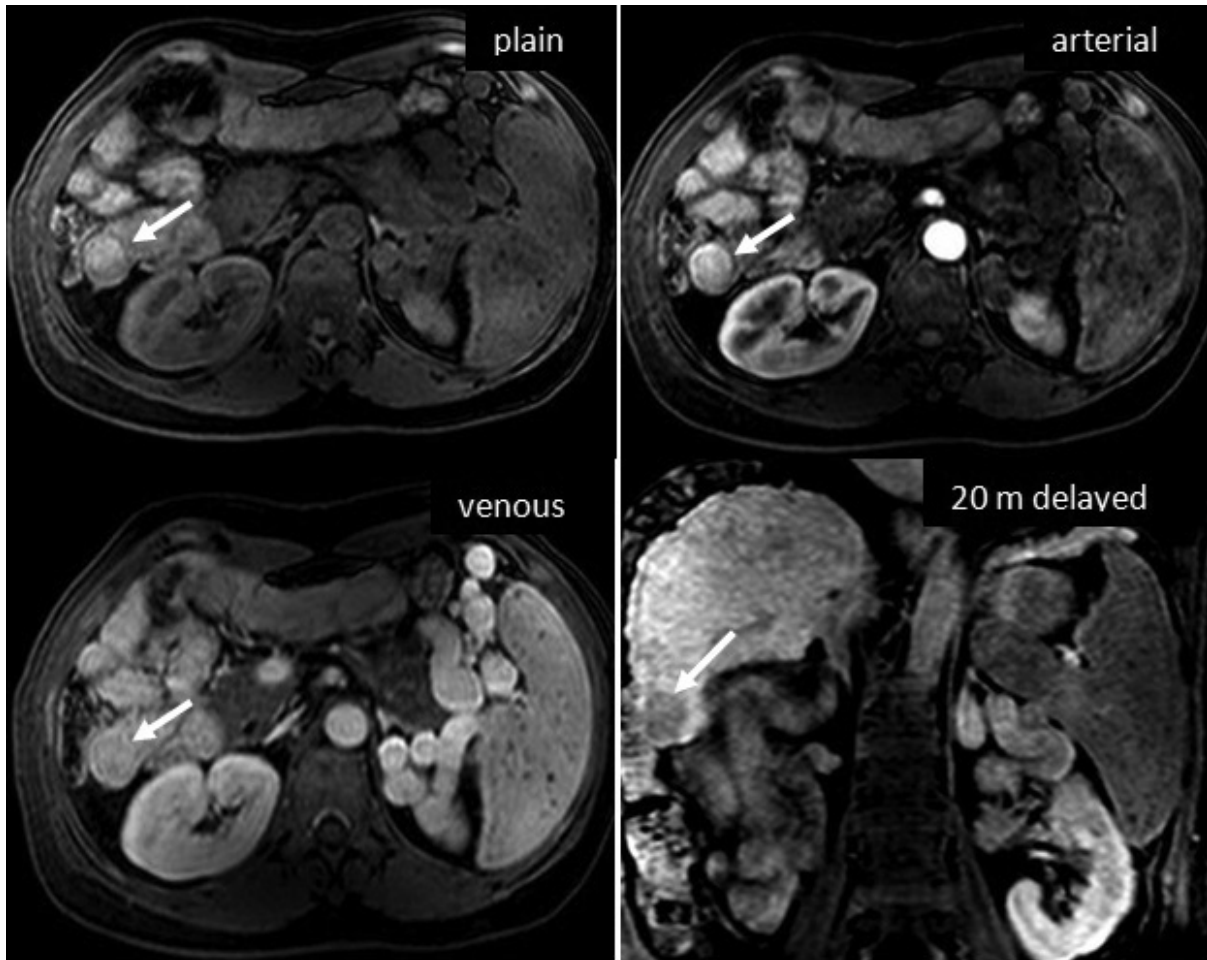


Figure 2: MRI with extracellular contrast agent (EC-MRI) แสดง arterial enhancement, และ rapid venous washout, ซึ่งเป็นลักษณะของ HCC. นอกจากนั้นยังเห็น capsule รอบๆ HCC (arrow).



Figure 3: MRI with EOB-primovist contrast agent แสดง arterial enhancement, แต่เป็น iso-venous washout. อย่างไรก็ตาม, at 20 min hepatobiliary (HB) phase, ก็อนไม่มี uptake of primovist. หากอ้างอิงตาม Japanese guideline, การที่มี arterial enhancement ร่วมกับการที่ไม่มี primovist uptake จะเป็นลักษณะเฉพาะ for HCC regardless of venous phase.



References:

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020-1022
2. Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: from prevention to molecular targeted therapy. *Oncology* 2010; 78 (suppl 1):1-6
3. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systemic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *RadioGraphics* 2013; 33:1653-1668
4. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I: development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014; 272:635-654
5. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II: extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014; 273:30-50
6. Hyodo T, Murakami T, Imai Y, et al. Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factor for development of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266:480-490

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม

บทนำ

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา อัตราการตายของผู้ป่วย HCC ยังสูงอยู่ มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีลักษณะการแบ่งตัวเติบโตเร็ว การแพร่กระจายเข้าสู่เส้นเลือด การเกิดก้อนมะเร็งมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง และมักจะเกิดมะเร็งในตับที่เป็นตับแข็ง ปัจจัยดังกล่าวส่งผลให้การรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ ไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร

ในช่วงระยะเวลาสิบปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาเทคนิคการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ อย่างมาก การรักษาด้วยวิธี ไม่ผ่าตัด เช่น การฉีดแอลกอฮอล์เข้าสู่ก้อนมะเร็งผ่านทางผิวหนัง (percutaneous ethanol injection), การทำลายก้อนมะเร็งด้วยความร้อน (thermal ablation) และการรักษาด้วยวิธีใส่สารเคมีบำบัดเฉพาะที่และอุดเส้นเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง (transarterial chemoembolization) ได้นำมาใช้รักษาผู้ป่วย HCC มากขึ้นอย่างมาก ซึ่งแนวทางการรักษาเป็นการรักษาแบบบรรเทา (palliative measures)⁽²⁾ แต่ในปัจจุบัน HCC ที่มีขนาดก้อนเล็กบางรายก็อาจสามารถหายขาดได้จากการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว อย่างไรก็ตามวิธีการรักษามะเร็ง HCC ที่สามารถหวังผล ให้หายขาด (curative treatment) ที่ได้ผลดีที่สุดคือการผ่าตัด (surgical resection) แต่มีประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย HCC เท่านั้นที่อยู่ในสภาพเหมาะสมต่อการผ่าตัดรักษา⁽²⁾ ในอนาคตจะมีจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดมากขึ้นเนื่องจากมีความตระหนักในการตรวจคัดกรองหาผู้ป่วย HCC ในระยะเริ่มต้นมากขึ้น

การผ่าตัดรักษา HCC

การเลือกผู้ป่วย

การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญที่สุดต่อผลของการผ่าตัดรักษา สิ่งสำคัญสิ่งแรกคือการสืบค้นด้วยการตรวจทางรังสีที่ดี เช่น ultrasonography, spiral computed tomography (spiral CT) และ magnetic resonance imaging (MRI) โดยร่วมกับการฉีดสารทึบแสงพิเศษในบางราย ซึ่งเป็นการประเมินจำนวนและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การลุกลามของเส้นเลือดภายในตับ และสภาพของตับทางกายวิภาคเป็นต้น^(3,4)

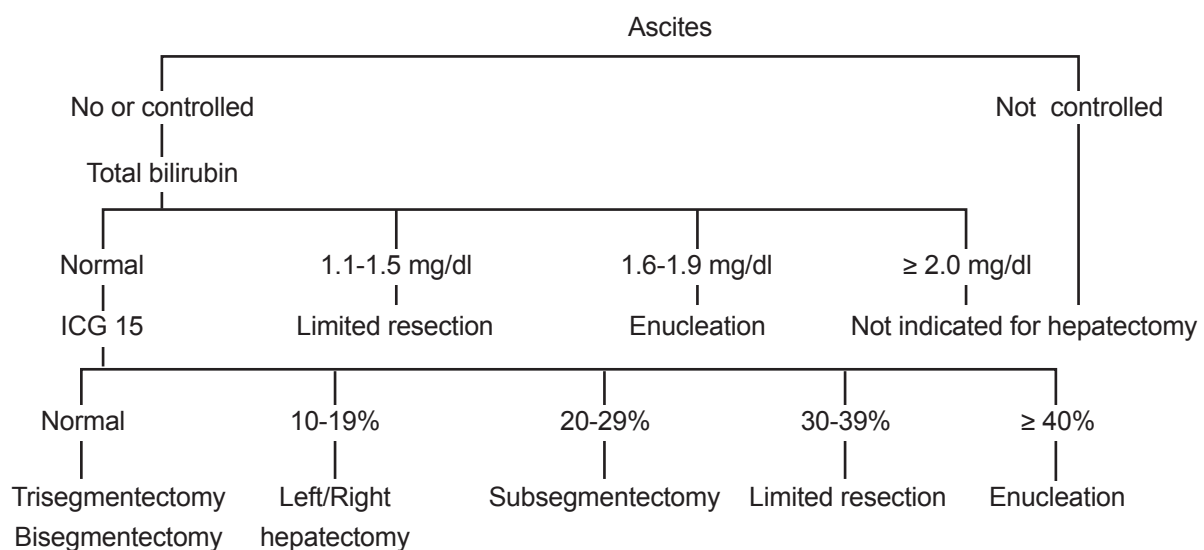
สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่ศัลยแพทย์ต้องคำนึงถึงการวางแผนก่อนการผ่าตัด ขนาดของก้อนมะเร็งที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดมักไม่เกิน 5 เซนติเมตรเพราะพบว่าโอกาสเกิดก้อนอื่น ๆ (daughter nodules) ร่วมด้วยและโอกาสการตัดก้อนออกไม่หมดจะมีมากถ้าขนาดมะเร็งมากกว่า 5 เซนติเมตร⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าขนาดของก้อนมะเร็งไม่ใช่ปัจจัยสำคัญในการบอกพยากรณ์โรคเพียงอย่างเดียว บางครั้งพบว่า

ขนาดของมะเร็งที่มากกว่า 10 เซนติเมตรก็ยังสามารถผ่าตัด โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่เหมาะสมร่วมด้วย เพราะไม่มีการรักษาแบบบรรเทาชนิดอื่นที่ให้การรักษาที่ดีต่อมะเร็งก้อนใหญ่ ๆ ได้⁽⁶⁾ โดยสรุปข้อห้ามในการผ่าตัดมะเร็งตับ (hepatic resection) เมื่อพิจารณาก้อนมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งตับที่มีการแพร่กระจายไปยังเส้นเลือดสำคัญ เช่น main portal vein หรือ inferior vena cava หรือ right atrium, มะเร็งที่แพร่ไปยังอวัยวะอื่น ๆ เช่น ปอด ต่อมไทรอยด์ กระดูก เป็นต้น (*ชนิดของคำแนะนำ 1*)

โดยทั่วไปการผ่าตัดตับที่ไม่มีภาวะตับแข็ง สามารถตัดเนื้อตับออกได้มากถึงร้อยละ 70 แต่เนื่องจากประมาณร้อยละ 70-80 ของมะเร็งตับเกิดในภาวะตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรัง ดังนั้นการประเมินการทำงานของตับ (liver function reserve) เป็นสิ่งสำคัญมากอีกอย่างหนึ่งเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดตับวายหลังผ่าตัด (postoperative liver failure) การประเมินด้วย Child-Pugh classification (*ภาคผนวก-ตารางที่ 1*) เป็นสิ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย⁽⁷⁾ ใน Child class A และ class B ควรเหลือเนื้อตับ (liver volume) อย่างน้อยร้อยละ 40-50 และ 70-80 ตามลำดับ ส่วน class C ไม่สามารถตัดตับได้และถือว่าเป็นข้อห้ามในการผ่าตัด (*ชนิดของคำแนะนำ 1*) อย่างไรก็ตามไม่ว่าตับแข็ง Child class ใดก็ยังมีโอกาสการเกิดตับวายหลังผ่าตัดได้ การพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ และการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดอย่างใกล้ชิดจึงมีความสำคัญอย่างมาก

ในบางสถาบันมีการประเมินการทำงานของตับโดยวิธีอื่น ๆ เช่น ในประเทศญี่ปุ่นมีการใช้ indocyanine green (ICG) clearance test ในการประเมินการทำงานของตับก่อนการผ่าตัด^(8,9) (*แผนภูมิที่ 2*) โดยพิจารณาปริมาณของสาร ICG ในเลือดภายหลังฉีดเข้าเส้นเลือดไปแล้ว 15 นาที โดยผู้ป่วยควรมีค่า bilirubin ปกติและไม่มีภาวะของ ascites ในภาวะตับแข็งจะมีการขับถ่ายสาร ICG ทางน้ำดีได้ไม่ดีทำให้มีระดับสาร ICG ค้างในเลือดที่ 15 นาทีสูงกว่าภาวะปกติ จึงไม่เหมาะต่อการผ่าตัดตับออกไปมาก

แผนภูมิที่ 2 การประเมินการทำงานของตับโดย indocyanine green (ICG) clearance test



นอกจากนี้ควรคำนึงถึงสถานะของผู้ป่วย (performance status) ร่วมด้วยเสมอ ซึ่งสามารถประเมินได้ตามเกณฑ์ของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (ภาคผนวก-ตารางที่ 3) พิจารณาการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มี scale 0-2 ส่วนผู้ป่วยที่มี scale 3-4 ไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (ชนิดของคำแนะนำ 1)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งตับมักจะมีภาวะตับแข็งร่วมด้วยจึงทำให้ปริมาณของเนื้อตับที่สามารถผ่าตัดออกได้มีจำกัด และปริมาณเนื้อตับส่วนที่เหลือหลังการผ่าตัดตับออกมีความสำคัญต่ออัตราการตายของผู้ป่วย ดังนั้นจึงมีวิธีการเพื่อเพิ่มปริมาณเนื้อตับส่วนที่เหลือภายหลังการผ่าตัด (future remnant liver) โดยการอุดเส้นเลือด portal vein ของตับที่ต้องการจะผ่าตัดเอาออก วิธี portal vein embolisation (PVE) จะทำในระยะเวลาก่อนผ่าตัด (preoperative) เซลล์ตับในกลีบที่ทำ PVE จะเกิดภาวะ apoptosis และเป็นผลทำให้เซลล์ตับในกลีบที่ไม่ได้รับ PVE มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอย่างมาก ส่งผลทำให้เกิด hyperplasia ของตับส่วนที่เหลือ (future remnant liver)

PVE สามารถทำได้โดย transileocolic venous approach, transhepatic contralateral approach หรือ transhepatic ipsilateral approach โดยทั่วไป จะพิจารณา PVE ในผู้ป่วยที่มี predicted functional liver remnant น้อยกว่าร้อยละ 25 และ 40 ในผู้ป่วยที่มีตับปกติและมีภาวะ severe fibrosis หรือ cirrhosis ตามลำดับ

ปัจจัยของการผ่าตัด

ขอบเขตของการผ่าตัด (extent of resection) ขอบแนวตัดก้อนมะเร็ง (surgical resection) และ perioperative transfusion เป็น 3 ปัจจัยหลักที่สำคัญที่มีการศึกษากันมามาก

หลักการผ่าตัดมะเร็งตับเพื่อหวังผลหายขาด (curative) พิจารณาดังนี้

1. พยายามให้ได้ขอบแนวตัดก้อนมะเร็ง (extent of resection) อย่างน้อยมีแนวตัดที่ดี 1 เซนติเมตร รอบก้อน
2. พยายามตัดให้ได้ตามกายวิภาคของตับ (anatomical resection)
3. พยายามให้มีการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดน้อยที่สุด โดยใช้เทคนิคในการผ่าตัดต่าง ๆ เช่น hepatic vascular inflow occlusion, lowering central venous pressure เป็นต้น ทั้งนี้อาจรวมกับการใช้เครื่องมือช่วยในการผ่าตัด เช่น intraoperative ultrasound (เพื่อการวางแผนการผ่าตัดหลีกเลี่ยงเส้นเลือดใหญ่สำคัญ), ultrasonic dissector/aspirator, argon beam coagulator, vascular stapler เป็นต้น

การปลูกถ่ายตับสำหรับมะเร็งตับ (Liver transplantation for HCC)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งตับส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เมื่อโรคลุกลามมากแล้วและหรือมีตับแข็งร่วมด้วยมากจึงไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับ (liver resection) ได้ การรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) จึงเป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งซึ่งมีข้อดีคือ เป็นการตัดตับเดิมออกทั้งหมด ลดโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรค และยังสามารถรักษาภาวะตับแข็งด้วย⁽¹⁰⁻¹²⁾

เกณฑ์กำหนดผู้ป่วยมะเร็งตับที่เหมาะสมต่อการปลูกถ่ายตับ (*ชนิดของคำแนะนำ 1*) ได้แก่

1. ก้อนมะเร็งก้อนเดียวที่มีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร
2. ก้อนมะเร็งที่มีหลายก้อนต้องมีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อนและแต่ละก้อนมีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร
3. ไม่มี vascular invasion
4. ไม่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการผ่าตัดตับ (liver resection) กับการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) ในผู้ป่วยมะเร็งตับ ภาวะภายหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อแตกต่างกันคือในผู้ป่วยที่ทำ liver resection อาจจะมีปัญหาตับวาย (postoperative liver failure) จากภาวะตับแข็ง ปัญหาการดำเนินโรคตับแข็งมากขึ้น การกลับมาเป็นซ้ำ (recurrence) ของโรคมะเร็งในเนื้อตับส่วนที่เหลือ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย liver transplantation อาจพบปัญหาการไม่ทำงานของตับใหม่ (graft dysfunction/rejection), การติดเชื้อ (infection) และการกลับมาของโรคมะเร็งซึ่งดำเนินโรคได้เร็วจากยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression)

จากสาเหตุที่มีจำนวนผู้บริจาคอวัยวะจำนวนน้อย และการรอรับบริจาคตับอาจจะนานมากกว่า 6-10 เดือน ดังนั้นการพิจารณาการปลูกถ่ายตับในมะเร็งตับจะเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง Child-Pugh class C ที่ไม่สามารถผ่าตัด (liver resection) ได้ ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับยังดีอยู่ และมะเร็งอยู่ใน lobe ใด lobe หนึ่ง การทำ liver resection หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นที่เทียบเท่า น่าจะเป็นการรักษาที่เหมาะสมเป็นอันดับแรก ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดใหญ่ไม่ควรทำการปลูกถ่ายตับ นอกจากจะสามารถ downstage มะเร็งได้โดยวิธี chemoembolization หรือ local ablation ก่อน

References:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Poon RTP, Fan ST, Tsang F, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002;235:466-86.
3. Hirai K, Ono N, Tanikawa K. MRI in hepatocellular carcinoma - correlation with USG, CT angiography. *J Med Imag* 1990;10:1299-304.
4. Karl RC, Morse SS, Halpert RD, Clark RA. Preoperative evaluation of patients for liver resection. *Ann Surg* 1993;217:226-32.
5. Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, et al. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1319-31.
6. Poon RTP, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma > 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002;194:592-602.
7. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999;229:790-9.
8. Hemming AW, Scudamore CH, Shacklton CR, *et al.* Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992;163:515-8.
9. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1997;84:1255-9.
10. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110:726-34.
11. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:643-53.
12. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-22.

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา

Radiofrequency Ablation (RFA)

คือการสอดเข็มผ่านทางผิวหนังเข้าไปในตับ แล้วให้ความร้อนผ่านเข็มเข้าไปทำลายเนื้อเยื่อมะเร็ง ทำให้เกิดภาวะเนื้อตายในก้อนมะเร็งตามมา

ข้อบ่งชี้ในการรักษามะเร็งตับโดยวิธี RFA

ก้อนมะเร็งตับที่มีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร และน้อยกว่า 3 ตำแหน่ง ในผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด (unsuitable of resection) หรือ เพื่อรักษาระหว่างรอเปลี่ยนตับ (Bridging to transplantation)

ข้อห้ามหรือข้อจำกัดในการรักษา

ปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กในตับไม่สามารถรักษาด้วยวิธี RFA ได้มักสืบเนื่องจากการที่ตำแหน่งของก้อนเนื้ออยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถสอดเข็ม RF ผ่านเข้าไปในตับได้อย่างปลอดภัย เช่น มีลำไส้ ทางเดินน้ำดี หรือเส้นเลือดใหญ่ขวาง หรือก้อนเนื้ออยู่ใน Caudate lobe หรืออาจเป็นข้อจำกัดจากการที่ก้อนเนื้ออยู่ใกล้หลอดเลือดใหญ่เกินไปจนอาจทำให้ความร้อนจากการทำ RFA ไม่สูงพอที่จะทำลายมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานอย่างมากก็อาจเป็นอุปสรรคประการหนึ่งที่ทำให้เกิดความเสี่ยงจากภาวะเลือดออกในช่องท้องเนื่องจากไม่สามารถห้ามเลือดได้ดีเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะ coagulopathy อย่างรุนแรงจนไม่สามารถแก้ไขได้

ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี RFA

ผู้ป่วยมักจะได้รับการตรวจว่าเป็นมะเร็งตับด้วยวิธีทางรังสีเพื่อวินิจฉัยและวางแผนการรักษา มาก่อน เช่น การตรวจอัลตราซาวด์ CT scan หรือ MRI นอกจากนี้ การวินิจฉัยอาจทำโดยวิธีการตรวจหาระดับ AFP ในเลือด หรือการทำ liver biopsy ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ การเจาะเลือดดูระดับ PT, PTT และ platelet

ขณะทำ โดยมากจะใช้การฉีดยาชาเฉพาะที่ร่วมกับการให้ IV sedation เพื่อระงับอาการปวดระหว่างการให้พลังงานความร้อน การฉีดยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อมีความจำเป็น โดยเฉพาะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในระบบทางเดินน้ำดี⁽¹⁾

การแทงเข็ม RF ซึ่งมีขนาดตั้งแต่ 17-13 G ผ่านผิวหนังจะยึดหลักให้ผ่านเนื้อตับโดยไม่ให้ผ่านอวัยวะสำคัญ เช่น หลอดเลือดขนาดใหญ่ ทางเดินน้ำดี หรือถุงน้ำดี ถ้าใส่เล็ก ต่อมหมวกไต หรือไต โดยอาศัยเครื่องมือทางรังสีวินิจฉัยเป็นระบบนำทาง เช่น อัลตราซาวด์ และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การให้ความร้อนหลังจากที่ได้วางตำแหน่งปลายเข็มในก้อนเนื้อแล้วจะมีเทคนิคที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของเข็ม ขนาดและรูปร่างของก้อนเนื้อ ตลอดจนความถนัดของผู้ทำการรักษา โดยจะมีหลักสำคัญเหมือนกันโดยพยายามให้เกิดการตายให้ครอบคลุมก้อนเนื้อมากที่สุด อย่างน้อย 1 เซนติเมตรมากกว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนเนื้อ (เช่นก้อนขนาด 1 เซนติเมตร จะทำให้เกิดเนื้อตาย 2 เซนติเมตร) ในกรณีที่ต้องทำการรักษาก้อนเนื้อมากกว่า 1 ก้อน ก็อาจมีความจำเป็นที่จะต้องแทงเข็มผ่านเนื้อตับมากกว่า 1 ครั้ง เข็ม RF บางชนิดสามารถทำการห้ามเลือดตรงบริเวณที่มีการแทงเข็มผ่านผิวหนังได้ ซึ่งเราเรียกว่าวิธี tract ablation

ภายหลังการรักษาผู้ป่วยมักจะต้องได้รับการดูแลภายในโรงพยาบาลอย่างน้อย 1 คืน เพื่อดูอาการ โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนในวันแรก คือ การตกเลือดในช่องท้อง และอาการปวดบริเวณรอยเข็ม

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนพบได้ประมาณร้อยละ 9.8-12^(2,3) ส่วนมากเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงและเกิดขึ้นใน 1-2 วันแรก เช่น ปวดแผล ไข้ต่ำๆ หลังทำ หรือมีการตกเลือดเพียงเล็กน้อย ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบได้ประมาณร้อยละ 4⁽⁴⁾ เช่น การตีบตันของทางเดินน้ำดี การติดเชื้อของทางเดินน้ำดีในตับ การติดเชื้อในช่องท้อง และภาวะเลือดออกในช่องท้องที่ต้องมีการให้เลือดทดแทน ในระยะยาวมักมีคำถามเกี่ยวกับโอกาสในการเกิดการกระจายของก้อน (tumor seeding) ตามแนวการแทงเข็ม RF นั้น พบได้น้อยกว่าที่คิดมาก มีรายงานที่ทำในผู้ป่วยมากกว่า 1,300 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิธี RFA ในก้อนเนื้อมากกว่า 2,500 ก้อน พบ tumor seeding เพียง 12 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 0.9 เท่านั้น⁽⁵⁾

การติดตามผลการรักษา

มักจะใช้วิธีการผสมผสาน เช่น การตรวจวัดระดับ AFP ในเลือดร่วมกับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย โดยเฉพาะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ MRI ส่วนมากมักจะทำประมาณ 4 สัปดาห์ภายหลังการรักษา โดยจะตรวจดูเนื้อตาย หรือหลอดเลือดที่เลี้ยงบริเวณก้อน เปรียบเทียบกับภาพทางรังสีวินิจฉัยที่ได้ตรวจไว้ก่อนหน้านี้^(6,7) การใช้อัลตราซาวด์ไม่สามารถบอกได้ว่า บริเวณที่เห็นภายหลังการรักษาเป็นเนื้อที่ตายแล้ว หรือยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่

ผลการรักษา

มีรายงานจากประเทศญี่ปุ่นซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับกว่า 600 ราย พบว่าการรักษาด้วยวิธี RFA ช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสอยู่รอดนานกว่า 1-4 ปี ถึงร้อยละ 95, 86, 78 และ 38 ตามลำดับ⁽⁴⁾ ขณะที่รายงานจากสถาบัน MD Anderson ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าอัตราการรอดชีวิตนานกว่า 5 ปี ถึงร้อยละ 55.4 โดยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 4.6⁽³⁾

การศึกษาเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดที่ทำในประเทศเกาหลี⁽⁸⁾ พบว่าการรักษาด้วยวิธี RFA ช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับการผ่าตัด และมีโอกาสเกิดการกระจายของมะเร็งตับเท่าๆ กัน การศึกษาที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบชนิด randomized control trial (RCT) ซึ่งทำในยุโรปโดย Lencioni และคณะ⁽⁹⁾ พบว่าอัตราการรอดชีวิตภายหลังการรักษาด้วยวิธี RFA ที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 97 และที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 72 ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาต่ำกว่าการผ่าตัดมาก เช่นเดียวกับผลการศึกษาด้วยวิธี RCT ในประเทศจีน^(10,11) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1-4 ปี เท่ากับร้อยละ 94.4, 79.8, 68.6 และ 65.9 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกับผลการรักษามะเร็งตับด้วยวิธีผ่าตัดทั้งในมะเร็งตับขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร และขนาดระหว่าง 3-5 เซนติเมตร ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบได้สูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด

References:

1. Venkatesan AM, Gervais D, Mueller PR. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic hepatic tumors: current concepts and review of the literature. *Sem Intervent Radiol* 2006;23:73.
2. Jansen MC, van Duijnhoven FH, van Hillegersberg R, et al. Adverse effects of radiofrequency ablation of liver tumours in the Netherlands. *Br J Surg* 2005;92:1248.
3. Chandrajit PR, Izzo F, Marra P, et al. Significant Long-Term Survival After Radiofrequency Ablation of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):616.
4. Tateishi R, Shiina S, Teratani T. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201.
5. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati S. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2005;92(7):856.
6. Hellman RS, Krasnow AZ, Sudakoff GS. PET for Staging and assessment of tumor response of hepatic malignancies. *Sem Intervent Radiol* 2006;23:21-32.
7. Kim SW, Lim HK, Kim YH et al., Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:107-121.
8. Hong SN, Lee SY, Moon SC, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(3):247.
9. Lencioni and Crocetti. A case-control study comparing the two treatment modalities in patients with small uninodular hepatocellular carcinomas (HCC) and well-compensated liver cirrhosis. Presented at Annual Scientific meeting of Society of Interventional Radiology; Toronto. March 30 - April 4 2005.
10. Min SC, Jin OL, Yun Z, et al. A Prospective Randomized Trial comparing percutaneous ablative therapy and partial hepatectomy for small HCC: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006;243:321.
11. Lu, et al. Resection vs Percutaneous Thermal ablation in early HCC; RCT. *Natl Med J China* 2006.

Transarterial Chemoembolization (TACE)

การรักษาด้วยวิธี TACE เป็น locoregional treatment สำหรับโรค hepatocellular carcinoma (HCC) ที่ใช้บ่อยที่สุด ในบางสถาบันเรียกการรักษาวิธีนี้ว่า transcatheter oily chemoembolization (TOCE) ซึ่งเป็นการรักษาแบบเดียวกัน

ข้อบ่งชี้ในการรักษามะเร็งตับโดยวิธี TACE

1. มะเร็งตับที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ (Unresectable HCC)
2. เป็นการรักษาก่อนการผ่าตัด หรือเพื่อก่อนยุบลง (Pre-operative adjuvant or downstage)
3. มะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่หลังการผ่าตัด (Post-operative recurrence)
4. เพื่อรักษาประคับประคองอาการ (Palliative treatment) เช่น ในกรณีเพื่อก่อนมะเร็งแตก หรือมีอาการปวด
5. เพื่อรักษาระหว่างรอเปลี่ยนตับ (Bridging to transplantation)

ข้อห้ามในการทำ TACE

1. Complete main and/or both portal vein thrombosis⁽¹⁾
2. Severe hepatic impairment (Child's class C)
3. Total bilirubin > 3 mg/dl (without correctable biliary obstruction)⁽²⁾

ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี TACE

ผู้ป่วยต้อง admit เข้ามาในโรงพยาบาลเพื่อเตรียมตัว (ทำความสะอาดบริเวณขาหนีบ เจาะเลือดตรวจ liver function test, BUN, creatinine, CBC และ coagulogram) และงดอาหารและน้ำ 6 ชั่วโมงก่อนทำการรักษา

การรักษาเริ่มด้วยการสอดสายสวนผ่านหลอดเลือดแดงที่ขาหนีบเข้าไปยังหลอดเลือดแดง celiac artery ตามด้วยการฉีดสีหลอดเลือดแดงของตับและหลอดเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein) หลังจากนั้นก็จะสอดสายสวนเข้าไปยังแขนงของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งในตับ ตามด้วยการฉีดยาเคมีบำบัด เช่น Mitomycin C, 5-Fluouracil, Epirubicin hydrochloride, Cisplatin, Doxorubicin hydrochloride เป็นต้น ที่ผสมกับสาร iodized oil or other particles ผ่านสายสวนเข้าไปทางหลอดเลือดแดงของตับ ทำให้ยาถูกฉีดเข้าก้อนโดยตรง นอกจากนี้ยังสามารถทำ การอุดหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งโดยการใส่ gelatin sponge (หรือสารอุดหลอดเลือดชนิดอื่นเช่น polyvinyl alcohol, embosphere, DC bead)⁽³⁾ เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาเคมีในก้อนมะเร็ง และติดค้างอยู่ในก้อนมะเร็งได้นานมากขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงของยาเคมีได้

หลังการรักษาผู้ป่วยต้องนอนราบบนเตียงอีก 6-8 ชั่วโมงเพื่อป้องกันเลือดออกที่ขาหนีบและฝ้า
ระวังอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้

ในปัจจุบันถ้าก้อนมะเร็งไม่ใหญ่มากนัก สามารถทำ segmental TACE เพื่อรักษาตับส่วนดีไว้ให้
มากที่สุด ด้วยการใช้สายสวนขนาดเล็ก (microcatheter) สอดผ่านสายสวนขนาดปกติเข้าไปใกล้ก้อนมะเร็งให้
มากที่สุด ซึ่งถ้าก้อนมะเร็งขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร segmental TACE จะให้ผลใกล้เคียงกับการผ่าตัด

นอกจากนี้ยังสามารถทำ TACE ร่วมกับการรักษาแบบอื่นได้อีกด้วย เช่น radiofrequency
ablation หรือ tumor ablation อื่น ๆ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการรักษาทั้งสองชนิดจะเสริมกัน ทำให้ผลการ
รักษาดีกว่าการรักษาแบบหนึ่งแบบใดเพียงอย่างเดียว

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษาที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ post-embolization syndrome คือผู้ป่วยจะ
มีไข้ต่ำ ๆ, ปวดท้อง, คลื่นไส้, อาเจียน โดยมักจะเป็น 1-3 วันหลังการรักษา สำหรับ major complication
อื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ hepatic insufficiency or infarction, liver abscess, cholecystitis, hepatic
failure, gastrointestinal bleeding, biliary necrosis, bile duct stricture, liver failure และ non-target
embolization เป็นต้น และมี 30-day mortality ประมาณร้อยละ 1

การติดตามผลการรักษา

การติดตามผลการรักษาทำได้โดยการตรวจเลือดดูค่า serum alpha-fetoprotein (AFP) และทำ
CT scan of upper abdomen หรือ MRI of liver หลังจากการทำ TACE ถ้ายังมี viable tumor เหลืออยู่
ก็จะนัดมาทำการรักษาซ้ำในระยะเวลา 4-8 สัปดาห์

ผลการรักษา

อัตราการตายของเนื้อเยื่อมะเร็งขึ้นกับปริมาณการจับของ lipiodol บนก้อนมะเร็งนั้น ร้อยละ
60-80 ของผู้ป่วยหลังทำการรักษา ก้อนมะเร็งจะมีขนาดคงที่หรือเล็กลง และมีปริมาณ AFP ลดลง⁽⁴⁾ ส่วน
อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 3 ปีประมาณ ร้อยละ 55-78

References :

1. Pentecost MJ, Daniels JR, Teitelbaum GP, et al. Hepatic chemoembolization: safety with portal vein thrombosis. *J Vasc Intervent Radiol* 1993;4:347-351.
2. Charnsangvej C. Chemoembolization of liver tumors. *Semin Interv Radiol* 1997;14:305-311.
3. Solomon B, Soulen MC, Baum RA, et al. Hepatocellular carcinoma treated with CAM/Ethiodol ? PVA chemoembolization: evaluation of survival and biologic and morphologic response in a US population. *J Vasc Intervent Radiol* 1999; 10: 793-798.
4. Soulen MC. Chemoembolization of liver tumors. *Semin Interv Radiol* 1997;14:305-311.

การรักษาผ่านหลอดเลือดด้วยวิธีการอื่นๆ

การรักษาในกลุ่ม TACE (Trans arterial chemoembolization) อีกวิธีหนึ่ง ซึ่งมีการใช้สารอุดกั้นหลอดเลือดขนาดเล็ก (Microsphere) ซึ่งในประเทศไทยเริ่มมีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น โดยนิยมนำสารดังกล่าวผสมกับยา Doxorubicin โดยเรียกวิธีการให้ยาแบบนี้ว่า drug eluting beads loaded with Doxorubicin (DEBDOX) โดยมีวิธีการใช้ผ่านหลอดเลือดแดง hepatic เช่นเดียวกับกับการทำ TACE แบบดั้งเดิมที่ใช้ Lipiodol-based จากการศึกษารวบรวมแบบ Systematic review พบว่าเทคนิคการรักษาแบบนี้มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับการรักษาด้วยวิธี TACE ชนิดดั้งเดิม แต่มีผลข้างเคียงชนิดไม่รุนแรงน้อยกว่า โดยเฉพาะอาการทางระบบทางเดินอาหาร^{(1),(2)} อย่างไรก็ตามยังไม่พบข้อมูลที่ยืนยันว่าเทคนิค DEBDOX มีประสิทธิภาพเหนือกว่า ในขณะที่ราคาของวัสดุดังกล่าวยังสูงกว่าวิธีการแบบดั้งเดิม แต่ในปัจจุบันราคาของ Lipiodol ได้ปรับตัวสูงขึ้นมาก การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความคุ้มค่าของการรักษาด้วยวิธี TACE โดยการใช้ Lipiodol-based เปรียบเทียบกับวิธีการชนิดใหม่อื่น ๆ ควรได้รับการพิจารณาและทบทวนต่อไป

ส่วนการรักษาด้วยวิธีการใช้สารกัมมันตภาพรังสีชนิด Yttrium-90 หรืออาจจะเรียกว่า Radioembolization หรือ SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานใด ๆ ที่จะมาทดแทนการทำ TACE ได้ ยกเว้นในกรณีของมะเร็งตับที่มีการกีดกันเข้าไปในหลอดเลือดดำ Portal ที่มีการศึกษายืนยันว่าผู้ป่วยอาจมีอัตราการรอดชีวิตที่นานขึ้นเล็กน้อย⁽³⁾ แต่การศึกษาที่เป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบกับการรักษาอื่นเช่น TACE วิธีดั้งเดิม หรือการให้ยา Sorafinib ยังไม่ปรากฏผลการศึกษาออกมาชัดเจนในขณะนี้ อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวนี้มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงมากกว่าวิธีการ TACE ชนิดดั้งเดิม มากกว่า 5 เท่า

References:

1. Lencioni R, de Baere M, Caridi JG, Lammer J, et al. Transcatheter treatment of HCC with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35(5):980-985.
2. Martin R, Geller D, Espat J, et al. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug-eluting beads in HCC : a Systematic review. Hepatogastroenterology 2012;59(113):255-260.
3. Lau WY, Sangro B, Chen PJ, et al. Treatment for HCC with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90. Oncology 2013;84(5):311-318.

Microwave Ablation

ในความหมายของการทำ Tumor ablation เรายังรวมถึงการใช้พลังงานรูปแบบอื่น ๆ คือ Microwave ablation และ Cyroablation แต่เนื่องจากในประเทศไทยมีเพียงการใช้ Microwave ablation เท่านั้นที่พอจะมีเครื่องมือแพร่หลายอยู่บ้าง Microwave เป็นพลังงานคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าอีกรูปแบบหนึ่งที่มีความยาวคลื่นระหว่าง 900-2450 MHZ โดยทำให้เกิดกระแสไฟฟ้าไประหว่างประจุบวกและประจุลบภายในสนามแม่เหล็กที่ถูกกำหนดขึ้นโดยการแทงเข็มที่เปรียบเสมือนเป็นขั้วไฟฟ้าเข้าไปในก้อนเนื้อ การเคลื่อนที่ของประจุภายในสนามแม่เหล็กเกิดขึ้นด้วยความถี่สูงกว่า 2 พันล้านครั้งต่อวินาที ผลที่เกิดขึ้นคือ โมเลกุลของน้ำ ซึ่งมีอะตอมบวกคือ H^+ กับอะตอมลบ คือ O^- เกิดการเคลื่อนที่ภายในโมเลกุลจนทำให้เกิดความร้อนขึ้น ข้อแตกต่างของ Microwave เปรียบเทียบกับ RF ในกรณีนี้คือ Microwave จะไม่มีการนำความร้อนแบบ Passive heating คือการเกิดความร้อนภายในก้อนเนื้อ ไม่ต้องอาศัยการนำความร้อน (Heat conduction) ของเนื้อเยื่อในร่างกาย แต่เป็นการเกิด Active heating โดยอัตโนมัติทำให้เกิดความร้อนในก้อนเนื้อจึงมีความรวดเร็วและแน่นอนกว่า แต่อย่างไรก็ตามข้อดีที่ว่าเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ในทางคลินิกเรายังไม่สามารถพัฒนาเข็ม Microwave ที่มีคุณภาพดีพอที่จะทำลายก้อนเนื้อในขนาดใหญ่ๆได้⁽¹⁾ ในทางปฏิบัติจะต้องใช้เข็มหลายอัน (Multiple electrode) ในการรักษาก้อนเนื้อที่มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้เครื่อง Microwave ablation ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยปัจจุบันยังมีอยู่เพียงบริษัทเดียวเท่านั้น ข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนของการนำ Microwave มาใช้ในการรักษามะเร็งตับในขณะนี้จึงมีเพียงการใช้ในการรักษา Small HCC ที่มีขอบเขตติดกับหลอดเลือดภายในตับที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางหลอดเลือดมากกว่า 3 มิลลิเมตร⁽²⁾ โดยจะมีผลกระทบจากภาวะ heat sink น้อยกว่า การใช้ RF ซึ่งจะทำให้เกิด Incomplete ablation น้อยกว่า ส่วนข้อบ่งชี้กรณีหนึ่งคือ การใช้ในกรณี lung ablation ซึ่งอาจทำในภาวะ lung metastasis พบว่าการ Ablation โดย Microwave ได้ พื้นที่ Ablation Zone ที่กว้างกว่า⁽³⁾

References:

1. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, et al. A Theoretical comparison of energy sources-Microwave, Ultrasound and laser-for interstitial thermal therapy. *Phy Med Biol* 1998;43:3535-3547.
2. Lu DS, Ramann SS, Vodopich DJ, et al. Effect of vessel on creation of hepatic radiofrequency lesion in pigs: assessment of the heat sink effect. *AJR* 2002;178(1):47-51.
3. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, et al. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology* 2009;251:705-711.

Percutaneous ethanol injection (PEI)

เป็นวิธีการรักษามะเร็งตับ โดยการฉีด ethanol ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95 ไปที่ก้อนมะเร็งตับเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งตับโดยอาศัย imaging เช่น CT หรือ US เพื่อช่วยในการเห็นภาพขณะที่แทงเข็มผ่านผิวหนังไปที่ก้อนมะเร็ง

กลไกการทำลายเซลล์มะเร็งตับเกิดจาก ethanol จะไปทำให้เกิด cell dehydration, vascular occlusion เกิด coagulation necrosis ทันที ตามด้วย fibrosis ของก้อนมะเร็ง

ข้อบ่งชี้ในการรักษา

ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร และมีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน

ข้อห้ามในการรักษา

1. Ascites
2. Coagulopathy ที่ไม่สามารถแก้ไขได้
3. Extrahepatic metastasis

ข้อจำกัดในการรักษา

การฉีด ethanol มักไม่ได้ผลถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ เพราะต้องใช้ปริมาณของ ethanol มากขึ้น และตัวก้อนมะเร็งมักมี septation, necrosis และ fibrosis ทำให้การกระจายของ ethanol ในก้อนมะเร็งไม่ดีเท่าที่ควร นอกจากนี้ ก้อนมะเร็งต้องสามารถตรวจพบได้ด้วย US ในกรณีที่ใช้ US เป็น imaging guidance และถ้าก้อนมะเร็งอยู่ติด diaphragm จะทำให้แทงเข็มยากขึ้น

ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี PEI⁽¹⁻⁴⁾

วิธีการฉีด ethanol เข้าก้อนมะเร็ง ใช้ CT หรือ US เป็นตัวนำทางช่วยในการแทงเข็มไปที่ก้อนมะเร็ง โดยใช้เข็มยาว 9-20 เซนติเมตร ขนาดเข็ม 20-22 gauge หรือ multipronged needle⁽¹⁰⁾ แล้วฉีด ethanol (ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95) ไปที่ก้อนมะเร็งจนได้ปริมาณตามต้องการ จากนั้นก้อนนำเข็มออก ควรคาเข็มไว้ 1-2 นาที เพื่อป้องกันไม่ให้ ethanol ที่ค้างในเข็มไหลออกไปถูก peritoneum เพราะจะทำให้ปวดมาก

ปริมาตรของ ethanol ที่ฉีด คำนวณจากสูตร

$$V = 4/3 \pi (0.5 + r)^3 \text{ มิลลิลิตร}$$

V = ปริมาตรของ ethanol ที่ใช้ฉีด

r = รัศมีของก้อนมะเร็ง

โดยส่วนมากฉีด ethanol ครั้งละ 2-10 มิลลิลิตร⁽²⁾ และสามารถรักษาซ้ำได้สองครั้งในหนึ่งสัปดาห์ สำหรับก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่หรือมีหลายตำแหน่งสามารถฉีด ethanol ได้สูงสุดถึง 30 มิลลิลิตรต่อครั้ง⁽⁹⁾ มีรายงานการศึกษาที่ฉีด ethanol มากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อครั้ง⁽¹⁰⁾ ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดก้อนและความปลอดภัยของผู้ป่วยแต่ละราย

การติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา

ควรติดตามผลการรักษาด้วยค่า AFP (alpha-fetoprotein) ภาพ CT scan หรือ MRI หลังฉีด ethanol ครบ 1 เดือน และหลังจากนั้นทุก 4-6 เดือน

ภาพที่ปรากฏใน CT scan หลังการรักษา จะพบว่ามะเร็งที่เกิดเนื้อตายจากการฉีด ethanol จะปรากฏเป็นก้อนที่มี low attenuation ไม่มี contrast enhancement ถ้ามี contrast enhancement แสดงว่ายังมี viable tumor^(1,3,4) อยู่ที่บริเวณนั้น ก็ต้องทำการฉีด ethanol ซ้ำ ถ้าค่า serum AFP ลดลงเรื่อยๆ แสดงว่าการรักษาได้ผลดี

ภาวะแทรกซ้อน⁽¹⁻⁴⁾

Minor complications ได้แก่ ปวดท้อง, ไข้, alcohol intoxication

Major complications พบได้ร้อยละ 2.8 ได้แก่ intraperitoneal hemorrhage, ascites, pleural effusion, hepatic decompensation or failure, hepatic infarction

ผลการรักษา

ก้อนมะเร็งตับที่มีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร ได้ผล complete ablation ร้อยละ 70-75⁽³⁾

จากการศึกษาในยุโรป⁽⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร ร่วมกับ Child A cirrhosis มีอัตราการรอดชีวิตใน 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 98, 79 และ 47 ตามลำดับ แต่ถ้ามีมะเร็งตับหลายก้อน และแต่ละก้อนมีขนาดใหญ่ไม่เกิน 5 เซนติเมตร ร่วมกับ Child A cirrhosis อัตราการรอดชีวิตใน 1, 3 และ 5 ปี เป็นร้อยละ 94, 68 และ 36 ตามลำดับ

จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น⁽⁵⁻⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร พบอัตราการรอดชีวิตในเวลา 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 95-96, 72-73, และ 48-51 ตามลำดับ หลังจากทำการรักษาแล้วพบว่ามีอัตราการเกิดโรคซ้ำที่ตำแหน่งเดิม (local recurrence) ประมาณร้อยละ 33⁽⁸⁾

สรุป

วิธีการฉีด ethanol เข้าไปเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งตับสามารถทำได้ง่าย ไม่มีความยุ่งยากในเรื่องเครื่องมือ สามารถทำซ้ำได้หลายครั้ง ค่าใช้จ่ายไม่สูง มีภาวะแทรกซ้อนต่ำ และผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี แม้จะไม่ดีเท่า RF ablation

อาจใช้การฉีด ethanol เข้าไปที่ก้อนมะเร็งตับร่วมกับการรักษาด้วยวิธี RF ablation ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กับถุงน้ำดี หรือทางเดินอาหาร เช่น ลำไส้ได้ นอกจากนี้การฉีด ethanol ยังสามารถใช้ร่วมกับวิธี TACE (combined treatment) ในการรักษาก้อนมะเร็งตับขนาดใหญ่ได้อีกด้วย⁽¹¹⁾

References:

1. M. Ebara, K. Kita, N. Sugiura, M. Yoshikawa, et al. Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection (PEI) on small hepatocellular carcinoma. Evaluation with CT, Radiology 1995;195, 371–377.
2. Lencioni, R., Pinto, F., Armillotta, N., et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A European experience. Eur. Radiol. 1997; 7, 514–519.
3. Lee MJ Mueller, Steven L. Dawson, et al. Percutaneous Ethanol Injection for the Treatment of Hepatic Tumors: Indications, Mechanism of Action, Technique, and Efficacy. AJR 1995; 164:215-220.
4. Livraghi, T., Giorgio, A., Mann, G., et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995;197, 101–108.
5. Shiina, S., Tagawa, K., Niwa, Y., et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. Am. J. Roentgenol. 1993;160, 1023–1028.
6. Tanikawa K. Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma. In Tobe T. Kameda H, (eds): Primary liver cancer in Japan, Tokyo : Springer-Verlag :1992; pp 327-334
7. Okuda K. Intratumor ethanol injection. J Surg Oncol 1993; 3 (suppl): 97-99
8. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. J Hepatol 2000; 32: 269-278.
9. Danila M., Sporea I., Sirli R., et al. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of hepatocarcinoma — Results obtained from series of 88 cases. J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18(3); 317-22
10. Ho CS, Kachura JR, Gallinger S, et al. Percutaneous ethanol injection of unresectable medium-to-large-sized hepatomas using a multipronged needle: efficacy and safety. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 241-7
11. Lencioni R., Paolicchi A., et al. Combined transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. Eur Radiol 1998; 8: 439-44

Portal Vein Embolization (PVE)

เป็นการรักษาเสริมเพื่อช่วยเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดให้กับผู้ป่วย ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนมะเร็งอยู่ในตับกลีบใดกลีบหนึ่ง และตับอีกกลีบหนึ่งมีขนาดเล็กจนศัลยแพทย์ไม่แน่ใจว่า ถ้าผ่าตัดเอาตับกลีบที่มีก้อนมะเร็งออกไปแล้ว ตับส่วนที่เหลืออยู่จะทำงานพอหรือไม่

หลักการ คือการอุดกั้นหลอดเลือด portal vein ของตับกลีบที่มีก้อนมะเร็งอยู่ เลือดจากระบบ portal ซึ่งมี extrahepatic hepatocyte growth factor อยู่มากก็จะไปยังตับกลีบที่ไม่มีก้อนมะเร็งอยู่เท่านั้น จะมีผลทำให้ตับกลีบที่ไม่มีก้อนมะเร็งอยู่มีขนาดโตขึ้น และตับกลีบที่มีก้อนมะเร็งอยู่จะมีขนาดเล็กลง⁽¹⁻⁴⁾

การทำ PVE ควรทำตามหลัง TACE เนื่องจากเมื่ออุด portal vein แล้วจะเกิด compensatory increased arterial blood flow ไปยังตับกลีบดังกล่าว ซึ่งจะทำให้ก้อนมะเร็งโตอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงต้องทำ TACE เพื่อลด arterial flow ที่ไปยังก้อนมะเร็งก่อน หลังจากนั้นสามารถทำ PVE ตามหลังได้เมื่อผลเลือดแสดงการทำงานของตับกลับมาสู่ภาวะปกติ โดยส่วนมากประมาณ 7-10 วันหลัง TACE^(5,6)

ข้อบ่งชี้ในการทำ PVE^(7,8)

1. ปริมาตรตับส่วนที่เหลือหลังผ่าตัด (Future Liver Remnant) น้อยกว่าร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่เนื้อตับปกติ
2. ปริมาตรตับส่วนที่เหลือหลังผ่าตัด (Future Liver Remnant) น้อยกว่าร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีมาก่อน
3. ปริมาตรตับส่วนที่เหลือหลังผ่าตัด (Future Liver Remnant) น้อยกว่าร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง

ข้อห้ามในการทำ PVE^(7,8)

1. Uncorrectable coagulopathy and thrombocytopenia
2. Moderate to severe portal hypertension
3. Portal vein thrombosis
4. Tumor in future liver remnant

ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี PVE

การทำ PVE สามารถทำได้ 2 วิธี วิธีแรกคือการผ่าตัดเพื่อหา ileocolic vein แล้วสอดสายสวนผ่าน ileocolic vein ขึ้นไปยัง right หรือ left portal vein อีกวิธีหนึ่งคือ การสอดสายสวนผ่านผิวหนังเข้าไปยัง right หรือ left portal vein โดยตรง^(7,8) ซึ่งวิธีที่สองนี้มีความรุนแรงของการรักษาและผลข้างเคียงน้อยกว่า สารที่ใช้อุดหลอดเลือดในการทำ PVE มีหลายชนิดเช่น gelfoam, polyvinyl alcohol, metallic coil และ glue ซึ่งจากการศึกษาพบว่าได้ผลไม่แตกต่างกัน^(7,8)

References:

1. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29: 1099-105.
2. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000;232: 665-72.
3. Kawasaki S, Imamura M, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238: 84-92.
4. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237:208-17.
5. Imamura H., Seyama Y., et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: The university of Tokyo experience. *SeminIntervenRadiol.*2008; 25(2): 146-154
6. Micheal A. Choti, Jean F. Geschwind. Preoperative sequential TACE and PVE to increased resectability in the cirrhotic patient with HCC. *Gastrointest Cancer Res.* 2008; 2(1): 47-8
7. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165-75.
8. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey JN, Charnsangavej C, Morello FA, Ahrar K, et al. Transhepatic portal vein embolization : anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics* 2002; 22: 1063-76.

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วย Hepatocellular carcinoma ที่มีโรคแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นแล้ว หรือ รายที่เป็น Locally advanced HCC ที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการรักษาเฉพาะที่ (Regional Therapy) เช่น TACE หรือ SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) ได้ แต่ยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง (Performance status ECOG 0-1) และการทำงานของตับดี (Child-Pugh A) แนะนำให้รักษาด้วย Systemic Therapy เช่น ยา Sorafenib (ชนิดของคำแนะนำ 1) หรือ ยาเคมีบำบัดในรายที่ไม่สามารถเข้าถึงยากกลุ่ม Sorafenib ได้ (ชนิดของคำแนะนำ 2) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง (Performance status ECOG \geq 2) และ/หรือ มีการทำงานของตับผิดปกติ (Child-Pugh B, C) แนะนำให้รักษาตามอาการ

Sorafenib เป็นรักษามะเร็งแบบมุ่งเป้าต่อ VEGFR และ RAF รายงานการศึกษาของประเทศแถบตะวันตก (SHARP study) พบว่าเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 8 เดือน)⁽¹⁾ ส่วนการศึกษาของกลุ่ม Asian Pacific ก็ได้ผลในทำนองเดียวกัน (ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 6.5 เดือนเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 4.2 เดือน)⁽²⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบ ยา Sorafenib กับยาเคมีบำบัดโดยตรง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยา Sorafenib ได้แก่ อาการท้องเสีย ฝ่ามือฝ่าเท้าแดง ลอก เจ็บ (Hand-foot skin reaction)

Systemic chemotherapy ที่นิยมใช้รักษาผู้ป่วย HCC มักใช้ยาเดี่ยว เช่น Doxorubicin หรือ Cisplatin (ดู ตารางที่ 1) ยา Doxorubicin มีอัตราการตอบสนองค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 10-15) และมีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยที่มีดีซ่าน เช่น ถ้ามี Total bilirubin 2.0-3.0 mg/dl ควรลดขนาดยาลงร้อยละ 50 การศึกษาวิธีรักษา HCC โดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายขนานร่วมกัน ส่วนใหญ่ยังไม่พบว่าเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตมากไปกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนานเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นการศึกษาของ Quin และคณะ ที่เปรียบเทียบการให้ยา Oxaliplatin, 5-FU, leucovorin (FOLFOX4 regimen) กับยา Doxorubicin ในการรักษาผู้ป่วย HCC พบว่าการให้ยาหลายชนิดร่วมกัน ช่วยให้ได้อัตราการตอบสนองที่สูงกว่า (ร้อยละ 8.15 vs. ร้อยละ 2.67) และมีค่าระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยที่ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Doxorubicin เพียงขนานเดียวอย่างไม่มีนัยสำคัญ (mOS 6.47 vs. 4.97 เดือน)⁽³⁾

ตารางที่ 1 ยาเคมีบำบัดที่มีรายงานการศึกษาในโรคมะเร็งตับ

Investigator	Drug (single agent)	No. of patients	Objective response
Johnson 1978	Doxorubicin	44	32%
Chlebowski 1984	Doxorubicin	52	11%
Dunk 1985	Mitoxantrone	22	27%
Melia 1983	VP-16	24	18%
Falkson 1987	Cisplatin	35	17%
Lozano 2000	Capecitabine	37	13%

ตารางที่ 2 การศึกษาระยะที่สองที่ใช้ยาเคมีบำบัดตั้งแต่สองขนานขึ้นไป

Investigator	Regimen	Response rate (%)	mOS (months)
Louafi 2007	Gemcitabine Oxaliplatin	18	11.5
Boige 2007	CapecitabineOxaliplatin	7	9.3
Qin 2013	FOLFOX4	8.5	6.4

References:

1. Liovet J, Ricci S, Mazzarferro RV, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359: 378-90.
2. Chen A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asian-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Onco* 2009; 10:25-34.
3. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3501-09.

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา

ในอดีตการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับมะเร็งตับมีข้อจำกัด เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ทนรังสีได้น้อย จากรายงานพบว่า การฉายรังสีทั้งหมดของตับ ตับสามารถทนปริมาณรังสีได้เพียง 30 Gy เท่านั้นทำให้ผลการรักษาได้ผลเพียงแค่ประคับประคองในเวลาอันสั้น^(1,2) ต่อมาเทคนิคการฉายรังสีจากภายนอกแบบ 3 มิติ (3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT) ได้พัฒนาขึ้นและนำมาใช้ในการรักษามะเร็งตับ โดยใช้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับการทำ arterial chemotherapy^(3,4) จากการศึกษาพบว่าสามารถให้ปริมาณรังสีที่ตับขนาดสูงโดยจำกัดเนื้อที่ของตับปกติที่จะได้รับรังสีให้น้อยลงส่งผลให้ผลการรักษาดีขึ้นร่วมกับมีผลข้างเคียงน้อยลง^(5,6)

เทคนิค การฉายรังสีสเตอริโอทักติก (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) คือการฉายรังสีที่ก้าวหน้าที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงมาก โดยให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อการฉายในแต่ละครั้ง และจำนวนครั้งของการฉาย ประมาณ 1-5 ครั้ง ซึ่งการให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อครั้งร่วมกับปริมาณรังสีโดยรวมที่สูงส่งผลให้เกิดผลทางชีววิทยาที่มากขึ้นเมื่อเทียบกับการฉายรังสีแบบแบ่งฉาย ดังนั้น SBRT จึงสามารถให้ผลการรักษาที่หายขาดได้

ผลการรักษาด้วยเทคนิค SBRT ในมะเร็งตับได้มีการเผยแพร่มากขึ้น ในปัจจุบันมีรายงานผลการรักษาในผู้ป่วยมากกว่า 300 ราย⁽⁷⁻¹⁸⁾ ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าบ้าง และยังไม่มีการศึกษาแบบเปรียบเทียบ พบว่ามีการตอบสนองหลังการรักษาทั้ง complete response และ partial response มากกว่าร้อยละ 64 โดยอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 11.7 และ 32 เดือน โดยการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดจะเป็นในกรณีที่ใช้ร่วมกับการเปลี่ยนตับ ซึ่งให้อัตราการรอดชีวิตร้อยละ 78-100 ที่ 4.5 และ 5 ปี หลังการเปลี่ยนตับ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับการรักษามะเร็งตับได้แก่⁽²¹⁾

1. ผู้ป่วยมะเร็งตับ ที่มีจำนวนไม่เกิน 3 lesions หรือมีขนาดใหญ่ ที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด, TACE, หรือ RFA เป็นต้น
2. ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด, TACE, RFA เป็นต้น
3. ผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาโดยวิธีอื่นเช่น TACE, RFA เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่มี Pressure effect ที่ทำให้เกิด Portal vein thrombosis หรือมี obstructive jaundice
5. ใช้ร่วมกับการรักษาด้วยวิธี TACE และ Percutaneous ablation therapy
6. ใช้ในการบรรเทาอาการเฉพาะที่อันเกิดจากการแพร่กระจายของมะเร็งตับไปยังอวัยวะต่างๆ

ข้อห้ามในการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับ ได้แก่

1. Child-Pugh class C liver cirrhosis
2. Prolonged ICG retention (ยกเว้นในรายที่เนื้อตับอยู่ในบริเวณที่ได้รับรังสีน้อยมาก)
3. Prior upper abdominal radiation to normal tissue tolerance
4. Diffuse tumor distribution

References:

1. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 May;7(5):587-91.
2. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 May 15;21(1):109-22.
3. Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994;33(6):677-83.
4. McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, et al. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998 Jun;16(6):2246-52.
5. Blomgren H, Lax I, GÖranson H, Kraepelien T. Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. *Journal of Radiosurgery* 1998;1(1):63-74.
6. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2210-8.
7. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 May 1;31(13):1631-9.
8. Takeda A, Takahashi M, Kunieda E, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. *Hepatol Res* 2008 Jan;38(1):60-9.
9. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 15;81(4):e447-e453.
10. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012 Mar 29.
11. Seo YS, Kim MS, Yoo SY, et al. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010 Sep 1;102(3):209-14.
12. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010 Mar;12(3):218-25.
13. Mendez Romero A., Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006;45(7):831-7.
14. Choi BO, Jang HS, Kang KM, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006 Mar;36(3):154-8.
15. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer* 2010;10:475.

16. Louis C, Dewas S, Mirabel X, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2010 Oct;9(5):479-87.
17. Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the novalis image-guided system: preliminary results regarding efficacy and toxicity. *Technol Cancer Res Treat* 2010 Dec;9(6):619-27.
18. Goyal K, Einstein D, Yao M, et al. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results. *HPB Surg* 2010;2010.
19. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 15;81(4):e447-e453.
20. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012 Mar 29.
21. NCCN practice guidelines in Oncology 2014; v2.

แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

การจัดระยะโรคมะเร็งตับมีหลายรูปแบบ ดังตารางที่ 1 - 6 โดยมีข้อแนะนำให้ใช้ TNM classification ในการจัดระยะโรคและรายงานผลการรักษา แต่สามารถใช้ Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) classification มาจัดระยะของโรคเพื่อประเมินก่อนการรักษาและช่วยพยากรณ์โรค

ตารางที่ 1 Okuda Staging

	Negative	Positive
Tumor size	<50% of liver	≥50% of liver
Ascites	Absent	Present
Serum albumin	>3 g/dl	≤3 g/dl
Bilirubin	<3 mg/dl	≤3 mg/dl

Okuda I: No positive factor; Okuda II: 1 or 2 positive factors; Okuda III: 3 or 4 positive factors.

ตารางที่ 2 The BCLC Staging Classification

Staging	PST	Tumor Status		Liver Functional status
		Tumor	Okuda Stage	
Stage A: early HCC				
A 1	0	Single	I	No portal hypertension and normal bilirubin
A 2	0	Single	I	Portal hypertension and normal bilirubin
A 3	0	Single	I	Portal hypertension and abnormal bilirubin
A 4	0	3 tumors <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stage B : intermediate HCC	0	Large multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
		Vascular invasion	I-II	Child-Pugh A-B
Stage C : advanced HCC	1-2*	or		
Stage D : end-stage HCC	3-4†	extrahepatic spread*	III†	Child-Pugh C*
		Any		

Stage A and B : All criteria should be fulfilled.

Stage C : At least one criteria * : PST 1-2 or vascular invasion / extrahepatic spread.

Stage D: At least one criteria †: PST 3-4 or Okuda stage III / Child-Pugh C.

PST = performance Scale (0: normal activity,1: symptoms but nearly fully ambulatory,2: some bed time, but needs to be in bed in less than 50% of normal daytime,3: needs to be in bed greater than 50% of normal day time,4: Unable to get out of bed)

ตารางที่ 3 French Classification

Weight	0	1	2	3
Karnofsky index ¹ (%)	≥80			<80
Serum bilirubin (μmol/l)	<50			≥50
Serum alkaline-phosphatase (ULN ²)	<2		≥2	
Serum alpha-fetoprotein (μg/l)	<35		≥35	
Portal obstruction (ultrasonography)	no	yes		
1 Karnofsky score ≥80% : complete autonomy of the patient. 2 ULN: upper limit of normal range.				

ตารางที่ 4 Definitions of TNM

Primary Tumor (T)

- TX Primary tumor cannot be assessed
- TO No evidence of primary tumor
- T1 Solitary tumor without vascular invasion
- T2 Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors none more than 5 cm
- T3a Multiple tumors more than 5 cm
- T3b Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein
- T4 Tumor (s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder with perforation of visceral peritoneum

Regional Lymph Nodes (N)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

Distant Metastasis (M)

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	N0	M0
Stage IIIC	T4	N0	M0
Stage IVA	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

ตารางที่ 5 Weight of the Six Prognostic Factors in the Chinese University Prognostic Index

Variable	Weight (CUPI score) ^a
TNM	
I and II	-3
IIIa and IIIb	-1
IVa and IVb (reference)	0
Asymptomatic disease on presentation	-4
Ascites	3
AFP ≥ 500 ng/ml	2
TB (μmol/L)	
< 34 (reference)	0
34-51	3
≥ 52	4
ALP ≥ 200 IU/L	3

CUPI: Chinese University Prognostic Index; AFP: α -fetoprotein; TB: Total bilirubin; ALP: alkaline phosphatase.

^aCUPI score: Summation of the weights of TNM staging + asymptomatic disease on presentation + ascites + AFP + TB + ALP (low-risk group, CUPI score \leq 1; intermediate risk group, CUPI score = 2-7; high-risk group, CUPI score \geq 8). For instance, the estimated survival for a patient diagnosed with TNM stage IIIb hepatocellular carcinoma with ascites, AFP 10,000 ng/mL, TB 20 μ mol/L and ALP 100 IU/L is calculated as follows. (-1) + (0) + (3) + (2) + (0) + (0) = 4. The patient belongs to the intermediate risk group, with a median survival of 3.7 months (95% confidence interval, 3.1-4.3 months)

ตารางที่ 6 Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) classification of hepatocellular carcinomas

Variables	Scores		
	0	1	2
Child-Pugh stage	A	B	C
Tumor morphology	Uninodular and Extension $\leq 50\%$	Multinodular and Extension $\leq 50\%$	Massive or Extension 50%
AFP (ng/dL)	<400	≥ 400	
Portal vein thrombosis	No	Yes	

มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma)

- แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งท่อน้ำดี
- แนวทางการตรวจคัดกรอง (Screening) และเฝ้าระวัง (Surveillance) มะเร็งท่อน้ำดี
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีวินิจฉัย
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยศัลยกรรม
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีร่วมรักษา
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา
- แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งท่อน้ำดี

Intrahepatic Cholangiocarcinoma

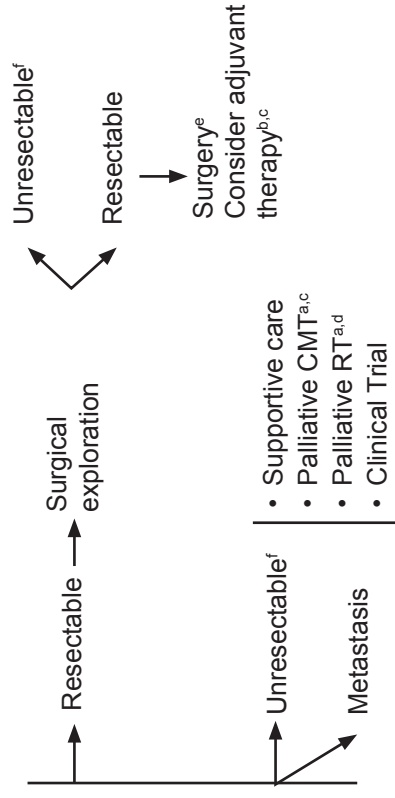
PRESENTATION

Abdominal pain
Abdominal mass
Abnormal LFT
Obstructive sign
Or abnormality
on ultrasound

WORK UP

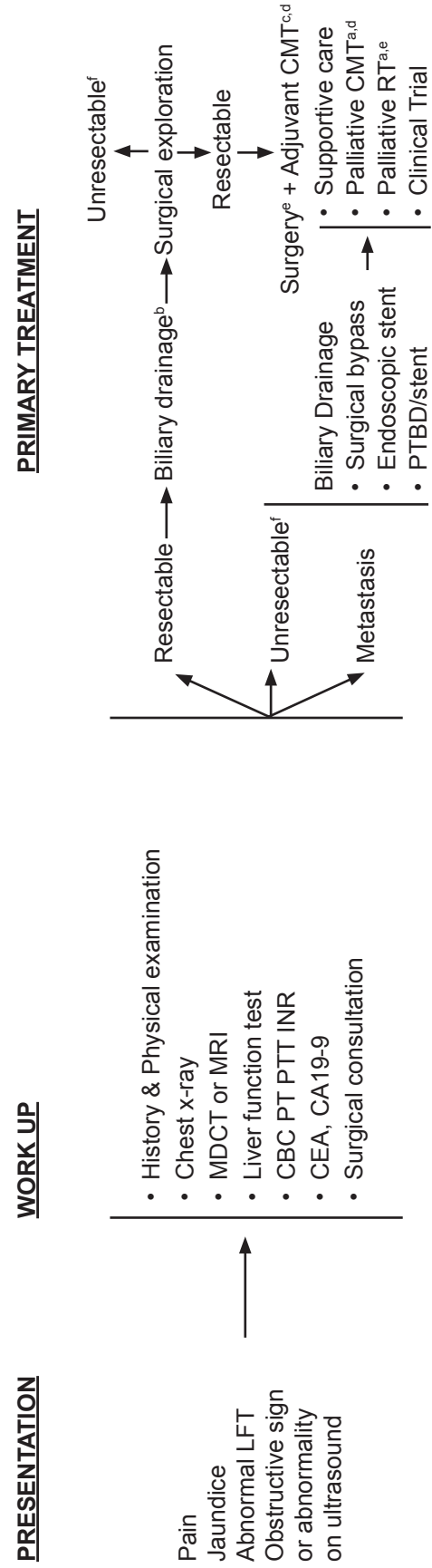
- History & Physical examination
- Chest x-ray
- MDCT or MRI
- Liver function test
- CBC PT PTT INR
- CEA, CA19-9, viral hepatitis profile
- Surgical consultation

PRIMARY TREATMENT



- Histopathological diagnosis before considering treatment options
- Post operative chemotherapy is considered if the RO resection cannot be obtained or lymph node involvement on pathological result
- Options of chemotherapy regimens are Gemcitabine based regimen or Fluoropyrimidine-based regimen
- Radiotherapy is considered in patient with bone or brain metastasis for palliation
- See principle of surgery
- See criteria of unresectability

Distal CBD Cholangiocarcinoma



- a) Histopathological diagnosis before considering treatment options
- b) Preoperative biliary drainage if patients has cholangitis (Endoscopic stent , PTBD/stent)
- c) Post operative chemotherapy is considered if the RO resection cannot be obtained or lymph node involvement on pathological result
- d) Options of chemotherapy regiments are Gemcitabine based regimen or Fluoropyrimidine-based regimen
- e) Radiotherapy is considered in patient with bone or brain metastasis for palliation
- f) See principle of surgery
- g) See criteria of unresectability

Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Principle of Surgery

- Complete exploration (peritoneal seeding, obvious lymph node metastasis)
- Frozen section assessment of aorto-caval lymph node
- A regional lymphadenectomy (Hepatoduodenal node, posterior pancreatic head node, hepatic artery node) is carried out
- Right or left hepatectomy with a reasonable chance margin negative resection (R0)

Criteria defining Unresectability status

- Poor performance status (ECOG2-4) or significant co-morbid disease precluding general anesthesia
- Cirrhotic liver or inadequate future liver remnant (FLR)
- Present of ascites
- Distant metastasis
- Obvious lymphadenopathy beyond the field of lymph node dissection

Perihilar Cholangiocarcinoma

Principle of Surgery

- Complete exploration (peritoneal seeding, obvious lymph node metastasis)
- Frozen section assessment of aorto-caval lymph node
- A regional lymphadenectomy (Hepatoduodenal node, posterior pancreatic head node, hepatic artery node) is carried out
- Right or left hepatectomy included segment I with extrahepatic bile duct resection with a reasonable chance margin negative resection (at least 1 cm or negative margin on frozen section)
- Resection and reconstruction of portal vein and/or hepatic artery may be necessary for complete R0 resection
- Completion enterobiliary anastomosis

Criteria defining Unresectability status

- Poor performance status (ECOG2-4) or significant co-morbid disease precluding general anesthesia
- Cirrhotic liver or inadequate future liver remnant (FLR)
- Present of ascites
- Distant metastasis
- Obvious lymphadenopathy
- Unreconstructible vascular involvement

Distal Cholangiocarcinoma

Principle of Surgery

- The operation generally requires a pancreaticoduodenectomy with typical reconstruction
- A regional lymphadenectomy (Hepatoduodenal node, posterior pancreatic head node, hepatic artery node) is carried out
- Frozen section assessment of aorto-caval lymph node is recommended
- Resection and reconstruction of portal vein may be necessary for R0 resection

Criteria defining Unresectability status

- Poor performance status (ECOG2-4) or significant co-morbid disease precluding general anesthesia
- Present of ascites
- Distant metastasis
- Obvious lymphadenopathy
- Unreconstructible SMV, PV involvement
- SMA, Celiac trunk invasion

แนวทางการตรวจคัดกรอง (Screening) และเฝ้าระวัง (Surveillance) มะเร็งท่อน้ำดี

ประชากรที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองเพื่อหาความเสี่ยงมะเร็งท่อน้ำดี

(Population at risk who need Cholangiocarcinoma screening)

ข้อใดข้อหนึ่ง

1. ประชากรที่อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ที่อาศัยอยู่ในถิ่นที่มีการติด พยาธิใบไม้ในตับ หรือ ถิ่นที่มีอัตราการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีสูง เช่น ภาคอีสาน และบางส่วนของ ภาคเหนือ⁽¹⁾
2. ผู้ที่มีประวัติการกินปลาน้ำจืดดิบ หรือผลิตภัณฑ์แปรรูปดิบจากปลาน้ำจืด เนื่องจากมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยจะเกี่ยวข้องกับพยาธิใบไม้ในตับเป็นส่วนใหญ่⁽²⁻⁶⁾

วิธีการตรวจคัดกรอง (Method of screening)

อย่างน้อยหนึ่งข้อ

1. Stool exam for parasite
2. แบบสอบถาม verbal screening เพื่อหาโอกาสการติดพยาธิใบไม้ในตับ⁽⁷⁾ (ภาคผนวก)

หากพบว่า ติดพยาธิใบไม้ในตับ *Opisthochis Viverini* จากการตรวจอุจจาระ หรืออยู่ในกลุ่มติด หรืออาจติดพยาธิใบไม้ในตับ โดยการใช้แบบสอบถาม verbal screening ให้ส่งตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ultrasound ตับ เพื่อประเมินต่อไป โดยถ้าพบลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงจะพัฒนาเป็นมะเร็ง เช่น periportal fibrosis หรือ borderline bile duct dilatation ก็ควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งในระยะยาว รวมทั้งการให้การรักษาพยาธิ และปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเสี่ยง

ประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการตรวจเฝ้าระวัง มะเร็งท่อน้ำดีในระยะยาว :

Population at risk who need Cholangiocarcinoma surveillance ได้แก่

บุคคลที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ร่วมกับปัจจัยอื่นข้อใดข้อหนึ่งในสามข้อดังต่อไปนี้

1. ตรวจพบว่าติดพยาธิใบไม้ในตับ *Opisthochis Viverini* จากการตรวจอุจจาระ หรืออยู่ในกลุ่มติดหรืออาจติดพยาธิใบไม้ในตับ โดยการใช้แบบสอบถาม verbal screening (รายละเอียดในภาคผนวก) และไม่สามารถเลิกกินปลาดิบได้
2. ตรวจพบภาวะ advance periportal fibrosis (APF)⁽⁸⁾ หรือพบภาวะ diffuse bile duct dilatation (CBD >7 mm หรือ IHD \geq 3 mm)⁽⁹⁾ จากการตรวจคัดกรอง screening ทางคลื่นความถี่สูง (ultrasound)

3. มีโรคประจำตัว ที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี เช่น Choledochal cyst, Caroli's disease, primary sclerosing cholangitis, Chronic intrahepatic stone, multiple biliary papillomatosis etc.

วิธีการตรวจเฝ้าระวัง (method of surveillance)

- แนะนำให้ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ultrasound เป็นการตรวจเป็นหลัก
- ไม่แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการของ CA19-9, CEA, Alkaline Phosphate เพื่อการเฝ้าระวังมะเร็งท่อน้ำดีในบุคคลที่มีความเสี่ยง เนื่องจากมีความไวต่ำ⁽¹⁰⁾ และมักจะพบเมื่อมะเร็งมีขนาดใหญ่และอยู่ในระยะลุกลาม⁽¹¹⁾

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจเฝ้าระวัง

(Time interval for Cholangiocarcinoma surveillance)

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าระยะที่เหมาะสมของการเฝ้าระวังมะเร็งท่อน้ำดีควรเป็นเท่าไร และเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรง และลุกลามเร็ว จึงควรทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ultrasound ประจำทุก 6-12 เดือน และอาจพิจารณาหยุดการตรวจเฝ้าระวังได้หากสามารถกำจัดปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีได้

ลักษณะความผิดปกติทาง ultrasound ที่ต้องสงสัยมะเร็งท่อน้ำดี

(high suspicious features for cholangiocarcinoma)⁽⁹⁾

1. พบก้อน หรือ รอยโรคร่วมกับการขยายของท่อน้ำดี (bile duct dilatation)
2. มีการขยายของท่อน้ำดีเฉพาะจุด (Focal bile duct dilatation)
3. พบก้อนร่วมกับจุดหินปูน (mass with calcification) หรือ ก้อนร่วมกับการดึงรั้งของเยื่อหุ้มตับ (mass with subcapsular retraction)
4. ตรวจพบการเพิ่มขนาดของท่อน้ำดี จากการตรวจเฝ้าระวัง (increase degree of bile duct dilatation)

ในกลุ่มที่เจอก้อน ควรส่งตรวจเพิ่มเติมด้วย CT หรือ MRI with contrast study เพื่อการวินิจฉัยและกำหนดระยะของโรค ส่วนในกลุ่มที่มาพบด้วย focal bile duct dilatation ควรส่งการตรวจด้วย CT หรือ MRI with contrast ร่วมกับ MRCP เพื่อประเมิน bile duct เพิ่มเติมด้วย

ในกรณีที่พบ diffuse dilatation of biliary system. (CBD >7 mm หรือ IHD \geq 3 mm) แต่ไม่พบสาเหตุของการท่อน้ำดีอุดตัน อาจพิจารณาทำ MRCP เพื่อประเมินท่อน้ำดีทั้งระบบ หรือทำ ultrasound ตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของขนาดท่อน้ำดีอย่างใกล้ชิด (อาจจะพิจารณาเร็วขึ้นกว่าการเฝ้าระวัง โดยพิจารณาในระยะ 3-6 เดือน)

Reference :

1. Sriamporn S JD, Kamsa-Ard S. Liver cancer in Cancer in Thailand Bangkok Medical Publisher 2003. p. 34-40.
2. Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wongpaitoon V, Pramoolsinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, et al. Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. Gastroenterology. 1985; 89(1): 151-6.
3. Vatanasapt V, Tangvoraphonkchai V, Titapant V, Pipitgool V, Viriyapap D, Sriamporn S. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 1990;21(3):489-94.
4. Srivatanakul P, Parkin DM, Khlath M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand. II. A case-control study of hepatocellular carcinoma. International journal of cancer Journal international du cancer. 1991;48(3):329-32.
5. Sriamporn S. Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen, Thailand. Health reports. 1993;5(1):51-8.
6. Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Parkin DM. Prevalence of Opisthorchis viverrini infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. Tropical Medicine & International Health. 2004;9(5):588-94.
7. Leelakisap W, Mairiang P. Use of risk factors obtained by screening of Opisthorchis Viverrini (OV) infection in high prevalence area of Northeastern Thailand. Annual meeting 2013.
8. Sripa B, Bethony JM, Sithithaworn P, Kaewkes S, Mairiang E, Loukas A, et al. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. Acta tropica. 2011;120 Suppl 1:S158-68.
9. Chung YE, Kim M-J, Park YN, Choi J-Y, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying Appearances of Cholangiocarcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics. 2009;29(3):683-700.
10. Abbas G, Lindor KD. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Journal of gastrointestinal cancer. 2009;40(1-2):19-25.
11. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. The American journal of gastroenterology. 1999;94(7):1941-6.

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีวินิจฉัย

สาเหตุของการเกิด CHCA มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิ *Opisthorchis Clonorchis* และการอักเสบเรื้อรังใน primary sclerosing cholangitis choledochal cyst ฯลฯ แบ่งได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ intrahepatic และ extrahepatic CHCA

เราสามารถแบ่ง CHCA ตามพยาธิสภาพเป็น 3 แบบย่อยๆ⁽¹⁾

1. mass forming type
2. periductal infiltrating type
3. intraductal growth type

Mass forming type

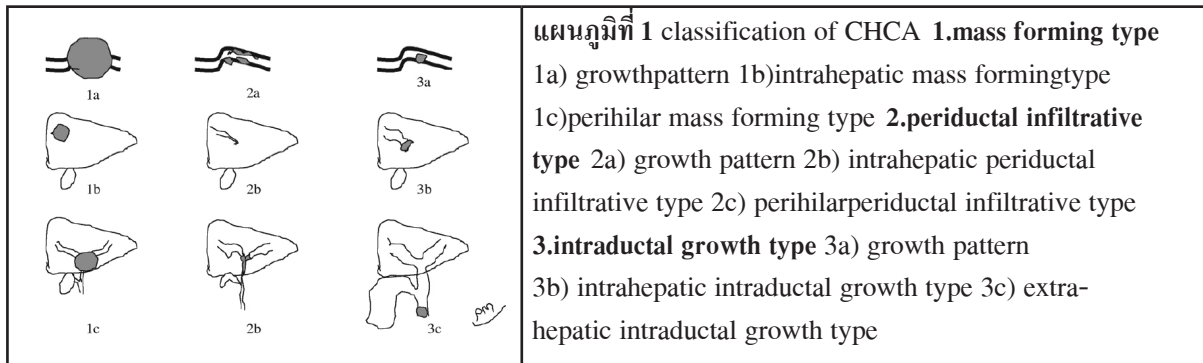
Tumor เกิดที่ bile duct epithelium และโตขึ้นเป็นก้อนรอบๆ bile duct มักพบ tumor เป็นชนิด intrahepatic CHCA ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อน ถ้าก้อนไปอยู่ใกล้ขั้วตับ ก็จะไปกดท่อน้ำดี right และ left hepatic duct ก้อนมีสีเทา - ขาว เนื้อค่อนข้างแข็ง เซลล์เป็น adenocarcinoma ซึ่งมี fibrous stroma มาก ก้อนมักไปกดแขนงของ portal vein ทำให้กลีบตับข้างใดข้างหนึ่ง atrophy ได้

Periductal infiltrating type

Tumor เกิดรอบๆ bile duct และรัด bile duct ทำให้ bile duct ส่วนที่เหนือต่อ tumor ขยายใหญ่ขึ้น เมื่อตรวจทางรังสีวิทยา อาจไม่เห็นก้อนชัดเจน เห็นแต่ localized dilatation ของ bile duct ในผู้ป่วยรายเดียวกัน tumor เกิดได้ทั้ง intra และ extra hepatic เรียกว่า skipped lesion

Intraductal growth type

Tumor เกิดที่ bile duct epithelium แล้วโตขึ้นเป็น polypoid mass ใน bile duct lumen ทำให้เกิด bile duct obstruction เกิดที่ตำแหน่ง intra หรือ extra hepatic ก็ได้ tumor ชนิดนี้โตค่อนข้างช้า และมีการพยากรณ์โรคดีกว่า CHCA แบบอื่นๆ บางครั้งก้อนขนาดเล็ก อาจวินิจฉัยผิดว่าเป็นก้อนนิ่วได้ tumor ชนิดผลิต mucus ออกมามาก



ลักษณะทางพยาธิวิทยา คือ เป็น adenocarcinoma with glandular or papillary pattern ซึ่งอาจแบ่งย่อยเป็น papillary well-differentiated, moderately differentiated และ poorly differentiated พวกที่เป็น papillary adenocarcinoma จัดเป็นประเภท well-differentiated with papillary growth pattern

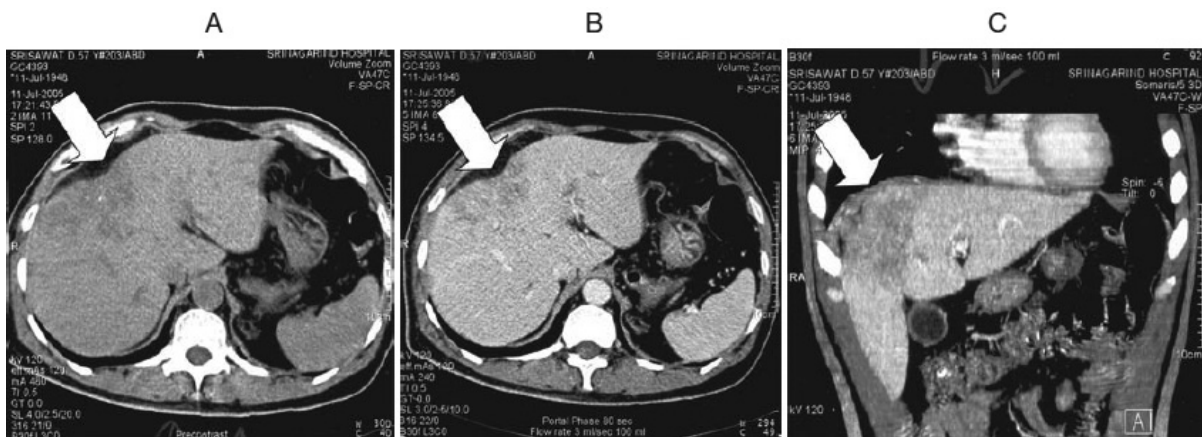
ลักษณะทางรังสีวิทยา

Intrahepatic type

ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยเรื่องมีก้อนที่ตับ อาจมีก้อนเดียวหรือหลาย ๆ ก้อน อาจเป็นที่กลีบตับข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ ก้อนส่วนใหญ่อยู่ที่ segment 8 ของตับติดกับ diaphragm ultrasound ช่วยวินิจฉัยเบื้องต้นว่ามีก้อนในตับหรือไม่ ลักษณะที่พบ คือ ถ้าก้อนขนาดเล็กก็จะมีลักษณะ hypo หรือ iso echoic เมื่อมีขนาดใหญ่ จึงมีลักษณะ hyperechoic หรือ mixed pattern อาจพบ peritumoral bile duct dilatation⁽²⁾ CT ก้อนฉีดสารทึบแสง ก้อนมีลักษณะ inhomogeneous hypodenseขอบเขตไม่ชัดเจน เมื่อฉีดสารทึบแสง จะพบลักษณะ mild to moderate peripheral enhancement with progressive central filling⁽³⁾ เมื่อทำ angiography จะพบลักษณะเป็นก้อนมี hypovascular with late arterial phase neovascularity และไม่มี arteriovenous shunting⁽⁴⁾ T1W MRI จะมีลักษณะ hypointense T2W MRI มีลักษณะ slightly hyperintenseเนื่องจากมี mucous secretion และ/หรือ necrosis เมื่อฉีด Gd-DTPA จะพบ มี rim enhancement with progressive incomplete central filling อาจพบลักษณะอื่น ๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัย CHCA เช่น capsular retraction segmental หรือ lobar atrophy⁽⁵⁾

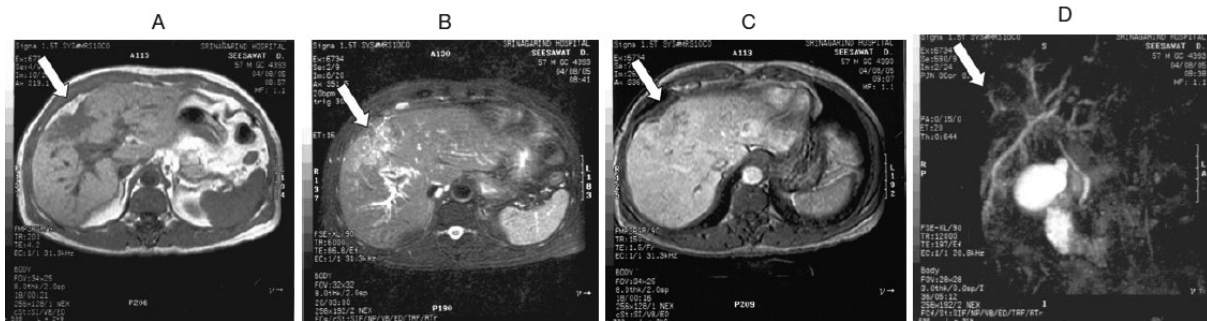


ภาพที่ 1 US ของ intrahepatic CHCA แสดงก้อน hyperchoic ที่ segment 6 with necrosis (ลูกศร) และแสดง periportal echo เพิ่มขึ้นในเนื้อตับส่วนที่เหลือ



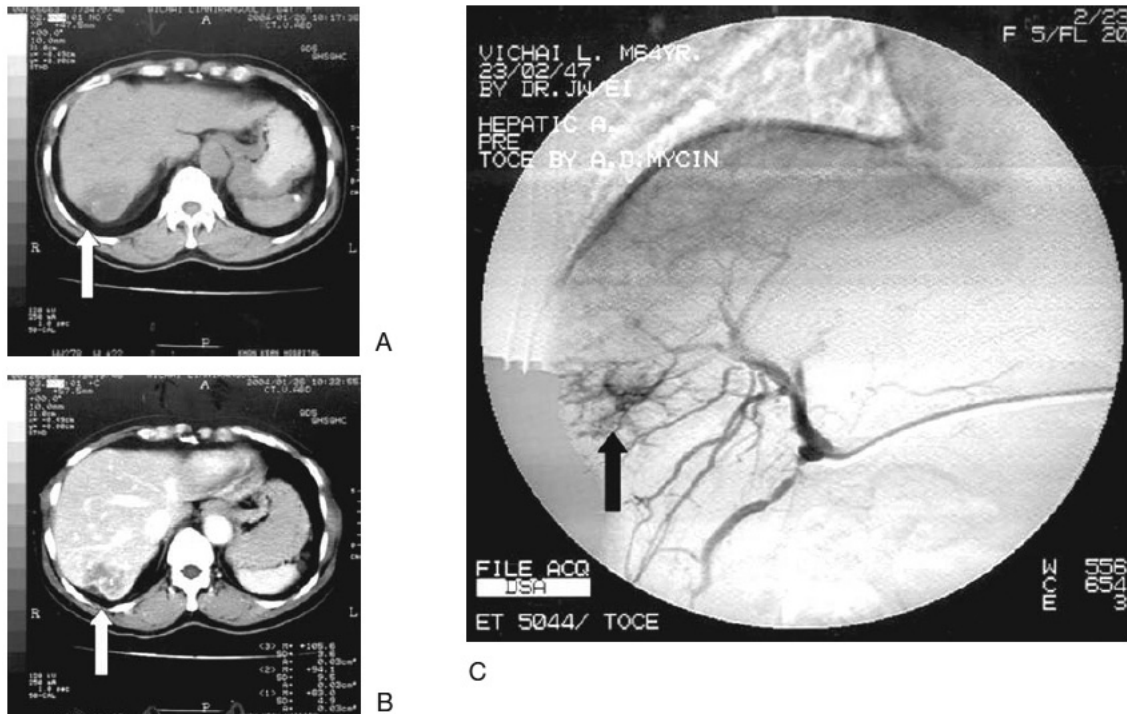
ภาพที่ 2 CT ของ intrahepatic CHCA

- A) ภาพก่อนฉีดสารทึบแสง ก้อนมีลักษณะ hypodense ขอบเขตไม่ชัดอยู่ที่ segment 7 ร่วมกับมี retraction ของ liver capsule
- B) หลังฉีดสารทึบแสง พบมี minimal peripheral enhancement (ลูกศร)
- C) ภาพ reformat ในแนว coronal แสดงก้อนได้ชัดเจนยิ่งขึ้น (ลูกศร)



ภาพที่ 3 ภาพ MRI ของผู้ป่วยรายเดียวกันกับภาพที่ 2

- A) ภาพ T1W แสดงก้อน hypointense และมี retraction ของ liver capsule (ลูกศร)
- B) ภาพ T2W แสดงก้อนลักษณะ heterogeneous hyperintensity (ลูกศร)
- C) หลังฉีด Gd-DTPA พบ peripheral enhancement (ลูกศร) คล้ายกับ CT
- D) MRCP พบ stricture ของ intrahepatic duct บริเวณก้อน (ลูกศร)

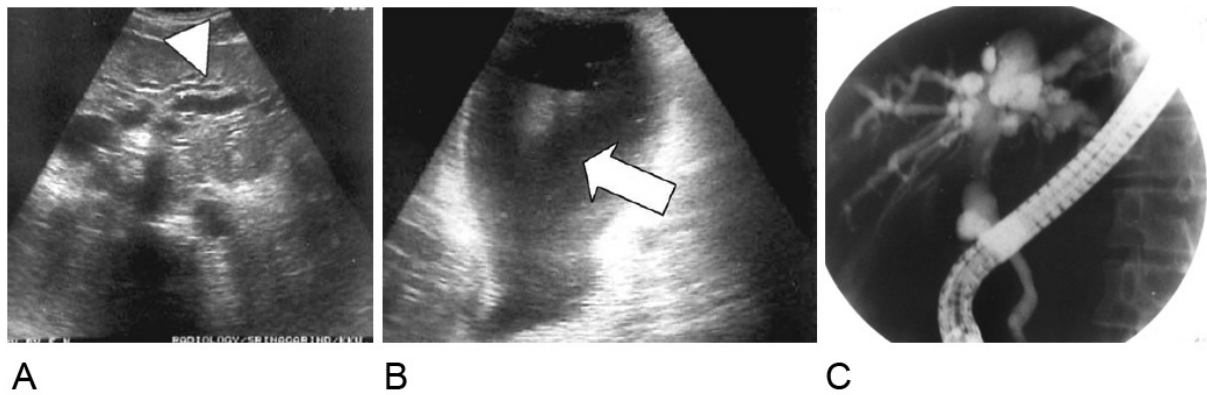


ภาพที่ 4 CT ของ intrahepatic CHCA

- A) ก่อนฉีดสารทึบแสง พบก้อนขนาดเล็ก ขอบเขตไม่ชัดเจน ร่วมกับมี retraction ของ liver capsule (ลูกศร)
- B) หลังฉีดสารทึบแสง พบ minimal peripheral enhancement (ลูกศร)
- C) Angiogram แสดง hypervascularity บริเวณขอบก้อน (ลูกศร)

Extrahepatic type

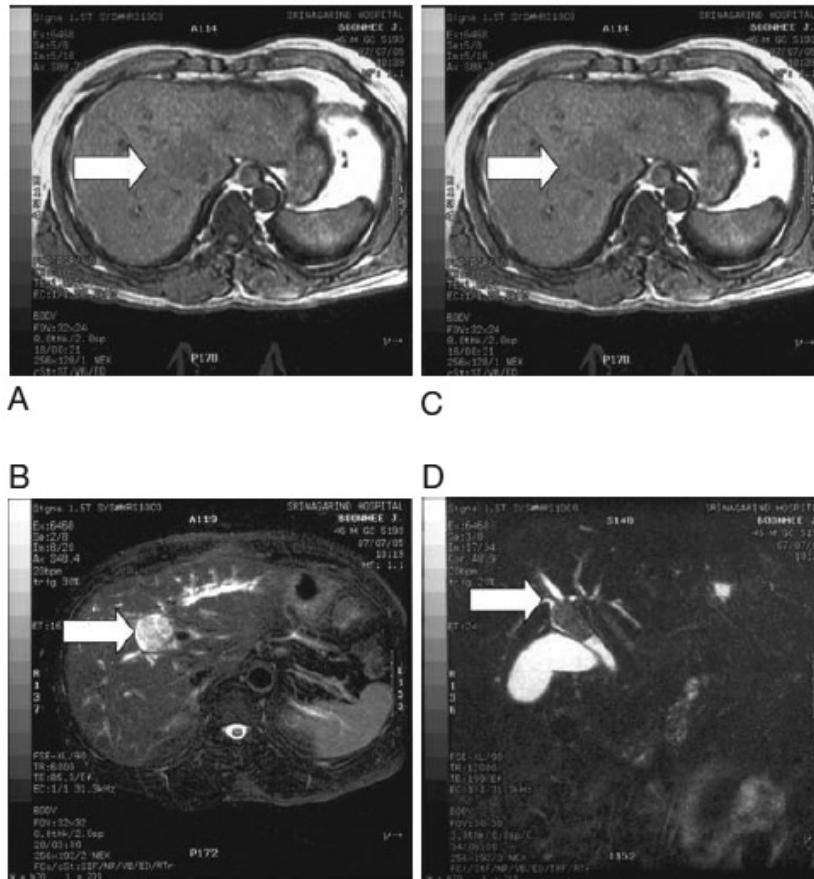
Ultrasound จะช่วยบอกตำแหน่งที่มี obstruction⁽⁶⁾ ERCP จะช่วยแสดงรายละเอียดของ ตำแหน่งและ degree ของ bile duct obstruction⁽⁷⁾ และยังสามารถแยก papillary tumor ใน common bile duct ออกจาก common bile duct stone ควรทำ ERCP เมื่อต้องการทำ endoscopic drainage หรือเพื่อ ใส่ stent การวิเคราะห์ห้มะเร็งโดยการดูจาก cytology ของน้ำดีที่ดูออกมา มี sensitivity แคร้อยละ 34-50⁽⁸⁾ ในปัจจุบันนี้ใช้ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) มาแทน ERCP เนื่องจาก non-invasive และไม่มีอันตรายจากรังสี ไม่ต้องฉีดสารทึบแสง MRCP แสดงได้ทั้งก้อนในตับและ bile duct obstruction ไปพร้อมกัน



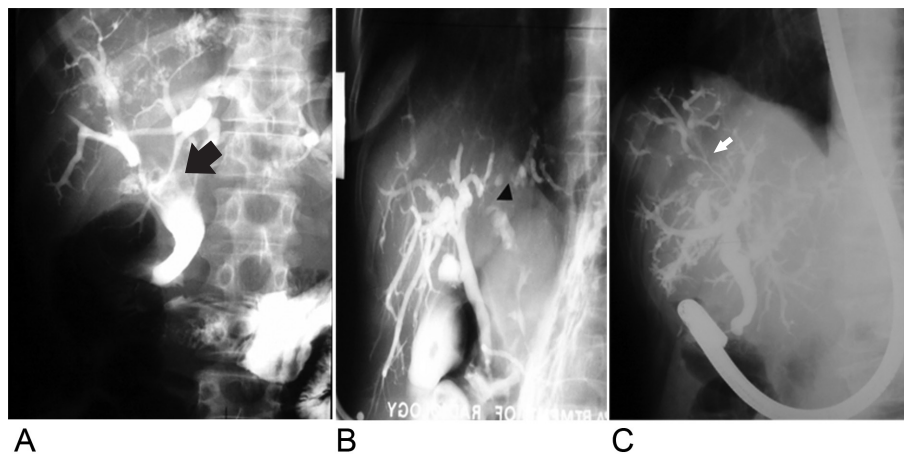
ภาพที่ 5 A) US ของ extrahepatic CHCA แสดง dilate intrahepatic duct (ลูกศร) B) gallbladder ที่ขยายใหญ่ และมี sludge (ลูกศร) C) ERCP แสดง CHCA ที่ common hepatic duct



ภาพที่ 6 MRCP ของ mass forming extrahepatic CHCA แสดงก้อนรอบ ๆ hepatic hilum



- ภาพที่ 7 MRI และ MRCP ของ intraductal growth type ของ extrahepatic CHCA
- A) ภาพ T1W แสดง hypodense mass ขอบเขตชัดใน common hepatic duct (CHD) (ลูกศร)
- B) ภาพ T2W แสดงก้อน hyperdense ใน duct (ลูกศร)
- C) หลังฉีด Gd-DTPA ไม่พบ enhancement
- D) MRCP แสดง polypoid mass ใน CHD (ลูกศร)



- ภาพที่ 8 แสดง ERCP ของ CHCA A) intraductalperihilar CHCA B) intraductal intrahepatic CHCA C) periductal infiltrative intrahepatic CHCA

Endoscopic ultrasound (EUS)

ใช้เพื่อวินิจฉัย nodal metastasis เพื่อ pre-operative assessment ด้วยวิธี EUS —guideline needle aspiration ซึ่งมี accuracy sensitivity และ specificity ร้อยละ 91, 89 และ 100 ตามลำดับ⁽⁹⁾

Positron emission tomography (PET) with (¹⁸F)-2-deoxy-D-glucose

CHCA uptake glucose แต่ไม่สามารถ metabolize (¹⁸F)-2-deoxy-D-glucose จึงมี tracer นี้สะสมที่ก้อน เห็นเป็น hot spot ที่ก้อนมีรายงานใช้ early detection ของ CHCA ที่เกี่ยวข้องกับ primary sclerosing cholangitis⁽¹⁰⁾

References:

1. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer 4th ed. Tokyo, Kanehara 2000
2. Wibulpolprasert B, Dheinsiri T. Peripheral cholangiocarcinoma: sonographic evaluation. J Clin Ultrasound 1992;20:303-314
3. Dheinsiri T. Imaging of chlangiocarcinoma. In: Proceedings of the 1st international postgraduate course on oncology of gastrointestinal disease KKU-IGSC joint project. Faculty of Medicine, KhonKaenUniversity, KhonKaen, Thailand
4. Vilgrain V, Van Beers BE, Flejou JF, Belghiti J, Delos M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. MRI and pathologic correlation in 14 patients. J Comput Assist Tomogr 1997;21:59-65
5. Kim TK, Choi BI, Hans JK, Jang HJ, Cho SG, Han MC. Peripheral cholangiocarcinoma of the liver: two phase spiral CT findings. Radiology 1997;204:539-543
6. Mairiang E. Can ultrasonography locate site of obstruction in central type cholangiocarcinoma. Thai J Radiol 1987;24:59-62
7. Mairiang P. ERCP findings in cholangiocarcinoma. In: Proceeding of the annual meeting of the Royal college of Physicians of Thailand.1989 p 35
8. Rabinovitz M, Zajko AB, Hassanein T, Shetty B, Bron KM, et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma: a study in 65 patients with bile duct strictures. Hepatology 1990;12:747-752
9. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, et al. EUS-guided fine needle aspiration of suspected hilarcholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. Am J Gastroenterol 2004;99(1):45-51
10. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, et al. Positron emission tomography with (¹⁸F)-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology 2001;33(5):1029-1035

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยศัลยกรรม

มะเร็งท่อน้ำดี คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อผนังของท่อน้ำดีซึ่งรวมถึงท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อของถุงน้ำดีและ Papilla of Vater แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ **มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral type cholangiocarcinoma)** และ**มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic type cholangiocarcinoma)**⁽¹⁻⁶⁾ พบโรคมะเร็งนี้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิงคือ 135.4 ต่อ 100,000 ในชายและ 43.0 ต่อ 100,000 ในหญิง⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่สูงเป็นอันดับหนึ่งในโลก มะเร็งท่อน้ำดียังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย สาเหตุสำคัญของมะเร็งชนิดนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับการรับประทานปลาน้ำจืดที่มีเกล็ดแบบดิบ ๆ ซึ่งจะทำให้ได้รับตัวอ่อนของพยาธิใบไม้ตับ (*Metacercaria of Opisthorchis viverrini*) และจะเจริญเติบโตอยู่ในท่อน้ำดี

นอกจากนี้ยังพบว่า การรับประทานอาหารหมักดองของชาวอีสาน เช่น ปลาร้า ปลาเจ่า ปลาจ่อม รวมทั้งปลาส้ม จะมีสาร N-Nitrosocompound และ Nitrosamines ซึ่งจะเร่งให้เกิดมะเร็งได้เร็วขึ้นได้⁽⁸⁻¹²⁾

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมีอาการที่แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่คือกลุ่มที่มีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง (Malignant obstructive jaundice) และกลุ่มที่ไม่มีอาการตัวเหลืองตาเหลือง (Non-jaundice) โดยพบได้ร้อยละ 70 และ 30 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ไม่มีอาการตัวเหลืองตาเหลืองมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จากสถิติในปี พ.ศ. 2547 พบอัตราส่วนดังกล่าวประมาณครึ่งต่อครึ่ง นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยปัญหาก้อนในตับ (Liver mass) ร้อยละ 14 คลำถุงน้ำดีได้ (Palpable gallbladder) ร้อยละ 6.7 ถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลันแบบไม่มีนิ่วในถุงน้ำดี (Acute acalculous cholecystitis) ร้อยละ 7 เป็นไข้ไม่ทราบสาเหตุและพบโดยบังเอิญในขณะที่ผ่าตัดช่องท้องด้วยสาเหตุอื่น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยคือการตรวจวัดระดับ Alkaline phosphatase ในเลือดสูงทั้งในผู้ป่วยที่ตาเหลืองและตาไม่เหลืองและยังพบว่าระดับ CEA สูงถึงร้อยละ 90 โดยที่ระดับ Alphafetoprotein (AFP) ปกติ

ท่อน้ำดีที่เกิดภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma : ECC) จะพบว่าเกิดอยู่ในท่อน้ำดี 3 ระดับ คือ

1. ระดับท่อน้ำดีสูงใกล้กับตัวตับ โดยเกิดอยู่ในท่อน้ำดีตั้งแต่ต้นจนถึงท่อน้ำดีตีบรวม (Upper third from hepatic duct to common hepatic duct) หรือ Hilar cholangiocarcinoma พบได้ร้อยละ 60 พยาธิสภาพที่พบจะมีลักษณะแข็งมากทำให้ท่อน้ำดีตีบแคบ (Scirrhous and stenotic type) แต่บางครั้งก็อาจพบว่าเป็นแบบอื่นได้ เช่น papillary หรือ nodular type เป็นต้น
2. ระดับท่อน้ำดีส่วนกลาง (Middle third from distal common duct, cystic duct and its confluence to proximal common bile duct) พบได้ร้อยละ 20
3. ระดับท่อน้ำดีส่วนล่าง (Lower third from distal common bile duct to periampullary region) พบได้ร้อยละ 20 พยาธิสภาพส่วนที่พบในท่อน้ำดีส่วนกลางและส่วนล่าง มักจะเป็น nodular และ papillary type ตามลำดับ

พยาธิสภาพที่พบทั้งชนิดที่เกิดในท่อน้ำดีภายในตับและภายนอกตับนั้นอาจจะพบหลาย ๆ ที่ (multifocal) ในมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับอาจจะพบว่าเป็นอยู่หลายระดับ (skip lesions) พบร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังพบว่า มีตับข้างใดข้างหนึ่งมีขนาดเล็กกว่าปกติ หรือมีการฝ่อของตับข้างที่มีพยาธิสภาพ ทั้งนี้ อาจเกิดจากการอุดตันท่อน้ำดีเป็นเวลานานหรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าไปในเส้นเลือดที่มาเลี้ยงตับส่วนนั้นแล้วทำให้เส้นเลือดอุดตันและทำให้ตับข้างนั้นฝ่อ (atrophy) ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีพยาธิสภาพที่สำคัญที่พบได้ประมาณร้อยละ 5 ก็คือมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดตลอดทั้งท่อน้ำดีภายนอกตับและภายในตับ ลักษณะเช่นนี้ทำให้การตัดสินใจรักษาเกิดความยากลำบาก และส่วนใหญ่จะสามารถทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น มีน้อยมากที่สามารถทำการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ทั้งหมด (Curative intent)

การกระจายของมะเร็งท่อน้ำดี

พบการกระจายลุกลามไปตามทางเดินน้ำเหลือง (Lymphatic invasion) และเส้นประสาท (Perineural invasion) ได้บ่อย ไม่ค่อยพบการกระจายไปทางกระแสเลือด (Hematogenous spreading) อย่างไรก็ตามอาจพบมีการกระจายไปที่อื่น ๆ เช่น กระดูก สมอง ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง เป็นต้น

ส่วนใหญ่ของมะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีการเจริญเติบโตช้า แต่สามารถพบมีการลุกลามไปสู่อวัยวะอื่นได้โดยเฉพาะอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้ ๆ (Regional lymph nodes) ประมาณร้อยละ 15 นั้นมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วตามกระแสเลือด

มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC) เป็นโรคที่มักถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma: HCC) เพราะตับโตและมีก้อนที่ตับ แต่มะเร็งท่อน้ำดีนี้เกิดจากเซลล์ของเยื่อท่อน้ำดีในตับ พบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้หญิง โดยมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จากการศึกษาร่วมกันของหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น, เชียงใหม่, สงขลาและสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ในกรุงเทพมหานคร) ระหว่าง พ.ศ. 2531-2534 สถิติของมะเร็งตับเมื่อปรับให้เข้ากับกลุ่มประชากรมาตรฐานโลกแล้ว พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งตับจังหวัดขอนแก่นในผู้ชายและผู้หญิงเป็น 94.8 และ 39.4 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ และคาดว่าจะมีผู้ป่วยใหม่ราว 8,000 รายต่อปี ในขอนแก่นพบร้อยละ 89 เป็นมะเร็งท่อน้ำดี เปรียบเทียบกับร้อยละ 2 ในสงขลาซึ่งพบ HCC ถึงร้อยละ 96 และในกรุงเทพฯพบ HCC ร้อยละ 71⁽¹³⁾

สาเหตุของ ICC ในทางยุโรปไม่ทราบแน่ชัดว่าสารก่อมะเร็งเป็นอะไรเพียงแต่สันนิษฐานว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับโรคของระบบทางเดินน้ำดี, นิ่วในตับ (hepatolithiasis), Caroli's disease, primary sclerosing cholangitis หรือ biliary dysplasia แต่สาเหตุของ ICC ในประเทศไทยมีการศึกษาที่ชี้ชัดว่าพยาธิวิทยาไม่เกี่ยวข้องกับ N-Nitrosocompound และ Nitrosamines มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้อย่างชัดเจน

อาการและอาการแสดง

ส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการไม่สบายในท้อง (abdominal discomfort หรือ dyspepsia) ปวดใต้ชายโครงขวา ปวดหลังและไหล่ หรือมีไข้ เหนื่อยอ่อนเพลีย (fatigue), เบื่ออาหาร, น้ำหนักลดหรือคลื่นไส้ อาการแสดงได้แก่ ตับโต, ผอม

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายพบอาการและอาการแสดงดังกล่าว เนื่องจากโรคนี้นิยามโดยอาการและอาการแสดงให้เห็นมานานกว่าโรคจะลุกลามเป็นระยะท้าย ๆ แล้ว ซึ่งต่างจากมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับที่มักมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองหรือมีไข้เข้ามาก่อน ผู้ป่วยจะมีอาการอึดอัด แน่นท้องและเบื่ออาหารร่วมกับน้ำหนักลด อาจต้องพิจารณาตรวจอัลตราซาวด์ตับและช่องท้องส่วนบน ซึ่งจะสามารถตรวจพบได้ค่อนข้างแม่นยำ การตรวจการทำงานของตับโดยเฉพาะอย่างยิ่ง Alkaline phosphatase มีค่าสูง หากค่าของ Alkaline phosphatase สูงหลาย ๆ ครั้งติดต่อกัน ให้สงสัยว่าจะมีพยาธิสภาพของ CC แฝงอยู่ ค่า AFP มักจะปกติ แต่ระดับของ CA 19-9 และ CEA จะสูง การทำ spiral CT หรือ MRI จะช่วยในการวินิจฉัยและช่วยในการทำแผนรักษา

การรักษา

การรักษาเพื่อให้หายขาดทำได้ด้วยการผ่าตัดเท่านั้น การผ่าตัดเนื้องอกออกและพบว่าตัดได้หมด (negative margin) เป็นโอกาสเดียวที่จะรักษาให้หายขาดได้ (ชนิดของคำแนะนำ 1) ในปัจจุบันยังไม่มี definitive adjuvant regimen ที่จะทำให้อัตรการอยู่รอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วแต่ตัดออกไม่หมด ควรได้รับการดูแลแบบสหสาขาเป็นราย ๆ ไป เช่น การตัดเนื้องอกออก (additional resection), ablative therapy หรือการใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาแบบ randomized clinical trial ที่มีข้อมูลพอที่จะยืนยันผลการรักษาในแต่ละแบบที่กล่าวมาแล้วได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตัดเนื้องอกออกได้ทั้งหมด อาจมีแนวทางการรักษาดังนี้ เช่น การผ่าตัดเนื้องอกออกบางส่วน ส่วนที่เหลืออาจฉีดด้วยแอลกอฮอล์ 95 เปอร์เซ็นต์ หรือการทำลายก้อนที่เหลือด้วยวิธีอื่น เช่น RF, Microwave ในระหว่างผ่าตัด (ชนิดของคำแนะนำ 3) การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care), ablative therapy with cryotherapy, radiofrequency, or microwave ในระหว่างผ่าตัด (ชนิดของคำแนะนำ 3) ส่วนการให้การรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับให้เคมีบำบัด หรือการให้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว⁽¹⁵⁾ ยังคงเป็นเพียง clinical trial

ส่วนผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจาย (metastatic disease) การรักษาโดยวิธีประคับประคองยังคงเป็นวิธีที่ปลอดภัยและเหมาะสมโดยอาจให้รักษาได้ด้วยการผ่าตัดเนื้องอกปฐมภูมิออก (ชนิดของคำแนะนำ 2B) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากเนื้องอกปฐมภูมิ หรืออาจจะให้เคมีบำบัดได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เหมาะสม การทำ clinical trial ยังมีความจำเป็น

การติดตามผลการรักษา

การติดตามผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดควรติดตามผลการรักษาโดยวิธีสังเกตอาการ และทำอัลตราซาวด์ หรือ CT ทุก 3-6 เดือน จนครบ 2 ปีและหรือมีการรักษาร่วมอื่น ๆ ให้พิจารณาตามอาการ

การพยากรณ์โรค

โดยทั่วไปแล้วการรักษามะเร็งตับจะทุกชนิดนั้นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกจะเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุด จากการศึกษาของศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุดรวิเชียร พบว่าผู้ป่วย Stage III หลังการผ่าตัดปีที่ 1 และปีที่ 3 มีอัตราการอยู่รอด 100 และ 33 ตามลำดับ และมีผู้ป่วย 3 รายที่อยู่รอดได้เกิน 5 ปี ส่วน Stage IV-A (เป็นการ staging ของ AJCC แบบเก่า) จะมีอัตราการอยู่รอด 1, 3 และ 5 ปี หลังผ่าตัดร้อยละ 80, 30 และ 0 ตามลำดับ ระยะ IV-B จะมีอัตราการอยู่รอด 1, 3 และ 5 ปี หลังผ่าตัดร้อยละ 26, 12 และ 0 ในการศึกษาดังกล่าวไม่พบผู้ป่วยระยะที่ 1 และ 2⁽¹⁴⁾

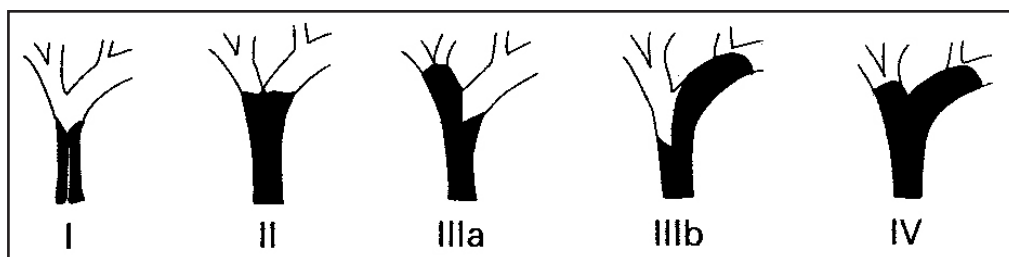
จะเห็นได้ว่าโรค ICC นี้ผลการรักษาไม่ค่อยดีทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยมักจะพบในระยะท้าย ๆ ดังนั้นการให้การวินิจฉัยให้ได้ผู้ป่วยในระยะแรกของโรคจึงมีความจำเป็น อนึ่งการป้องกันไม่ให้เกิดโรค โดยการให้การศึกษาศึกษาเกี่ยวกับประชากรจึงนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่ง

มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้มักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองแล้วเป็นส่วนใหญ่ แต่ในเป็นระยะแรกของโรคจะไม่มีอาการมากเนื่องจากก้อนมีขนาดเล็ก แต่เมื่อมีขนาดโตขึ้นจนทำให้เกิดการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดีก็จะทำให้เกิดอาการตาเหลือง และขณะเดียวกันนั้นมะเร็งได้ลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองรอบ ๆ ท่อน้ำดีแล้ว ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบจึงเป็นระยะที่ III-IV ซึ่งทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่ากับการรักษา มะเร็งชนิดอื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นระยะใดของโรคก็ยังคงดีกว่าการที่ไม่ทำอะไรเลย

มะเร็งท่อน้ำดีชนิดที่อยู่ภายนอกตับนี้ส่วนใหญ่จะอยู่ที่ท่อทางเดินน้ำดีที่ใกล้ ๆ กับตับ (Porta hepatis) ซึ่งมักจะเกิดในท่อน้ำดีตับข้างใดข้างหนึ่งหรือท่อน้ำดีตับรวม (Right or left hepatic or common hepatic bile duct) เนื่องจากลักษณะทางกายวิภาคของบริเวณนี้เป็นบริเวณที่ท่อน้ำดี เส้นเลือดดำและเส้นเลือดแดงที่มาเลี้ยงตับมา อยู่ใกล้ชิดกัน จึงเรียกบริเวณนี้ว่าเป็นขั้วตับ (Hilar หรือ Hilus) ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ Hilar cholangiocarcinoma ต่อไปนี้จะเรียกมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดขึ้นในบริเวณนี้ว่า Hilar cholangiocarcinoma

ยังมีการแบ่งลักษณะของเนื้องอกอีกลักษณะหนึ่ง คือการแบ่งตาม Bismuth-Corlette classification⁽¹⁷⁾ (ภาพแสดง) ซึ่งเป็นการอธิบายถึงการลุกลามของเนื้องอกไปตามท่อทางเดินน้ำดี เพื่อประโยชน์ในการพิจารณาให้การรักษาและติดตามผลการรักษา ซึ่งได้มีการกล่าวถึงและใช้กันมาก



Bismuth - Corlette classification

Type I : lesion of the main hepatic duct not involving the main confluence

Type II : lesion involving the confluence but clear of the right and left hepatic ducts

Type IIIa : lesion involving the right hepatic duct

Type IIIb : lesion involving the left hepatic duct

Type IV : lesion involving the right and left hepatic ducts

การรักษา

ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ proximal third ของท่อน้ำดี การผ่าตัดต้องทำ major hepatectomy, caudate lobe resection, extrahepatic bile duct resection และ lymphadenectomy

ในกรณีที่ต้องตัดตับผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองพิจารณาทำการระบายน้ำดี ก่อนการผ่าตัด

ในกรณีที่คาดว่าจะมีเนื้อตับเหลืออยู่น้อยหลังจากการผ่าตัดตับ (FLR < ร้อยละ 30-40) ให้พิจารณาทำ Portal vein embolization เพื่อเพิ่มขนาดเนื้อตับที่เหลืออยู่ (Future liver remnant ;FLR) ให้เพียงพอ ส่วนเนื้องอกที่อยู่ปลายสุด (distal third) ให้ทำ Pancreaticoduodenectomy และ Lymphadenectomy

การรักษาผู้ป่วยที่มี positive margin หรือมี positive lymph node หรือ carcinoma in situ ที่ margin อาจให้การรักษาแบบสหสาขา เช่น การให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดหรือการให้เคมีบำบัดแต่เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามแต่ยังไม่มีการศึกษาแบบ clinical trial ใดๆ ที่จะยืนยันวิธีการรักษาต่างๆ ที่กล่าว ฉะนั้นจึงต้องพิจารณาให้การรักษาเป็นราย ๆ ไป โดยเฉพาะแนะนำให้ทำในงานวิจัย (Clinical trial)

ผู้ป่วยที่ negative margin อาจให้การดูแลโดยการสังเกตอาการและติดตามเฝ้าระวังเป็นระยะ การพิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ต้องพิจารณาเป็นราย ๆ เช่นกัน โดยเฉพาะแนะนำให้ทำในงานวิจัย (Clinical trial)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัดเนื้องอกได้ในขณะที่ผ่าตัด ควรทำ surgical bypass หรือ stent⁽²⁰⁻²¹⁾ หลังจากนั้นอาจพิจารณาให้การรักษาโดยเคมีบำบัด หรืออื่นๆ ตามที่กล่าวมาแล้ว แต่อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาแบบ clinical trial อยู่ การให้การดูแลแบบประคับประคองหรือรักษาตามอาการยังนับว่ามีประโยชน์ และอาจจะดีกว่าให้การรักษาอย่างอื่น ๆ ด้วย

ในผู้ป่วยที่โรคมะเร็งในขั้นลุกลาม (metastatic disease) ควรได้รับการระบายน้ำดีโดยการใส่ stent การให้การรักษาอื่น ๆ ยังต้องทำ clinical trial และรักษาแบบประคับประคองอย่างดีที่สุดที่สุด ส่วนการให้เคมีบำบัดนั้น ยังไม่มีสูตรการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ถึงแม้จะมีวิธีการที่กำลังได้รับการยอมรับอยู่บ้างก็ตาม^(15,22-23)

การติดตามผลการรักษา

ติดตามผลโดยการทำอัลตราซาวด์ หรือ CT ทุก 3-6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ถ้าพบว่าโรคกำเริบก็ให้ทำการสืบค้นอย่างละเอียดเหมือนกับตอนที่พบโรคใหม่ และให้การรักษาตามที่กล่าวมาแล้ว

References:

1. Nakeeb A, Pitt HA. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:332.
2. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: a comprehensive update, Part 1. *Oncology*. 2004;18:889-896.
3. Vogt DP. Current management of cholangiocarcinoma. *Oncology*. 1988;2:37-43.
4. Altae MY, Johnson PJ, Farrant JM, et al. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer*. 1991;68:2051-2055.
5. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancy of the biliary tree. *Curr Probl Surg*. 1995;32:1.
6. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998;228:385-394.
7. Green A, Uttavichien T, Bhudhisawasdi V, et al. Cholangiocarcinoma in North East Thailand: a hospital-based study. *Trop Geogr Med* 1991;43:193-8.
8. Bhamarapavati N, Thammavit W, Vajrasthira S. Liver changes in hamsters infected with a liver fluke of man, *Opisthorchis viverrini*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1978;27:787-794.
9. Flavell DJ, Lucas SB. Promotion of N-nitrosodimethylamine initiated bile duct carcinogenesis in the hamster by the human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Carcinogenesis*. 1983;4:927-930.
10. Thammavit W, Bhamarapavati N, Sahaphong S, Vastrasthira S, Angsubhakorn S. Effects of Dimethylnitrosamine on Induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*-infected Syrian golden Hamsters. *Cancer Res*. 1978;38:4634-4639.
11. Thammavit W, Kongkanunt R, Tiwwech D, Moore MA. Level of *Opisthorchis* infestation and carcinogen dose-dependence of cholangiocarcinoma induction in Syrian golden hamsters. *Virchows Arch. B*. 1978;54:52-58.
12. Haswell-Elkins M.R., Satarug S, Elkins D.B. *Opisthorchis viverrini* infection in Northeast Thailand and its relationship to cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7:538-548.
13. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung S, et al. Cancer incidence in Thailand 1988-1991. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1995;4:475-483.
14. Uttavichien T, Bhudhisawasdi V, Pairojdu C, Pugkhem A. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:128-135.
15. Kubicka S, Rudolph K, Tieze M, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2001;39:783-789.
16. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al. The infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998;227:405-411.
17. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140:170-178.
18. Sudan D, Deroover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for non-resectable hilar cholangiocarcinoma. *AM J Transplnt*. 2002;2:774-779.
19. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2004;10:s65-68.
20. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet*. 1992;340:1488-1492.
21. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:1-7
22. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol*. 2003;14:1115-1120.
23. Weidman M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:68-75.

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

การผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีชนิด extra-hepatic type โดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกทั้งหมดเป็นวิธีการรักษาที่มุ่งหวังให้หายขาด ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ ควรพิจารณาการรักษาบรรเทาอาการ โดยแก้ไขท่อน้ำดีอุดตันด้วย surgical bypass, percutaneous approach หรือ endoscopic approach ในที่นี้จะกล่าวถึงการแก้ไขท่อน้ำดีอุดตันโดยการใส่ท่อระบาย (stent) ผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (ERCP)

โดยทั่วไปผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิด extra-hepatic type ที่มีอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ชี้ว่าท่อน้ำดีอุดตันจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์และพบว่ามีท่อน้ำดีในตับขยายใหญ่ขึ้นโดยอาจจะพบก้อนเนื้องอกที่อุดตันหรือไม่ก็ได้ ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วย Multidetector computed tomography (MDCT) หรือ MRI/MRCP เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัย ประเมินระยะของโรคเพื่อประกอบการตัดสินใจว่าสามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หรือไม่⁽¹⁾ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกได้ข้อมูลจาก MDCT หรือ MRI/MRCP จะมีประโยชน์ในการเลือกตำแหน่งที่จะวางท่อระบายน้ำดี โดยจะเลือกวางท่อระบายเข้าไปในข้างที่ท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุดจะช่วยให้การระบายท่อน้ำดีที่อุดตันได้ผลดี⁽²⁾

การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจในผู้ป่วยท่อน้ำดีอุดตันจากมะเร็งสามารถบรรเทาอาการคัน เหลืองของผู้ป่วยและทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น⁽³⁾ การใส่ระบายน้ำดีชนิดพลาสติกมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการผ่าตัดแก้ไขการอุดตัน (surgical bypass) ในการรักษาอาการคันและเหลือง การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านกล้องมีข้อดีคือ เจ็บน้อยกว่า ฟื้นตัวเร็วกว่าและมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการผ่าตัด แต่มีอาการกลับเป็นซ้ำบ่อยกว่าทำให้ต้องเปลี่ยนท่อระบายหลายครั้ง⁽⁴⁾

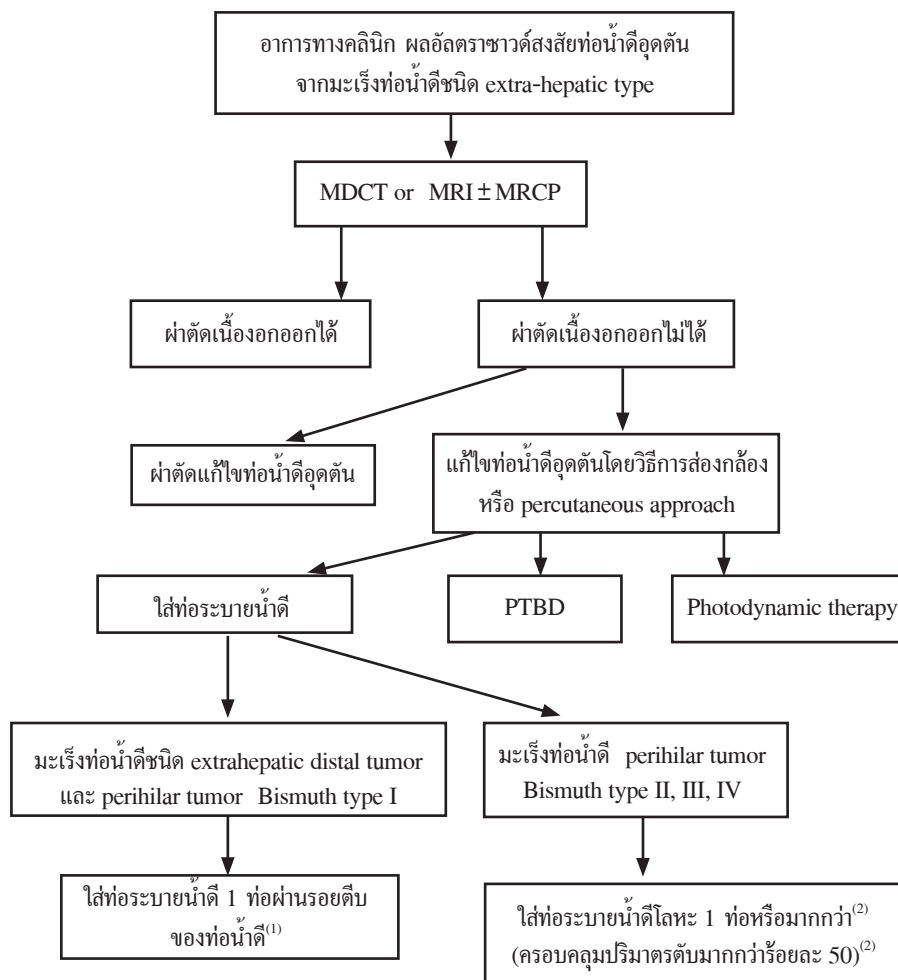
ในผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีอุดตันจากมะเร็งที่ common bile duct หรือที่ขั้วตับชนิด Bismuth I การใส่ท่อระบายน้ำดีชนิดพลาสติกหรือชนิดโลหะมีประสิทธิภาพ ภาวะแทรกซ้อนและระยะเวลารอดชีพไม่แตกต่างกัน แต่ท่อระบายชนิดพลาสติกอุดตันเร็วกว่าทำให้ต้องมาส่องกล้องเพื่อเปลี่ยนท่อระบายบ่อยกว่า⁽⁵⁾ แต่ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งอุดตันที่ขั้วตับชนิด Bismuth II, III หรือ IV การใส่ท่อระบายน้ำดีชนิดโลหะสามารถระบายท่อน้ำดีที่อุดตันได้ดีกว่า มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าและผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวกว่าท่อระบายชนิดพลาสติก⁽⁶⁻⁸⁾ นอกจากนี้การใส่ท่อระบายน้ำดีชนิดโลหะในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความคุ้มค่ามากกว่าการใส่ท่อระบายน้ำดีชนิดพลาสติก⁽⁹⁾ ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งอุดตันที่ขั้วตับซับซ้อน (Bismuth III-IV) การใส่ท่อระบายน้ำดีชนิดโลหะโดย percutaneous approach มีอัตราความสำเร็จในการระบายท่อน้ำดีที่อุดตันมากกว่าการใส่ท่อระบายผ่านกล้อง⁽¹⁰⁾

การระบายท่อน้ำดีอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีควรจะต้องระบายท่อน้ำดีที่อุดตันได้มากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาตรตับทั้งหมดจึงจะสามารถระบายท่อน้ำดีอุดตันได้เพียงพอให้หายเหลือง โดยอาจจะใส่ท่อ

ระบายน้ำดีเพียง 1 ท่อหรือมากกว่าก็ได้ขึ้นกับชนิดของการอุดตันของท่อน้ำดีตาม Bismuth classification⁽¹¹⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับการระบายท่อน้ำดีที่อุดตันได้เพียงพอจะมีระยะเวลารอดชีวิตนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการระบายไม่เพียงพอ^(7, 11) อย่างไรก็ตามการใส่ท่อระบายมากกว่า 1 ท่อในทางเทคนิคแล้วทำได้ยากกว่าและมีโอกาสล้มเหลว ผู้ป่วยที่ใส่ท่อระบายไม่สำเร็จอาจจะมีภาวะแทรกซ้อนได้^(12, 13)

Photodynamic therapy (PD)* เป็นวิธีการรักษาบรรเทาอาการผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิด extra-hepatic type ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยการฉีดอนุพันธ์ของ hematoporphyrin เข้าในเส้นเลือด หลังจากนั้นจึงทำ intraluminal photoactivation ผ่านทางกล้อง ERCP มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโดย PDT ร่วมกับการใส่ท่อระบายน้ำดีเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใส่ท่อระบายน้ำดีอย่างเดียวพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PDT มีชีวิตยืนยาวกว่ากลุ่มควบคุม^(14, 15) นอกจากนี้ยังระบายการอุดตันและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มควบคุม⁽¹⁴⁾

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีผ่านการส่องกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน



⁽¹⁾ ใส่ท่อพลาสติกเมื่อคาดว่าจะมีชีวิตรอดน้อยกว่า 4 เดือนและใส่ท่อโลหะเมื่อคาดว่าจะมีชีวิตรอดนานกว่า 4 เดือน

⁽²⁾ ใน Bismuth type III, IV การใส่ท่อระบายโลหะโดย percutaneous technique ได้ผลดีกว่าการใส่ผ่านกล้อง

⁽³⁾ พิจารณาจาก CT หรือ MRCP

References:

1. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Feb;190(2):396-405.
2. Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jul;58(1):41-9.
3. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6):835-41.
4. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2000 May;6(3):302-8.
5. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):213-21.
6. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;28(4):593-607.
7. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2012 Jul;76(1):93-9.
8. Hong WD, Chen XW, Wu WZ, Zhu QH, Chen XR. Metal versus plastic stents for malignant biliary obstruction: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013 Nov;37(5):496-500.
9. Sangchan A, Chaikyakunapruk N, Supakankunti S, Pugkhem A, Mairiang P. Cost utility analysis of endoscopic biliary stent in unresectable hilar cholangiocarcinoma: decision analytic modeling approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(Suppl 5):74.
10. Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jan;69(1):55-62.
11. Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc.* 2010 Oct;72(4):728-35.
12. Iwano H, Ryozaawa S, Ishigaki N, Taba K, Senyo M, Yoshida K, et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Dig Endosc.* 2011 Jan;23(1):43-8.
13. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2001 May;53(6):547-53.
14. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetrueth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003 Nov;125(5):1355-63.
15. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005 Nov;100(11):2426-30.

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีร่วมรักษา

Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD)

ข้อบ่งชี้ในการทำ PTBD

1. Preoperative drainage เพื่อระบายน้ำดีเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อมะเร็งในท่อน้ำดี และฟื้นฟูสภาพร่างกายของผู้ป่วยก่อนรับการผ่าตัด⁽¹⁾
2. ระบายน้ำดีเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อมะเร็งในท่อน้ำดี
3. Palliative treatment^(2, 3)

ข้อห้ามในการทำ PTBD

1. Uncorrectable coagulopathy and thrombocytopenia
2. Massive ascites

ขั้นตอนในการทำ PTBD

ผู้ป่วยต้อง admit เข้ามาในโรงพยาบาลเพื่อเตรียมตัว (ตรวจ liver function test, CBC และ coagulogram) งดน้ำและอาหาร 6 ชั่วโมงก่อนทำการรักษา และจะต้องได้รับน้ำเกลือและยามาเชื้อทางหลอดเลือดก่อนทำการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการทำความสะอาดผิวหนังที่บริเวณช่องท้องส่วนบนและได้รับการฉีดยาชาเฉพาะที่ ในบริเวณที่จะสอดเข็มเข้าไปยังท่อน้ำดีในตับ อาจจะใช้เครื่อง ultrasound⁽⁴⁾ หรือ fluoroscopy ช่วยขณะสอดเข็มเมื่อคุณได้น้ำดีออกมาแล้ว จะฉีดยาที่บรังสีเข้าไปในท่อน้ำดีเพื่อดูกายวิภาคและพยาธิสภาพของท่อน้ำดีที่อุดตัน แล้วตามด้วยการสอดสายสวนระบายน้ำดีเข้าไปโดยวิธี Seldinger's technique

ภาวะแทรกซ้อน^(5, 6)

1. Hemorrhage/hemobilia 2-13.8%
2. Septic shock 3-5%
3. Pancreatitis 0-4%
4. Pneumothorax, hemothorax, bilithorax 1%
5. Percatheter bile leak

ผลการรักษา⁽⁶⁾

Technical success rate ประมาณร้อยละ 70-97

Percutaneous biliary metallic stent placement

เป็นการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ จะใส่ biliary stent ทันทัน หรือทำ PTBD ก่อนแล้วค่อยใส่ stent ก็ได้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยมีภาวะการติดเชื้อในท่อน้ำดีหรือไม่หลังใส่ stent แล้วมักจะคาสาຍ PTBD ไว้อีก 2-3 วัน เมื่อแน่ใจว่า stent ทำงานได้ดีและไม่มีภาวะติดเชื้อจากการใส่ stent แล้วจึงเอาสาຍ PTBD ออก

Portal vein embolization⁽⁷⁻¹¹⁾

ทำเพื่อเพิ่มความเป็นไปได้ในการผ่าตัด จะทำหลังการทำ PTBD จนภาวะการติดเชื้อในท่อน้ำดีหมดไปแล้ว และค่า total bilirubin ลงมาเหลือไม่เกิน 5 mg/dL (ข้อบ่งชี้และข้อห้าม ตลอดจนวิธีการรักษา เหมือนกับ hepatocellular carcinoma)

Radiofrequency ablation (RFA)^(12, 19-22)

เป็นการรักษาที่อาจจะพิจารณาทำในผู้ป่วย intrahepatic CCA ที่เป็น primary และขนาดเล็กที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

หมายเหตุ :

โดยสรุปการรักษาผู้ป่วย cholangiocarcinoma รังสีร่วมรักษามีบทบาทดังนี้

1. ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ที่มีเป้าหมายเป็น curative surgery (radical surgical resection: only curative treatment)
 - a. Portal vein embolization (PVE) เพื่อทำให้เกิด compensatory hypertrophy in predicted future remnant liver จะพิจารณาทำในผู้ป่วยที่ future liver remnant (FLR) เหลือน้อยเกินไปไม่ปลอดภัยหลังการผ่าตัด เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hepatic failure⁽⁷⁻¹¹⁾
 - b. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) การทำ preoperative draining ใน hilar cholangiocarcinoma เป็นการระบายน้ำดีเพื่อรักษาภาวะ การติดเชื้อในท่อน้ำดี และฟื้นฟูสภาพตับของผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด⁽³⁾

2. ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ที่มีเป้าหมายการรักษาเป็นการรักษาประคับประคอง (palliative)
 - a. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) : palliative treatment ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือปฏิเสธการผ่าตัด การระบายน้ำดีด้วยหัตถการนี้จะช่วยลดความทรมานจากการคันเนื่องจากการอุดตันของท่อน้ำดี
 - b. Biliary metallic stent placement ทำในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หัตถการนี้จะช่วยลดความทรมานจากการคันเนื่องจากการอุดตันของท่อน้ำดี
 - c. RFA เป็นการรักษาที่อาจจะพิจารณาทำในผู้ป่วย intrahepatic CCA ที่เป็น primary และขนาดเล็ก ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

Reference:

1. Gobien RP, Satnley JH, Soucek CD, et al. Routine preoperative biliary drainage : effect on management of obstructive jaundice. *Radiology* 1984; 152:353-6.
2. Malangoni MA, McCoy DM, Richardson JD, et al. Effective palliation of malignant biliary duct obstruction. *Ann Surg* 1985;201:554-9.
3. Y. Nimura. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro) *HPB (Oxford)*. 2008; 10(2): 130-3.
4. Das K, Kochhar R, Mehta SK, et al. A modified technique of ultrasonically guided percutaneous transhepatic biliary drainage. *Surg Endosc* 1989;3:191-4.
5. Hoevels J. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage. *Ann Radiol (Paris)* 1986; 29: 148.
6. Wittich GR, vanSonnenberg E, Simeone JF. Results and complications of percutaneous biliary drainage. *Semin Interv Radiol* 1985;2:29-49.
7. Yokoyama Y, nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, nimura Y. Recent advances in the treatment of hilar cholangiocarcinoma : portal vein embolization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14(5) : 447-54.
8. Vogl TJ, Balzer JO, Dette K, Hintze R, Pegios W, Maurer J, et al. Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma : hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology* 1998 Jul; 208(1) : 217-22.
9. Tsuda M, Kurihara N, Saito H, Yamaki T, Shimamura H, Narushima Y, et al. Ipsilateral percutaneous transhepatic portal vein embolization with galation sponge particles and coils in preparation for extended right hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2006 Jun; 17(6) : 989-97.
10. Palavecino M, Abdalla EK, Madoff DC, Vauthey JN, Portalvein embolization in hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2009 Apr; 18(2): 257-67, viii.
11. Liu H, Fu Y. Portal vein embolization before major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2005 Apr 14; 11(14) :2051-4.
12. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WMC, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012;61:1657-69.
13. Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 2011;66:322-8.
14. Wu ZF, Zhang HB, Yang N, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:602-10.
15. Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, et al. Transarterial chemo-embolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007 Nov-Dec; 30(6): 1156-65.
16. Gusani NJ, Balla FKI, Steel JL, Geller DA, Marsh JW, Zajko AB, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemo embolization (TACE : a single-institute experience. *J Gastrointest Surg* 2008 Jan; 12(1): 129-37.
17. Burger I, Hong K, Schulick R, Georgiades C, Thuluvath P, Choti M, et al. transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma : initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005 Mar; 16(3):353-61
18. Aliberti C, Benea G, Tilli M, Fiorentini G. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc Intervent* 2008 Sep-Oct; 31(5) : 883-8.

19. Xu HX, Wang Y, Lu MD, et al. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol* 2012;85:1078-84.
20. Xu HX, Wang Y, Lu MD, et al. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol* 2012;85:1078-84.
21. Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, et al. Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Published Online First: 18 October 2011. doi: 10.1007/s00270-011-0288-6
22. Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W205-9.

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด

ข้อบ่งชี้

แนะนำให้รักษาด้วยยาเคมีบำบัดเฉพาะผู้ป่วยมีโรคระยะแพร่กระจาย หรือระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และมีสภาพร่างกายที่แข็งแรง (Performance status ECOG 0-1) ถ้าผู้ป่วยมีร่างกายไม่แข็งแรง (ECOG 2-4) ควรพิจารณารักษาตามอาการ (*ชนิดของคำแนะนำ 2*)

ยาที่อาจเลือกใช้รักษาผู้ป่วย Cholangiocarcinoma (CCA)

สูตรยาที่นิยมใช้รักษามะเร็งท่อน้ำดี มี 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือ Gemcitabine-based regimen พบว่าได้ผลดีพอสมควร (ตารางที่ 1) แนะนำให้เลือกใช้สูตร Gemcitabine-Cisplatin เป็นลำดับแรกยากีกกลุ่มหนึ่งที่ใช้ได้ คือ Fluoropyrimidine-based regimen เช่น 5-FU + leucovorin หรือ Cisplatin + 5-FU เมื่อโรคติดต่อยาวนานแรกแล้วไม่มีข้อมูลที่บอกได้ว่าการให้ยาขนานที่สอง (Second-line treatment) จะมีประโยชน์แก่ผู้ป่วย

ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดี

หมายเหตุ ยา Gemcitabine ต้องปรับลดขนาดลงในรายที่มีดีซ่าน เช่น mild to moderate jaundice ดังนั้นควรใส่ท่อระบายน้ำดีให้ระดับบิลิรูบินลดลงก่อน ค่อยเริ่มให้ยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 1 ผลการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด

Investigator	Regimen	Response rate (%)	Median survival (mo)
Choi et al 2000	5-FU + Leucovorin	32	6.0
Ducreux 1998	5-FU + Cisplatin	34	10
Kim et al 2003	Cisplatincapecitabine	21	9.1
Kornek et al 2004	MMC capecitabine	31	9.3
Penz et al 2001	Gemcitabine	30	9.3
Knox et al 2005	Gemcicapecitabine	31	14.0
Lee et al 2006	GemcitabineCisplatin	21	9.3
Androulakis2006	Oxaliplatin	21	7.0

Reference :

1. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: A pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96:896-902.
2. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinoma. *Am J ClinOncol* 2000;23:425-428.
3. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *AnnOncol* 1998;9:653-656.
4. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1115-1120.
5. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine orbiweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: A randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15: 478-83.
6. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J ClinOncol* 2005; 23:2332.
7. Lee GW, Kang JH, Kim HG, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *Am J ClinOncol*2006; 29:127.

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา

การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ภายหลังการผ่าตัด ยังคงเป็นปัจจัยสำคัญที่จำกัดผลการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ท่อน้ำดี อย่างไรก็ตามบทบาทของการให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดยังไม่มีหลักฐานการสนับสนุนที่ชัดเจน⁽¹⁾ การให้รังสีรักษาเป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดมะเร็งที่ท่อน้ำดี ในปัจจุบันแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 สำหรับการให้การรักษาดังกล่าว แต่จากข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าการให้การรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด จะช่วยเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอาจจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁽²⁻⁵⁾ เช่น การศึกษาวิจัยย้อนหลังในผู้ป่วย 168 ราย⁽³⁾ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด และได้รับการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด จะมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว (ร้อยละ 58.5 เทียบกับร้อยละ 44.4, $p = 0.007$ และร้อยละ 36.5 เทียบกับร้อยละ 28.2, $p = 0.049$ ตามลำดับ) นอกจากนี้จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม และการวิเคราะห์อภิมานในผู้ป่วยจำนวนกว่า 6,712 ราย⁽⁶⁾ พบว่าการให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด มีผลช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งที่ท่อน้ำดี โดยที่พบประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง หรือมีการหลงเหลือของเนื้องอกบริเวณขอบการผ่าตัด (R1 Resection) โดยที่การรักษาเสริมที่เป็นการให้ยาเคมีบำบัด หรือการให้รังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดจะได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้การรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ท่อน้ำดี ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (Unresectable disease) การรักษาด้วยรังสีรักษามีบทบาทที่จำกัด และเหมาะสมกับผู้ป่วยในบางกลุ่มของผู้ป่วย โดยการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดอาจเป็นตัวเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของตัวโรค โดยการฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดสามารถที่จะช่วยในการควบคุมอาการที่เกิดจากก้อนเนื้องอก และอาจจะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้⁽⁷⁾ ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 37 ราย⁽⁸⁾ พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 59 และร้อยละ 22 ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่มีการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ดี โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 1 และ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 90 และร้อยละ 71 ตามลำดับ

ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาในการรักษามะเร็งที่ท่อน้ำดี⁽⁹⁾

1. ให้รังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด ในกรณีที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง หรือมีการหลงเหลือของเนื้องอกบริเวณขอบการผ่าตัด (R1 Resection)
2. ให้รังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด เป็นตัวเลือกในการรักษามะเร็งที่ท่อน้ำดี ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

ข้อห้ามในการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งน้ำดี

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับไม่เพียงพอ
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะดีซ่าน
3. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องท้องส่วนบนจนถึงขีดจำกัดของเนื้อเยื่อปกติมาก่อน
4. มีการกระจายโดยทั่วของเนื้องอกในตับ

Reference:

1. Cereda S, Belli C, Reni M. Adjuvant treatment in biliary tract cancer: to treat or not to treat? World journal of gastroenterology : WJG. 2012;18(21):2591-6.
2. Hughes MA, Frassica DA, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(1):178-82.
3. Kim TH, Han SS, Park SJ, Lee WJ, Woo SM, Moon SH, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for resected extrahepatic biliary tract cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(5):e853-9.
4. Lim KH, Oh DY, Chie EK, Jang JY, Im SA, Kim TY, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation therapy (CCRT) alone versus CCRT followed by adjuvant chemotherapy: which is better in patients with radically resected extrahepatic biliary tract cancer?: a non-randomized, single center study. BMC cancer. 2009;9:345.
5. Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM, et al. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;73(1):148-53.
6. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(16):1934-40.
7. Macdonald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. Surgical oncology clinics of North America. 2002;11(4):941-54.
8. Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, Chino J, Tyler DS, Hurwitz HI, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(3):654-9.
9. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers (Version 2.2015) [February 20, 2015]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.

แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ระยะของโรค (Staging) **Intrahepatic cholangiocarcinoma** (American Joint Committee on Cancer 2010)

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
IVB	Any T	Any N	M1

Primary Tumor (T)

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ (intraductal tumor)
T1	Solitary tumor without vascular invasion

T2a Solitary tumor with vascular invasion

T2b Multiple tumors, with or without vascular invasion

T3	Tumor perforating the visceral peritoneum or involving the local extra hepatic structures by direct invasion
T4	Tumor with periductal invasion

Regional lymph Nodes (N)

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis present

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

Histological Grade (G)

G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Staging TNM classification (Hilar cholangiocarcinoma) (American Joint Committee on Cancer 2002)

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Primary Tumor (T)

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confined to the bile duct histologically
T2	Tumor invades beyond the wall of bile duct
T3	Tumor invades the liver, gallbladder, pancreas, and/or unilateral branches of the portal vein (right or left) or hepatic artery (right or left)
T4	Tumor invades any of the following: main portal vein or its branches bilaterally, common hepatic artery, or other adjacent structures, such as the colon, stomach, duodenum, or abdominal wall

Regional Lymph Nodes (N)

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
- No No regional lymph nodes metastasis
- N1 Regional lymph nodes metastasis

Distant Metastasis (M)

- Mx Distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

Histological Grade (G)

- Gx Grade cannot be assessed
- G1 Well differentiated
- G2 Moderately differentiated
- G3 Poorly differentiated
- G4 Undifferentiated

การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งตับและท่อน้ำดี

- แนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเจาะดูด
- แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเนื้อเยื่อพยาธิวิทยา
- การเตรียมสิ่งส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยมะเร็งตับและท่อน้ำดี
- แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเจาะดูด

บทนำ

การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (fine needle aspiration biopsy) เหมาะสำหรับตรวจรอยโรคที่เป็นก้อน ถุงน้ำ และโพรงหนองของตับเนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายประหยัดเกิดผลแทรกซ้อนน้อยแต่มีข้อจำกัดที่ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ จึงแนะนำให้จำกัดการใช้เซลล์วิทยาวินิจฉัยในบางกรณีเท่านั้น เช่น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออก

การเจาะแทงชิ้นเนื้อด้วยเข็ม (core-needle biopsy) สามารถให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยได้ถูกต้องและแม่นยำกว่า อย่างไรก็ตามคณะทำงานและผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าควรเลี่ยงการเจาะ

สำหรับก้อนและรอยโรคที่สงสัยเป็นมะเร็งตับที่มีโอกาสผ่าตัดออกทั้งหมดได้ทั้งนี้เพื่อป้องกันการแพร่ของเซลล์มะเร็งออกมาตามรอยของเข็ม

ลำดับขั้นตอนการวินิจฉัยจากสิ่งเจาะดูด

เนื่องจากทั้ง Hepatocellular carcinoma และ Cholangiocarcinoma สามารถให้รูปลักษณะทางเซลล์วิทยาที่หลากหลายและต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคและภาวะอื่นๆ การแปลผลจึงมีความจำเป็นต้องพิจารณาข้อมูลทั้งทางคลินิก ภาพถ่ายรังสี และการตรวจพบทางเซลล์วิทยา ในลักษณะองค์รวม⁽¹⁾

การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาของสิ่งเจาะดูดจากตับ ควรปฏิบัติตามลำดับขั้น⁽¹⁾ ดังนี้

1. ข้อมูลสำคัญทางคลินิก
2. ลักษณะทางรังสีวิทยา
3. ลักษณะทางเซลล์วิทยา
4. การย้อมและการศึกษาด้วยวิธีพิเศษ (ถ้าจำเป็น)
5. การแปลผลเชื่อมโยงทางคลินิกและพยาธิวิทยา

ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกว่าเป็น Hepatocellular carcinoma⁽¹⁾

ประกอบด้วย มีรูปลักษณะของเซลล์คล้าย hepatocyte ร่วมกับการจัดเรียงตัวเป็น trabeculae หรือ มี bare tumor nuclei เป็นลักษณะเด่น

1. รูปลักษณะของเซลล์คล้าย hepatocyte

เซลล์ที่มีลักษณะของ hepatocyte คือเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างหลายเหลี่ยม (polygonal shape) มีนิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์มักเห็นนิวคลีโอไลต์และมักมีส่วนของไซโตพลาสซึมปริมาณมาก ถ้าเห็น granular cytoplasm และ/หรือ bile pigment ยิ่งให้น้ำหนักในการบอกว่าเป็น

hepatocyte หนักแน่นขึ้นความสำคัญอีกประการหนึ่งคือการบอกว่าเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งลักษณะที่สำคัญคือ มีสัดส่วนของขนาดนิวเคลียสต่อไซโตพลาสซึมเพิ่มขึ้น (increased nuclear/cytoplasmic ratio)

2. การจัดเรียงตัวเป็น trabeculae

การเรียงตัวของ hepatocellular carcinoma มีการเรียงตัวหลายแบบที่พบบ่อย คือ การจัดเรียงตัวเป็นแถวหรือแนวยาว (trabeculae) ใกล้เคียงกับลักษณะของ hepatocytic cords ที่หนากว่าปกติตั้งแต่ 3 เซลล์ขึ้นไปในแถว โดยแต่ละแถวจะมี sinusoid คั่น และมี endothelial cell คลุมอยู่เกิดลักษณะของแถวที่กว้าง (thickened trabeculae) เกิดลักษณะ 2 รูปแบบ คือแบบที่เห็นเซลล์เรียงเป็นแถว เรียก trabecular pattern (Fig.1) โดยมี endothelial cell ล้อมอยู่ด้านริมนอก และ sinusoidal pattern (Fig.2) โดยมี endothelial cell พาดผ่านกลุ่มของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้อาจพบรูปแบบการเรียงตัวที่เป็น pseudo glandular pattern ซึ่งให้ลักษณะการเรียงตัวของเซลล์เป็นวงมีช่องว่างเกิดขึ้นตรงกลาง

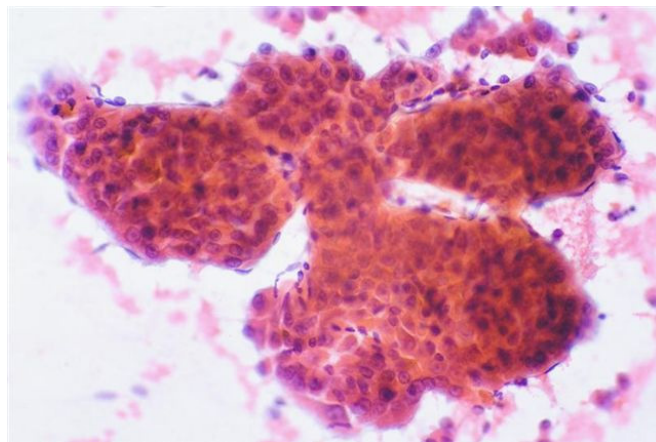


Fig.1: Hepatocellular carcinoma with trabecular pattern

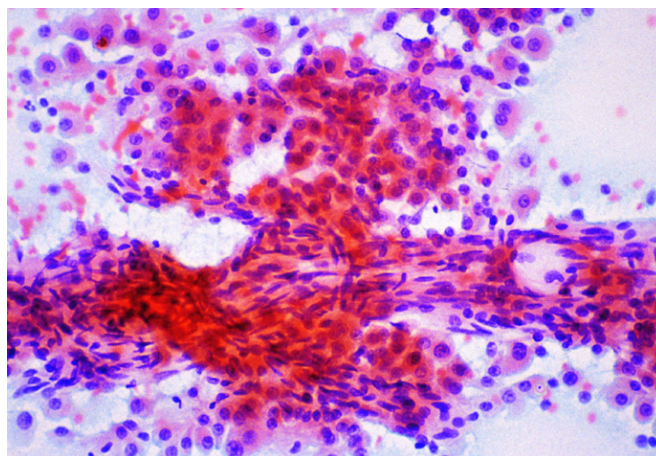


Fig.2: Hepatocellular carcinoma with sinusoidal pattern

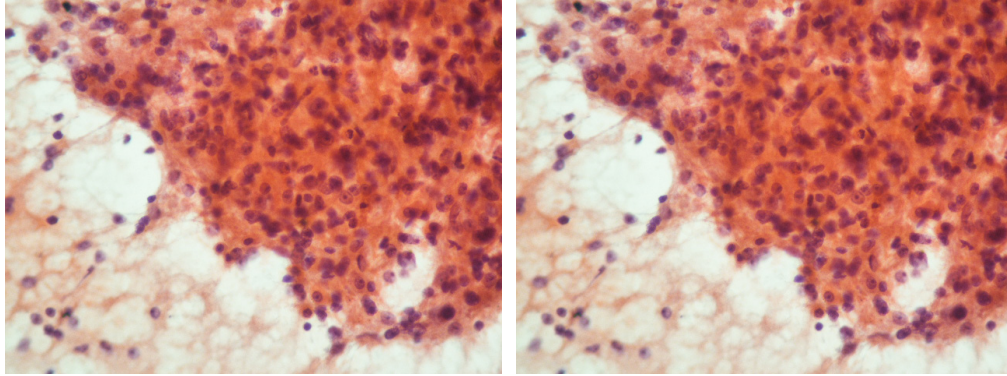


Fig.3: Hepatocellular carcinoma with pseudoglandular pattern

3. Bare tumor nuclei

ลักษณะนี้เป็นลักษณะพิเศษที่พบได้เฉพาะใน hepatocellular carcinoma จากสิ่งเกาะจุด โดยที่นิวเคลียสที่มีลักษณะของ hepatocyte แต่มีขนาดโตชัดเจนจะกระจายตัวอยู่เดี่ยวๆ เป็นจำนวนมาก (Fig.3) โดยนิวเคลียสเหล่านี้ไม่มีไซโทพลาสซึมคลุมเข้าใจว่าหลุดไปในกระบวนการเตรียมทางเซลล์วิทยา

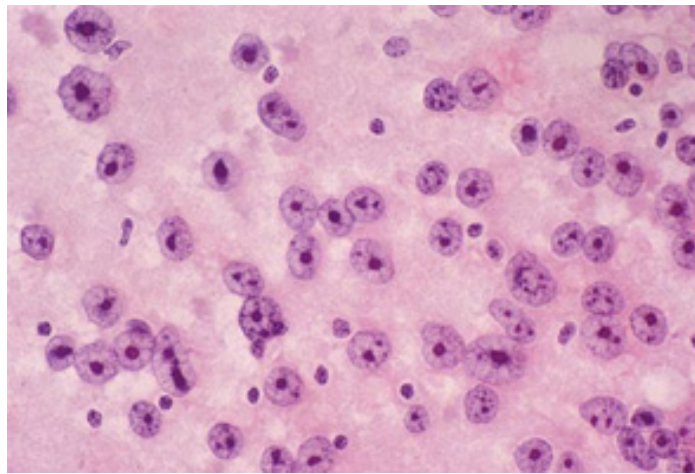


Fig.4: Hepatocellular carcinoma manifesting bare tumor nuclei

ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกเป็น **Cholangiocarcinoma**⁽¹⁾

ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งที่จัดเรียงตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อร่วมกับลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อมและข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุน

1. เซลล์มะเร็งที่จัดเรียงตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อลักษณะทางเซลล์วิทยา คือลักษณะของ adenocarcinoma เซลล์มะเร็งมักมีนิวเคลียสอยู่ค่อนไปด้านข้าง ขอบเขตเซลล์ไม่ชัดเจนเนื่องจากไซโทพลาสซึมโปร่ง ดิดสีจาง และเซลล์มักมีการรวมตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อแบบสามมิติ ซึ่งไม่เห็นรูตรงกลางเซลล์มักมีการซ้อนทับกัน (Fig.4)

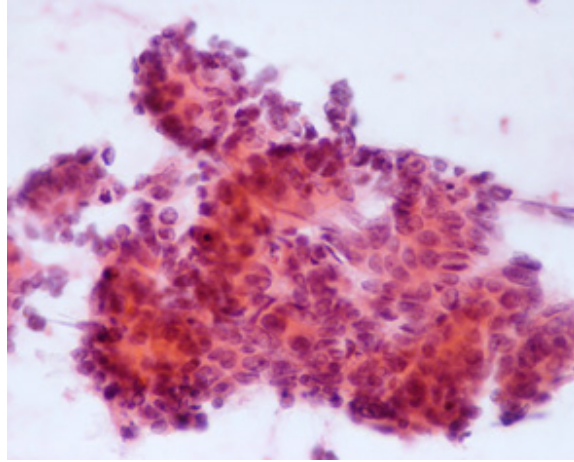


Fig.5: Cholangiocarcinoma with 3-D gland arrangement pattern

2. ลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อม

ลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อมเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ถ้าพบลักษณะของ desmoplasia (scant cellularity pattern) หรือพบ ductular proliferation⁽²⁾ (Fig.5) จะให้น้ำหนักสนับสนุน ขณะที่ถ้าพบลักษณะของ necrosis มักเป็น metastasis from colorectal adenocarcinoma

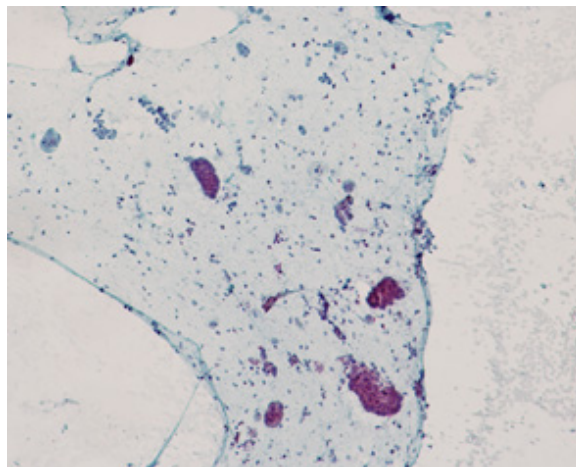


Fig.6: Cholangiocarcinoma associated with ductular proliferation feature

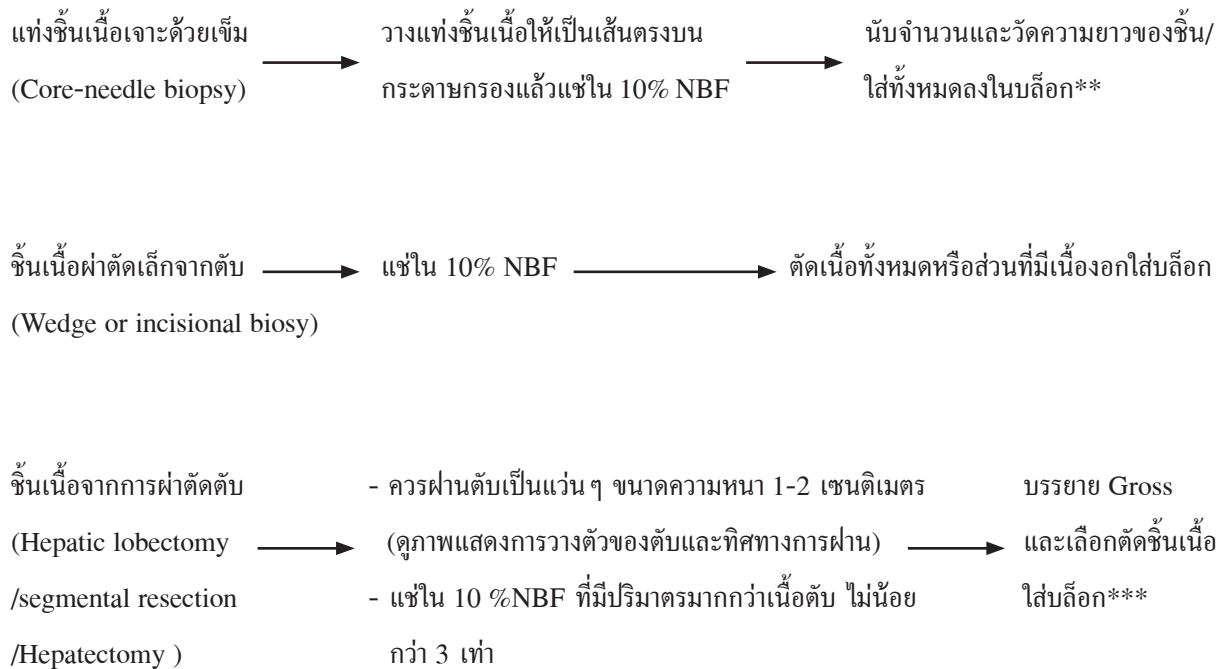
3. ข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุน

การวินิจฉัยเป็น cholangiocarcinoma จำเป็นต้องมีข้อมูลทางคลินิกสนับสนุน ได้แก่ การไม่พบมะเร็งปฐมภูมิที่อื่น และการพบ dilated hepatic bile duct

References:

1. Wee A, Sampatanukul P. In: Fine Needle Aspiration Cytology of The Liver: Diagnostic algorithms, a Southeast Asian Perspective. Bangkok : Year Book Publisher 2004.
2. Sampatanukul P, Leong ASY, Kosolbhand P, Tangkijvanich P. Proliferating ductules are a diagnostic discriminator for intrahepatic cholangiocarcinoma in FNA biopsies. Diagn Cytopathol 2000;22:359-63.

แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเนื้อเยื่อพยาธิวิทยา



** ดูเอกสารหัวข้อของการรายงานการวินิจฉัยมะเร็งตับจากชิ้นเนื้อ

*** ดูเอกสาร Practical Pathological Guideline for Liver specimens และ หัวข้อของการรายงานการวินิจฉัยมะเร็งตับจากชิ้นเนื้อ

การเตรียมสิ่งส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยมะเร็งตับและท่อน้ำดี

ตับที่ผ่าตัดออกมาให้ระบุวิธีการผ่าตัดอย่างชัดเจนเพื่อบอก lobe และ segment ที่ผ่าตัดออกมานอกจากนี้ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงควรระบุ เช่น ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง หรือตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ แล้วส่งห้องปฏิบัติการ ควรแช่ใน 10% neutral-buffered formalin (NBF) ทันที โดยให้ท่วมชิ้นเนื้อปริมาตรอย่างน้อย 3:1 ถ้าส่วนของตับที่ผ่าตัดออกมามีขนาดใหญ่แนะนำให้ผ่าผ่านรอยโรคก่อน เพื่อให้ยาฟอर्मาลินซึมผ่านได้ดี และในกรณีที่ต้องการศึกษาเนื้อเยื่อสด (fresh specimen) ให้ส่งถึงห้องปฏิบัติการภายใน 1 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

ถ้าศัลยแพทย์ต้องการดูขนาดและระยะห่างจากขอบตับแนะนำให้ผ่าผ่านรอยโรคเป็นแนวเส้นตรง ระบายเดียวกัน (ไม่ควรเจาะหรือผ่าขวางไปมา)

การเตรียมตัวอย่างในห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา

1. ชั่งน้ำหนักและวัดขนาดของตัวอย่างชิ้นเนื้อ

- 1.1 ตรวจสอบขอบตัด (resection surgical margin) และแคปซูลฝืดตับ
- 1.2 ประเมินเนื้อเยื่อตับ - คิวสิ และภาวะตับแข็ง
- 1.3 ตรวจสอบเส้นเลือดและท่อน้ำดีที่บริเวณขั้วตับ
- 1.4 การตัดตัดมี 2 แนวทาง

1.4.1 ตัดเป็นแฉ่งๆ ตามแนวนอน เลียนแบบการตัด CT Scan เพื่อเปรียบเทียบรอยโรคความหนาประมาณ 1 เซนติเมตร

1.4.2 ตัดเป็นแฉ่งๆ ขนานกับแนวรอยผ่าตัดของศัลยแพทย์

1.5 บรรยายลักษณะรอยโรค และวัดขนาด บอกระยะห่างของรอยโรคกับแคปซูล และขอบตัด (resection margins)

1.5.1 ให้บอกจำนวน ขนาด ตำแหน่ง และลักษณะของก้อน ได้แก่ สี หน้าตัด รอยเลือดออก เนื้อตาย เป็นต้น

1.5.2 ให้บอกความสัมพันธ์ของก้อนกับเส้นเลือดและท่อน้ำดี

1.5.3 บอกขอบของก้อน (indistinct margin, distinct margin, irregular infiltrative margin)

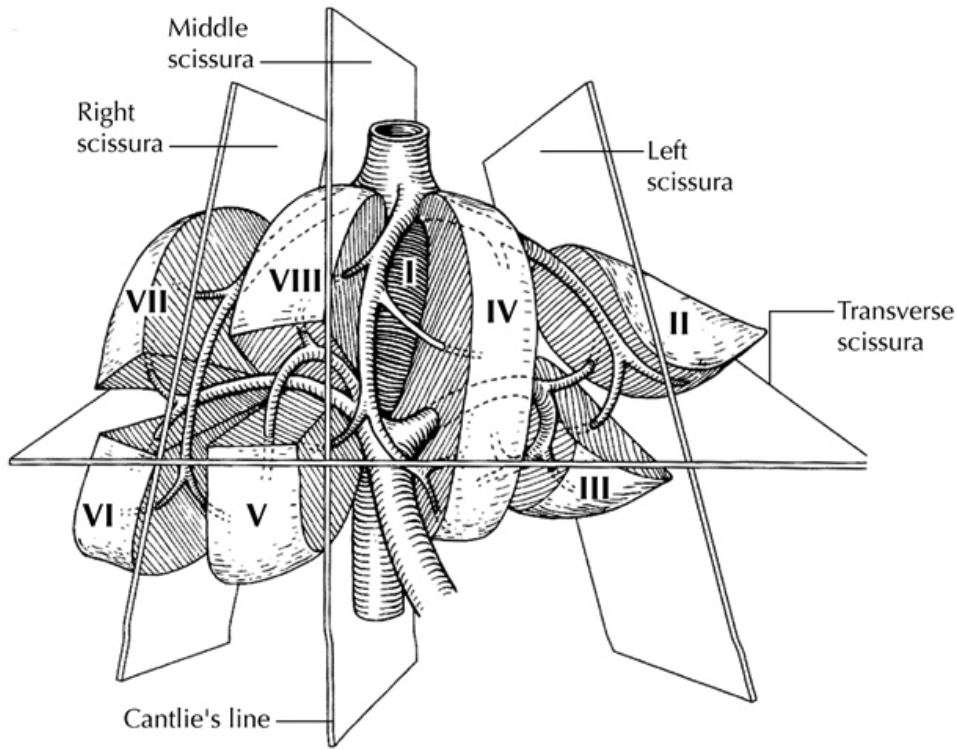
1.5.4 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการรักษา เช่น Transarterial Chemoembolization (TACE)

1.6 บรรยายลักษณะของเนื้อเยื่อตับส่วนที่เหลือจากรอยโรค

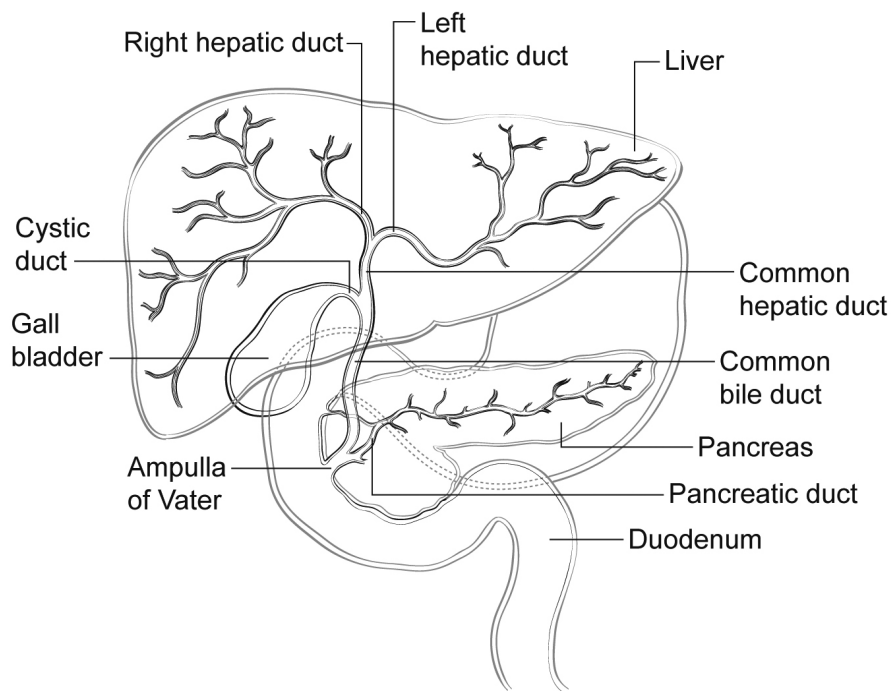
1. ภาวะตับแข็ง
2. ก้อนนิ่วในท่อน้ำดีในตับ
3. ความผิดปกติของท่อน้ำดี
4. การติดเชื้อในตับ (abscess, cholangitis)
5. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการรักษา เช่น Portal vein embolization (PVE)
6. Portal vein thromboembolism

การตัดชิ้นเนื้อตับเพื่อการวินิจฉัย

1. ควรตัดชิ้นเนื้อจากทุกก้อนในตับ หากก้อนนั้นอยู่ใกล้กับเส้นเลือด ท่อน้ำดี หรือแคปซูล ก็ให้ตัดติดกับก้อนมาด้วยเพื่อดูการลุกลามของมะเร็ง
2. Margin :
 - Hepatic parenchymal resection margin
 - Bile duct and vascular margins
 - Hilar soft tissue marginกรณีที่ margin ใกล้เนื้ออกมากอาจจะต้องเลือกบริเวณที่ใกล้ที่สุด จากรอยตัดและมาคู่ด้วยกล้องจุลทรรศน์เพื่อยืนยันอีกครั้งหนึ่งและรายงานโดยวัดระยะห่างของ รอยตัดจากก้อนด้วย
3. Uninvolved liver อย่างน้อย 2 ตำแหน่งเพื่อดูภาวะตับแข็งและรอยโรคอื่นๆ ที่เกิดร่วมกับมะเร็ง
4. Gallbladder และ cystic duct margin (ถ้ามี)
5. ต่อม้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ ตามที่แยกส่ง



ภาพ 1 กายวิภาคของตับแบ่งออกเป็นกลีบต่างๆเพื่อใช้เป็นแนวทางในการบอกตำแหน่งของรอยโรค



ภาพ 2 กายวิภาคของระบบท่อน้ำดีเพื่อใช้เป็นแนวทางในการบอกตำแหน่งของรอยโรค

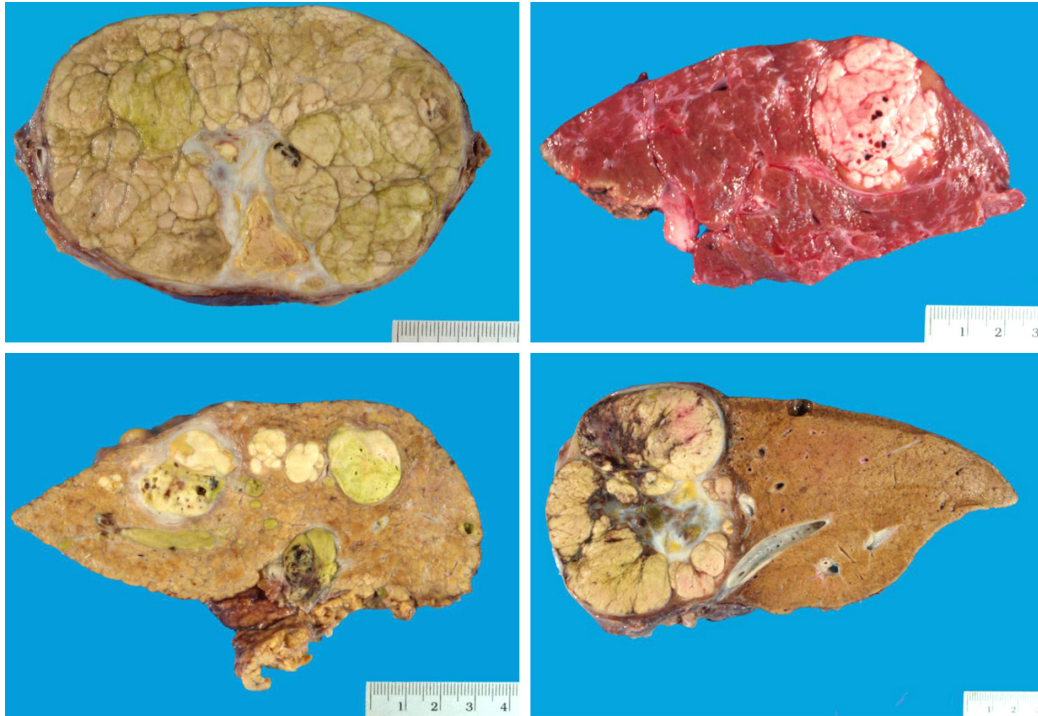


Figure 1. **Hepatocellular carcinoma, macroscopic types.** A) massive type, B) simple nodular type (confluent, multinodular), C) multifocal nodular type with extranodular growth (noted tumor thrombus in portal vein, asterisks) and D) simple nodular type (confluent, multinodular) in non-cirrhotic liver



Figure 2. **Hepatocellular carcinoma with therapeutic effects (post transcatheter arterial chemoembolization, TACE and portal vein embolization, PVE).** Noted diffuse necrosis in a confluent, multinodular type tumor mass and at focal subcapsular area. Thrombosis in the intrahepatic vessels are evidence(asterisks).

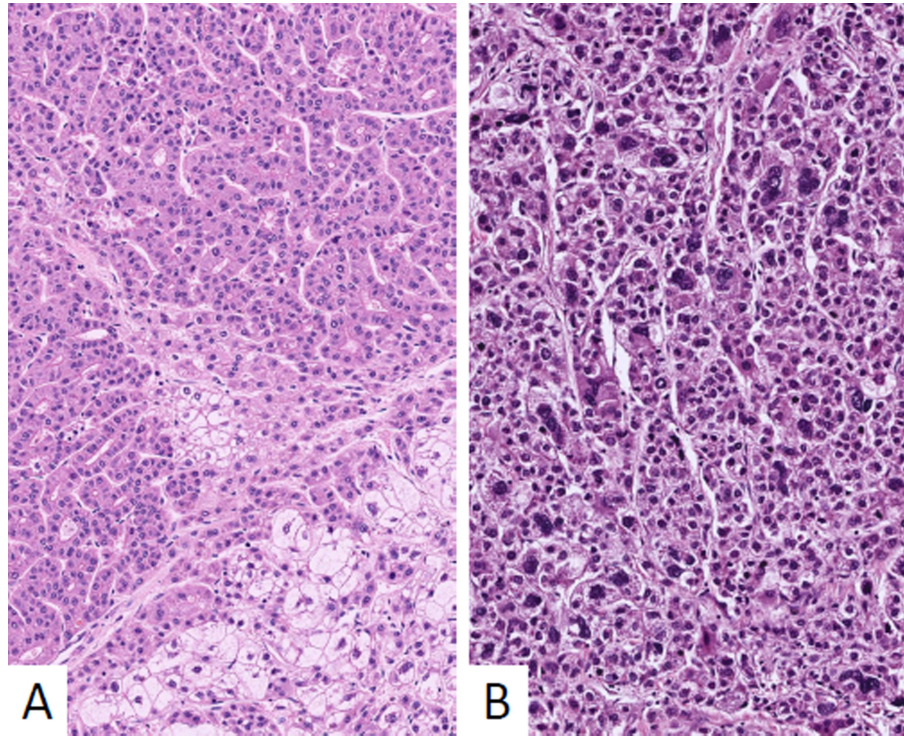


Figure 3.1 Low and high grade hepatocellular carcinoma. A) low grade: Grade 1, small tumor nuclei in thin well-formed tumor trabeculae, with pseudoacini and clear cell component. B) high grade: Grade 3, thick and partial distorted trabeculae with tumor giant cells contain multiple large hyperchromatic nuclei.

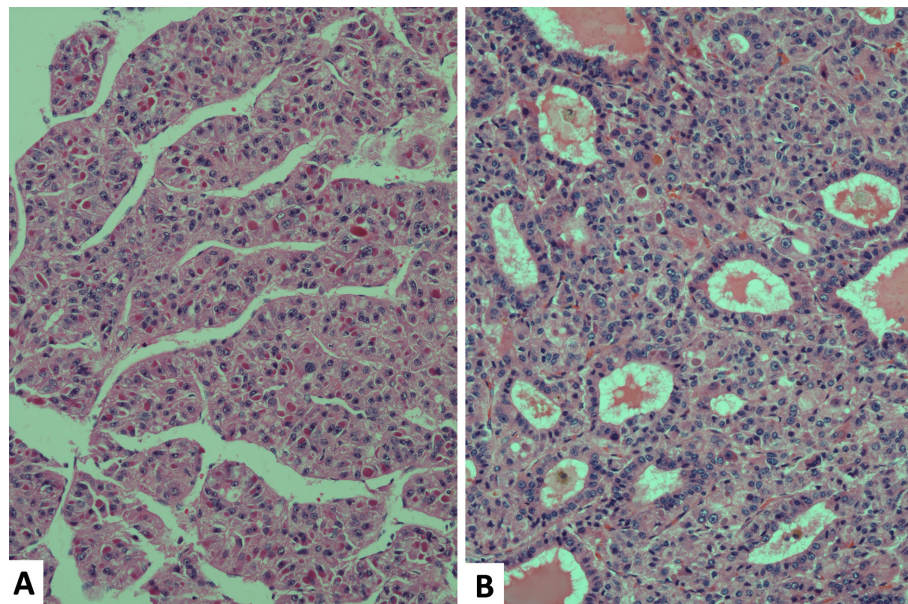


Figure 3.2 Common pattern of hepatocellular carcinoma. A) Trabeculae growth pattern. B) Pseudoglandular growth pattern

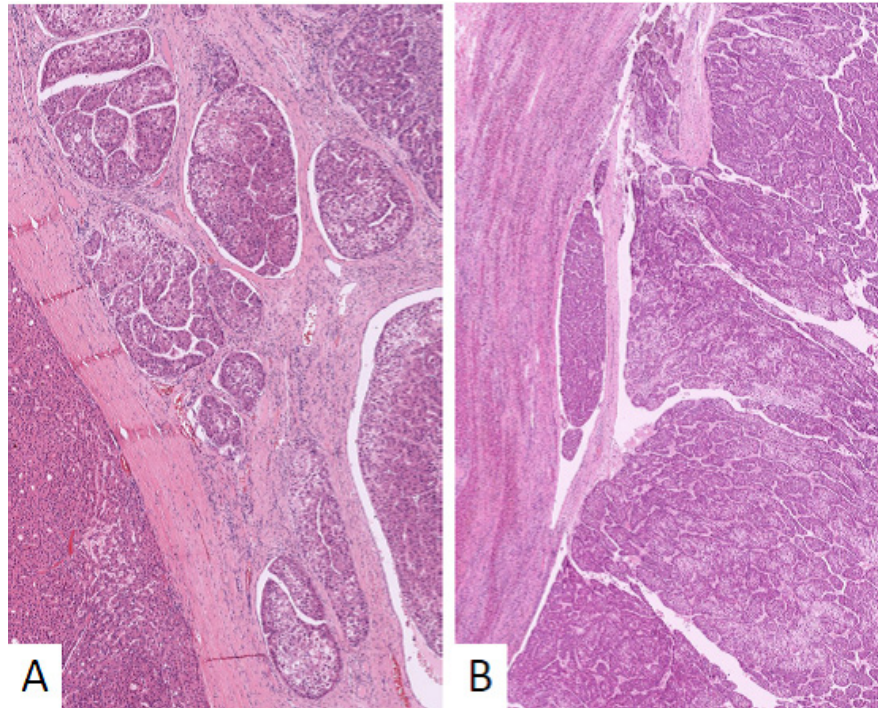


Figure 4. Vascular invasion in hepatocellular carcinoma. A) intrahepatic tumor emboli proceeding tumor vascular invasion and B) intrahepatic tumor emboli forming secondary site tumor mass.

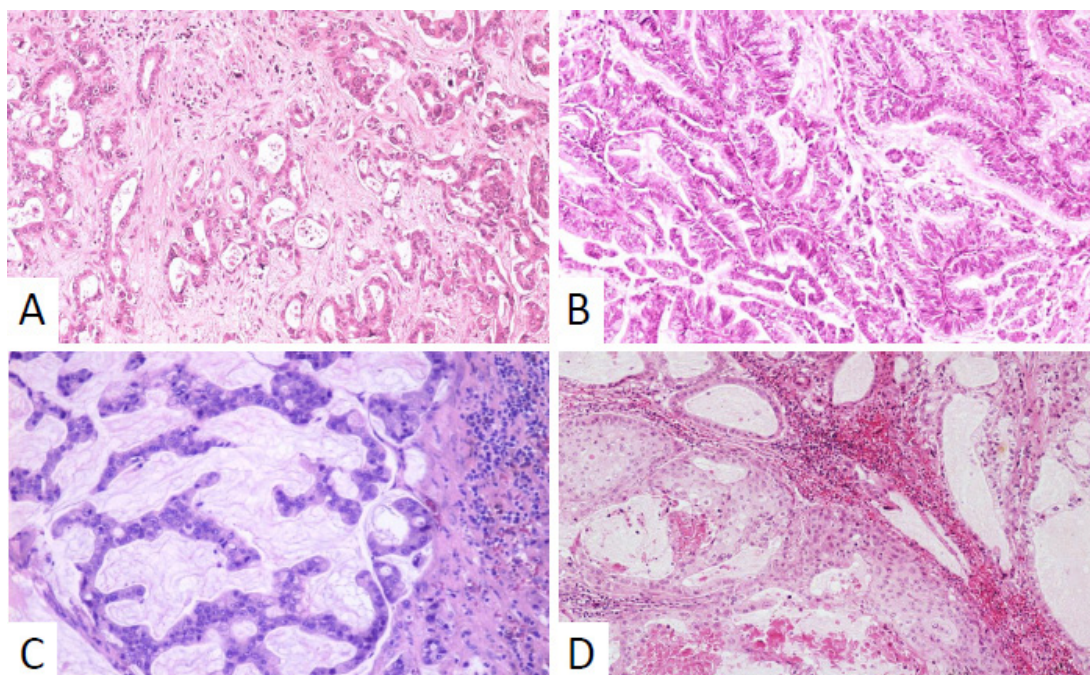


Figure 5. Intrahepatic cholangiocarcinoma, histological types (WHO, 2000). Major types, A) tubular adenocarcinoma; B) papillary adenocarcinoma, and the examples of variant type, C) mucinous carcinoma; D) adenosquamouscarcinoma

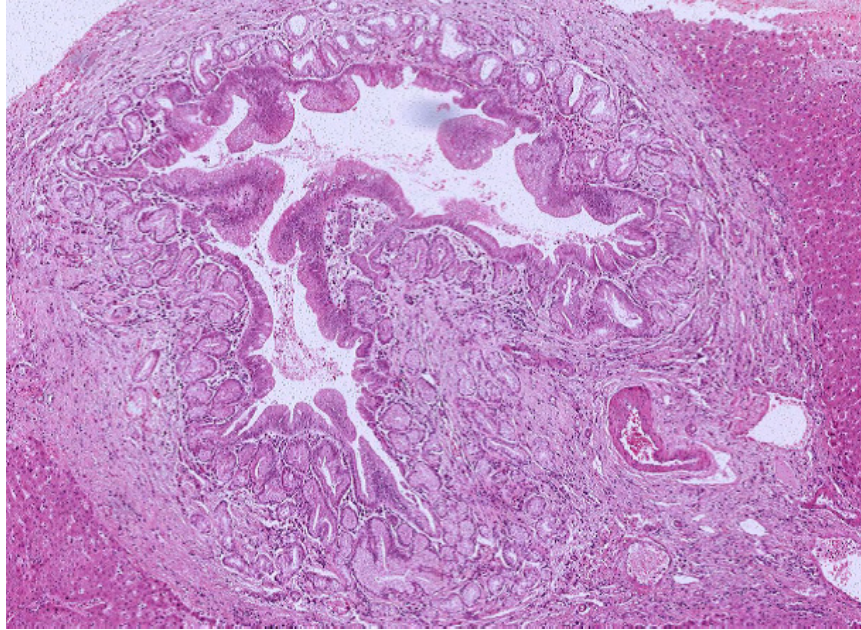


Figure 6. **Peribiliary glands response to injuries.** Peribiliary glands hyperplasia with pyloric gland etaplasia and biliary intraepithelial neoplasia I (BilN I)of surface mucosa in chronic inflammatory intrahepatic bile duct.

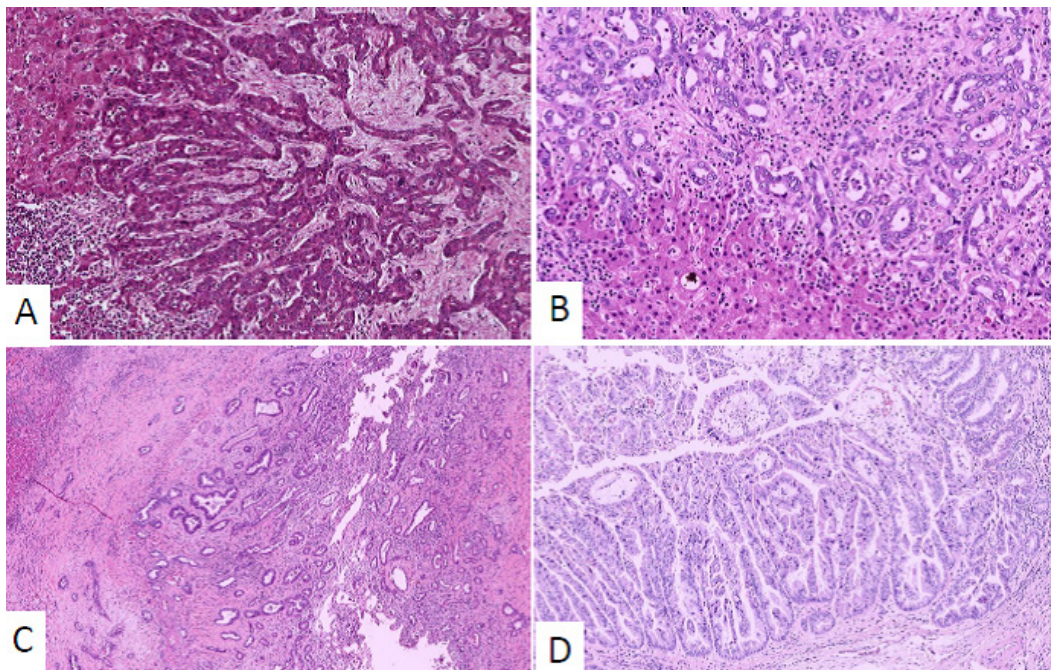


Figure 7. **Intrahepatic cholangiocarcinoma, histological types (Nakanuma, 2010).** A) Bile ductular type(cholangiocellular carcinoma);B) Small bile duct type(WD, Tub), C) Large bile duct type (WD, Tub), and D) Intraductal type, an intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB). WD, Tub: well differentiated tubular adenocarcinoma

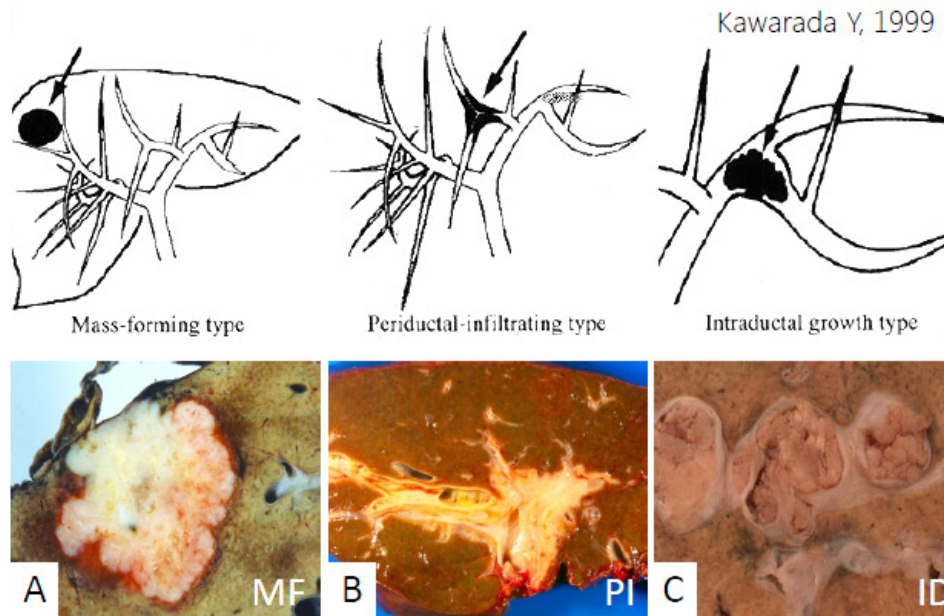


Figure 8. Gross pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma, The Liver Cancer Study Group of Japan Classification, 1997. Three macroscopic types: A) mass forming type(MF); B) periductal infiltrating type(PI) and C) intraductal growth type(ID). Graphic drawing was courtesy from Prof. Yoshifumi Kawarada, Mie University School of Medicine, Japan.

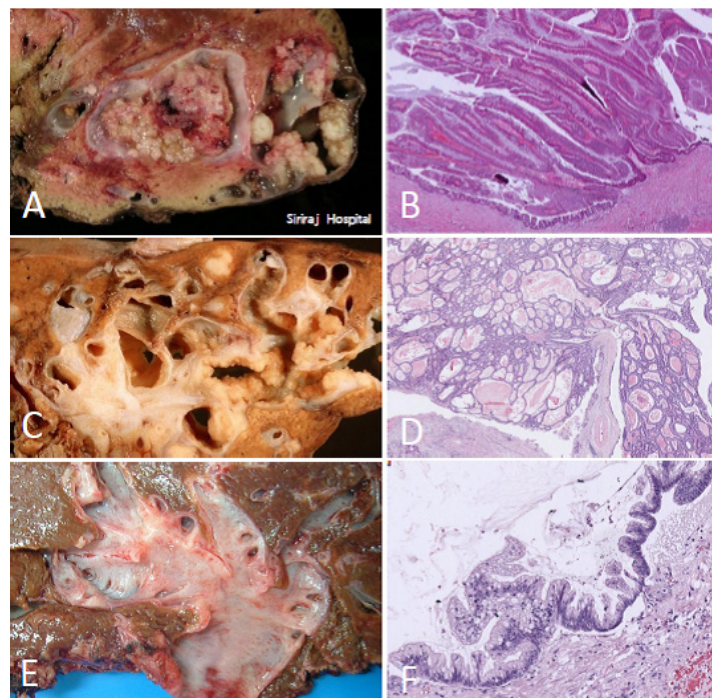


Figure 9. Intrahepatic cholangiocarcinoma, intraductal types (Nakanuma ,2010). A,B) intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB); (C,D) intraductal tubular neoplasm of the bile duct (ITNB) and (E,F) intraductal neoplasm of the bile duct, superficial spreading type

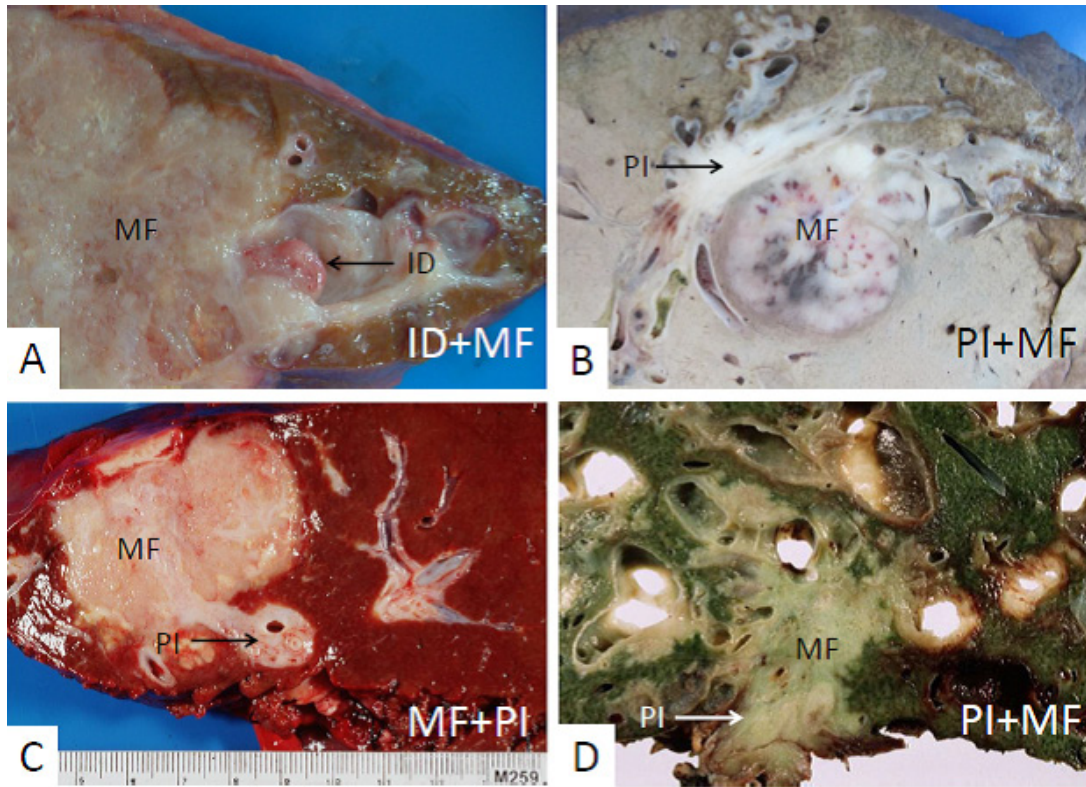


Figure 10. Macroscopic types of advance cholangiocarcinoma (CC). Each individual case was labelled at right lower corner. (A-C) intrahepatic CC, (D) hilar CC. (A) ID+MF type, (B) PI+MF type, (C) MF+PI type and (D) PI+MF type. ID, intraductal growth type; MF, mass forming type and PI, periductal infiltrating type

แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ

บทนำ

การตรวจชิ้นเนื้อจะให้การวินิจฉัยที่แน่นอนในการวินิจฉัยนอกจากระบุชื่อชนิดโรคมะเร็งยังควรต้องบอกชนิดย่อย เกรด ขนาดของก้อน การลุกลามไปยังหลอดเลือด และหรือหลอดน้ำเหลืองว่ามีหรือไม่ รวมถึงบอกการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่เกิดกับส่วนของตับที่ไม่ใช่มะเร็งและขอบของการผ่าตัดว่าพ้นจากขอบของมะเร็งมากน้อยเพียงใดเพื่อให้การรายงานมีความสมบูรณ์จึงขอแนะนำหัวข้อที่ควรปรากฏในรายงานสำหรับการตรวจประเมินเวลาจะรายงานการวินิจฉัยของ hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma อย่างไรก็ตาม สำหรับชิ้นเนื้อที่ได้น้อย เช่น ชิ้นเนื้อที่ได้จากการเจาะด้วยเข็ม หรือจากการผ่าตัดชิ้นเนื้อเล็ก ๆ อาจจะมีข้อจำกัดในการให้การวินิจฉัย และรายงานได้ในบางหัวข้อ ได้แก่ ชื่อโรคมะเร็ง ชนิดย่อย (ถ้ามี) เกรด และสถานะของเนื้อตับที่ติดมากับเนื้องอก เป็นต้น

หัวข้อของการรายงาน

หัวข้อรายงานทางพยาธิวิทยาของมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ ประกอบด้วย

1. Specimen
2. Procedure
3. Location of tumor (tumor site)
4. Size of tumor
5. Histological types
6. Tumor Grade
7. Microscopic Extension of tumor
8. Margins of excision (parenchymal margin, other margin.../ bile duct margin esp. cholangiocarcinoma)
9. Status of vascular invasion, lymphatic / perineural invasion
 - a. HCC ควรแยก small and large vessel invasion
 - b. Lymphatic / perineural invasion มักพบบ่อยใน cholangiocarcinoma
10. Status of nodal metastasis
11. Condition of surrounding liver parenchyma เช่น chronic hepatitis, cirrhosis

Histological types (WHO classification)

1. Hepatocellular carcinoma แบ่งตาม Architectural patterns และ Cytological variants ดังนี้

1.1 Architectural patterns

- 1.1.1 Trabecular (plate-like)
- 1.1.2 Pseudoglandular and acinar
- 1.1.3 Compact
- 1.1.4 Scirrhous

1.2 Cytological variants

- 1.2.1 Pleomorphic cell
- 1.2.2 Clear cell
- 1.2.3 Sarcomatous change
- 1.2.4 Fatty change
- 1.2.5 Bile production
- 1.2.6 Mallory hyaline bodies
- 1.2.7 Globular hyaline bodies
- 1.2.8 Pale bodies
- 1.2.9 Ground glass inclusions
- 1.2.10 Fibrolamellar HCC
- 1.2.11 Undifferentiated carcinoma

2. Cholangiocarcinoma แบ่งออกเป็น classic type และ variants ดังนี้

2.1 Cholangiocarcinoma, classic type

- 2.1.1 tubular adenocarcinoma
- 2.1.2 papillary adenocarcinoma

2.2 Adenosquamous and Squamous cell carcinoma

2.3 Mucinous carcinoma

2.4 Sarcomatous cholangiocarcinoma

2.5 Lymphoepithelioma-like carcinoma

2.6 Clear cell variant

2.7 Signet ring cell carcinoma

2.8 Mucoepidermoid carcinoma

New classification of ICC (Nakanuma 2010)	Traditional classification of ICC (WHO 2000)
Conventional type (bile duct type type)	Adenocarcinoma
Small bile duct type (peripheral type)	Well differentiated
Well differentiated	Moderately differentiated
Moderately differentiated	Poorly differentiated
Poorly differentiated	
Large bile duct type (perihilar type)	
Well differentiated	
Moderately differentiated	
Poorly differentiated	
Bile ductular type	
Intraductal type	
Papillary type	
Tubular type	
Superficial spreading type	
Rare variants	Rare variants
Squamous/adenosquamous cell type	Squamous/adenosquamous cell type
Mucinous/signet ring cell	Mucinous/signet ring cell
Clear cell type	Clear cell type
Undifferentiated type	Undifferentiated type
Lymphoepithelial type	Lymphoepithelial type
Others	Others

การอ่านผลมะเร็งตับ

1. การอ่าน Grading ของมะเร็งตับ

1.1 Grading ของมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma ใช้ระบบของ Edmondson and Steiner System ที่มีการปรับแก้ไขโดย CAP และ AJCC Cancer Staging Manual^{7th} ดังนี้

Grade I : Reserved for those areas in Grade-II hepatocellular carcinoma where the difference between the tumor cells and hyperplastic liver cells is so minor that a diagnosis of carcinoma rests upon the demonstration of more aggressive growths in other parts of the neoplasm.

Grade II: Cells show marked resemblance to normal hepatic cells. Nuclei are larger and more hyperchromatic than normal cells. Cytoplasm is abundant and acidophilic. Cell borders are distinct. Acini are frequent and variable in size. Lumina are often filled with bile or protein precipitate.

Grade III: Nuclei are larger and more hyperchromatic than Grade II cells. The nuclei occupy a relatively greater proportion of the cell (high N/C ratio). Cytoplasm is granular and acidophilic, but less so than Grade II tumors. Acini are less frequent and not as often filled with bile or protein precipitate. More single cell growth in vascular channels is seen than in Grade II.

Grade IV: Nuclei are intensely hyperchromatic. Nuclei occupy a high percentage of the cell. Cytoplasm is variable in amount, often scanty. Cytoplasm contains fewer granules. The growth pattern is medullary in character, trabeculae difficult to find, and cell masses seem to lie loosely without cohesion in vascular channels. Only rare acini are seen. Spindle cell areas have been seen in some tumors. Short plump cell forms, resembling “small cell” carcinoma of the lung seen in some grade IV tumors.

1.2 Grading ของ มะเร็งตับชนิด Cholangiocarcinoma ดังนี้

Grade 1 Well differentiated (>95% of tumor composed of glands)

Grade 2 Moderately differentiated (50-95% of tumor composed of glands)

Grade 3 Poorly differentiated (5-49% of tumor composed of glands)

Undifferentiated (<5% to tumor composed of glands)

2. Size, number, location, and extent of tumor

2.1 ระบุจำนวนก้อนและตำแหน่ง

2.2 ในกรณีที่มะเร็งมีหลายก้อน ให้รายงานขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุด (dominant mass) เป็น 3 มิติ (____ ซม. x ____ ซม. x ____ ซม.)

2.3 ให้ระบุการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะข้างเคียง เช่น portal vein, gallbladder, visceral peritoneum, major portal or hepatic veins

3. Status of lymphovascular and perineural invasion

ให้รายงานว่ามีหรือไม่มี vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion กรณีมี vascular invasion ถ้าสามารถระบุเส้นเลือดที่ถูกกลืนได้ ให้รายงานด้วย เช่น portal vein involvement; และ tumor thrombi in small vessels เป็นต้น

4. Resection margins ให้รายงาน ดังนี้

- 4.1 Parenchymal resection margin
- 4.2 Hilar resection margin including vascular, bile duct, and soft tissue

5. Lymph node status

กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองที่มีความสำคัญ ได้แก่

1. Hilar lymph nodes
2. Celiac lymph nodes
3. Periaortic-pericaval lymph nodes

การรายงานให้บอกจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการแพร่กระจายของมะเร็งต่อจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบทั้งหมด ถ้าพบมี extranodal extension into perinodal adipose tissue ให้ระบุด้วย

6. Condition of surrounding liver parenchyma

ให้รายงานสภาพของเนื้อเยื่อตับที่อยู่รอบก้อนเนื้อมะเร็งว่ามีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ นี้หรือไม่

1. Cirrhosis
2. Chronic hepatitis (specify type and activity — mild/moderate/severe)
3. Steatosis/ steatohepatitis
4. Dysplastic nodule(s), (specify grade - high/low grade)
5. Dysplasia (large cell change/ small cell change) in surrounding liver parenchyma
6. Macroregenerative nodule
7. Other _____

ตัวอย่าง Diagnosis**Hepatocellular carcinoma****Liver, segment VIII, segmentectomy:**

- Hepatocellular carcinoma, well differentiated, grade 2
- Trabecular growth pattern, clear cell variant
- Size: 5x3x2.8 cm, dominant mass
- Satellites 0.5-1 cm
- Presence of portal vein thrombosis
- No lymphatic invasion
- Intact serosal (capsular) surface with subcapsular vein invasion
- Free parenchymal resection margin (0.1 cm)
- Free vascular and bile duct margins
- Surrounding liver parenchyma: Cirrhosis

Cholangiocarcinoma**Liver, left lobe, hepatectomy:**

- Cholangiocarcinoma, well differentiated
- Mass forming type
- Size: 5x4x4 cm
- Intact hepatic capsule
- Presence of angiolymphatic invasion
- Free parenchymal resection margin
- Free vascular and bile duct margins
- Free hilar soft tissue resection margin
- No perineural invasion
- Surrounding liver parenchyma: cholangitis

Lymph node, hilar, dissection:

Metastatic adenocarcinoma in 2 out of 2 lymph nodes (2/2)

ภาคผนวก

- ตารางที่ 1 Child-Pugh Scoring System
- ตารางที่ 2 Karnofsky index
- ตารางที่ 3 ECOG performance status
- Hepatocellular Carcinoma: Ultrasound and Computed Tomographic Findings
- การตรวจมะเร็งตับด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในภาวะตับแข็ง
- Cholangiocarcinoma: Ultrasound and Computed Tomographic Findings
- Magnetic Resonance Imaging Findings of Cholangiocarcinoma
- ตัวอย่างแบบสอบถาม verbal screening เพื่อหาโอกาสการติดยาเสพติด
- สูตรการเตรียมฟอร์มอลิน เพื่อใช้ดองสิ่งส่งตรวจ

ตารางที่ 1 Child-Pugh System

Parameter	Points assigned to laboratory values and signs*		
	1	2	3
Laboratory value			
Total serum bilirubin level	<2 mg per dL (34 μ mol per L)	2 to 3 mg per dL (34 to 51 μ mol per L)	>3 mg per dL
Serum albumin level	>3.5 g per dL (35 g per L)	2.8 to 3.5 g per dL (28 to 35 g per L)	<2.8 g per dL
International Normalized Ratio	<1.70	1.71 to 2.20	>2.20
Signs			
Ascites			
Encephalopathy	None	Controlled medically	Poorly controlled
	None	Controlled medically	Poorly controlled

*---Based on total points, a patients with cirrhosis is assigned to one of three classes:
Child class A = 5 to 6 points; Child class B = 7 to 9 points; Child class C = 10 to 15 points.

ตารางที่ 2 Karnofsky index

100%	Perfectly well
90%	Minor symptoms - can live a normal life
80%	Normal activity with some effort
70%	Unable to carry on normal activity but able to care for oneself
60%	Requires occasional help with personal needs
50%	Disabled
40%	The patient needs nursing assistance and medical care, but is not hospitalised
30%	Severely disabled, in hospital
20%	Very sick, active support needed
10%	Moribund
0%	Death

ตารางที่ 3 ECOG performance status

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry our any work activities. Up and about more than 50% of working hours.
3	Capable of only limited selfcare, confied to bed or chair more than 50% of walking hours
4	Completely disables. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Hepatocellular Carcinoma: Ultrasound and Computed Tomographic Findings

Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งปฐมภูมิของตับที่พบได้บ่อยที่สุด มักพบในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากโรคพิษสุราเรื้อรัง หรือ ผู้ป่วยที่เป็นพาหะโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี การตรวจกรองเพื่อหาตัวก่อนมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมีความสำคัญมาก เพื่อจะได้ค้นพบโรคมะเร็งตับในระยะเริ่มแรก ซึ่งยังมีขนาดเล็ก สามารถรักษาได้ง่าย และมีการพยากรณ์โรคดี

การเลือกการตรวจทางรังสีวินิจฉัยที่เหมาะสม

ในปัจจุบันนิยมใช้อัลตราซาวด์ในการตรวจกรองผู้ป่วยโรคตับแข็ง หรือ ผู้ป่วยที่เป็นพาหะโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี เนื่องจากอัลตราซาวด์มีใช้ทั่วไปแม้ในโรงพยาบาลเล็กๆ นอกจากนั้นอัลตราซาวด์ยังมีราคาต่ำตรวจค่อนข้างถูกเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomographic scan; CT scan) หรือ การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging; MRI) การตรวจกรองดังกล่าวควรทำเป็นประจำทุก 3-6 เดือนแล้วแต่ดุลยพินิจของแพทย์ อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยอัลตราซาวด์มีความจำเพาะต่ำในการบ่งชี้ว่าก้อนในตับที่สงสัยเป็น hepatocellular carcinoma จริง ผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับจากอัลตราซาวด์จึงควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วย CT scan หรือ MRI ต่อไป

โดยทั่วไปการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ต่างก็มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัย hepatocellular carcinoma ใกล้เคียงกัน และมักสามารถใช้แทนกันได้ อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองเมื่อพบก้อนในตับจากการตรวจอัลตราซาวด์ คือ CT scan ทั้งนี้เนื่องจาก CT scan มีราคาต่ำตรวจถูกกว่า และมีใช้ทั่วไปมากกว่า MRI การตรวจด้วย MRI นั้นมักเลือกใช้เมื่อ CT scan ไม่สามารถให้คำตอบได้แน่ชัด หรือใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดไม่สามารถทำการตรวจด้วย CT scan ได้ เช่น ผู้ป่วยที่ไม่ควรได้รับรังสี (ได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรภ์) หรือ ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะที่จะได้รับสารทึบรังสีที่ใช้ในการตรวจ CT scan (เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้อาหารทะเล) อย่างไรก็ตามผู้ได้รับการตรวจ MRI จะต้องเข้าไปอยู่ในสนามแม่เหล็กความถี่สูง จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีโลหะอยู่ในร่างกาย (เช่น cardiac pacemaker, aneurysmal clips เป็นต้น) เนื่องจากจะมีการเคลื่อนไหวของโลหะดังกล่าว และอาจทำอันตรายถึงชีวิตได้

ลักษณะทางรังสีวินิจฉัยของ Hepatocellular carcinoma

การตรวจทางรังสีวินิจฉัยไม่ว่าจะเป็น การตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์, CT scan หรือ MRI จะพบการเจริญเติบโตของ hepatocellular carcinoma ได้ 3 รูปแบบ คือ

1. **Solitary mass:** มีลักษณะเป็นก้อนใหญ่ ก้อนเดี่ยว
2. **Multifocal small nodular lesions:** พบมีลักษณะเป็นก้อนเล็กหลายๆ ก้อน กระจายอยู่ในเนื้อตับ
3. **Diffuse or infiltrative type:** ตัวเนื้อออกแทรกซึมไปในเนื้อตับปกติ ทำให้เนื้อตับที่เห็นมีลักษณะหยาบ (coarsening of liver parenchyma) และไม่สม่ำเสมอ (inhomogeneity) ลักษณะดังกล่าวแยกจากภาวะตับแข็งได้ยาก

บางครั้งอาจพบเพียงลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งที่ได้กล่าวมาแล้ว แต่ที่พบบ่อยคือมีลักษณะหลายๆ อย่างรวมกัน เช่น มีก้อนใหญ่หนึ่งก้อนร่วมกับมีก้อนเล็กๆ อีกหลายก้อนอยู่โดยรอบ (satellite nodules)

ลักษณะทางอัลตราซาวด์ของ Hepatocellular Carcinoma (รูปที่ 1 และ 2)

Hepatocellular carcinoma ไม่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่จำเพาะ อาจแบ่งตามรูปแบบการเจริญเติบโตเป็น solitary mass, multifocal small nodular lesions, infiltrative lesion หรือ mixed pattern หรืออาจแบ่งตามลักษณะทาง echogenicity (ความขาว-ดำทางอัลตราซาวด์) เป็น hypoechoic (สีต่ำกว่าเนื้อตับปกติ) hyperechoic (สีสูงกว่าเนื้อตับปกติ) หรือ mixed echogenic mass ก็ได้ บางครั้งพบขอบสีดำ (hypoechoic halo) อยู่รอบๆ ก้อน ในก้อนที่มีขนาดใหญ่มักพบมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือด (vascular invasion) ได้บ่อยๆ โดยเฉพาะ portal vein และ hepatic vein ซึ่งลักษณะดังกล่าวมักไม่พบในมะเร็งตับ ชนิดแพร่กระจาย (hepatic metastases) หรือ benign hepatic tumors อื่นๆ บางครั้งอาจพบการกดเบียดหรือลุกลามเข้าไปในท่อน้ำดีตับได้ แต่พบบ่อยเท่า cholangiocarcinoma

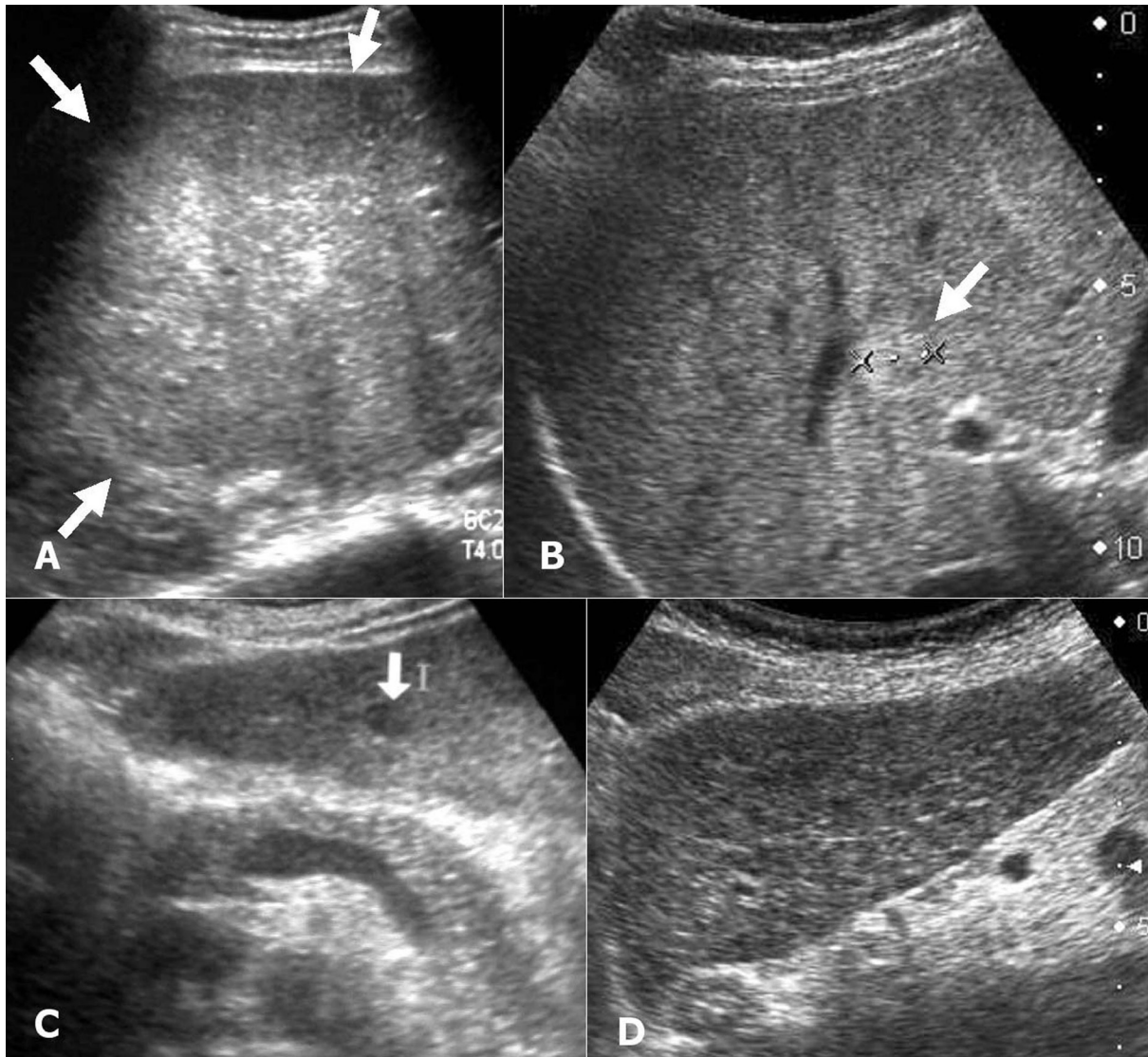
ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า อัลตราซาวด์เหมาะที่จะใช้ในการตรวจกรองเพื่อหามะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง หรือ พาหะโรคไวรัสตับอักเสบบ แต่อัลตราซาวด์มีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ไม่เหมาะที่จะตรวจในผู้ป่วยอ้วน (เนื่องจากคลื่นเสียงอัลตราซาวด์ไม่สามารถทะลุทะลวงผ่านชั้นไขมันได้ดี) นอกจากนั้นการตรวจอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเนื้อตับไม่สม่ำเสมออยู่ก่อนแล้ว จะแยกกับ infiltrative hepatocellular carcinoma ได้ยาก (รูปที่ 1D) หรือในรายที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่อยู่เต็มเนื้อตับทั้งกลีบ ถ้าผู้ตรวจไม่สังเกตให้ดีอาจมองข้ามไป และคิดว่าเป็นเพียงเนื้อตับที่ไม่สม่ำเสมอได้ (รูปที่ 1A) นอกจากนั้นอัลตราซาวด์ยังไม่สามารถแยก regenerating nodule* และ dysplastic nodule** ซึ่งเป็นก้อนในตับที่พบบ่อยในผู้ป่วยตับแข็งออกจาก hepatocellular carcinoma ได้ ดังนั้นการตรวจเพิ่มเติมด้วย CT scan หรือ MRI จึงมีความสำคัญ อย่างไรก็ตามถ้าก้อนที่ตรวจพบด้วยอัลตราซาวด์นั้นยังมีขนาดเล็ก เช่น ขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร แนะนำให้

follow up ด้วยอัลตราซาวด์ไปก่อน (3-6 เดือน แล้วแต่พิจารณาของแพทย์ผู้ส่งตรวจ) ทั้งนี้เนื่องจากการทำอัลตราซาวด์ผู้ป่วยตับแข็งมักพบ hepatic nodules ขนาดเล็กๆ เป็นจำนวนมาก ซึ่งโดยมากมักเป็น regenerating nodule หรือ dysplastic nodule หากทำการตรวจด้วย CT scan หรือ MRI ในผู้ป่วยทุกราย จะทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณของประเทศเป็นจำนวนมาก นอกจากนั้นก้อนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร ยังมีข้อจำกัดในการ characterization ไม่ว่าจะเป็นการตรวจโดย CT scan หรือ MRI และถึงแม้ก้อนดังกล่าวจะเป็น hepatocellular carcinoma ก็ตาม การ follow up study ใน 3-6 เดือนถัดมา มักไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคและผลการรักษา อย่างไรก็ตามให้ขึ้นกับพิจารณาของแพทย์ผู้ส่งตรวจเป็นหลัก

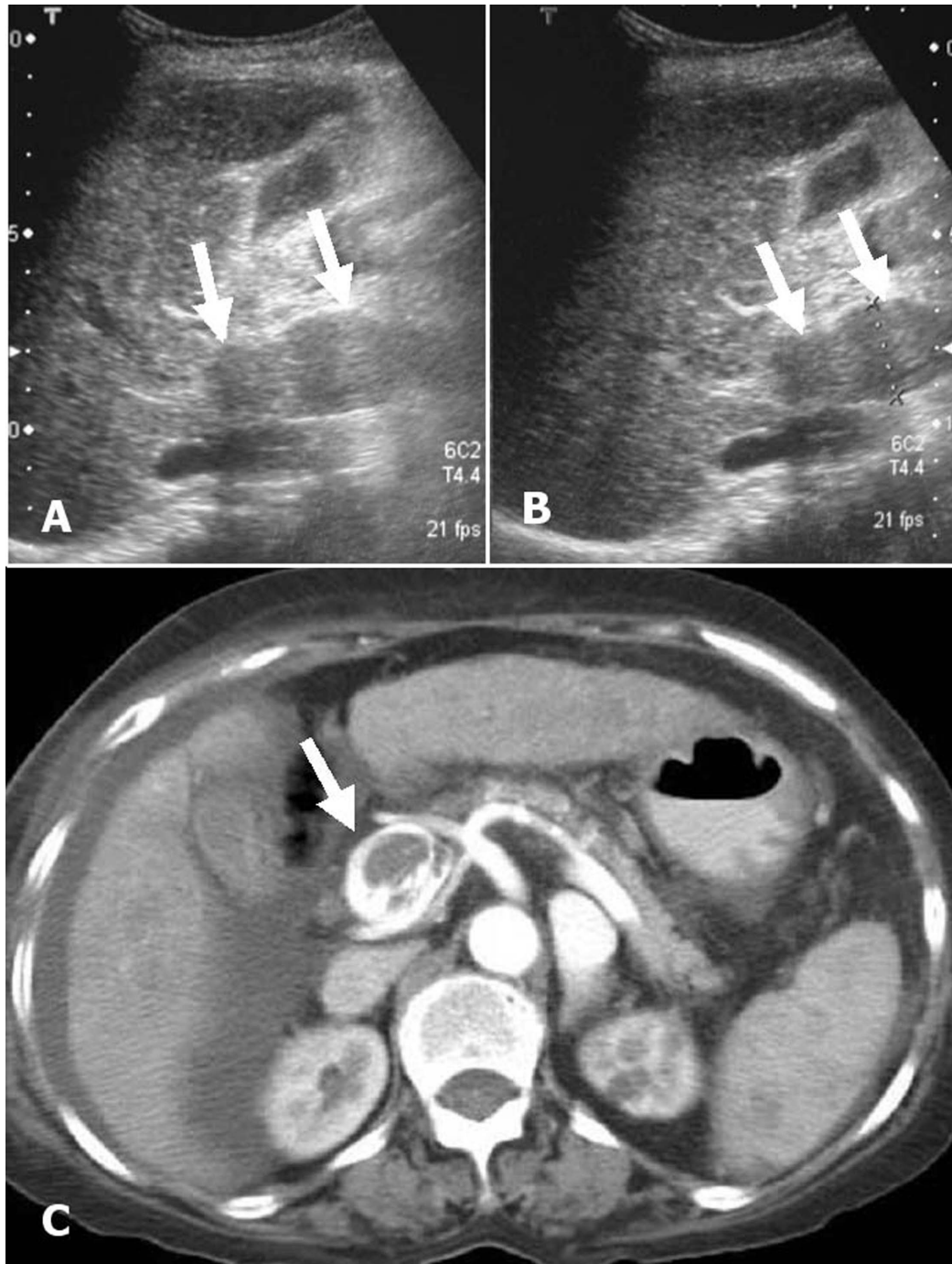
หมายเหตุ * Regenerating nodule เป็น benign hepatic nodule ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง เกิดจากความพยายามของร่างกายที่จะสร้างเนื้อตับมาทดแทนตับส่วนที่เสียไป โดยมากมักมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร

** Dysplastic nodule เป็น premalignant hepatic nodule ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็งเช่นกัน

การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ และ CT scan มีข้อจำกัดในการแยก regenerating nodule และ dysplastic nodule ออกจาก hepatocellular carcinoma มักต้องอาศัย MRI เป็นตัวช่วยแยก



รูปที่ 1 ภาพอัลตราซาวด์แสดงรูปแบบต่างๆ ของ (hepatocellular carcinoma): A แสดง large mixed echogenic mass (arrows) อยู่เกือบเต็มเนื้อตับกลีบซ้าย ซึ่งถ้าไม่สังเกตให้ดีอาจไม่เห็นก้อน และคิดว่าเป็นจากเนื้อตับที่ไม่สม่ำเสมอ, B แสดง small hyperechoic nodule (arrow) อยู่ในเนื้อตับกลีบขวา, C แสดง small hypoechoic nodule (arrow) อยู่ในเนื้อตับกลีบซ้าย, D แสดงลักษณะเนื้อตับที่ไม่สม่ำเสมอ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่งลักษณะดังกล่าวยากต่อการแยกว่ามีมะเร็งตับ (infiltrative tumor) ซ้ำเติมหรือไม่



รูปที่ 2 มะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือด portal vein: A และ B ภาพอัลตราซาวด์ แสดง tumor thrombus (arrows) ใน main portal vein ทำให้ portal vein มีขนาดใหญ่ขึ้น, C ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังฉีดสารทึบรังสียืนยันภาวะที่มี tumor thrombus (arrow) ใน main portal vein

ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของ Hepatocellular Carcinoma (รูปที่ 3)

ในปัจจุบันเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ยุคใหม่ (multislice CT scanner) มีความเจริญก้าวหน้าไปมาก สามารถให้ภาพที่มีความละเอียดสูง เมื่อร่วมกับ technique และ protocol ใหม่ ๆ ที่ใช้ในปัจจุบัน ช่วยทำให้การสืบค้น hepatocellular carcinoma มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

เนื่องจาก hepatocellular carcinoma เป็นก้อนมะเร็งที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากและมักเลี้ยงโดย hepatic artery ขณะที่เนื้อตับปกติเลี้ยงโดยเส้นเลือด 2 ระบบ (dual blood supply) คือ hepatic arterial system (ร้อยละ 20-25) และ portal venous system (ร้อยละ 75-80) ดังนั้น CT protocol ที่เหมาะสมในการตรวจค้น hepatocellular carcinoma คือการตรวจที่มีหลาย phases ทั้งก่อนฉีดสารทึบรังสี (noncontrast phase) และหลังจากฉีดสารทึบรังสี ซึ่งประกอบด้วย **arterial phase** [นับหลังจากเริ่มฉีดยาไปประมาณ 25-35 วินาที เป็นระยะที่สารทึบรังสีเข้าไปอยู่ใน hepatic artery แล้ว ทำให้ structure ที่เลี้ยงโดย hepatic artery เช่น hepatocellular carcinoma มีความขาวขึ้น (enhancement) และเห็นได้ชัดเจนต่างจากเนื้อตับปกติที่ขาวขึ้นเพียงเล็กน้อย] และ **portal venous phase** (นับหลังจากเริ่มฉีดยาไปประมาณ 70-90 วินาที ซึ่งเป็นระยะที่สารทึบรังสีเข้าไปอยู่ใน portal venous system แล้ว ทำให้เนื้อตับปกติที่เลี้ยงโดย portal vein มีความขาวขึ้นเต็มที่ และมองเห็น hepatocellular carcinoma ได้ไม่ชัดเจนอีกต่อไป) แต่เดิมการตรวจภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังฉีดสารทึบรังสีมักทำเพียงแค่ phase เดียว คือใน portal venous phase ทำให้การตรวจค้น hepatocellular carcinoma มีประสิทธิภาพต่ำกว่าในปัจจุบันมาก

Hepatocellular carcinoma มีลักษณะการเจริญเติบโตได้หลายรูปแบบดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตาม ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่บ่งชี้ว่าเป็น hepatocellular carcinoma คือ ก้อนเนื้อที่มี enhancement ในช่วง arterial phase และมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดตับ (portal vein invasion หรือ hepatic vein invasion) บางครั้งอาจพบการกดเบียดหรือลุกลามเข้าไปในท่อน้ำดีตับได้ แต่พบได้น้อยกว่า ถ้าพบลักษณะดังกล่าวต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก cholangiocarcinoma

บางครั้ง hepatocellular carcinoma ก็ไม่ได้มีลักษณะที่ typical ดังที่กล่าวแล้วเสมอไป ทำให้แยกจากภาวะอื่น ๆ ได้ยาก ในที่นี้จะขอกล่าวถึงลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของ hepatocellular carcinoma ที่อาจพบได้ โดยกล่าวแยกตาม CT phase ต่างๆ ดังนี้

ใน **noncontrast study** มักพบก้อนที่มีลักษณะต่ำกว่าเนื้อตับปกติเล็กน้อย (hypodense mass) โดยเฉพาะชนิด clear cell carcinoma จะเป็น hepatocellular carcinoma ที่มีองค์ประกอบของไขมันร่วมด้วย จึงอาจพบมีลักษณะต่ำมากกว่า hepatocellular carcinoma ทั่วไป บางครั้งอาจพบก้อนที่มีความขาว-ดำใกล้เคียงกับเนื้อตับข้างเคียง (isodense mass) หรือ ขาวกว่าเนื้อตับ (hyperdense mass) ก็ได้ แต่จะไม่พบบ่อยเท่า hypodense mass ก้อนมะเร็งขนาดเล็กมักมีลักษณะสม่ำเสมอ (homogeneity) ขณะที่ก้อนขนาดใหญ่ (โดยเฉพาะก้อนที่ใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร) มักมีลักษณะไม่สม่ำเสมอ (inhomogeneity) เนื่องจากมีการตายจากการขาดเลือดที่บริเวณส่วนกลางของก้อน (central necrosis) ทำให้บริเวณกลางก้อนมีลักษณะต่ำกว่าส่วนนอกของก้อน บางครั้งพบหินปูนภายในก้อนได้ แต่พบได้ไม่บ่อย

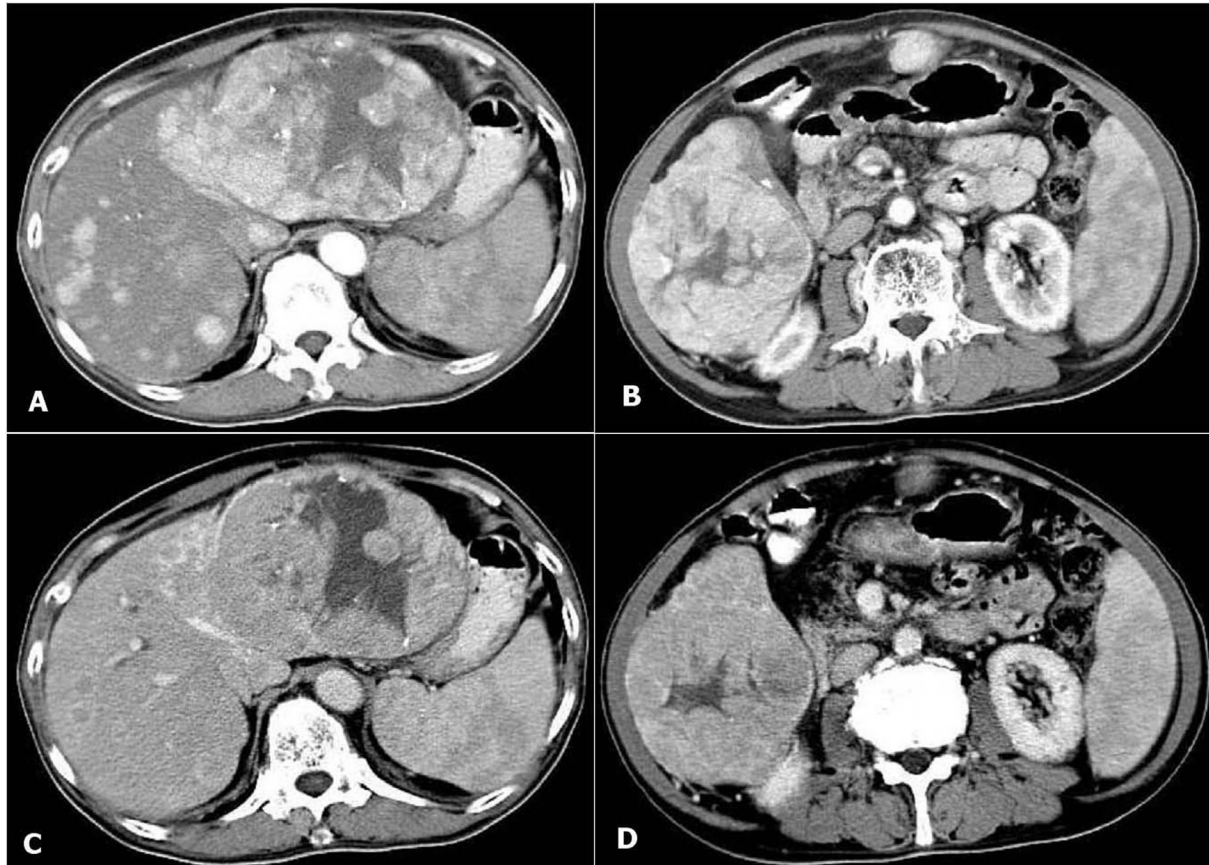
ใน **arterial phase** มักพบก้อนที่มี enhancement มากกว่าเนื้อตับข้างเคียง เนื่องจาก hepatocellular carcinoma มักเลี้ยงด้วย hepatic artery ดังที่ได้กล่าวข้างต้น แต่มีจำนวนไม่น้อยที่ก้อนมะเร็งไม่มี enhancement ในช่วงดังกล่าว หรือมี enhancement ใกล้เคียงกับเนื้อตับข้างเคียง ทำให้วินิจฉัยแยกโรคได้ยากขึ้น ก้อนมะเร็งขนาดเล็กมักมี homogeneous enhancement ขณะที่ก้อนขนาดใหญ่มักจะมี inhomogeneous enhancement โดยบริเวณส่วนนอกมักมี enhancement มากกว่าบริเวณกลางก้อนที่มี central necrosis

ใน **portal venous phase** ก้อนมะเร็งตับมักมีลักษณะต่ำกว่าเนื้อตับข้างเคียง เนื่องจากสารทึบรังสีที่มาเลี้ยงตัวก้อนตั้งแต่ arterial phase ได้ออกไปจากตัวก้อนแล้ว ขณะเดียวกันเนื้อตับปกติก็ขาวขึ้น เนื่องจากได้รับสารทึบรังสีจาก portal venous system อาจพบมี enhancement ที่บริเวณแคปซูลของก้อน (capsular enhancement) ซึ่งเป็นลักษณะที่ typical ของ hepatocellular carcinoma อย่างหนึ่ง โดยทั่วไป การตรวจใน portal venous phase มีประสิทธิภาพในการสืบค้น (detection) มะเร็งตับได้ไม่ดีเท่า arterial phase

การวินิจฉัยแยกโรคนั้นมักต้องแยกจาก hypervascular lesion (ก้อนที่มี enhancement ในช่วง arterial phase) อื่นๆ เช่น hemangioma, hepatic adenoma, focal nodular hyperplasia, cholangiocarcinoma, หรือ liver metastases บางชนิด ถ้าตรวจพบลักษณะดับแข็งร่วมด้วย (ดับเล็ก ขอบจรุขระ มีน้ำหรือเส้นเลือดโป่งพองในช่องท้อง) อาจทำให้นึกถึง hepatocellular carcinoma มากขึ้น อย่างไรก็ตามคงต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือท้ายที่สุดการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค

ในรายที่ก้อนมีขนาดใหญ่และอยู่บริเวณขอบตับ อาจมีการแตกของก้อนมะเร็ง (ruptured hepatocellular carcinoma) ทำให้มีเลือดออกในช่องท้องมาก ผู้ป่วยมักมาโรงพยาบาลด้วยอาการของ hypovolemic shock ผู้ป่วยดังกล่าวมักมีการพยากรณ์โรคไม่ดี เพราะนอกจากมีความดันตกจากการเสียเลือดแล้วยังมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ช่องท้องอีกด้วย

โดยสรุป hepatocellular carcinoma สามารถพบได้หลายรูปแบบ ลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็น hepatocellular carcinoma คือ ก้อนเนื้อที่มี enhancement ในช่วง arterial phase และ มีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดตับ ส่วนลักษณะอื่นๆ ก็พบได้ แต่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น อย่างไรก็ตามถ้าตรวจพบก้อนซึ่งเกิดขึ้นใหม่ในผู้ป่วยตับแข็งที่ follow up มาโดยตลอด ไม่ว่าจะก้อนนั้นจะมีลักษณะเช่นใด ให้นึกถึง hepatocellular carcinoma ไว้ก่อน นอกจากนั้นหัวใจในการสืบค้น hepatocellular carcinoma คือ การตรวจในช่วง **arterial phase** ดังนั้นแพทย์ที่ส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ขอให้ระบุในใบขอตรวจให้ชัดเจนว่าสงสัย hepatocellular carcinoma และต้องการตรวจทั้ง noncontrast, arterial phase และ portal venous phase เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการสืบค้นก้อนมะเร็งตับ



รูปที่ 3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงมะเร็งตับรูปแบบต่าง ๆ ในผู้ป่วยรายเดียวกัน:

A ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่วง arterial phase แสดงก้อนมะเร็งตับขนาดใหญ่อยู่ที่ตับกลีบซ้าย มีลักษณะ inhomogeneous enhancement และมี central necrosis และพบ hepatocellular carcinoma ก้อนเล็ก ๆ จำนวนมากอยู่ที่บริเวณตับกลีบขวา มีลักษณะ homogeneous enhancement, B ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่วง arterial phase ที่ระดับต่ำกว่า A แสดงก้อนมะเร็งตับขนาดใหญ่อีกก้อนที่ตับกลีบขวาล่าง มีลักษณะ inhomogeneous enhancement และมี central necrosis, C ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่วง portal venous phase ที่ระดับเดียวกับ A แสดงก้อนมะเร็งที่ตับทั้งกลีบซ้ายและขวามี enhancement ลดลงจาก arterial phase (A) และมี capsular enhancement ที่ขอบของก้อน ให้สังเกตจำนวนก้อนมะเร็งขนาดเล็กที่ตับกลีบขวาที่เห็นใน portal venous phase มีจำนวนน้อยกว่าที่ตรวจพบใน arterial phase แสดงถึงความสำคัญของ arterial phase ในการสืบค้นโรคมะเร็งตับ, D ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่วง portal venous phase ที่ระดับเดียวกับ B แสดงก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ที่ตับกลีบขวาล่างมี enhancement ลดลงจาก arterial phase (B) และมี capsular enhancement ที่ขอบของก้อน

References:

1. ปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์. การตรวจอัลตราซาวด์ของตับ (Liver). ใน: สาโรจน์ วรรณพฤษย์, อรสา ชวาลภาฤทธิ์, อภิญญา เจริญศักดิ์, บรรณาธิการ. การวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง = Ultrasound in clinical practice. กรุงเทพฯ : สาขารังสีวินิจฉัย ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, 2548:24-63.
2. Dähnert W. Radiology review manual, 3rd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.
3. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. Ultrasound : the requisites, 2nd ed. St. Louis : Mosby, 2004.
4. Middleton WD. Case review : general and vascular ultrasound. St. Louis : Mosby, 2002.
5. Federle MP, Jeffrey RB, Desser TS, Anne VS, Eraso A, Chen JJS, et al. Diagnostic imaging : abdomen. Salt Lake City : Amirsys, 2005.
6. Federle MP, Fishman E, Jeffrey RB, Anne VS. PocketRadiologist : abdominal top 100 diagnoses. Salt Lake City : Amirsys, 2003.

การตรวจมะเร็งตับด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในภาวะตับแข็ง (Magnetic resonance imaging in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma)

ภาวะตับแข็งเกิดจากเนื้อตับถูกทำลายจนเกิดพังผืดทั่วไปในเนื้อตับ เป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างภายนอกและโครงสร้างภายในตับ นอกจากนี้เซลล์ตับที่ถูกกระทบกระเทือนจะมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มจำนวนมากขึ้นพัฒนาไปเป็นก้อนเนื้อที่มีความหลากหลายตั้งแต่ benign regenerating nodule (RN) และ dysplastic nodule (DN) จนกระทั่งเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC)⁽¹⁻³⁾

มะเร็งตับจัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงโดยเฉพาะประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ภาวะตับแข็ง และการได้รับสารก่อมะเร็ง เช่น aflatoxin ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งตับส่วนใหญ่จะมีอัตราการตายสูงถ้าไม่ได้รับการรักษา โดยมี 5-year survival rate เพียงร้อยละ 5 ในทางกลับกัน survival rate อาจสูงถึงร้อยละ 75 ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม นอกจากนี้ยังมีปัจจัยลบอื่นๆที่มีผลต่อการรักษาเช่น ก้อนใหญ่เกิน 5 เซนติเมตร ไม่มี capsule มีการกระจายหลายตำแหน่งในเนื้อตับ มีการแพร่กระจายไปในอวัยวะอื่น หรือเติบโตเข้าไปใน portal หรือ hepatic veins⁽⁴⁻⁶⁾ ทั้งนี้ปัจจัยเหล่านี้เกิดขึ้นส่วนหนึ่งจากการตรวจพบมะเร็งในระยะท้ายของโรค ดังนั้นการวินิจฉัยมะเร็งตับได้เร็วในระยะเริ่มต้นจะมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีขึ้นและเพิ่มอัตราการอยู่รอด เช่นด้วยการผ่าตัด (hepatic resection) หรือการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation) โดยจะเป็นการรักษาทั้งมะเร็งตับและภาวะตับแข็งของผู้ป่วยไปพร้อมกัน

การคัดหามะเร็งตับในประชากรกลุ่มเสี่ยง (screening) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยการตรวจด้วยอัลตราซาวด์เป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากสะดวก ราคาไม่แพง ทำได้บ่อย ไม่มีความเสี่ยงจากรังสีและการแพ้สารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT scan) อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ก็มีข้อจำกัดเนื่องจากการตรวจวิธีนี้ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ตรวจค่อนข้างมาก และเมื่อตรวจพบความผิดปกติหรือก้อนเนื้อแล้ว การที่จะให้การวินิจฉัยโรคให้จำเพาะอาจทำได้ค่อนข้างยาก โดยเฉพาะเมื่อก้อนนั้นมีขนาดเล็กและไม่มีความผิดปกติอื่นๆ ร่วมด้วย ดังนั้นผู้ป่วยจำนวนมากเมื่อได้รับการตรวจพบก้อนผิดปกติในเนื้อตับส่วนใหญ่มักจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมต่อด้วย CT scan หรือ การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI)

การตรวจวินิจฉัยก้อนเนื้องอกของตับ

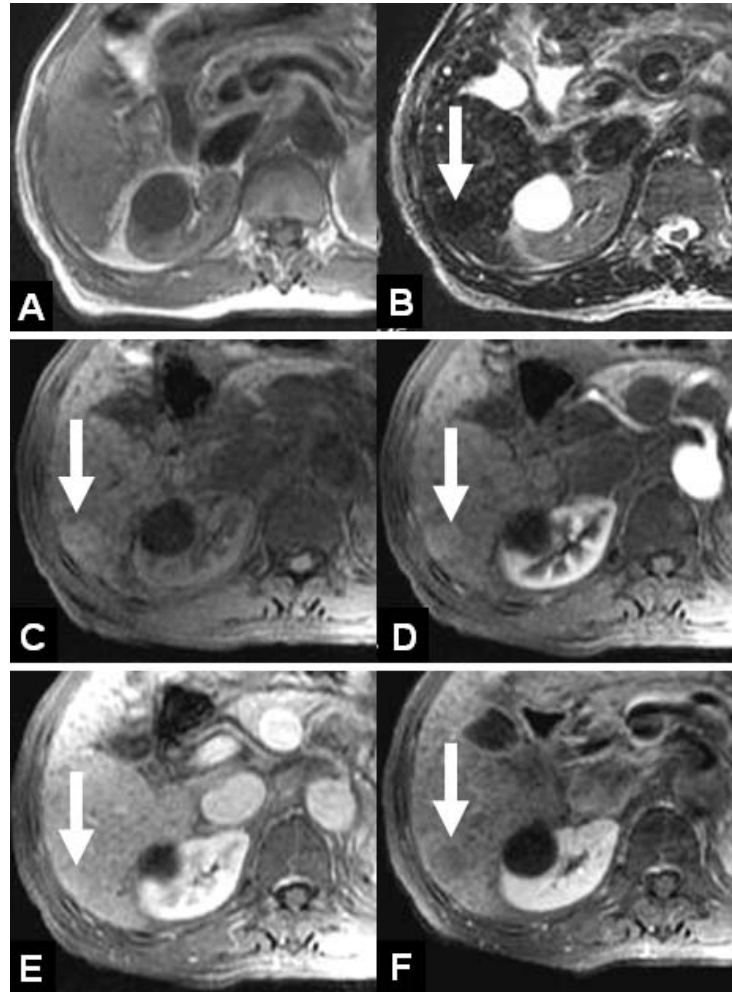
ก้อนผิดปกติที่เกิดขึ้นในเนื้อตับที่ถูกทำลายและเกิดภาวะตับแข็งจะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นลำดับขั้นตามที่กล่าวไว้ในข้างต้น กล่าวคือเริ่มจาก RN, low-grade DN, high-grade DN และในที่สุดก็เปลี่ยนแปลงไปเป็นก้อนมะเร็งตับ (HCC) ซึ่งลักษณะทางรังสีวิทยาในแต่ละช่วงนี้มีความหลากหลาย บ้างก็มีลักษณะจำเพาะ บ้างก็ไม่จำเพาะหรืออาจจะซ้ำซ้อนกันตามแต่ละระยะของการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกและแตกต่างกันไปตามเครื่องมือทางรังสีวิทยาที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่พบว่าการตรวจด้วยเครื่อง MRI จะให้ความถูกต้องแม่นยำสูงกว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์และ CT scan ดังนั้น MRI จึงเป็นที่ยอมรับแพร่หลายมากขึ้นในการช่วยตรวจวินิจฉัยความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภาวะตับแข็ง โดยเฉพาะเมื่อสงสัยก้อนเนื้องอก⁽⁷⁾

เทคนิคการตรวจด้วยเครื่อง MRI ได้รับการพัฒนาอย่างมากในระยะหลายปีที่ผ่านมาจึงทำให้สามารถบอกถึงรายละเอียดต่างๆ และแยกแยะลักษณะพิเศษของเนื้อเยื่อ (tissue characteristics) ในก้อนเนื้องอกต่างๆ ได้ดีขึ้น ทำให้สามารถแสดงความแตกต่างระหว่าง RN, DN และ HCC ซึ่งเป็นความสามารถพิเศษของ MRI ที่เหนือกว่าการตรวจทางรังสีอื่นๆ นอกจากนี้การตรวจ MRI ยังมีความไว (sensitivity) ในการตรวจพบก้อนเนื้องอกสูงอีกด้วย ถึงอย่างไรก็ตามลักษณะทางเนื้อเยื่อหรือ tissue characteristic นี้ก็อาจจะซ้ำซ้อนกันได้ซึ่งจะทำให้ลดความจำเพาะ (specificity) ลงไป อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงบางอย่างที่เกิดขึ้นในภาวะตับแข็งบางชนิดอาจแสดงลักษณะทางรังสีวิทยาเหมือนก้อนมะเร็งตับได้ ที่ถูกเรียกรวมว่า pseudolesion⁽⁸⁾ ดังนั้นการใช้ tissue characteristics เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ ข้อมูลลักษณะการเปลี่ยนแปลงของปริมาณและชนิดของหลอดเลือดที่ไหลเวียนในเนื้องอกจึงถูกนำมาใช้ประกอบเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกแยะโรคและเพิ่มความแม่นยำให้มากขึ้น กล่าวคือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของก้อนจาก RN เป็น DN จนสุดท้ายเปลี่ยนเป็น HCC นั้น จะมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ไปยังก้อนเนื้องอก (tumor angiogenesis) จากเส้นเลือดแดงของตับ (hepatic artery) เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันจะค่อยๆ มีการลดปริมาณลงของหลอดเลือดจากเส้นเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) เมื่อโรครุนแรงขึ้น⁽⁹⁾ การศึกษาโดย Shinmura และคณะ พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างปริมาณเลือดที่เข้าไปในก้อนมะเร็งตับกับ signal intensity ในภาพ T2-weighted (T2W)⁽¹⁰⁾ การศึกษาลักษณะของภาพ MRI ของตับในภาวะตับวายและลักษณะของก้อนเนื้องอกในระยะต่างๆ และเข้าใจการเปลี่ยนแปลงที่จะเกิดขึ้นนี้จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น

Regenerative nodules (RNs) (รูปที่ 1 และ 2)

Regenerative nodule เป็นส่วนของเซลล์ตับที่เพิ่มจำนวนขึ้นจากการตอบสนองต่อการตายของเนื้อตับ การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดในอวัยวะ หรือจากการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่างๆ โดย RN มักจะมีขนาดเล็กและเห็นได้ยากจากภาพทางรังสี ส่วนใหญ่ได้รับเลือดเลี้ยงจาก portal venous system ส่วนน้อยจาก hepatic artery ลักษณะทาง MRI พบว่าส่วนใหญ่จะ isointense เมื่อเทียบกับเนื้อตับข้างเคียงทั้งใน T1-weighted และ T2-weighted images หรือในกรณีที่เป็น siderotic RN จะตรวจพบ

hypointense ทั้งใน T1W และ T2W gradient-echo images และเมื่อฉีดสารประกอบ gadolinium ทางหลอดเลือดดำและทำการตรวจ dynamic MRI พบว่า RN จะมีลักษณะ isointense เท่ากับเนื้อตับส่วนอื่นทั้งใน hepatic arterial phase และ portovenous phase ทำให้ส่วนใหญ่เห็นได้ยาก เว้นแต่ในกรณีที่มีขนาดใหญ่ขึ้นประกอบกับมีพังผืด (fibrous septa) ล้อมรอบ ซึ่งจะเห็นเป็นก้อนกลมที่ถูกล้อมรอบด้วย enhanced fibrous septa ใน delayed-phase image⁽¹¹⁻¹²⁾



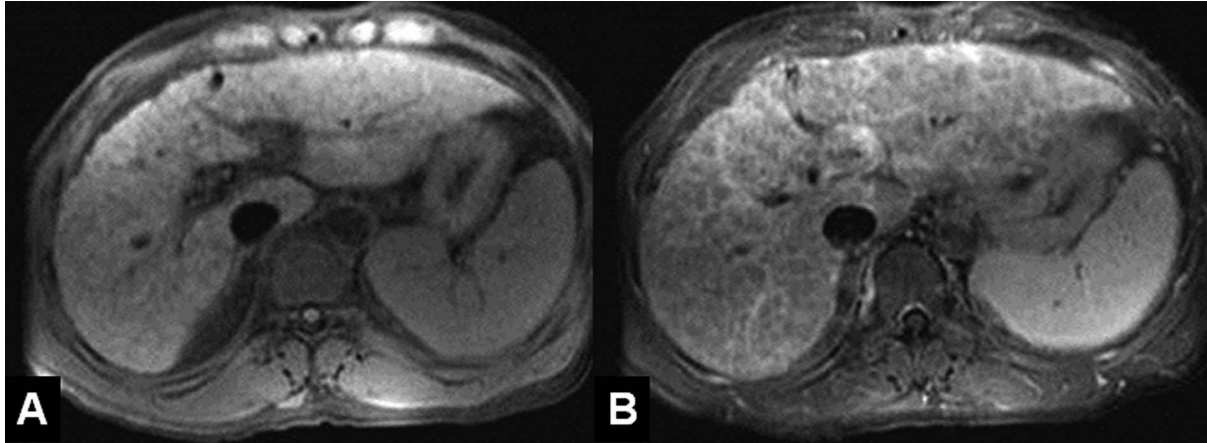
รูปที่ 1 แสดงภาพ MRI ของ macroregenerative nodule (arrow)

A ภาพ T1W in-phase GRE image จะเห็นว่าก้อนมีลักษณะเป็น isointense

B ภาพ T2W FSE with fat suppression แสดงก้อนมีลักษณะ iso-to hypointense

C ภาพ T1W spoiled gradient echo ก่อนฉีด contrast agent ก้อนมีลักษณะ slight hyperintense อยู่แล้ว

D, E และ F ภาพ dynamic gadolinium enhanced MRI ใน hepatic arterial, portovenous และ delayed phases ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าก้อนไม่มี enhancement ใน arterial phase และเห็นชัดเจนขึ้นเมื่อมี enhancement ของเนื้อตับโดยรอบ



รูปที่ 2 แสดงภาพ MRI ของ regenerative nodules ในโรคตับแข็ง

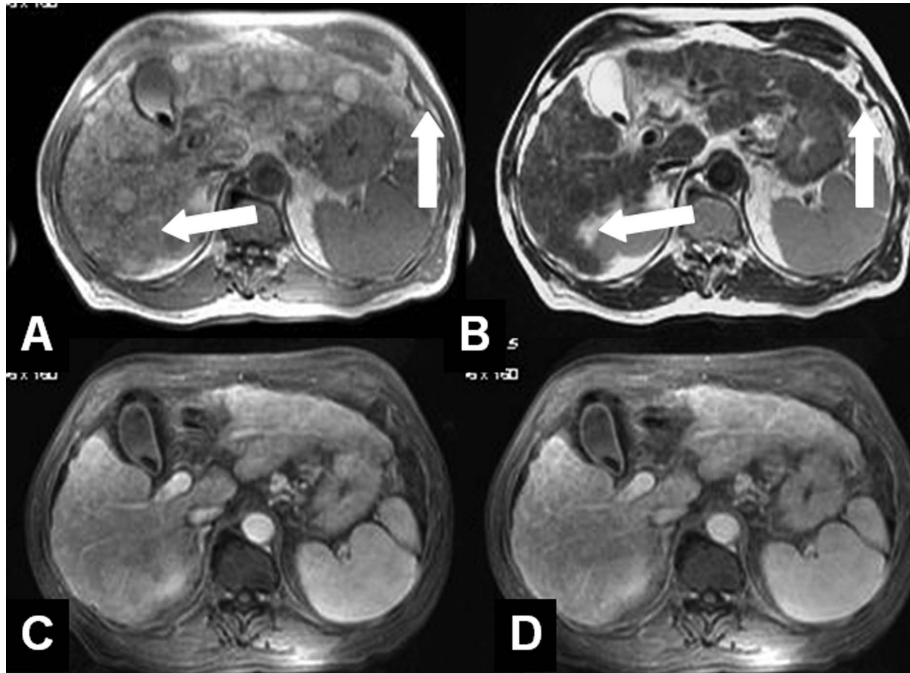
A ภาพ T1W gradient-echo image แสดงตับกลีบซ้ายโต (left hepatic lobe hypertrophy) ร่วมกับผิวมีลักษณะขรุขระ (surface nodularity) ภายในมีก้อน isointense เล็ก ๆ จำนวนมากกระจายอยู่ทั่วไป นอกจากนี้พบว่าม้ามมีขนาดใหญ่ขึ้นด้วย (splenomegaly)

B ภาพ delayed-phase post gadolinium T1W gradient-echo image แสดง enhancement ของ fibrous septa โดยรอบก้อน regenerative nodules ที่อยู่ภายในเนื้อตับ

Dysplastic nodules (DNs) (รูปที่ 3)

DN ถือว่าเป็น premalignant nodule โดยมีรายงานพบประมาณร้อยละ 15-25 ในภาวะตับแข็ง⁽¹³⁾ ซึ่ง DN ยังสามารถแบ่งย่อยออกไปเป็น low grade และ high grade ตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ส่วนหนึ่งของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นและอาจจะตรวจพบได้ก็คือการเปลี่ยนแปลงของปริมาณและที่มาของเลือดที่มาเลี้ยง กล่าวคือมีการลดลงของ portal blood supply ในขณะที่เดียวกันกับการเพิ่มของ hepatic arterial blood supply จากการมีการสร้างใหม่ของเส้นเลือดที่เรียกว่า nontriadal arteries และมีมากขึ้นเมื่อมี HCC เกิดขึ้นภายใน DN การศึกษาโดย Sadek และคณะ พบว่า HCC สามารถเกิดภายใน DN ได้เร็วภายในเวลาเพียง 4 เดือน⁽¹⁴⁾ ส่วนใหญ่ของ DNs จะ isointense หรือ hypointense ใน hepatic arterial, portovenous, และ delayed-phase images อย่างไรก็ตามในบางครั้ง DNs อาจจะมี hepatic arterial hypervascularity ได้เช่นกัน ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน การแยก DNs ออกจาก well-differentiated HCC ทำได้ค่อนข้างยากหรือบางทีก็ไม่สามารถทำได้⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

ลักษณะ signal characteristics ที่เป็นลักษณะเฉพาะของ DNs นั้นจะพบว่าเป็น hyperintense ใน T1W images และ isointense หรือ hypointense ใน T2W images อย่างไรก็ตามลักษณะนี้สามารถพบได้ใน HCC เช่นกันโดยอาจจะพบได้ถึงร้อยละ 12 ของ HCC อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า HCC อาจจะมี signal characteristics เหมือนกับ DN ดังกล่าว แต่ในทางกลับกันจะไม่พบลักษณะ hyperintense T2 ใน DN^(11,18)



รูปที่ 3 แสดงภาพ MRI ของ *dysplastic nodules* ในโรคตับแข็ง

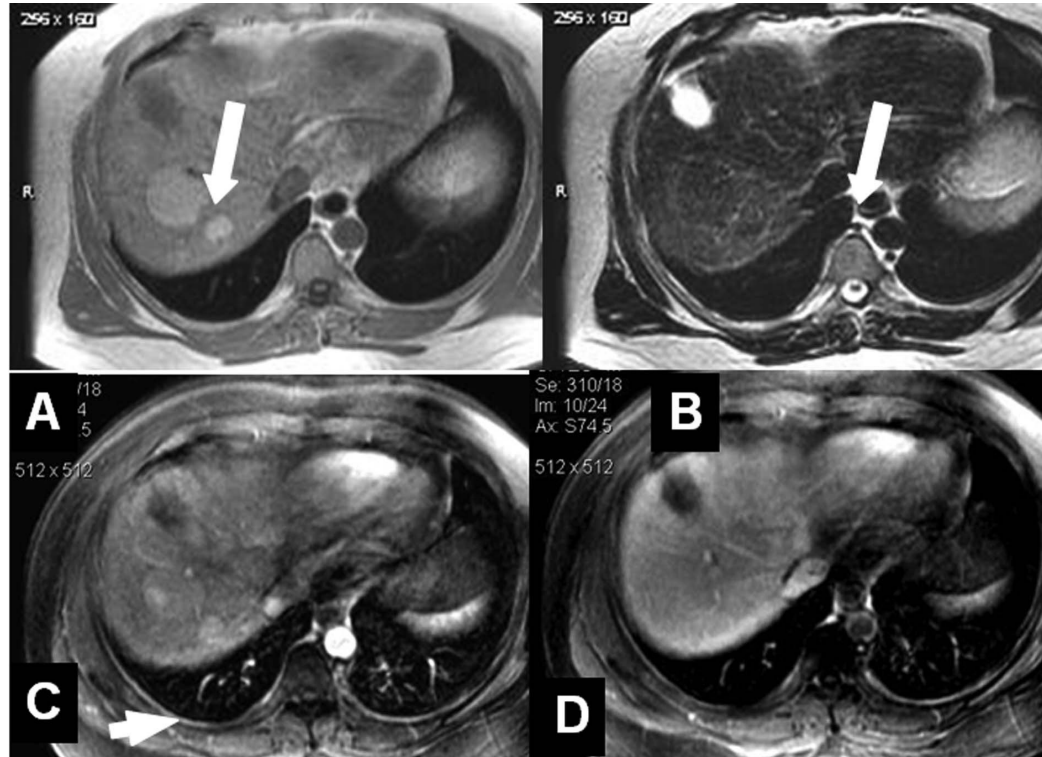
A ภาพ T1W in-phase image แสดงก้อน hyperintense หลายก้อนในตับ (arrows)

B ภาพ T2W FSE image ก้อนเห็นเป็น hypointense กว่าเนื้อตับโดยรอบ ลักษณะดังกล่าว
ทำให้นึกถึง *dysplastic nodule* (arrows)

C และ D ภาพ late arterial และ portovenous phases post gadolinium T1W ตามลำดับไม่พบ hypervascularity ในก้อนดังกล่าว

DNs with foci of HCC (รูปที่ 4)

เมื่อมี HCC ขนาดเล็กเกิดขึ้นภายใน DN จะทำให้เกิดลักษณะทางรังสีวิทยาที่เรียกว่า a nodule within a nodule กล่าวคือในภาพ MRI จะเห็นเป็นก้อน hyperintense ของ HCC ภายในก้อน DN ที่เป็น hypointense ใน T2W images ซึ่งดังที่กล่าวไว้ในข้างต้นส่วนของก้อนที่เป็น HCC นั้นจะมีปริมาณเลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้นทำให้อาจจะเห็น enhancement หรือ hyperintense ในช่วง hepatic arterial phase ใน T1W images^(11,14,18)



รูปที่ 4 แสดงภาพ MRI ของ dysplastic nodule ที่มีจุด HCC เกิดขึ้นภายใน

A ภาพ T1W in-phase image แสดงก้อน hyperintense ในตับกลีบขวา (long arrow)

B ภาพ T2W FSE image ก้อนเห็นเป็น slight hypointense กว่าเนื้อตับโดยรอบ ลักษณะดังกล่าวทำให้นักถึง dysplastic nodule (long arrow)

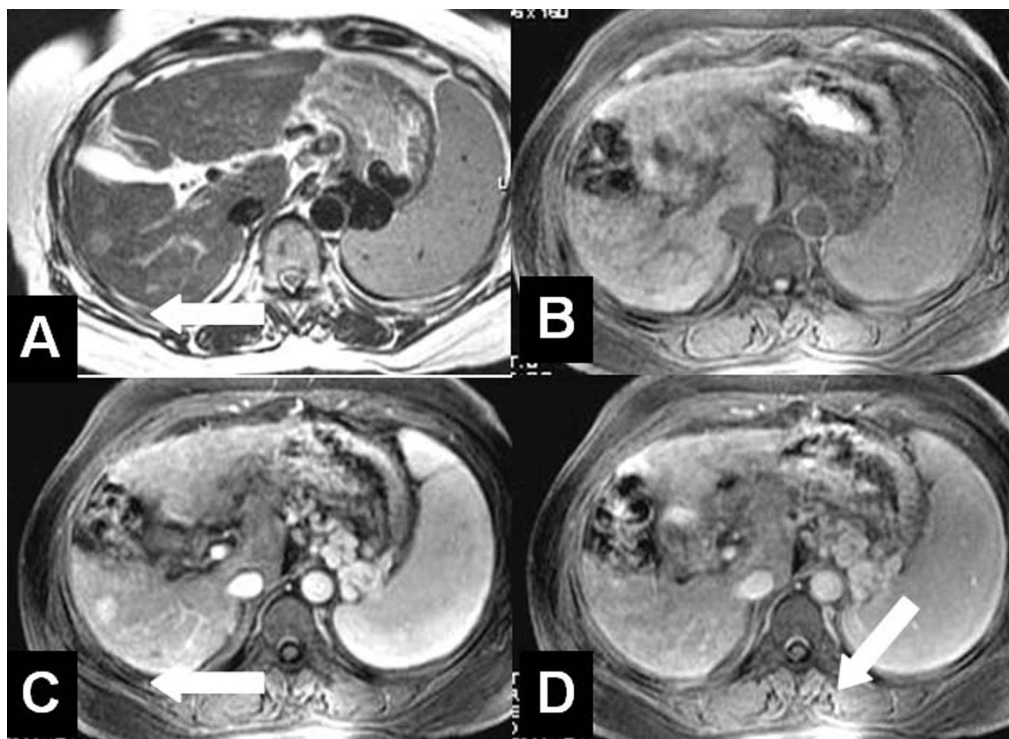
C และ D ภาพ hepatic arterial และ portovenous phases post gadolinium T1W ตามลำดับพบว่ามีก้อนขนาดเล็กภายในก้อนใหญ่ดังกล่าว ซึ่งมีลักษณะ enhancement (hypervascularity) ใน hepatic arterial phase (short arrow) ทำให้สงสัยว่ามี HCC subfocus เกิดขึ้น

Hepatocellular carcinoma (HCC)

มะเร็งตับ (HCC) ส่วนใหญ่จะมีจำนวนหลอดเลือดและปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเพิ่มขึ้น โดยจะเห็น heterogeneous enhancement ของก้อนเนื้องอกใน hepatic arterial phase และ rapid washout ใน portovenous phase อย่างไรก็ตาม HCC บางชนิดก็อาจจะมีปริมาณเลือดเลี้ยงน้อย (hypovascularity) ลักษณะทางรังสีวิทยาของ HCC จะแตกต่างกันไปขึ้นกับขนาด tumor grade และส่วนประกอบภายในก้อน

Small HCC ที่มีขนาดก้อนเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เกือบทั้งหมดจะเห็นเป็น hyperintense T2 แต่เห็นเป็น variable intensities ใน T1W⁽¹¹⁾ สำหรับก้อน HCC ที่มี hyperintense T1 นั้นเนื่องจากมีส่วน

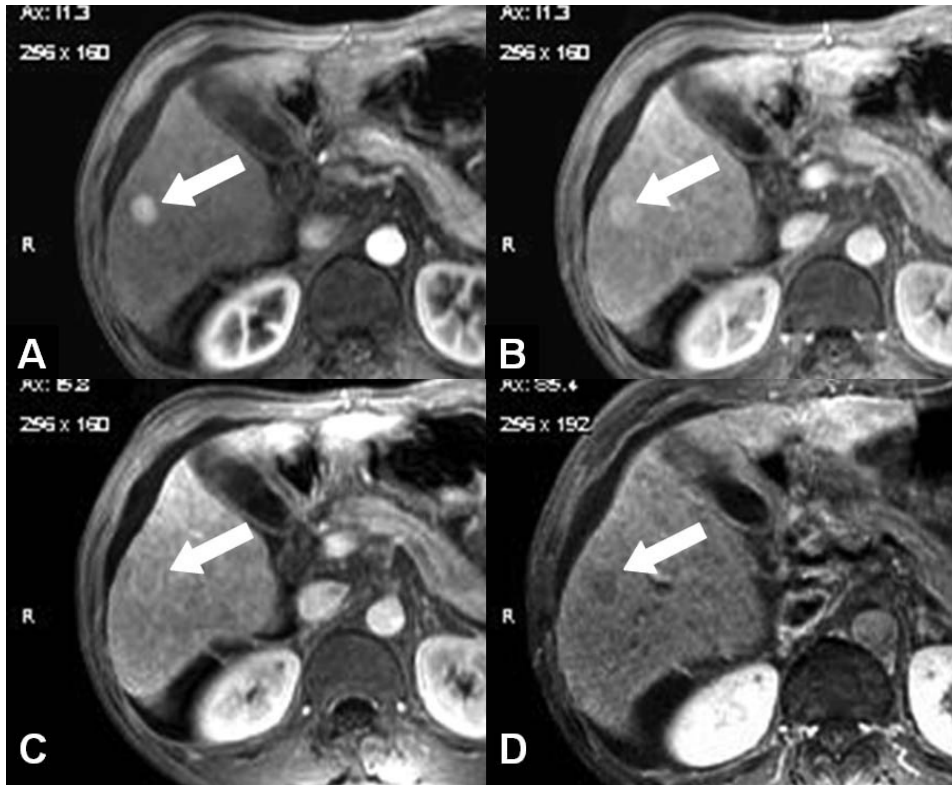
ประกอบของไขมันภายในก้อน (intratumoral fat), glycoprotein หรือ copper ด้วยเทคนิค MRI ชนิด chemical shift imaging จะสามารถตรวจพบ intratumoral fat ได้ดี ในผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจพบก้อนที่มี hyperintense T2 จะต้องนึกถึงก้อนเนื้อร้ายเสมอ แต่ถ้าพบก้อนที่มีลักษณะ isointense หรือ hypointense T2 โอกาสที่จะเป็น HCC จะน้อยลงยกเว้นกรณีที่เป็น well-differentiated HCC⁽¹⁹⁾ การที่จะให้การวินิจฉัยให้แม่นยำขึ้น การฉีด gadolinium contrast และทำการตรวจด้วยเทคนิค dynamic multiphase scan นั้นมีความสำคัญยิ่ง โดยก้อน HCC จะเห็น enhancement ใน hepatic arterial phase และ rapid washout ใน portovenous phase (รูปที่ 5 และ 6) และจากการตรวจด้วยวิธี multiarterial phases contrast enhanced MRI ของก้อน HCC พบว่ามีประมาณ ร้อยละ 53 ของ HCC จะเห็นลักษณะ rapid washout จากส่วนกลางของก้อนหลังจาก hepatic arterial phase และเห็น enhancement โดยรอบก้อนมะเร็งในเวลาต่อมา (peritumoral coronal enhancement) รูปแบบที่ตรวจพบนี้ค่อนข้างจำเพาะกับ hypervascular HCC โดยจะไม่พบใน hypervascular pseudolesion⁽²⁰⁾ สิ่งที่ต้องคำนึงเสมอก็คือลักษณะที่ตรวจพบทาง MRI ต่างๆ ที่กล่าวมานี้อาจไม่สัมพันธ์กับระดับค่าซีรั่ม alpha-fetoprotein (AFP)⁽²¹⁾ นอกจากลักษณะที่พบดังกล่าวมานี้ ขนาดของก้อนที่โตขึ้นเร็วจะช่วยในการแยก HCC ออกจาก DN หรือ RN ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง⁽²²⁾



รูปที่ 5 แสดงภาพ MRI ของ small HCC ในผู้ป่วยตับแข็ง

A ภาพ T2W FSE แสดงก้อนเล็ก hyperintense ในตับกลีบขวา (arrow) และตับส่วนใหญ่มิขนาดเล็กกว่าปกติร่วมกับมีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงขึ้น เห็นได้จากมีมี้ามโตและ portosystemic venous collateral

B ภาพ T1W precontrast spoil gradient ก้อนเห็นเป็น *slight hypointense* กว่าเนื้อตับโดยรอบ
 C และ D ภาพ hepatic arterial และ portovenous phases post gadolinium T1W ตามลำดับพบว่าก้อนมีลักษณะ *enhancement (hypervascularity)* ใน hepatic arterial phase และ *rapid washout* ใน portovenous phase (arrow)



รูปที่ 6 แสดงภาพ MRI ของ small HCC (arrow)

A ภาพ hepatic arterial phase post gadolinium T1W แสดงก้อน HCC ขนาดเล็กมีลักษณะ *enhancement (hypervascularity)* อยู่ในตับกลีบขวา

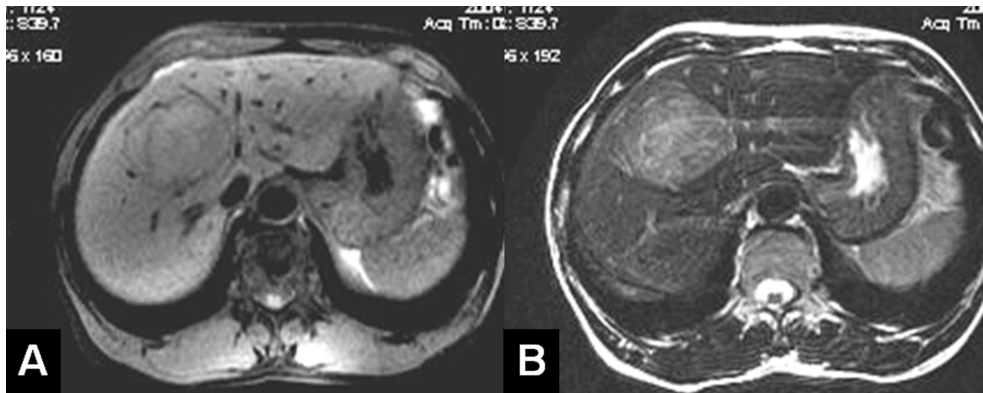
B ภาพ late arterial phase ก้อนเริ่มมี *washout* ของ contrast

C ภาพ portovenous phase แสดงการ *washout* ของ contrast มากขึ้น ร่วมกับเห็น *peritumoral coronal enhancement* เป็นขอบของ *contrast enhancement* โดยรอบ

D ภาพ delayed phase ก้อนมีลักษณะ *hypointense* กว่าเนื้อตับ

Large HCC จะมีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างหลากหลาย เช่น เนื้อภายในก้อนไม่สม่ำเสมอเป็นลักษณะ *mosaic pattern* มีแคปซูล (tumor capsule) มีมะเร็งก้อนลูกกระจายอยู่ใกล้เคียง (*satellite nodules*) ขอบก้อนมะเร็งแทรกซึมไปในเนื้อตับไม่มีขอบชัดเจน (*infiltrative border*) และก้อนลุกลามเข้าไปในหลอดเลือด (*vascular invasion*) หรือท่อน้ำดีในตับ (*bile duct invasion*) ลักษณะแบบ *mosaic pattern* ทำให้เห็น *variable signals* ทั้งใน T1W และ T2W images และหลังจากฉีด gadolinium

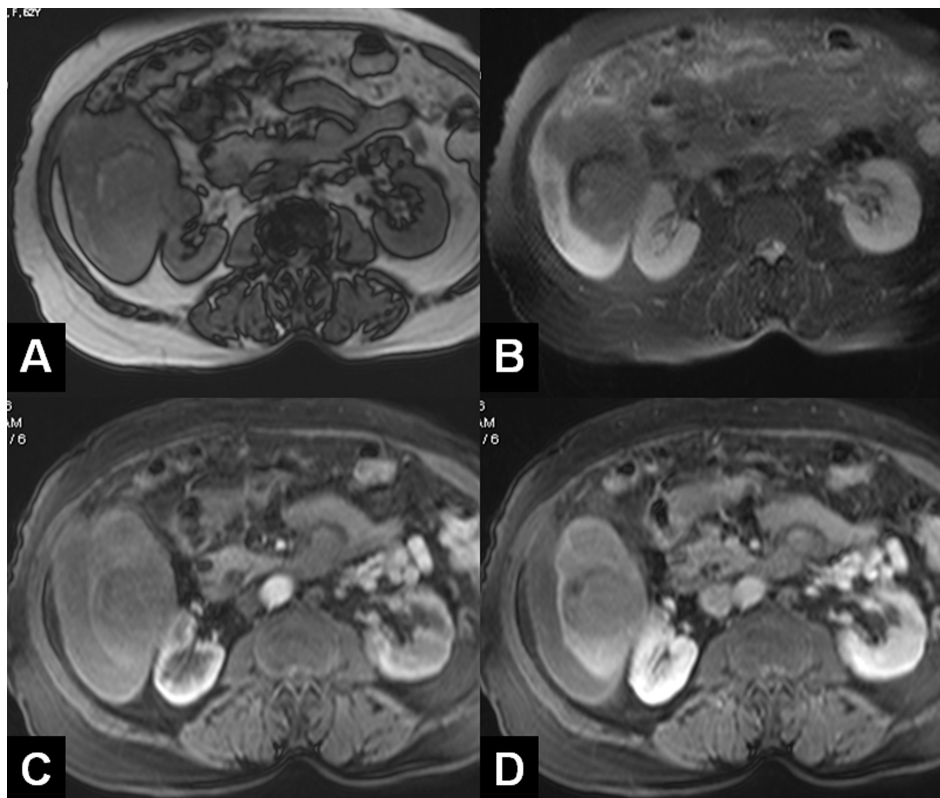
contrast จะเห็นลักษณะ heterogeneous enhancement สำหรับแคปซูลของก้อนมะเร็งมักจะเห็นเป็น hypointense ทั้งใน T1W และ T2W images และ enhance ใน portovenous หรือ delayed phases^(5,11,19,23) (รูปที่ 7, 8 และ 9)



รูปที่ 7 แสดงภาพ MRI ของ HCC ในตับกลีบซ้าย segment IV

A ภาพ T1W FSE with fat suppression ก้อนเห็นเป็น iso-to hypointense และมีการกดเบียดเส้นเลือดตับโดยรอบ

B ภาพ T2W FSE แสดง heterogeneous hyperintense ของก้อน HCC

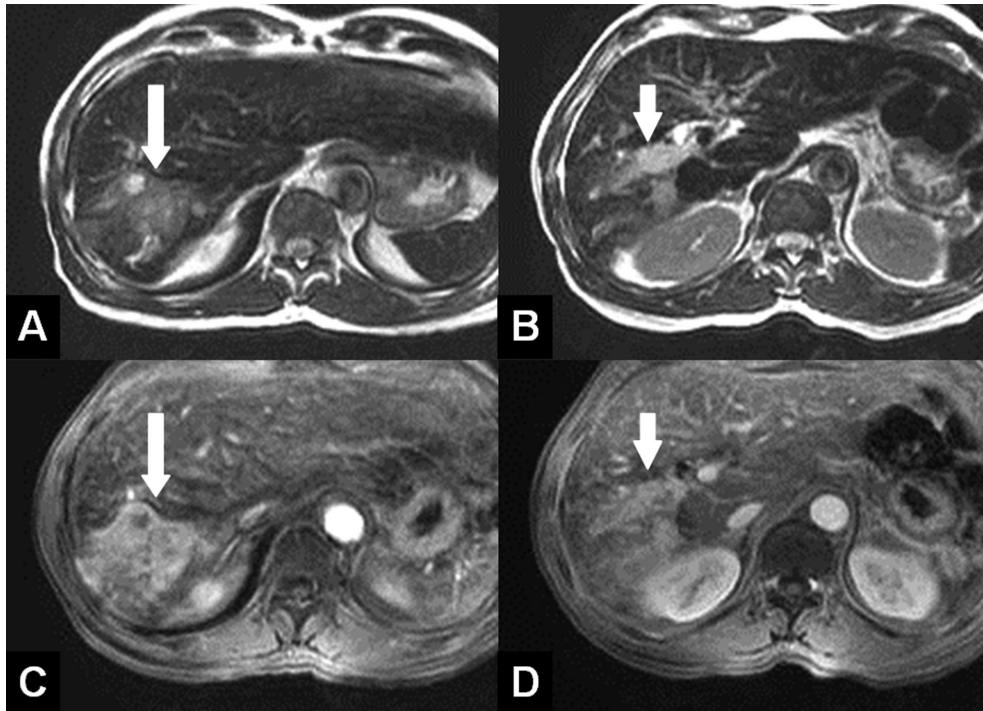


รูปที่ 8 แสดงภาพ MRI ของ bleeding HCC ในตับกลีบขวา

A ภาพ T1W out-of-phase gradient echo ก้อนเห็นเป็น isointense และพบ hyperintense component ที่ขอบของก้อนและในน้ำที่อยู่รอบเนื้อตับโดยรอบ

B ภาพ T2W FSE with fat suppression แสดง heterogeneous iso-to hyperintense ภายในก้อน ส่วนบริเวณที่เป็น hyperintense T1 จะเห็นเป็น hypointense T2 เนื่องจาก blooming effect แสดงถึงว่ามีเลือดออก

C และ D ภาพ post gadolinium T1W arterial และ portovenous phase ตามลำดับ แสดงลักษณะ enhancement และ washout ของ HCC



รูปที่ 9 แสดงภาพ MRI ของ HCC ที่มีการลุกลามหลอดเลือดพอร์ทัล

A และ B ภาพ T2W FSE แสดงก้อน heterogeneous hyperintense ในตับกลีบขวา ขอบเขตก้อนไม่ชัดเจน (long arrow) ร่วมกับมีส่วนของมะเร็งลุกลามหลอดเลือดพอร์ทัลของตับกลีบขวา (right portal vein invasion) (short arrow)

C ภาพ hepatic arterial phase ในระดับเดียวกับภาพ A แสดงให้เห็นก้อนมีลักษณะ heterogeneous enhancement (long arrow)

D ภาพ portovenous phase แสดง tumor enhancement ตามแนวหลอดเลือดพอร์ทัลของตับกลีบขวา (tumor thrombus) (short arrow)

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma

มะเร็งตับชนิดนี้พบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็ง และอายุผู้ป่วยจะน้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งตับทั่วไป (conventional HCC) อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วย fibrolamellar HCC จะสูงกว่าของผู้ป่วย conventional HCC ทั้งนี้นอกจากจะพยายามวินิจฉัยแยกโรกระหว่างมะเร็งตับสองชนิดนี้ เนื่องจาก benign บางชนิดก็อาจจะมีลักษณะใกล้เคียงมะเร็งตับชนิดนี้ได้เช่นกันโดยเฉพาะ hepatic adenoma และ focal nodular hyperplasia (FNH) ซึ่งอาจจะพบ central scar ได้เช่นเดียวกัน จากการศึกษาโดย Ichikawa และคณะ ซึ่งได้ศึกษาลักษณะทางรังสีวิทยาของ fibrolamellar HCC พบว่าก้อนมะเร็งนี้จะเป็น hypointense T1 และ hyperintense T2 เมื่อเทียบกับเนื้อตับส่วนที่ปกติ ตรวจพบแคลเซียม (calcification) ภายในก้อนได้แต่พบไม่บ่อย ต่างกับ central scar จะพบได้ค่อนข้างมากถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโดยจะมีลักษณะเป็นแฉก (stellate) และ hypointense ใน T1W และ T2W images ซึ่งอาจจะมี enhancement ได้บ้างเล็กน้อยหรือไม่ enhancement เลยก็ได้⁽²⁴⁾

โดยสรุปการที่จะให้การวินิจฉัยหรือวินิจฉัยแยกโรคเมื่อตรวจพบก้อนผิดปกติในตับของผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งนั้น โดยเฉพาะด้วยการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานทางพยาธิวิทยาและนำมาประยุกต์ ทำความเข้าใจว่าพยาธิวิทยาเหล่านั้นจะสามารถเห็นเป็นอย่างไรในภาพ MRI ซึ่งพอที่จะรวบรวมแยกออกได้เป็น 3 กลุ่มลักษณะคือ tissue characteristics ของก้อนเนื้องอกแต่ละชนิด รูปแบบ enhancement ของก้อน และสุดท้ายคือความผิดปกติอื่นที่ตรวจพบร่วมด้วย เช่นการลุกลามหลอดเลือดพอร์ทัล เป็นต้น โดยสามารถจะสรุปลักษณะของ 2 กลุ่มดังกล่าวข้างต้นได้ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะที่ตรวจพบจากเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของ RN, DN และ HCC

	T1W	T2W	HAP	PVP
RN	hypo- to hyperintense	Hypo- to isointense	No enhanced	Isointense
LGDN	Hyperintense	Iso-/hypointense	No enhanced	Isointense
HGDN	Hyperintense	Iso-/hypointense	Enhanced	Isointense
HCC	Hypo/ iso/ hyper	Hyper/ mixed	Enhanced	Washout

HAP = Hepatic arterial phase; PVP = Portovenous phase

LGDN = Low grade dysplastic nodule; HGDN = High grade dysplastic nodule

สิ่งตรวจพบทางรังสีวิทยาที่มีลักษณะคล้ายมะเร็งตับ

Nontumorous arterioportal shunt หรือ transient hepatic intensity differences (THID) พบได้ค่อนข้างบ่อยและอาจทำให้สับสนกับ HCC โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งอยู่ด้วย สาเหตุของการเกิด arterioportal shunt นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกิดจากมีการอุดตันของเส้นเลือดดำขนาดเล็กๆ ของตับ (hepatic venules) และการมีการไหลย้อนของเลือดไปยังเส้นเลือดดำพอร์ทัลผ่านทางเส้นเลือดฝอยที่เชื่อมระหว่างกัน (arterioportal anastomosis) ลักษณะทางรังสีวิทยาของพยาธิสภาพนี้จะมีขนาดเล็ก ส่วนใหญ่อยู่บริเวณขอบของเนื้อตับ (peripheral location) เห็นเป็นรูปร่างสามเหลี่ยมโดยยอดชี้เข้าด้านใน (wedge shape) และเห็น enhancement เฉพาะใน hepatic arterial phase และมักจะ isointense กับเนื้อตับส่วนอื่นใน portovenous phase หรือ delayed phase ทั้งนี้จะไม่เห็นว่าพยาธิสภาพนี้มีการ washout ของ gadolinium contrast มากไปกว่าเนื้อตับข้างเคียงในช่วง portovenous phase หรือ delayed phase กล่าวโดยง่ายคือไม่ควร hypointense กว่าเนื้อตับข้างเคียง แต่อย่างไรก็ตาม nontumorous arterioportal shunt นี้อาจจะพบร่วมกับ small HCC ก็ได้ เพียงแต่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ อีกสิ่งหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงเสมอเมื่อพบพยาธิสภาพนี้ที่มีขนาดใหญ่เกิน 2 เซนติเมตร จะต้องตรวจดูว่าความผิดปกติอื่นที่อาจเป็นสาเหตุ เช่น การอุดตันของหลอดเลือดพอร์ทัลจากก้อนมะเร็ง ผลจากการทำ intervention มาก่อน มีความผิดปกติของท่อน้ำดี มีก้อนเนื้อออกชนิด hypervascularity เป็นผลให้เกิด siphon effect หรือแม้แต่อาจพบร่วมกับก้อนเนื้อออก benign บางชนิดเช่น hemangioma^(8,25)

การตรวจ MRI ในผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับในปัจจุบันด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับเป็นที่ยอมรับแล้วว่าเป็นมาตรฐานและเป็นหนึ่งในการรักษาเพื่อหวังให้ผู้ป่วยหายขาด (curative treatment) นอกเหนือไปจากการผ่าตัดเอาก้อนออก (resection) จากรายงานการศึกษาโดย Llovet และคณะ อัตราการรอดชีวิต (5-year survival rate) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับสูงถึงร้อยละ 75 มากกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ⁽²⁶⁾ ทั้งนี้การเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับมีความสำคัญยิ่ง กล่าวคือมะเร็งตับจะต้องเป็นก้อนเดี่ยว ขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร หรือมีหลายก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน แต่ละก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร⁽²⁷⁾ ดังนั้น MRI จึงมีประโยชน์อย่างมากสำหรับการประเมินก่อนการรักษา โดยสามารถให้ข้อมูลสำคัญต่างๆ เพื่อเป็นแนวทางก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนตับทั้งต่อ donor และ recipient เช่นหลายๆครั้งที่ผู้ป่วยภาวะตับแข็งที่รอรับการเปลี่ยนตับ อาจตรวจพบก้อนเป็นเหตุให้สงสัยว่าเป็นก้อนมะเร็ง (HCC) หรือไม่ การตรวจด้วยเทคนิค MRI อาจจะช่วยวินิจฉัยแยกโรกระหว่าง HCC ออกจาก RN และ DN หรือใช้ในการติดตามเฝ้าระวังได้⁽²⁸⁾

MRI ยังสามารถศึกษาถึงลักษณะทางกายภาพของหลอดเลือดแดงตับ (hepatic artery) หลอดเลือดดำตับ (hepatic vein) หลอดเลือดพอร์ทัล (portal vein) และเส้นเลือดดำใหญ่ (inferior vena cava) ของตับด้วยเทคนิค magnetic resonance angiography (MRA) และ magnetic resonance venography

(MRV) และยังสามารถแสดง portosystemic venous collateral ต่างๆ ได้ นอกจากนี้การตรวจลักษณะทางกายภาพของทางเดินน้ำดี (biliary system) ด้วยเทคนิค magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) นั้นสามารถให้รายละเอียดทางกายภาพได้อย่างดีเยี่ยม เทคนิคต่างๆ เหล่านี้ยังสามารถใช้ในการประเมินภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อันจะเกิดแก่ผู้ป่วยหลังรับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

New MR contrast agents

Hepatocyte-specific contrast agent

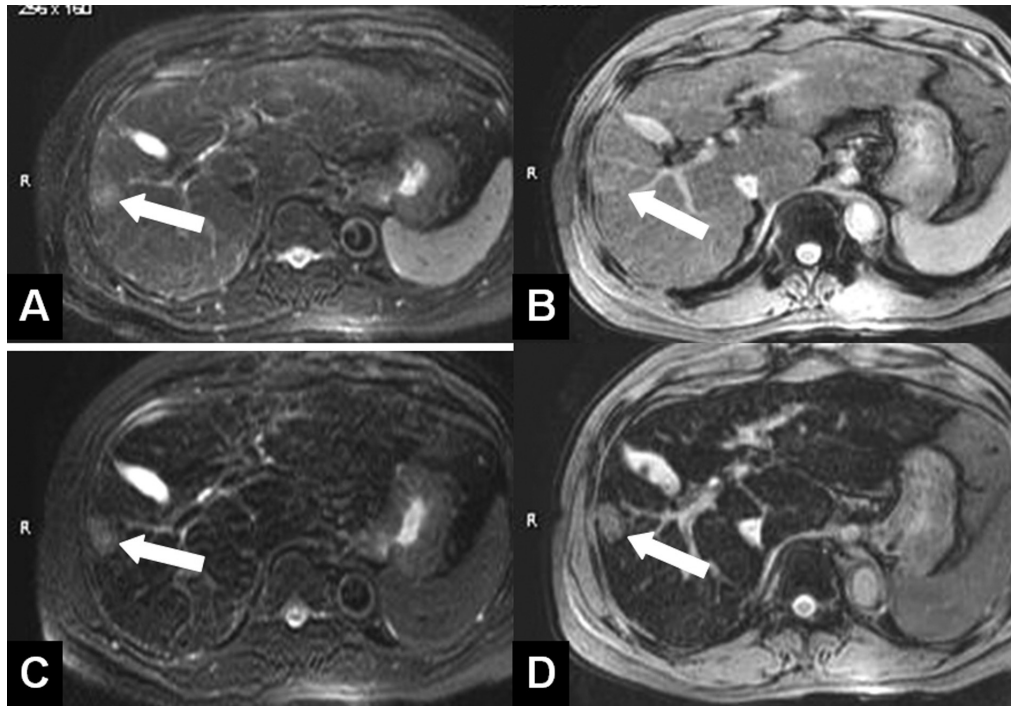
Contrast ชนิดนี้จะมีความจำเพาะกับเซลล์ตับ (hepatocyte-specific) ซึ่ง contrast ต้นแบบที่มีการพัฒนาคือ Mangafodipir trisodium (Mn-DPDP, Teslascan Amersham Health, plc) โดยมีส่วนประกอบหลักคือ Manganese (Mn) ที่เมื่อให้ contrast ชนิดนี้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous route) contrast ชนิดนี้ส่วนใหญ่จะถูกจับเข้าไปภายในเซลล์ตับ มีบางส่วนจะถูกจับโดยเซลล์ตับอ่อน ต่อมหมวกไต และไต คุณสมบัติของ contrast ที่มีส่วนประกอบของ Manganese นี้จะทำให้ T1 relaxation time สั้นลง ซึ่งถ้าตรวจด้วยเทคนิค T1W sequence จะพบว่าเนื้อเยื่อที่จับ contrast นี้เข้าไปจะเห็นลักษณะเป็น hyperintense T1 โดยผลของ contrast จะเห็นชัดเจนที่สุดหลังจากฉีดโดยประมาณ 10 ถึง 15 นาที และมีช่วงเวลาสำหรับการตรวจประมาณ 4 ชั่วโมง จากผลการศึกษาต่างๆ พบว่าการตรวจด้วย contrast ชนิดนี้จะเพิ่มการตรวจพบสิ่งผิดปกติมากขึ้นและช่วยวินิจฉัยแยกชนิดของก้อนต่างๆ ดังตัวอย่างในตารางที่ 2 สำหรับ HCC จะพบว่ามี enhancement โดย contrast ชนิดนี้ได้ถ้า HCC นั้นมี functioning hepatocytes อยู่โดยเฉพาะชนิด well-differentiated HCC⁽²⁹⁻³²⁾ ในปัจจุบัน Mn-DPDP ไม่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากข้อจำกัดในหลายประการ เช่นมีคุณสมบัติเป็น hepatobiliary contrast เพียงอย่างเดียว ต้องให้ผ่านทางสายน้ำเกลือแบบหยดช้าๆ ทำให้ไม่สะดวกในทางปฏิบัติ

ต่อมาได้มีการพัฒนา hepatocyte specific contrast agent ชนิดใหม่เพิ่มเติมได้แก่ gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA, Primovist, Schering) และ gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA/ Dimeg, MultiHance, Bracco) ซึ่ง contrast ทั้งสองตัวนี้มีคุณสมบัติเป็นทั้ง extracellular-interstitial contrast และ hepatobiliary contrast อาศัยคุณสมบัติดังกล่าวทำให้สามารถตรวจได้ทั้งในช่วง dynamic phases (HAP, PVP, delayed) และช่วง hepatocyte phase โดยสามารถทำการตรวจที่เวลาประมาณ 20 นาทีสำหรับ Gd-EOB-DTPA และ 40 ถึง 60 นาทีสำหรับ Gd-BOPTA จากการศึกษาพบว่า hepatocyte specific contrast agents ทั้งสองชนิดช่วยเพิ่มความสามารถในการตรวจหาก้อนมะเร็งตับ โดยเฉพาะถ้าก้อนมีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร โดยก้อนมะเร็งตับอาจจะ มีหรือไม่มี hepatocyte function ก็ได้ ขึ้นอยู่กับเซลล์มะเร็งจะมี differentiation มากน้อยเพียงใด⁽³³⁻³⁵⁾

Reticuloendothelial system or Kupffer cell-specific contrast agent

Contrast ชนิดนี้มีความจำเพาะกับ reticuloendothelial system หรือ Kupffer cell ที่พบได้ในตับหรือก้อนเนื้องอกตับบางชนิด เช่น focal nodular hyperplasia รวมไปถึง RN และ DN ด้วยหลักการที่ contrast ชนิดนี้มีส่วนประกอบหลักคือ ธาตุเหล็ก (Iron; Fe) คุณสมบัติของ contrast ชนิดนี้คือจะถูกจับเข้าไปในเซลล์ดังกล่าว และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสนามแม่เหล็กที่เรียกว่า susceptibility effect ในบริเวณดังกล่าว เป็นผลให้ T2 relaxation time สั้นลง เมื่อตรวจด้วยเทคนิค T2W หรือ T2*W sequences จะเห็นว่ามี การสูญเสียสัญญาณ (signal loss) ในบริเวณดังกล่าว สำหรับบริเวณหรือก้อนเนื้องอกที่ไม่มี Kupffer cell โดยเฉพาะ HCC จะเห็นว่ายังคง hyperintense T2 ทำให้จะตรวจเห็นได้ชัดเจนขึ้นเนื่องจากเนื้อตับส่วนปกติจะ hypointensity ใน T2W images กล่าวคือเพิ่ม contrast to noise ratio (รูปที่ 10) อย่างไรก็ตาม well-differentiated HCC ซึ่งยังคงมี Kupffer cell function อยู่ทำให้อาจเห็นบางส่วนของก้อนมี hypointense T2 ได้ ในทางตรงกันข้ามถ้าความผิดปกติที่ไม่มี Kupffer cell เป็นส่วนประกอบอยู่ เช่น hepatic hemangioma หรือ metastasis อาจจะไม่แตกต่างจากการตรวจเทคนิคนี้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาประกอบกับ MRI เทคนิคอื่นๆ โดยเฉพาะ dynamic contrast enhancement^(29,36-37) ลักษณะทาง MRI เมื่อตรวจด้วย contrast ชนิดนี้สรุปได้ดังตารางที่ 2

อนึ่ง Kupffer's cell-specific contrast agent ที่มีใช้อยู่ในประเทศไทยในขณะนี้ เป็นชนิด superparamagnetic iron-oxide (SPIO) ในชื่อ Ferucarbotran (Resovist; Schering, Berlin, Germany) ข้อพิเศษของ contrast ชนิดนี้ก็คือสามารถให้ทางหลอดเลือดดำด้วยการฉีดแบบ bolus ได้ และรอเพียง 15 ถึง 20 นาที เท่านั้นเพื่อให้ Kupffer cell จับ contrast เข้าไปก็จะสามารถทำการตรวจได้⁽³⁸⁾



รูปที่ 10 แสดงภาพ MRI ของ HCC ก่อนและหลังให้ Kupffer cell specific contrast agent

A และ B ภาพ T2W FSE และ T2W gradient echo images ตามลำดับ พบก้อน HCC ขนาดเล็กในตับกลีบขวา (arrow) สังเกตเห็นได้ยากเนื่องจากก้อนมี signal intensity ใกล้เคียงกับเนื้อตับโดยรอบ

C และ D ภาพ T2W FSE และ T2W gradient echo images โดยเก็บภาพหลังฉีด Kupffer cell specific contrast agent 15 นาที พบว่าเนื้อตับส่วนปกติที่มี Kupffer cell และมี uptake ของ contrast นี้เข้าไปจะมี signal intensity ลดลง ในขณะที่ก้อน HCC ไม่มีการ uptake ของ contrast จึงเห็นเป็น hyperintense ชัดเจนขึ้น (arrow)

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทาง MRI ของ hepatocellular lesions ที่ตรวจพบด้วย tissue specific contrast agents^{29,32-36}

Lesion type	T1W	T2W FS	Hepatocyte-specific enhanced T1W	Kupffer cell-specific enhanced T2W
FNH	Mild hypo- to isointense	Iso- to mild hyperintense, hyperintense T2 central scar	Homogeneous enhancement, iso- or mild hyperintense	Homogeneous, mild hypo -isointense
Adenoma	Hypointense to hyperintense	Mild hyperintense	Inhomogeneous enhancement	Inhomogeneous
RN	Hypo- to mild hyperintense	Hypo- to isointense	Homogeneous enhancement, Iso- to mild hyperintense	Homogeneous, isointense
Confluent fibrosis	Hypointense, capsule retraction	Hypo- to hyperintense	Non-enhancing interlaced strands	Inhomogeneous
HCC	Hypo-to hyperintense	Hyperintense	Inhomogeneous enhancement, Hypo- to hyperintense	Inhomogeneous, hyperintense

สรุป

MRI เป็นการตรวจทางรังสีวิทยาที่สำคัญอันหนึ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจพบก้อนหรือสงสัยว่ามีก้อนจากการตรวจอื่น ๆ แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแน่ชัดได้ (แยกแยะระหว่าง RN, DN หรือ HCC) และมีความจำเป็นต้องให้ได้การวินิจฉัยใกล้เคียงที่สุดเนื่องจากอาจจะมีผลต่อการเลือกวิธีการรักษา (resection, liver transplantation, ablation, embolization, etc) หรือในบางกรณีที่มีข้อมูลบางอย่างทางคลินิกซึ่งบ่งให้สงสัยว่ามี HCC เกิดขึ้นในผู้ป่วยเช่นมีการเพิ่มขึ้นของค่า serum AFP แต่ไม่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจอื่น ๆ เช่น US และ CT จากสาเหตุเหล่านี้ทำให้การตรวจด้วย MRI ซึ่งให้ข้อมูลเกี่ยวกับ tissue characteristics ร่วมกับเทคนิค dynamic contrast enhancement จะสามารถให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำ และตอบข้อสงสัยต่าง ๆ ทางคลินิกได้เป็นส่วนใหญ่ มากไปกว่านั้นด้วยความพยายามที่จะพัฒนา tissue specific contrast agents ดังเช่น hepatocyte- และ kupffer cell-specific contrast agents จะช่วยเพิ่มความสามารถทั้งในการตรวจหาก้อน (lesion detection) และการบอกชนิดของก้อน (lesion characterization) ได้ดีขึ้นโดยอาศัยความแตกต่างทางพยาธิสภาพของก้อนในแต่ละชนิด นอกจากนี้ยังเพิ่ม contrast to noise ratio ให้แก่การตรวจนั้น ๆ อีกด้วย อันจะนำมาซึ่ง diagnostic sensitivity, specificity, และ accuracy ที่สูงขึ้น ด้วยการพัฒนาที่มีอยู่อย่างต่อเนื่องและคุณสมบัติที่พิเศษของการตรวจ MRI นี้ทำให้การตรวจด้วย MRI จะถูกนำมาใช้แพร่หลายมากยิ่งขึ้น รังสีแพทย์และแพทย์ผู้สนใจทั่วไปมีความจำเป็นอย่างยิ่งจะต้องเรียนรู้ ติดตามและศึกษาต่อเนื่องเพิ่มเติมเพื่อสามารถใช้เทคโนโลยีนี้ได้อย่างถูกต้องและได้ประโยชน์คุ้มค่า และเท่าทันกับการพัฒนาของการตรวจ MRI ที่จะเพิ่มขึ้นในอนาคต

References:

1. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis: a review. *Am J Pathol* 1977; 87:228–264.
2. International Working Party: Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983.
3. Wong F, Wanless IR, Blendis LM: Nodular disease of the liver. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds): *Schiff's disease of the liver*, 8th ed. Vol II. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 1269-1280.
4. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(4):401-405.
5. Hussain SM, Semelka RC, Mitchell DG. MR imaging of hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 31–52.
6. Charnsangavej C: Cancer of the liver, biliary tree, and pancreas. In Bragg DG, Rubin P, Hricak H (eds): *Oncologic Imaging*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunder, 2002, pp 478-505.
7. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 929-947.
8. Yu JS, Kim KW, Jeong MG, et al. Nontumorous hepatic arterial-portal venous shunts: MR imaging findings. *Radiology* 2000; 217(3): 750–756.
9. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-976.
10. Shinmura R, Matsui O, Kobayashi S, Terayama N, Sanada J, Ueda K, et al. Cirrhotic nodules: association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply. *Radiology* 2005; 237: 512-519.
11. Krinsky GA, Lee VS. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging* 2000; 25: 471–482.
12. Hussain HK, Syed I, Nghiem HV, Johnson TD, Carlos RC, Weadock WJ, et al. T2-weighted MR imaging in the assessment of cirrhotic liver. *Radiology* 2004; 230:637–644.
13. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in 44 sequential adult explants with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16(4): 949-955.
14. Sadek AG, Mitchell DG, Siegelman ES, Outwater EK, Matteucci T, Hann HW. Early hepatocellular carcinoma that develops within macroregenerative nodules: growth rate depicted at serial MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 753–756.
15. Choi BI, Han JK, Hong SH, Kim TK, Song CS, Kim KW, et al. Dysplastic nodules of the liver: imaging findings. *Abdom Imaging* 1999; 24(3): 250–257.
16. Lim JH, Cho JM, Kim EY, Park CK. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: evaluation of hemodynamics with CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *Radiology* 2000; 214(3):869– 874.
17. Lim JH, Choi BI. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. *Abdom Imaging* 2002; 27(2): 117– 128.
18. Kim TK, Jang HJ, Wilson SR. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma with differentiation from other pathology. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 253– 279.
19. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992; 183(3):819– 825.
20. Ito K, Fujita T, Shimizu A, Koike S, Sasaki K, Matsunaga N, et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis: differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(3): 699-705.
21. Carlos RC, Kim HM, Hussain HK, Francis IR, Nghiem HV, Fendrick AM. Developing a prediction rule to assess hepatic malignancy in patients with cirrhosis. *Am J Roentgenol* 2003; 180(4): 893-900.

22. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *Am J Roentgenol* 2002; 178(6): 1327-1334.
23. Jeong YY, Yim NY, Kang HK. Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver with Helical CT and MRI: Imaging Spectrum and Pitfalls of Cirrhosis-Related Nodules. *AJR* 2005; 185: 1024-1032.
24. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213: 352-361.
25. Itai Y, Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology* 1997; 202: 306-314.
26. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
27. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
28. Mastropasqua M, Braga L, Kanematsu M, Vaidean G, Shrestha R, Leonardou P, et al. Hepatic nodules in liver transplantation candidates: MR imaging and underlying hepatic disease. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(4): 557-562.
29. Chauhan A, Sahani DV, Sainai S. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Applied radiology* 2000; 29: 29-34.
30. Murakami T, Baron RL, Peterson MS, Oliver JH 3rd, Davis PL, Confer SR, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996; 200(1): 69-77.
31. Sahani DV, O'Malley ME, Bhat S, Hahn PF, Saini S. Contrast-enhanced MRI of the liver with mangafodipir trisodium: imaging technique and results. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(2): 216-222.
32. Scharitzer M, Schima W, Schober E, Reimer P, Helmberger TK, Holzknacht N, et al. Characterization of hepatocellular tumors: value of mangafodipir-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(2): 181-190.
33. Huppertz A, Balsler T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoteric acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230: 266-275.
34. Bartolozzi C, Crocetti L, Lencioni R, Cioni D, Pina CD, Campani D. Biliary and reticuloendothelial impairment in hepatocarcinogenesis: the diagnostic role of tissue-specific MR contrast media. *Eur Radiol* 2007; 17: 2519-2530.
35. Marin D, Martino MD, Guerrisi A, Filippis GD, Rossi M, Corradini SG, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphasic 64-section CT. *Radiology* 2009; 251: 85-95.
36. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, Mack MG, Muller PK, Pegios W, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996; 198: 881-887.
37. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: Comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1999; 210: 459-466.
38. Kopp AF, Laniado M, Dammann F, Stern W, Gronewaller E, Balzer T, et al. MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology* 1997; 204: 749-756.

Cholangiocarcinoma: Ultrasound and Computed Tomographic Findings

Cholangiocarcinoma หรือ มะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เนื่องจากเป็นแหล่งที่มีผู้ป่วยพยาธิใบไม้ในตับมาก เกิดจากมี malignant change ของ epithelial lining ของท่อน้ำดีไปเป็น adenocarcinoma มักพบในผู้ป่วยอายุประมาณ 50-60 ปี โดยพบในผู้ป่วยชายมากกว่าหญิง

การเลือกการตรวจทางรังสีวินิจฉัยที่เหมาะสม

การตรวจด้วยอัลตราซาวด์เป็นการเพียงการตรวจเบื้องต้น โดยอาจให้การวินิจฉัย cholangiocarcinoma ได้ หากพบมีการอุดตันของท่อน้ำดีตับ โดยอาจพบก้อนที่เป็นสาเหตุของการอุดตันหรือไม่ก็ได้ เพราะบ่อยครั้งที่ cholangiocarcinoma มีลักษณะเป็น infiltrative lesion ไปตามท่อน้ำดีตับ ทำให้ไม่สามารถเห็นก้อนมะเร็งโดยการตรวจอัลตราซาวด์ อย่างไรก็ตามถ้าเห็นเพียงการอุดตันของท่อน้ำดี ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นด้วย เช่น นิ่วที่บริเวณท่อน้ำดีส่วนปลาย หรือ การตีบตันของท่อน้ำดีจากการอักเสบ (benign biliary stricture) ดังนั้นการตรวจยืนยันด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomographic scan; CT scan) หรือ การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) จึงมีความสำคัญมากในการให้การวินิจฉัยที่แม่นยำยิ่งขึ้น และยังช่วยในการดูการแพร่กระจายของตัวโรคได้อีกด้วย

ลักษณะทางรังสีวินิจฉัยของ Cholangiocarcinoma

สามารถแบ่งลักษณะของ cholangiocarcinoma ได้ตามตำแหน่ง (location) และตามรูปแบบการเจริญเติบโต (growth pattern) ดังนี้

หากแบ่งตามตำแหน่ง (location) สามารถแบ่งได้เป็น

- 1. Peripheral (intrahepatic bile duct) type** คือ cholangiocarcinoma ชนิดที่เกิดใน intrahepatic bile duct มักพบลักษณะเป็นก้อนในตับ และอาจพบแขนงท่อน้ำดีตับที่อยู่ใกล้เคียงมีขนาดโตขึ้น
- 2. Hilar type (Klatskin tumor)** คือ cholangiocarcinoma ที่เกิดบริเวณขั้วตับ ทำให้มีการอุดตันของท่อน้ำดีหลักของตับทั้งกลีบซ้ายและขวา ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด
- 3. Extrahepatic bile duct type** คือ cholangiocarcinoma ที่เกิดบริเวณ common bile duct ทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ และมีการอุดตันของถุงน้ำดีด้วย อาจพบ cholangiocarcinoma ที่ตำแหน่งเดียว หรือพบหลายตำแหน่งร่วมกันก็ได้

หากแบ่งตามรูปแบบการเจริญเติบโต (growth pattern) สามารถแบ่งได้เป็น

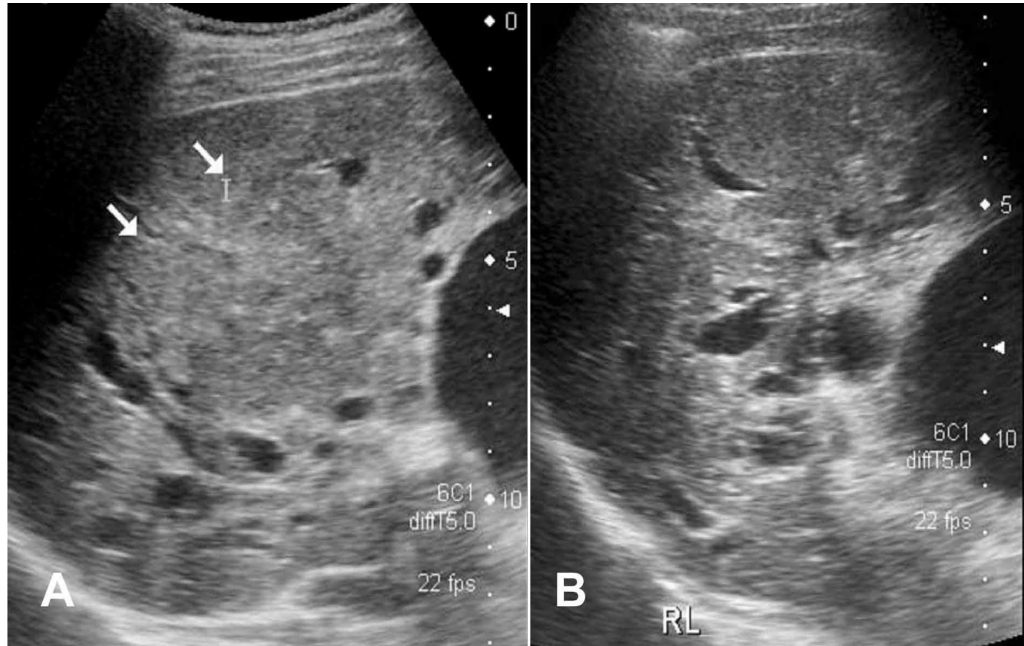
1. *Mass forming type*: มีลักษณะเป็นก้อนชัดเจน
 2. *Infiltrative type*: ไม่พบลักษณะก้อนชัดเจน เนื่องจากเนื้ออกมีการแพร่กระจายแทรกซึมไปตามท่อน้ำดี ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุด
 3. *Intraluminal polypoid mass*: พบท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่ขึ้น และตรวจพบก้อนมะเร็งอยู่ภายในท่อน้ำดีดังกล่าว
- บางครั้งอาจพบเพียงรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง หรือพบหลายรูปแบบร่วมกันก็ได้

ลักษณะทางอัลตราซาวด์ของ Cholangiocarcinoma (รูปที่ 1)

Cholangiocarcinoma ไม่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่จำเพาะ โดยมักพบการอุดตันของท่อน้ำดีตับ ซึ่งอาจเป็นในเนื้อตับทั้งสองกลีบ หรือกลีบใดกลีบหนึ่งก็ได้ ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนเนื้ออก อาจพบมีการอุดตันของถุงน้ำดีร่วมด้วยในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณ cystic duct insertion หรือต่ำกว่า อาจพบตัวก้อนเนื้ออกที่เป็นสาเหตุของการอุดตันหรือไม่ก็ได้ ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ในรายที่ก้อนมีขนาดใหญ่ อาจพบมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือด (vascular invasion) ได้ แต่พบไม่บ่อยเท่า hepatocellular carcinoma

เนื้อตับบริเวณที่มีการอุดตันของท่อน้ำดีอาจมีการฝ่อเล็กลง (biliary cirrhosis) และมี capsular retraction ได้

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการตรวจยืนยันโดย CT scan หรือ MRI ซึ่งมีความไว (sensitivity) และ ความจำเพาะ (specificity) มากกว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ นอกจากนี้ CT scan และ MRI ยังช่วยประเมินการแพร่กระจายของตัวโรคด้วย



รูปที่ 1 ภาพอัลตราซาวด์แสดง cholangiocarcinoma ในรูปแบบต่างๆ: **A** แสดง mass forming cholangiocarcinoma ขนาดใหญ่ที่บริเวณขั้วตับ (ลูกศร) เข้าได้กับ hilar type หรือ Klastkin tumor ก้อนดังกล่าวทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ, **B** แสดง infiltrative type cholangiocarcinoma ที่บริเวณขั้วตับ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ แต่ไม่พบก้อนที่เป็นสาเหตุของการอุดตันชัดเจน

ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของ Cholangiocarcinoma (รูปที่ 2)

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เหมาะสมในผู้ป่วย cholangiocarcinoma คือ การตรวจที่มีหลาย phases ทั้งก่อนฉีดสารทึบรังสี (noncontrast phase) และหลังจากฉีดสารทึบรังสีในช่วง arterial phase และ portal venous phase เช่นเดียวกับ hepatocellular carcinoma แต่ที่ควรมีเพิ่มเติมคือ ควรมี **delayed phase** (นับหลังจากเริ่มฉีดยาไปประมาณ 5-10 นาที) ซึ่งเป็นระยะที่สารทึบรังสีออกจากเนื้อตับปกติไปแล้ว แต่เนื่องจาก cholangiocarcinoma เป็นมะเร็งที่มีพังผืด (fibrosis) เป็นส่วนประกอบอยู่มาก ทำให้มีก้อนมะเร็งมีการขาวขึ้นอย่างต่อเนื่อง (persistent enhancement) จนถึง delayed phase ลักษณะดังกล่าวจะช่วยทั้งในด้านการตรวจพบก้อนมะเร็ง และยังเพิ่มความจำเพาะในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ด้วย

Cholangiocarcinoma บางก้อนอาจมีเลือดไปเลี้ยงมาก ตรวจพบเป็น hypervascular mass ในช่วง arterial phase ได้ ส่วนใน portal venous phase มักพบมีลักษณะเป็น hypodense mass เมื่อเทียบกับเนื้อตับที่อยู่ใกล้เคียง

ลักษณะอื่นๆ ที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ จะคล้ายกับที่ตรวจพบในการตรวจอัลตราซาวด์ เช่น มีการอุดตันของท่อน้ำดีตับ หรือมีการอุดตันของถุงน้ำดี เนื้อตับบริเวณที่มีการอุดตันของท่อน้ำดีนาน ๆ อาจพบ

ลักษณะของ biliary cirrhosis และมี capsular retraction ได้ นอกจากนั้นควรมองหาว่าก้อนเนื้องอกมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดตับ (vascular invasion) หรือไม่

นอกจากการลุกลามหลอดเลือดตับแล้ว cholangiocarcinoma ยังสามารถแพร่กระจายได้อีกหลายทาง ทั้งการแพร่ไปตามท่อน้ำดี (intraductal spreading), ไปตามเส้นเลือด (periarterial spreading), ไปตามเส้นประสาท (perineural spreading), ไปตามท่อน้ำเหลืองหรือต่อมน้ำเหลือง (lymphatic spreading) และแพร่ไปในช่องท้อง (peritoneal spreading) ซึ่งการตรวจทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สามารถให้รายละเอียดการแพร่กระจายของ cholangiocarcinoma ได้เป็นอย่างดี

จากการที่มีเนื้องอกมาอุดตันท่อน้ำดี อาจทำให้เกิดการอักเสบของท่อน้ำดี (obstructive cholangitis) และมีฝีในตับ (cholangitic abscess) ซ้ำเติมได้ โดยลักษณะของ cholangitis นั้น อาจพบมีการขาวขึ้นอย่างไม่สม่ำเสมอ (inhomogeneous enhancement) ของเนื้อตับใน arterial phase ส่วนฝีในตับนั้นอาจต้องทำการแยกโรคกับก้อนเนื้องอกในตับด้วย โดยฝีในตับมักมีลักษณะเป็น rim enhancing cystic lesion โดยตำแหน่งมักอยู่ใกล้ขอบตับ และไม่มีลักษณะเป็น persistent enhancement เหมือนในก้อน cholangiocarcinoma (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงมะเร็งท่อน้ำดีรูปแบบต่างๆ: A ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (axial view) ในช่วง portal phase แสดงก้อนมะเร็งท่อน้ำดีชนิด mass forming type อยู่ที่ตับกลีบขวา (ลูกศร) ร่วมกับมีท่อน้ำดีตับบริเวณใกล้เคียงมีขนาดโตขึ้น, B ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (axial view) ในช่วง portal phase แสดงก้อนมะเร็งท่อน้ำดีชนิด infiltrative type ที่บริเวณขั้วตับ (ลูกศร) ทำให้มีการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ, C ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (coronal view) ในช่วง portal venous phase แสดงก้อนมะเร็งท่อน้ำดีชนิด intraluminal polypoid mass ที่บริเวณ common bile duct (ลูกศร) ทำให้มีการอุดตันของถุงน้ำดีและท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ



รูปที่ 3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงภาวะฝักในตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี: A และ B ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (A: axial view, B: coronal view) ในช่วง arterial phase แสดงฝักในตับที่อยู่บริเวณใกล้ขอบตับด้านขวา (ลูกศร) มีลักษณะเป็น rim enhancing cystic lesion ซึ่งไม่มีลักษณะ persistent enhancement เหมือนก้อนมะเร็งท่อน้ำดี (ไม่ได้แสดงในภาพ)

โดยสรุปลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็น cholangiocarcinoma คือก้อนที่มีลักษณะ persistent enhancement ในช่วง delayed phase ร่วมกับการอุดตันของท่อน้ำดี ดังนั้นการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่วง delayed phase จึงมีความสำคัญในการที่จะช่วยเพิ่มความสามารถในการตรวจพบก้อนมะเร็ง และยังเพิ่มความจำเพาะในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ด้วย ดังนั้นแพทย์ที่ส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ขอให้ระบุในใบขอตรวจให้ชัดเจนว่าสงสัย cholangiocarcinoma เพื่อรังสีแพทย์จะได้ทำการตรวจทั้งใน noncontrast, arterial phase, portal venous phase และ delayed phase เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ในการสืบค้นและวินิจฉัย cholangiocarcinoma

References:

1. Dähnert W. Radiology review manual, 3rd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.
2. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. Ultrasound : the requisites, 2nd ed. St. Louis : Mosby, 2004.
3. Middleton WD. Case review : general and vascular ultrasound. St. Louis : Mosby, 2002.
4. Federle MP, Jeffrey RB, Desser TS, Anne VS, Eraso A, Chen JJS, et al. Diagnostic imaging : abdomen. Salt Lake City : Amirsys, 2005.
5. Federle MP, Fishman E, Jeffrey RB, Anne VS. PocketRadiologist : abdominal top 100 diagnoses. Salt Lake City : Amirsys, 2003.
6. Arai K, Kawai K, Kohda W, Tatsu H, Matsui O, Nakahama T. Dynamic CT of acute cholangitis: early inhomogeneous enhancement of the liver. Am J Roentgenol 2003;181: 115-8.

Magnetic Resonance Imaging Findings of Cholangiocarcinoma

Morphologic Classification: Radiologic-Pathologic Correlation⁽¹⁾

The Liver Cancer Study Group of Japan ได้เสนอการแบ่งชนิดของมะเร็งท่อน้ำดีโดยอาศัยรูปร่างของมะเร็งเป็นหลัก ออกเป็น 3 ชนิด⁽²⁾ ได้แก่

1. ชนิดก้อนในเนื้อตับ (Mass-forming type) ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าเกิดขึ้นในเนื้อตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) จากการตรวจด้วย MRI ก้อนเนื้อจะมีลักษณะ high signal intensity ใน T2-weighted imaging และ low signal intensity ใน T1-weighted imaging และมักจะมีขอบไม่เรียบ เมื่อฉีด gadolinium-based contrast agent จะพบว่ามีการ enhancement ที่ขอบของก้อนเนื้อโดยรอบในช่วง arterial phase และพบลักษณะ centripetal enhancement ได้ในระยะต่อมา ในบางรายจะมี central enhancement ได้ใน equilibrium หรือ delayed phase ลักษณะนี้ไม่ต่างจากลักษณะที่ตรวจพบด้วย CT scan ความผิดปกติอื่นๆ ที่อาจจะตรวจพบได้ ประกอบด้วย การอุดตันของท่อน้ำดีในตับ เส้นเลือดดำพอร์ทัลถูกบีบรัดหรืออุดตัน พบนิ่วในท่อน้ำดี หรือการฝ่อของตับในส่วนที่มีก้อนเนื้อออก หรือมีการดึงรั้งของเยื่อหุ้มตับ อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวไม่จำเพาะกับเนื้อออกชนิดนี้ เพียงอย่างเดียว สามารถพบได้ในมะเร็งชนิด adenocarcinoma อื่นๆ ที่แพร่กระจายมาที่ตับ
2. ชนิดก้อนโตโดยรอบท่อน้ำดี (Periductal infiltrating type) ซึ่งส่วนใหญ่พบนอกเนื้อตับ (extrahepatic หรือ hilar type cholangiocarcinoma) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายจะพบว่ามีทั้ง periductal type ร่วมกับ mass-forming type ได้ ลักษณะทาง MRI จะพบว่าผนังของท่อน้ำดีจะหนาขึ้นและมี enhancement และพบว่าการอุดตันแบบไม่เรียบ ส่วนที่อุดตันค่อนข้างยาว ท่อน้ำดีที่เห็นจุดอุดตันจะขยายตัวค่อนข้างมากเมื่อสงสัย cholangiocarcinoma ชนิดนี้ การจำแนกรูปแบบการลุกลามตามแบบ Bismuth—Corlette classification มีความสำคัญต่อการวางแผนการรักษา
3. ชนิดก้อนโตอยู่ภายในท่อน้ำดี (Intraductal growth) ค่อนข้างมีการพยากรณ์โรคดีเนื่องจากเนื้อออกโตช้า ลักษณะที่ตรวจพบมีหลายแบบ อาจจะเป็นลักษณะ
 - 1) Diffuse and marked ductectasia with a grossly visible papillary mass
 - 2) Diffuse and marked ductectasia without a visible mass
 - 3) An intraductal polypoid mass within localized ductal dilatation
 - 4) Intraductal castlike lesions within a mildly dilated duct
 - 5) A focal stricture-like lesion with mild proximal ductal dilatation

การแบ่งในลักษณะนี้จะช่วยในการแปลผลภาพการตรวจ ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค และประเมินการลุกลามและแพร่กระจายของก้อนมะเร็ง รวมถึงช่วยพยากรณ์โรคและเป็นข้อมูลที่ใช้ในการเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสม^(3,4) ตารางที่ 2 สรุปลักษณะความผิดปกติที่ตรวจพบของ cholangiocarcinoma ในแต่ละชนิด

ตารางที่ 2 Imaging Findings of Cholangiocarcinoma according to Morphologic Type⁽¹⁾

Morphologic Type	Imaging Findings		
	US	CT	MR Imaging
Mass-forming	Hyperechoic (larger than 3 cm), hypo- or isoechoic (less than 3 cm), peripheral hypoechoic rim (~35% of all tumors)	Homogeneous attenuation, irregular peripheral enhancement, gradual centripetal enhancement	Hyperintense at T2-weighted imaging, hypointense at T1-weighted imaging, peripheral and centripetal enhancement at dynamic contrast-enhanced imaging; associated findings: capsular retraction, satellite nodules, vascular encasement without gross tumor thrombus formation, hepatolithiasis
Periductal infiltrating	Small, masslike lesion or diffuse bile duct thickening with or without obliteration of the bile duct lumen	Diffuse periductal thickening with increased enhancement, abnormally dilated or irregularly narrowed duct	Diffuse periductal thickening with increased enhancement, abnormally dilated or irregularly narrowed duct
Intraductal	Localized or diffuse ductectasia with or without an echogenic intraductal polypoid lesion	Diffuse and marked ductal dilatation with an intraductal mass that is hypo- or isoattenuating relative to the surrounding liver at precontrast CT and enhances at contrast-enhanced CT, marked intrahepatic duct dilatation with no mass or stricture, an intraductal polypoid mass within localized ductal dilatation, an intraductal castlike lesion within a mildly dilated duct, or a focal stricture-like lesion with mild proximal ductal dilatation	Diffuse and marked ductal dilatation with an intraductal mass that enhances at contrast-enhanced MR imaging, marked intrahepatic duct dilatation with no mass or stricture, an intraductal polypoid mass within localized ductal dilatation, an intraductal castlike lesion within a mildly dilated duct, or a focal stricture-like lesion with mild proximal ductal dilatation

ลักษณะทาง MRCP ของ cholangiocarcinoma อาจจะได้เห็นได้หลายลักษณะดังนี้⁽⁵⁾

1. Loss of continuity of the bile duct or ductal obstruction
2. Abrupt and irregular narrowing of the distal segment ร่วมกับพบ prestenotic biliary dilatation
3. Irregularly shaped intraluminal filling defects
4. Segmental enhancing wall thickening of the bile duct

การประเมินการลุกลามของมะเร็งตามแนวของท่อน้ำดีมีความสำคัญในการวางแผนการรักษาและวิธีการผ่าตัด โดยเฉพาะการลุกลามไปถึง secondary confluence ของ intrahepatic ducts และในส่วน intrapancreatic CBD ซึ่งในกรณีของ hilar type cholangiocarcinoma

การวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังลุกลามไปที่หลอดเลือด สามารถให้การวินิจฉัยได้ถ้าพบว่ามี การอุดตันหรือตีบ หรือผิดปกติของหลอดเลือดโดยก้อนเนื้องอก หรือถ้าพบว่ามีเนื้องอกลุกลามโดยรอบเกินครึ่งหนึ่งของเส้นรอบวงของหลอดเลือด⁽⁶⁾

การวินิจฉัยมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ปัจจุบันยังคงอาศัยขนาดความกว้างที่น้อยที่สุดของต่อมน้ำเหลือง โดยถ้าต่อมน้ำเหลืองมีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร หรือถ้ามี central necrosis ควรสงสัยว่ามีการกระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลือง

เกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถทำการผ่าตัด

(Revised criteria for unresectability of cholangiocarcinoma)⁽⁷⁾

1. พยาธิสภาพ Bismuth type IV
2. มะเร็งลุกลามออกไปมากกว่า 2 เซนติเมตรจาก hepatic hilum
3. มะเร็งลุกลามเข้า main portal vein หรือ proper hepatic artery โดยยาวมากกว่า 2 เซนติเมตร
4. กลีบตับข้างหนึ่งมีขนาดเล็ก ร่วมกับมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดที่เลี้ยงกลีบตับอีกข้าง (Atrophy of one hepatic lobe with contralateral vascular invasion)
5. กลีบตับข้างหนึ่งมีขนาดเล็ก ร่วมกับมีการลุกลามถึง second biliary confluence ที่กลีบตับอีกข้าง (Atrophy of one hepatic lobe with contralateral tumor extension to the second biliary confluence)
6. มะเร็งลุกลามถึง second biliary confluence ของกลีบตับข้างหนึ่ง และลุกลามไปที่หลอดเลือดของตับอีกข้าง (Invasion of the second biliary confluence on one lobe and contralateral vascular invasion)
7. มะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง celiac, portocaval หรือ paraaortic regions
8. มะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่น ๆ (Distant metastasis)

ผลการศึกษาการตรวจวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วย MRI

จากการศึกษาโดย Park และคณะ⁽⁸⁾ พบว่าการตรวจด้วยเทคนิค MRI ร่วมกับ MRCP สามารถประเมินระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดีก่อนการผ่าตัดได้ผลดีไม่แตกต่างจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีเข้าท่อน้ำดี โดยสรุป MRCP สามารถทำการตรวจและให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการแปลผลได้มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย โดยมีความถูกต้องแม่นยำประมาณร้อยละ 81 ถึง 96 ยกเว้นจากการศึกษาเดียวที่รายงานไว้ที่ร้อยละ 67⁽⁷⁻¹⁵⁾ ซึ่งการตรวจ MRCP จะมีความแม่นยำสูงในกรณีมะเร็งท่อน้ำดี ที่มีพยาธิสภาพ Bismuth—Corlette 1 และ 2 ทั้งนี้การประเมินการลุกลามด้วย MRI มักจะค่อนข้างน้อยกว่าความเป็นจริง (underestimation) มากกว่าประเมินเกินความเป็นจริง (overestimation) โดยมีความแม่นยำที่ร้อยละ 72 ถึง 83

References:

1. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying Appearances of Cholangiocarcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2009; 29: 683-700.
2. Liver Cancer Study Group of Japan. Classification of primary liver cancer. Tokyo, Japan: Kanehara, 1997.
3. Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment. *Br J Surg* 1998;85(9): 1206–1209.
4. Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, Ueno K, Nakano M. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Surg Oncol* 1998;69(3):162–167.
5. Kim MJ, Mitchell DG, Ito K, Outwater EK. Biliary dilatation: differentiation of benign from malignant causes—value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2000; 214:173–181.
6. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR* 1997; 168:1439–1443.
7. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology* 2006; 239:113–121
8. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, et al. Preoperative Evaluation of Bile Duct Cancer: MRI Combined with MR Cholangiopancreatography Versus MDCT with Direct Cholangiography. *AJR* 2008; 190: 396-405.
9. Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 2006; 16:2317-25.
10. Lopera JE, Soto JA, Munera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 2001; 220:90-6.
11. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. *Gut* 2000; 46: 103-6.
12. Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, et al. Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:432-40.
13. Manfredi R, Brizi MG, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Malignant biliary hilar stenosis: MR cholangiography compared with direct cholangiography. *Radiol Med (Torino)* 2001; 102:48-54.
14. Althoefer C, Ghanem N, Fu''rtwangler A, Schneider B, Langer M. Breathhold unenhanced and gadolinium-enhanced magnetic resonance tomography and magnetic resonance cholangiography in hilar cholangiocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:188-92.
15. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. MR cholangiography versus cholangioscopy for evaluation of longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:25-32.

สูตรการเตรียมฟอร์มาลิน เพื่อใช้แช่สิ่งส่งตรวจ

สูตร 10% neural- buffered formalin: (NBF)

37-40% formaldehyde	100.0	ml
Distilled water	900.0	ml
Sodium Phosphate monobasic	4.0	grams
Sodium Phosphate dibasic, anhydrous	6.5	grams

รายนามคณะผู้จัดทำ

รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Medicine)
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรุกรมรักษา (Radio-Intervention)
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)
8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)
9. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

1. คณะทำงาน

1. รองอธิบดีกรมการแพทย์	กรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
2. นายแพทย์วีรุฒิ อิมสำราญ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
3. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
4. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. นายกรมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. นายกสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีรุกรมรักษาไทย	สมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีรุกรมรักษาไทย	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน

15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
17. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
18. ผู้อำนวยการโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยราชภัฏบุรีรัมย์	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏบุรีรัมย์	คณะทำงาน
19. นายแพทย์ระวิศักดิ์ จันทร์วาสน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
19. นายแพทย์สมชาย ธนะสิทธิชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและ เลขานุการ
20. นางสาวคนธ์ สุกรโยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการ
21. นางสุพัตรา รักเอียด	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ผู้ประสานงานโครงการ
22. นายสมบัติ นิลเดือน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
23. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
24. นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา

2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เฉลิมรัฐ	บัญชากรเทวกุล	โรงพยาบาลราชวิถี
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์เอกนัยแพทย์เพิ่มยศ	โกศลพันธุ์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สิทธิ	พงษ์กิจการุณ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ตรงธรรม	ทองดี	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ณรงค์	จันดีแก้ว	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย	ครูสันธิ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
7. นายแพทย์สืบพงศ์	ธนสารวิมล	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
8. ศาสตราจารย์นายแพทย์พิเชฐ	สัมปทานุกุล	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. นายแพทย์อนันต์	กรลักษ์ณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโรกระบบทางเดินอาหาร

- | | | |
|---|-----------|------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ทวีศักดิ์ | แทนวันดี | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ปิยะวัฒน์ | โกมลมิศรี | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์หม่อมหลวงทยา | กิตติยากร | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชาติ | แสงจันทร์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |

4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)

- | | | |
|---------------------------------|--------------|---------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเอมอร | ไม้เรียง | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 2. แพทย์หญิงลินดา | บราวน์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 3. นายแพทย์สุรเชษฐ์ | สิริพงษ์สกุล | โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ |

5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีร่วมรักษา (Radio-Intervention)

- | | | |
|---|-----------------|---------------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเจียมจิต | ตปนียากร | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จาตุรงค์ | ตันติวัฒน์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. ศาสตราจารย์นายแพทย์วัลลภ | เหล่าไพบูลย์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชูศักดิ์ | สิริวิเศษชัย | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 5. แพทย์หญิงณัชชา | ปิ่นเจริญ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 6. นาวาอากาศเอกนายแพทย์พงษ์เดช | พงษ์สุวรรณ | โรงพยาบาลภูมิพล |
| 7. นายแพทย์จิตต์ปรีดี | สังข์ศิริ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 8. นายแพทย์สมราช | ธรรมธรวัดน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 9. พันเอกนายแพทย์อนุชิต | รวมธรรทอง | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |
| 10. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวัลย์ลักษณ์ | ชัยสุตร | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 11. แพทย์หญิงสุชาดา | สุนพงษ์สีมานนท์ | โรงพยาบาลเลิดสิน |
| 12. รองศาสตราจารย์นายแพทย์คมกฤษ | ฐานิสโร | โรงพยาบาลวชิรเมตตา |
| 13. นายแพทย์อรรควัชร | จันทร์ฉาย | โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ |
| 14. นายแพทย์อลงกรณ์ | เกียรติดิษฐ์ | โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ |
| 15. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพงษ์ | จงจิระศิริ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |

- | | | |
|-------------------------|--------------|---------------------------------|
| 16. แพทย์หญิงอัญชลา | บัวทรัพย์ | โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ |
| 17. นายแพทย์สมยศ | ชัยธีระสุเวท | โรงพยาบาลกรุงเทพพัทยา |
| 18. พันโทนายแพทย์ชัชชาญ | คงพานิช | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |

6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)

- | | | |
|----------------------------------|---------|---------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอก | ปักเข็ม | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
|----------------------------------|---------|---------------------------------|

7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

- | | | |
|--|------------|------------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ | ขอประเสริฐ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. แพทย์หญิงพุดิพรรณ | พัททวีพงศ์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี |
| 3. นายแพทย์ภูมิพิศ | ภัทรนุภาพร | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี |

8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

- | | | |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร | ศรีมนินทร์นิมิต | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ | ศรีอุฬารพงศ์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ | สิระชัยนันท์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี |
| 4. พันเอกนายแพทย์กสานต์ | สีตลารมณ | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |
| 5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยยุทธ | เจริญธรรม | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |

9. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- | | | |
|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัชร์ | เลิศประเสริฐสุข | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนฤมล | คล้ายแก้ว | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต | ไพโรจน์กุล | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 4. แพทย์หญิงภานินี | ถาวรังกูร | สถาบันพยาธิวิทยา |
| 5. แพทย์หญิงอนัญญา | มนุญากร | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พัฒนา | ศรมยุรา | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี |

