



# แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี

## บรรณาธิการ

- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- อนันต์ กรลักษ์
- เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน
- ชีรวุฒิ คูหะเปรมะ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

**ชื่อหนังสือ** : แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี  
**ISBN** : 978-616-11-0634-8

**ปีที่พิมพ์** : พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2548 จำนวน 1,000 เล่ม  
พิมพ์ครั้งที่ 2 พ.ศ. 2554 จำนวน 1,000 เล่ม

**พิมพ์ที่** : โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ  
314-316 ถนนบำรุงเมือง ป้อมปราบฯ กทม. 10100  
โทร. 0 2223 3351, 0 2223 5548

**สถานที่ติดต่อ** : กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข  
268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
โทรศัพท์ : 0-2354-7025 ต่อ 2205  
โทรสาร : 0-2644-9097

## คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งตับ และท่อน้ำดี มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการคัดกรอง การตรวจวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ฉบับนี้เป็นการทบทวนครั้งที่ 2 ซึ่งได้ทบทวนและปรับปรุงให้ทันสมัยทุก 2 ปี เนื่องจากองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทยมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนอย่างรวดเร็ว โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติทำหน้าที่เป็นแกนกลางในการประสานงานและวางแผนการดำเนินการจัดทำแนวทางฯ โดยได้เชิญประธานจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทยร่วมเป็นคณะทำงาน ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฯนี้อาจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาและสภาพของผู้ป่วยตลอดจนปัจจัยอื่นๆ ด้วย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมาย

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ เล่มนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำ คำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจคัดกรองวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน  
มีนาคม 2554

# สารบัญ

หน้า

● ชนิดของคำแนะนำ	1
● มะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)	3
◆ แผนภูมิแสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งตับ	4
◆ แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งตับของประเทศไทย	7
◆ แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับด้วยรังสีวินิจฉัย	14
◆ แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม	16
◆ แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัด	22
◆ แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา	25
◆ แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา	28
◆ แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ	38
● มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma)	41
◆ แผนภูมิแสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งท่อน้ำดี	42
◆ แนวทางการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีของประเทศไทย	44
◆ แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีวินิจฉัย	47
◆ แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยศัลยกรรม	49
◆ แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน	58
◆ แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด	65
◆ แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา	67
◆ แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีร่วมรักษา	68
◆ แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งท่อน้ำดี	72
● การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งตับและท่อน้ำดี	75
◆ แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา	76
◆ แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเกาะตุ่ม	78
◆ แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อตับจากการผ่าตัด	83
◆ แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ	85

● ภาคผนวก	93
◆ ตารางที่ 1 Child-Pugh Scoring System	94
◆ ตารางที่ 2 Karnofsky index	94
◆ ตารางที่ 3 ECOG performance status	95
◆ Hepatocellular Carcinoma: Ultrasound and Computed Tomographic Findings	96
◆ การตรวจมะเร็งตับด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในภาวะตับแข็ง	104
◆ Cholangiocarcinoma: Ultrasound and Computed Tomographic Findings	121
◆ Magnetic Resonance Imaging Findings of Cholangiocarcinoma	126
● รายงานคณะผู้จัดทำหนังสือแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี	133



## ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Consensus)

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

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

**ชนิดคำแนะนำ 1 :** คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่นจาก randomized clinical trials หรือ meta-analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน โดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมากสนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

**ชนิดคำแนะนำ 2A :** คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพ ที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่น จาก การศึกษา phase II หรือการศึกษาชนิด Cohort ขนาดใหญ่ หรือประสบการณ์ผู้เชี่ยวชาญหรือ retrospective studies จากประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) 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

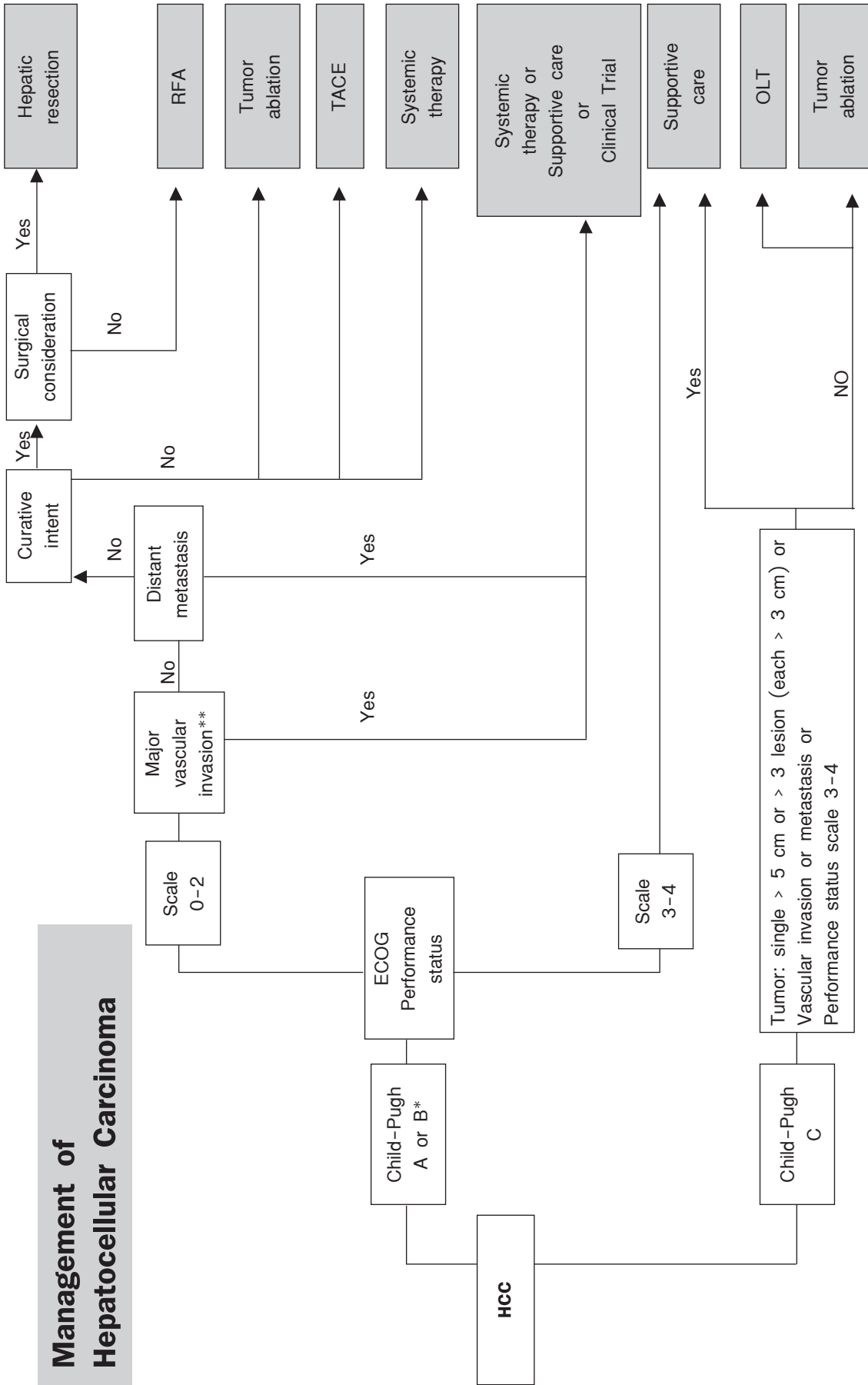
**หมายเหตุ** โดยคำแนะนำจะเป็นชนิดแนะนำ 2A ยกเว้นจะระบุไว้เป็นชนิดอื่น

# มะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)

---

- แผนภูมิแสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งตับ
- แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งตับของประเทศไทย
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับด้วยรังสีวินิจฉัย
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัด
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา
- แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา
- แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

# Management of Hepatocellular Carcinoma



\*Consider in patient with portal hypertension and thrombocytopenia

\*\*Main portal vein and/or IVC involvement-detected by imaging studies eg. ultrasonography, CT, MRI

RFA : Radiofrequency ablation, TACE : Transarterial chemoembolization, OLT : Orthotopic liver transplantation

## Rupture of Hepatocellular Carcinoma

### Presentation

- Sudden epigastric or right hypochondriac pain
- Signs of peritonitis with abdominal distension
- Hypovolemic Shock

### Work up

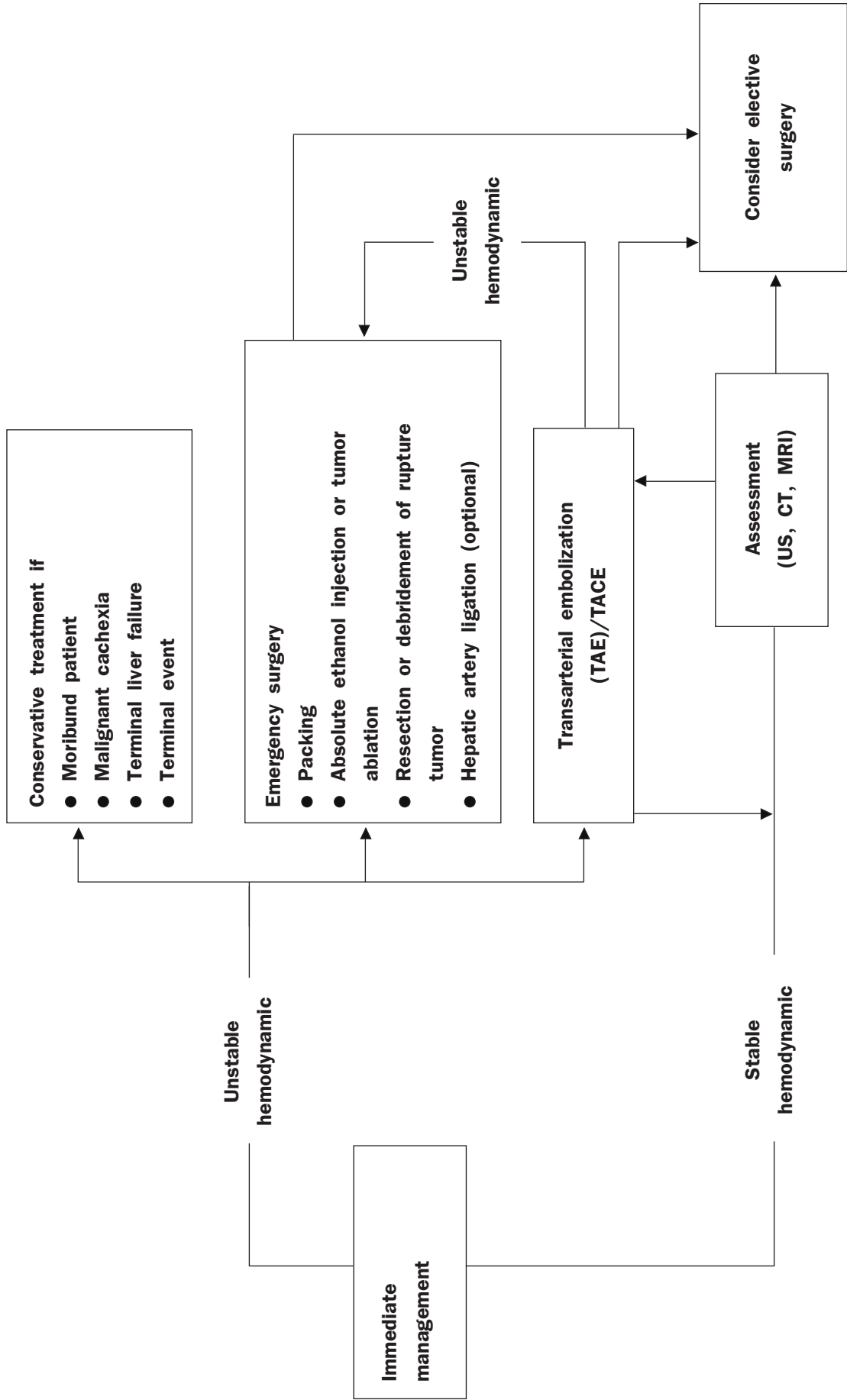
- Abdominal paracentesis
  - Blood-stained ascites
  - Unclothed blood
- Ultrasonography: hyperechoic area around tumor
- CT scan\*
- Angiography

### Treatment

- Immediate management
- Hemodynamic resuscitation
- Consider blood replacement, correction of coagulopathy
- Cardiovascular monitoring

\* Suggestive signs of rupture of hepatocellular carcinoma: Hypervascular mass, Mass closed to liver capsule, Protusion mass, Subtle rim enhancement (enucleation sign), Densely enhancing peripheral rim with marginal break, Extravasation of contrast media, Intrapertitoneal free fluid.

# Rupture of Hepatocellular Carcinoma



## แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรัง ของประเทศไทย

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

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับได้แก่โรคตับแข็งจากทุกๆ สาเหตุ จากการดื่มสุราและที่เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกคือจากไวรัสตับอักเสบบีและซี<sup>(3)</sup> จากการสำรวจพบว่าประเทศไทยมีประชากรดื่มสุราหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากเป็นอันดับ 5 ของโลก<sup>(4)</sup> นอกจากนี้ปัญหาไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาสำคัญ พบว่ามีคนไทยเป็นพาหะนำโรคนี้น่ากว่า 6 ล้านคน และมากกว่าครึ่งของเด็กแรกเกิดที่ติดเชื้อจากแม่ ซึ่งจะกลายเป็นพาหะหรือตับอักเสบบีเรื้อรัง หลายรายจะเสียชีวิตด้วยโรคตับแข็งหรือมะเร็งตับก่อนอายุ 50 ปี<sup>(5)</sup>

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

## หลักการและเหตุผลในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับ (Screening and surveillance)

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้กำหนดหลักเกณฑ์ในการทำแนวทางในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรค โดยโรคดังกล่าวต้องมีเงื่อนไขที่สำคัญดังนี้<sup>(7)</sup>

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

โรคมะเร็งตับเข้าเกณฑ์ดังกล่าวถึง 4 ข้อแรก ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับทั่วโลกในการทำแนวทางในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับ

### กลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ

**Recommendation 1** กลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งตับ<sup>(6)</sup> ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคตับแข็งทั้งเพศหญิงและชาย (**ชนิดของคำแนะนำ 2A**) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมีหลายอย่าง ได้แก่ โรคตับแข็งจากทุกสาเหตุ สุรา ไวรืสตับอักเสบบีและซี สารพิษอะฟลาทอกซิน ภาวะธาตุเหล็กสะสมที่ตับ โรคทางพันธุกรรมและเมตาบอลิกต่างๆ ฯลฯ พบว่าร้อยละ 80 ของมะเร็งตับเกิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็ง ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับจากโรคตับอื่นๆ ที่ยังไม่เป็นตับแข็งพบว่าอุบัติการณ์ไม่สูงมากนัก
2. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบริื้อรังที่เกิดจากไวรัสบีหรือผู้ที่ติดเชื้อไวรัสบีตั้งแต่แรกคลอดหรือวัยเด็ก และยังไม่มืโรคมะเร็งแต่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับสูงในเพศชาย อายุมากกว่า 45 ปี และผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี และมีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว
3. ผู้ป่วยโรคไวรัสบีอักเสบริื้อรังที่มี fibrosis stage 3 และ 4 ควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับ

### วิธีการและระยะเวลาการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ

**Recommendation 2** วิธีการตรวจเฝ้าระวังหาโรคมะเร็งตับควรทำในประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับโดยตรวจเลือดหาค่า Alfa-fetoprotein (AFP) ร่วมกับการทำ ultrasonography (US) ทุก 6 เดือน<sup>(6, 8)</sup> (**ชนิดของคำแนะนำ 2A**)

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับมีความก้าวหน้ามาก โดยทั่วไปอาศัยการตรวจ tumor markers ร่วมกับการตรวจทางรังสีและ/หรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ tumor markers ที่สำคัญได้แก่ ได้แก่ Alfa-fetoprotein (AFP) มีค่าปกติ 10-20 ng/ml และค่าที่ใช้วินิจฉัยมะเร็งตับถ้ามากกว่า 200 ng/ml ส่วน tumor markers อื่นๆ ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาและมีแนวโน้มอาจจะช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับได้แก่ des-gamma carboxypro-thrombin, lens culinaris agglutinin-reactive AFP, human hepatocyte growth factor และ insulin-like growth factor-1 เป็นต้น

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

วิธีที่ยอมรับและเลือกใช้ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับทั่วโลกในปัจจุบัน ได้แก่การตรวจ AFP ร่วมกับ US ทุก 6 เดือน ในประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ

## แนวทางการตรวจเฝ้าระวังและวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

**Recommendation 3** แนวทางการตรวจเฝ้าระวังและวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงสูง เมื่อตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงโดยการทำให้ US ร่วมกับ AFP หลังพบก้อนในตับ ให้ปฏิบัติดังนี้<sup>(9,10)</sup>

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

#### 1.1 US พบก้อนขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร

ให้ติดตามผล US ทุก 3-4 เดือน ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของก้อนใน 2 ปี กลับไปเฝ้าระวังทุก 6 เดือน แทน ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น ให้ดูข้อ 1.2

#### 1.2 US พบก้อนขนาด 1-2 เซนติเมตร และผลการตรวจด้วย CT และ MRI พบว่า

1.2.1 ผลการตรวจ CT และ MRI เข้าได้กับ HCC ทั้ง 2 วิธี ให้วินิจฉัยและให้การรักษาแบบ HCC

1.2.2 ผลการตรวจ CT และ MRI เข้าได้กับ HCC เพียงวิธีเดียว หรือไม่เหมือนเลยจากทั้ง 2 วิธี แนะนำทำ FNA และให้การรักษา ถ้าผลเป็น HCC ถ้าไม่ใช่ HCC ให้ติดตามทุก 3 เดือน อาจพิจารณา FNA ซ้ำ ถ้าสงสัย

### 1.3 US พบก้อน ขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร และผลการตรวจด้วย CT หรือ MRI พบว่า

1.3.1 มีลักษณะ Typical vascular pattern หรือ AFP > 200 ng/ml สามารถวินิจฉัยและให้การรักษาแบบ HCC ได้เลย

1.3.2 มีลักษณะ Atypical vascular pattern พิจารณาทำ FNA ก่อน

## 2. กรณีตรวจ US ไม่พบก้อน ให้พิจารณาค่า AFP ดังนี้

2.1 ค่า AFP ปกติ ให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 6 เดือน

2.2 ค่า AFP สูงกว่าค่าปกติ ( $\geq 200$  ng/ml) หรือค่า AFP เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในระหว่างการตรวจติดตามผลให้ทำ CT หรือ MRI

2.2.1 ถ้าไม่พบความผิดปกติให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 3 เดือน

2.2.2 ถ้าตรวจพบก้อนให้พิจารณาตามข้อ 1

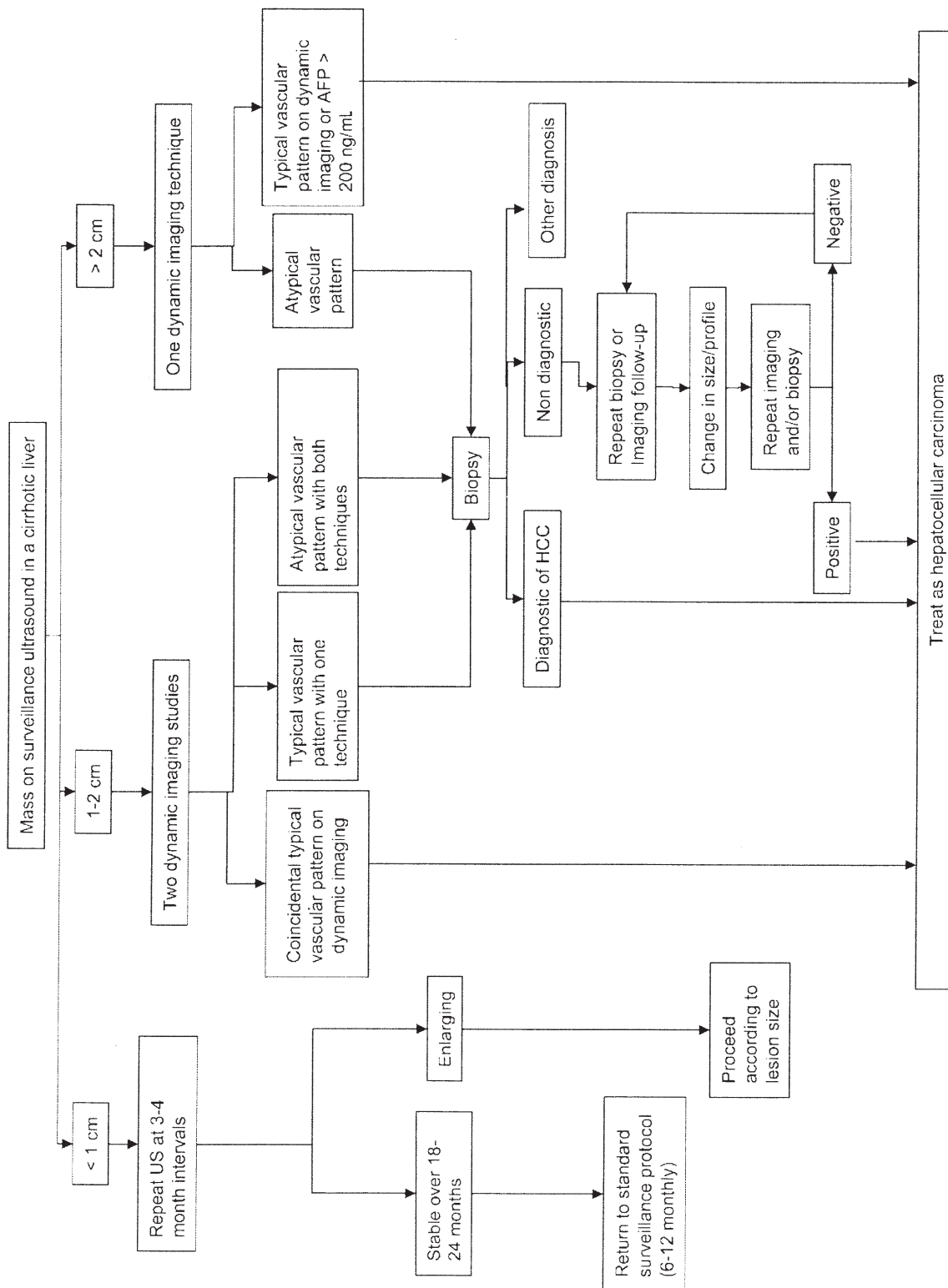
## การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

### Recommendation 4 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

Recommendation 4.1 ก่อนที่จะตัดสินใจให้การรักษาคควรประเมินสภาวะความรุนแรงของโรคตับ ขนาด และระยะของโรคมะเร็งตับ สภาพของผู้ป่วย และ cost-effectiveness

- สภาวะความรุนแรงของโรคตับ ว่ามีภาวะโรคตับแข็งหรือไม่ และถ้ามีโรคตับแข็งอยู่ในระยะใด (Child-Pugh Scoring System A-C) *(ภาคผนวก-ตารางที่ 1)*
- สภาพของผู้ป่วย ได้แก่ Karnofsky index หรือ performance status *(ภาคผนวก-ตารางที่ 2)* และโรคประจำตัวอื่นๆ
- ขนาดและระยะของโรคมะเร็งตับ ปัจจุบันมีเกณฑ์วินิจฉัยระยะความรุนแรงของมะเร็งตับหลายอย่างที่นิยมใช้แพร่หลาย<sup>(11-12)</sup> ได้แก่ เช่น Okuda classification, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group classification, French classification, TNM classification, Chinese University Prognostic Index (CUPI) classification

**แผนภูมิที่ 1 : Mass on surveillance ultrasound in cirrhotic patient**



From Hepatology 2005 ; 42 ( 5 ) : 1217<sup>(24)</sup>

## 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 Carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 : 1208-1236.

## แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังด้วยรังสีวินิจฉัย

1. ลักษณะทางรังสีวิทยาของก้อนเนื้ออกที่พบร่วมกับภาวะตับแข็ง (Cirrhotic nodules) และมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma) จากการตรวจ Ultrasound (US) Computed Tomography (CT) และ Magnetic Resonance Imaging (MRI) *ให้ศึกษาได้ในภาคผนวก*
2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดง สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งตับ ให้ทำการส่งตรวจ CT หรือ MRI
3. เทคนิคการตรวจ มีดังนี้
  - 1) Conventional ultrasound
    - i. ผู้ทำการตรวจควรเป็นรังสีแพทย์หรืออยู่ภายใต้การควบคุมการตรวจของรังสีแพทย์ หรืออาจเป็นแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรมการตรวจ US เพิ่มเติม
    - ii. ในกรณีที่การตรวจ US ทำได้ยากหรืออาจจะให้ข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่นผู้ป่วยรูปร่างอ้วนหรือตับมีขนาดเล็กมาก แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วย CT หรือ MRI
  - 2) Computed Tomography ควรตรวจด้วยเครื่อง Spiral CT โดยเทคนิคการตรวจควรประกอบไปด้วย
    - i. Non-enhanced scan
    - ii. Multiphasic scans อย่างน้อยต้องมี arterial phase ที่เวลาประมาณ 25 ถึง 35 วินาที หลังจากฉีดสารทึบรังสีทางหลอดเลือดดำ และ portal phase ที่เวลาประมาณ 70 ถึง 90 วินาที
    - iii. Delayed scan อาจจะให้ข้อมูลเพิ่มเติม สามารถทำได้ใช้เวลาประมาณ 3 ถึง 5 นาที
    - iv. Slice thickness  $\leq$  5 มิลลิเมตร
  - 3) Magnetic Resonance Imaging
    - i. Pulse sequences ประกอบด้วย
      1. In-phase และ out-of-phases GRE T1W
      2. T2W หรือ T2W fat suppression
      3. Heavily T2W (option)
      4. Pre-enhanced GRE T1W fat suppression

5. Dynamic post contrast enhanced GRE T1W fat suppression

- a. Dynamic scans อย่างน้อยต้องมี arterial phase ที่เวลาประมาณ 25 ถึง 35 วินาที และ portal phase ที่เวลา 70 ถึง 90 วินาที
- b. Delayed scan ที่ 5 ถึง 10 นาที (option)
- c. ในกรณีไม่แน่ใจเรื่อง lesion enhancement ให้ทำภาพ subtraction

หมายเหตุ: - สำหรับ MRI contrast อาจพิจารณาใช้ extracellular gadolinium หรือ tissue-specific contrast (เช่น Primovist) ก็ได้

- หากใช้ Primovist ต้องเพิ่ม hepatic parenchymal phase ที่ เวลา 15-20 นาที หลังฉีด Primovist ด้วย

4. ข้อเสนอแนะการรายงานผล

1) Ultrasound

- i. บอกพยาธิสภาพเดิมของอวัยวะตับ เช่น มีภาวะตับแข็งหรือไม่ หรือภาวะ portal hypertension หรือมีน้ำในช่องท้องหรือไม่
- ii. ข้อมูลเกี่ยวกับก้อนผิดปกติ ทั้งในแง่ จำนวน ขนาด ขอบเขต echo pattern และ ตำแหน่งของก้อน
- iii. ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular involvement
- iv. ข้อมูลเกี่ยวกับ bile duct involvement

2) CT และ MRI

- i. บอกพยาธิสภาพเดิมของอวัยวะตับ เช่นมีภาวะตับแข็งหรือไม่ หรือภาวะ portal hypertension หรือมีน้ำในช่องท้องหรือไม่
- ii. ข้อมูลเกี่ยวกับก้อนผิดปกติ ทั้งในแง่ จำนวน ขนาด ขอบเขต density หรือ signal intensity และตำแหน่งของก้อน
- iii. บอก enhancement pattern
- iv. ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular involvement
- v. ข้อมูลเกี่ยวกับ bile duct involvement
- vi. ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวน ขนาด ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง
- vii. ข้อมูลเกี่ยวกับ distant metastasis

# แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม

## บทนำ

Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดของตับ เป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับห้า คิดเป็นร้อยละ 5.6 ของมะเร็งทั้งหมด<sup>(1)</sup> พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงประมาณ 4 เท่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งตับปฐมภูมิทั่วโลกปีละไม่ต่ำกว่าหนึ่งล้านคน และเป็นสาเหตุการตายอันดับสามในเพศชายและอันดับสี่ในเพศหญิงของสาเหตุการตายจากมะเร็งทั้งหมด อุบัติการณ์ของผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกสูงถึงประมาณ 560,000 คนต่อปี โดยประมาณครึ่งหนึ่งเป็นผู้ป่วยในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และทวีปแอฟริกาตะวันออก ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ไวรัสตับอักเสบบี และซี การดื่มสุราและภาวะตับแข็ง ในประเทศไทยนั้น จากสถิติที่รวบรวมโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับ HCC เป็นอันดับหนึ่งในเพศชายและอันดับสามในเพศหญิง รองจากมะเร็งปากมดลูกและเต้านม

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

ในช่วงระยะเวลาสิบปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาเทคนิคการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ อย่างมาก การรักษาด้วยวิธีไม่ผ่าตัด เช่น การฉีดแอลกอฮอล์เข้าสู่ก้อนมะเร็งผ่านทางผิวหนัง (percutaneous ethanol injection), การทำลายก้อนมะเร็งด้วยความร้อน (thermal ablation) และการรักษาด้วยวิธีใส่สารเคมีบำบัดเฉพาะที่และอุดเส้นเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง (transarterial chemoembolization) ได้นำมาใช้รักษาผู้ป่วย HCC มากขึ้นอย่างมาก ซึ่งแนวทางการรักษาเป็นการรักษาแบบบรรเทา (palliative measures)<sup>(2)</sup> แต่ในปัจจุบัน HCC ที่มีขนาดก้อนเล็กบางรายก็อาจสามารถหายขาดได้จากการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว อย่างไรก็ตามวิธีการรักษามะเร็ง HCC ที่สามารถหวังผลให้หายขาด (curative treatment) ที่ได้ผลดีที่สุดคือการผ่าตัด (surgical resection) แต่มีประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย HCC เท่านั้นที่อยู่ในสภาพเหมาะสมต่อการผ่าตัดรักษา<sup>(2)</sup> ในอนาคตจะมีจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดมากขึ้นเนื่องจากมีความตระหนักในการตรวจคัดกรองหาผู้ป่วย HCC ในระยะเริ่มต้นมากขึ้น

## การผ่าตัดตับรักษา HCC

### การเลือกผู้ป่วย

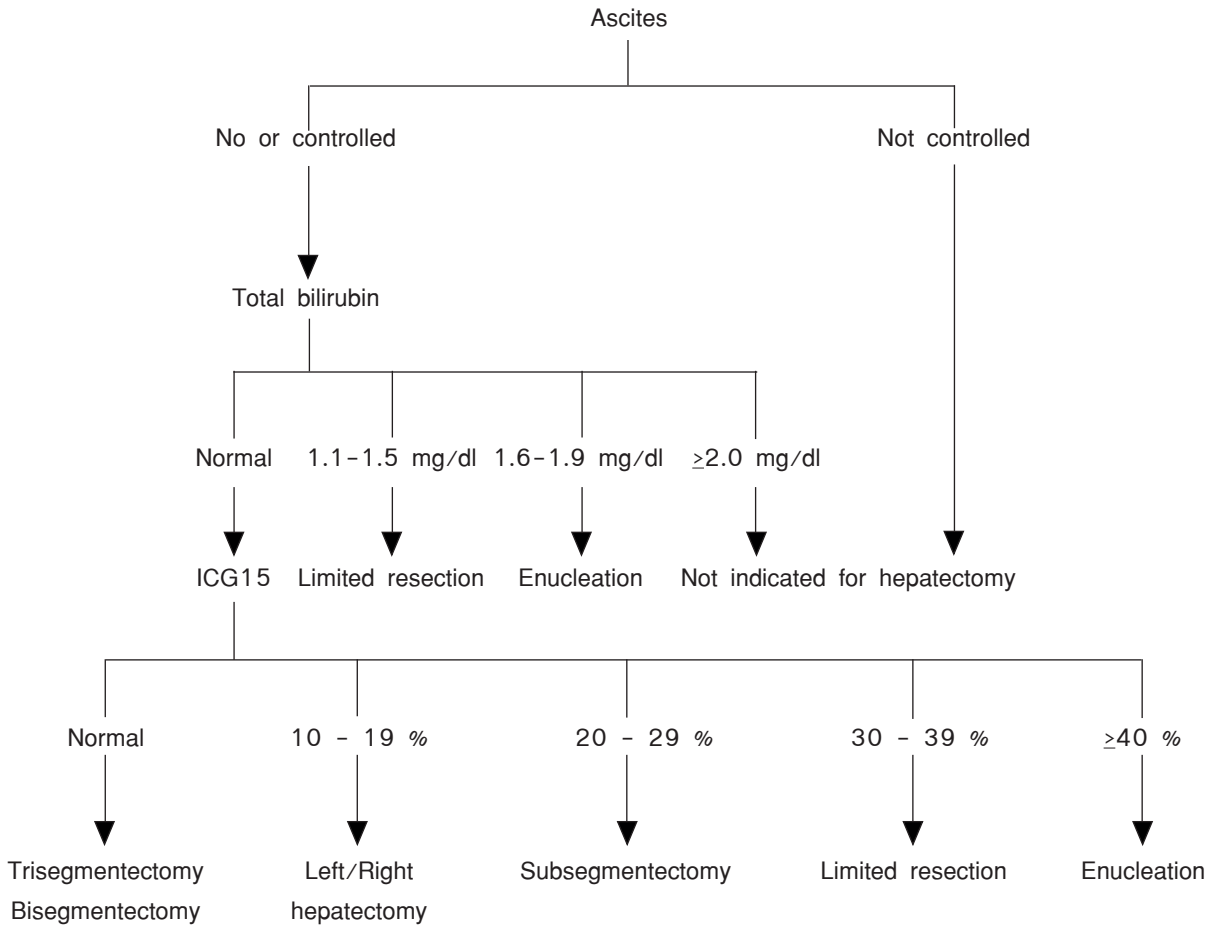
การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญที่สุดต่อผลของการผ่าตัดรักษา สิ่งสำคัญสิ่งแรกคือการสืบค้นด้วยการตรวจทางรังสีที่ดี เช่น ultrasonography, spiral computed tomography (spiral CT) และ magnetic resonance imaging (MRI) โดยร่วมกับการฉีดสารทึบแสงพิเศษในบางราย ซึ่งเป็นการประเมินจำนวนและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การลุกลามของเส้นเลือดภายในตับ และสภาพของตับทางกายวิภาค เป็นต้น<sup>(3,4)</sup>

สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่ศัลยแพทย์ต้องคำนึงถึงการวางแผนก่อนการผ่าตัด ขนาดของก้อนมะเร็งที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดมักไม่เกิน 5 เซนติเมตร เพราะพบว่าโอกาสเกิดก้อนอื่น ๆ (daughter nodules) ร่วมด้วยและโอกาสการตัดก้อนออกไม่หมดจะมีมากกว่าขนาดมะเร็งมากกว่า 5 เซนติเมตร<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าขนาดของก้อนมะเร็งไม่ใช่ปัจจัยสำคัญในการบอกพยากรณ์โรคเพียงอย่างเดียว บางครั้งพบว่าขนาดของมะเร็งที่มากกว่า 10 เซนติเมตร ก็ยังเหมาะสมต่อการผ่าตัด โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่เหมาะสมร่วมด้วย เพราะไม่มีการรักษาแบบบรรเทาชนิดอื่นที่ให้การรักษาที่ดีต่อมะเร็งก้อนใหญ่ ๆ ได้<sup>(6)</sup> โดยสรุปข้อห้ามในการผ่าตัดมะเร็งตับ (hepatic resection) เมื่อพิจารณาก้อนมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งตับที่มีการแพร่กระจายไปยังเส้นเลือดสำคัญ เช่น main portal vein หรือ inferior vena cava หรือ right atrium, มะเร็งที่แพร่ไปยังอวัยวะอื่น ๆ เช่น ปอด ต่อม้ำเหลือง กระดูก เป็นต้น **(ชนิดของคำแนะนำ 1)**

โดยทั่วไปการผ่าตัดตับที่ไม่มีภาวะตับแข็ง สามารถตัดเนื้อตับออกได้มากถึงร้อยละ 70 เนื่องจากประมาณร้อยละ 70-80 ของมะเร็งตับเกิดในภาวะตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรัง ดังนั้นการประเมินการทำงานของตับ (liver function reserve) เป็นสิ่งสำคัญมากอีกอย่างหนึ่งเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดตับวายหลังผ่าตัด (postoperative liver failure) การประเมินด้วย Child-Pugh Scoring System **(ภาคผนวก-ตารางที่ 1)** เป็นสิ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย<sup>(7)</sup> ใน Child class A และ class B ควรเหลือเนื้อตับ (liver volume) อย่างน้อยร้อยละ 40-50 และ 70-80 ตามลำดับ ส่วน class C ไม่สามารถตัดตับได้และถือว่าเป็นข้อห้ามในการผ่าตัดตับ **(ชนิดของคำแนะนำ 1)** อย่างไรก็ตามไม่ว่าตับแข็ง Child class ใดก็ยังมีโอกาสการเกิดตับวายหลังผ่าตัดได้ การพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ และการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดอย่างใกล้ชิดจึงมีความสำคัญอย่างมาก

ในบางสถาบันมีการประเมินการทำงานของตับโดยวิธีอื่น ๆ เช่น ในประเทศญี่ปุ่นมีการใช้ indocyanine green (ICG) clearance test ในการประเมินการทำงานของตับก่อนการผ่าตัด<sup>(8,9)</sup> **(แผนภูมิที่ 2)** โดยพิจารณาปริมาณของสาร ICG ในเลือดภายหลังฉีดเข้าเส้นเลือดไปแล้ว 15 นาทีในผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin ปกติและไม่มีภาวะของ ascites ในภาวะตับแข็งจะมีการขับถ่ายสาร ICG ทางน้ำดีไม่ได้ดีทำให้มีระดับสาร ICG ในเลือดที่ 15 นาทีสูงจึงไม่เหมาะต่อการผ่าตัดตับออกไปมาก

**แผนภูมิที่ 2 การประเมินการทำงานของตับโดย indocyanine green (ICG) clearance test**



นอกจากนี้ควรคำนึงถึงสภาวะของผู้ป่วย (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) จะทำในระยะก่อนผ่าตัด (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 20 และ 40 ในผู้ป่วยที่มีตับปกติและมีภาวะ severe fibrosis หรือ cirrhosis ตามลำดับ

## ปัจจัยของการผ่าตัด

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

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 (เพื่อการวางแผนการผ่าตัด หลีกเลี่ยงเส้นเลือดใหญ่สำคัญ), ultrasonic aspirator, argon beam coagulator, vascular stapler เป็นต้น

## การปลูกถ่ายตับสำหรับมะเร็งตับ (Liver transplantation for HCC)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งตับส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เมื่อโรคลุกลามมากแล้วและหรือมีตับแข็งร่วมด้วย มากจึงไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ การรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) จึงเป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งซึ่งมีข้อดีคือ เป็นการตัดตับเดิมออกทั้งหมด ลดโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรค และยังสามารถรักษาภาวะตับแข็งด้วย<sup>(10-12)</sup>

เกณฑ์กำหนดผู้ป่วยมะเร็งตับที่เหมาะสมต่อการปลูกถ่ายตับ (ชนิดของคำแนะนำ 1) ได้แก่

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

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial เปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่างการผ่าตัดตับ (liver resection) กับการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) ในผู้ป่วยมะเร็งตับ ภาวะภายหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อแตกต่างกันคือในผู้ป่วยที่ทำ liver resection อาจจะมีปัญหา ตับวาย (liver failure) จากภาวะตับแข็ง ปัญหาการดำเนินโรคตับแข็งมากขึ้น การกลับมาเป็นซ้ำ (recurrence) ของโรคมะเร็งในเนื้อตับส่วนที่เหลือ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย liver transplantation อาจพบปัญหา การไม่ทำงานของตับใหม่ (graft dysfunction/rejection), การติดเชื้อ (infection) และการเกิดใหม่ของ โรคมะเร็งซึ่งดำเนินโรคได้เร็วจากยากดภูมิคุ้มกัน (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



# แนวทางการรักษามะเร็งตับ ด้วยยาเคมีบำบัด

## ข้อบ่งชี้

ผู้ป่วย Hepatocellular carcinoma ที่ยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง Performance status ECOG 0-1 เป็น Locally advanced disease ที่ไม่สามารถทำ TACE และหรือ regional therapy ได้ มีโรคที่แพร่กระจายไปอวัยวะอื่น มีการทำงานของตับที่ดี (Child A) ส่วนผู้ที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง (ECOG 2-4) หรือมีการทำงานของตับแย่มาก (Child B หรือ C) ควรแนะนำให้รักษาตามอาการ (*ชนิดของคำแนะนำ 2*)

## ทางเลือกในการใช้ยารักษา

**1. Systemic chemotherapy** การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งตับมีอัตราการตอบสนองต่ำ และในภาพรวมจะไม่พบว่าช่วยยืดระยะเวลารอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ถ้าคัดเลือกให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีร่างกายแข็งแรงและการทำงานของตับค่อนข้างดี ก็อาจช่วยลดขนาดก้อนในตับ ทำให้บรรเทาอาการจากก้อนในตับได้ โดยมากนิยมให้เป็นยาขนานเดี่ยว (single agent) เช่น Doxorubicin, Cisplatin หรือยาเคมีบำบัดตัวอื่น (*ตารางที่ 1*) ซึ่งผลการศึกษาในตารางเป็นการศึกษาระยะที่สอง อัตราการตอบสนองของ Doxorubicin อาจดูค่อนข้างดี แต่ในทางปฏิบัติอาจคาดหวังอัตราการตอบสนองจากยานี้ได้เพียงร้อยละ 10-15 ข้อจำกัดของการใช้ยา Doxorubicin คือต้องปรับลดขนาดยาตามระดับ total bilirubin และควรงดใช้ถ้า total bilirubin มากกว่า 2.5 mg/dl ไม่มีข้อมูลที่ดีพอจะบอกได้ว่ายาตัวใดมีประสิทธิภาพสูงสุด การใช้ยาตั้งแต่สองขนานขึ้นไปร่วมกัน อาจช่วยเพิ่มอัตราตอบสนองบ้างแต่จะทำให้อาการข้างเคียงเพิ่มมากกว่าการใช้ยาเดี่ยว โดยไม่สามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ (*ตารางที่ 2*)

**2. Targeted therapy** ยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่มีรายงานการศึกษาในโรคมะเร็งตับ คือ Sorafenib เมื่อให้ในผู้ป่วยผิวขาวที่มีร่างกายแข็งแรงและการทำงานของตับดี (Child A) พบว่าเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10 เดือน เมื่อเทียบกับยาหลอก 8 เดือน)<sup>(1)</sup> การศึกษาแบบเดียวกันเมื่อมาทำในประชากรกลุ่ม Asian-Pacific พบว่าเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (Median survival 6.5 เดือน เทียบกับ 4.2 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาหลอก)<sup>(2)</sup> แต่ยังไม่มียารายงานข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบยา Sorafenib กับยาเคมีบำบัดในแง่อัตราการตอบสนองและระยะเวลารอดชีวิต มีแต่ข้อมูลเบื้องต้นว่าเมื่อให้ Sorafenib ร่วมกับยา Doxorubicin จะช่วยให้มีอัตราการตอบสนองที่สูงขึ้น และมีระยะเวลารอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยา Doxorubicin เพียงอย่างเดียว ปัจจุบันยา Sorafenib กำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาโดยคณะกรรมการของสำนักงานอาหารและยาของประเทศไทยสำหรับข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็งตับในอนาคตถ้าได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยแล้ว คาดว่าน่าจะใช้ในข้อบ่งชี้เดียวกับการให้ยาเคมีบำบัดตามที่เขียนในแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้

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 การใช้ยาเคมีบำบัดตั้งแต่สองขนานขึ้นไป

Investigator	Regimen	Objective response rate
Patt et al. 1999	5-FU IFN Cisplatin Doxo	20%
Lee et al. 2004	Cisplatin/Doxorubicin	19%
Louafi et al. 2007	Gemcitabine/Oxaliplatin	18%

**References :**

1. Liovet J, Ricci S, Mazzarferro RV, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma: Results of a phase III randomized placebo-controlled trial. (SHARP trial). *N Engl J Med* 2008.
2. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safty of sorafinib 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.

## แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา

ในอดีตการใช้รังสีรักษาสำหรับมะเร็งตับมีข้อจำกัด เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ทนรังสีได้น้อยและการกำหนดขอบเขตของรอยโรคไม่ได้ชัดเจนเหมือนในปัจจุบัน ประกอบกับตับมีการเคลื่อนไหวตามจังหวะการหายใจและเทคนิคการฉายรังสียังไม่พัฒนาดีพอ ทำให้รังสีรักษามีบทบาทน้อยในการรักษามะเร็งตับ จากข้อมูลของการศึกษาหลายๆการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการฉายรังสีเฉพาะส่วนของตับโดยใช้เทคนิคพิเศษ เช่น การฉายรังสีแบบสามมิติ (3DCRT with or without TACE)<sup>(1,2,4,7,8,9,10,12)</sup> Organimmobilization/Tracking, Image-guided radiation therapy (IGRT), Stereotactic Radiotherapy ประกอบกับการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม<sup>(10,11)</sup> สามารถให้ปริมาณรังสีได้มากขึ้นโดยที่ผลแทรกซ้อนอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้<sup>(3,7,10,11,12)</sup> โดยการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ที่น่าพอใจ ทั้งนี้การตอบสนองต่อรังสีจะมากขึ้นตามปริมาณรังสีที่ใช้<sup>(2,3,6,11,13,14)</sup> นอกจากนี้จากหลายการศึกษาพบว่าการใช้รังสีรักษาร่วมกับ arterial infusion ของเคมีบำบัดกลุ่ม fluorodeoxyuridine ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าสนใจ<sup>(2,8,9,10,13,14,15)</sup>

### ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับการรักษามะเร็งตับได้แก่

1. Focal or Solitary large unresectable HCC
2. ผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาโดยวิธี TACE
3. ผู้ป่วยที่มี Obstructive jaundice
4. Pressure effect ที่ทำให้เกิด Portal vein thrombosis
5. ใช้ร่วมกับการรักษาด้วยวิธี TACE และ Percutaneous ablation therapy
6. ใช้ในการบรรเทาอาการเฉพาะที่อันเกิดจากการแพร่กระจายของมะเร็งตับไปยังอวัยวะต่างๆ

### ข้อห้ามในการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับ ได้แก่

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

## References :

1. Cheng HS, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of 3DCRT in unresectable HCC. *J Gastroentero hepatol* 1999; 1025-33.
2. Cheng JC, Chuang VP, Cheng HS, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2000; 47: 435-42.
3. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *L Clin Oncol* 2000; 18:2210-8.
4. Matsuzaki Y, Powerful radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 941-5.
5. NCCN practice guidelines in Oncology 2009; v2: HCC5-HCC6.
6. Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 150-5.
7. Park, W.; Lim do, H.; Paik, S. W.; Koh, K. C.; Choi, M. S.; Park, C. K.; Yoo, B. C.; Lee, J. E.; Kang, M. K.; Park, Y. J.; Nam, H. R.; Ahn, Y. C., and Huh, S. J. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15; 61(4): 1143-50.
8. Quin J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1885-91.
9. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, Andrews JC, Walker S and Kessler ML, et al. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy, *J. Clin. Oncol.* 1993; 11:1286-93.
10. Seong, J.; Park, H. C.; Han, K. H.; Chon, C. Y.; Chu, S. S.; Kim, G. E., and Suh, C. O. Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res*. 2003 Sep; 27(1):30-5.
11. Seong, J.; Park, H. C.; Han, K. H., and Chon, C. Y. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Feb 1; 55(2):329-36.
12. Tokuyue K, Sumi M, Kagam Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Strahenther Onkol* 2000; 176: 406-10.

13. Wang, Y.; Jin, Y., and Zhang, Z. et al. Radiotherapy and intra-arterial chemotherapy of locally advanced hepatocellular carcinoma. Analysis of prognostic factors. *Cancer Radiother.* 2000 May-2000 Jun 30; 4(3):191-6.
14. Wu, D. H.; Liu, L., and Chen, L. H. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004 Aug 1; 10(15): 2184-9.
15. Zeng, Z. C.; Tang, Z. Y.; Fan, J.; Zhou, J.; Qin, L. X.; Ye, S. L.; Sun, H. C.; Wang, B. L.; Yu, Y.; Wang, J. H., and Guo, W. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J.* 2004 Sep-2004 Oct 31; 10(5):307-16.

# แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา

## Transarterial Chemoembolization (TACE)

การรักษาด้วยวิธี TACE เป็นการรักษาประคับประคองโรค hepatocellular carcinoma (HCC) ที่ใช้บ่อยมากที่สุด ในบางสถาบันเรียกการรักษาวิธีนี้ว่า transcatheter oily chemoembolization (TOCE) ซึ่งเป็นการรักษาแบบเดียวกัน

## ข้อห้ามในการทำ TACE

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

## ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี TACE

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

การรักษาเริ่มด้วยการสอดสายสวนผ่านหลอดเลือดแดงที่ขาหนีบเข้าไปยังหลอดเลือดแดง celiac artery ตามด้วยการฉีดสีดูหลอดเลือดแดงของตับและหลอดเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein) หลังจากนั้นก็จะสอดสายสวนเข้าไปยังแขนงของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งในตับ ตามด้วยการฉีดยาเคมีบำบัด เช่น Mitomycin C, 5-Fluouracil, Epirubicin hydrochloride, Cisplatin, Doxorubicin hydrochloride เป็นต้น ที่ผสมกับ สาร iodized oil or other particles ผ่านสายสวนเข้าไปทางหลอดเลือดแดงของตับ ทำให้ยาถูกฉีดเข้าก้อนโดยตรง นอกจากนี้ยังสามารถทำ การอุดหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งโดยใช้ gelatin sponge (หรือสารอุดหลอดเลือดชนิดอื่น เช่น polyvinyl alcohol, embosphere, DC bead)<sup>(3)</sup> เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาเคมีในก้อนมะเร็ง และติดค้างอยู่ในก้อนมะเร็งได้นานมากขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงของยาเคมีได้

หลังการรักษาผู้ป่วยต้องนอนราบบนเตียงอีก 6-8 ชั่วโมงเพื่อป้องกันเลือดออกที่ขาหนีบ และเฝ้าระวังอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้

ในปัจจุบันถ้าก้อนมะเร็งไม่ใหญ่มากนัก สามารถทำ segmental TACE เพื่อรักษาตับส่วนดีไว้ให้มากที่สุด ด้วยการใส่สายสวนขนาดเล็ก (microcatheter) สอดผ่านสายสวนขนาดปกติเข้าไปใกล้ก้อนมะเร็งให้มากที่สุด ซึ่งถ้าก้อนมะเร็งขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร segmental TACE จะให้ผลใกล้เคียงกับการผ่าตัด

นอกจากนี้ยังสามารถทำ TACE ร่วมกับการรักษาแบบอื่นได้อีกด้วย เช่น radiofrequency ablation หรือ tumor ablation อื่นๆ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการรักษาทั้งสองชนิดจะเสริมกัน ทำให้ผลการรักษาดีกว่าการรักษาแบบหนึ่งแบบใดเพียงอย่างเดียว

### ภาวะแทรกซ้อน <sup>(4)</sup>

1. Postembolization syndrome ผู้ป่วยจะมีไข้ต่ำๆ ครั่นเนื้อครั่นตัว อาจจะมีปวดมวนท้องเล็กน้อย มักจะเป็น 1-3 วันหลังการรักษา
2. ติดเชื้อในกระแสเลือด
3. ไตวายเฉียบพลัน
4. ตับวายเฉียบพลัน
5. เลือดออกใต้ผิวหนังบริเวณที่สอดสายสวนหลอดเลือด

### การติดตามผลการรักษา

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

### ผลการรักษา

พบว่าอัตราการตายของเนื้อเยื่อมะเร็งขึ้นกับปริมาณการจับของ lipiodol บนก้อนมะเร็งนั้น ร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยหลังทำการรักษา ก้อนมะเร็งจะมีขนาดคงที่หรือเล็กลง และมีปริมาณ AFP ลดลง

<sup>(4)</sup> ส่วนอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 3 ปีประมาณ ร้อยละ 55-78

### References :

1. Pentecost MJ, Daniels JR, Teitelbaum GP, et al. Hepatic chemoembolization: safty 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: 793-8.
4. Soulen MC. Chemoembolization of liver tumors. Semin Interv Radiol 1997;14:305-11.

## Radiofrequency Ablation (RFA)

คือการสอดเข็มผ่านทางผิวหนังเข้าไปในตับ แล้วให้ความร้อนผ่านเข็มเข้าไปทำลายเนื้อเยื่อมะเร็ง ทำให้เกิดภาวะเนื้อตายในก้อนมะเร็งตามมา

### ข้อห้ามหรือข้อจำกัดในการรักษา

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

ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานอย่างมากก็อาจเป็นอุปสรรคประการหนึ่งที่ทำให้เกิดความเสียหายจากภาวะเลือดออกในช่องท้องเนื่องจากไม่สามารถห้ามเลือดได้ดีเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะ coagulopathy อย่างรุนแรงจนไม่สามารถแก้ไขได้

### ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี RFA

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

ขณะทำ โดยมากจะใช้การฉีดยาชาเฉพาะที่ร่วมกับการให้ IV sedation เพื่อระงับอาการปวดระหว่างการให้พลังงานความร้อน การฉีดยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อมีความจำเป็น โดยเฉพาะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในระบบทางเดินน้ำดี<sup>(1)</sup>

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

การให้ความร้อนหลังจากที่ได้วางตำแหน่งปลายเข็มในก้อนเนื้อแล้วจะมีเทคนิคที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของเข็ม ขนาดและรูปร่างของก้อนเนื้อ ตลอดจนความถนัดของผู้ทำการรักษา โดยจะมีหลักสำคัญเหมือนกันโดยพยายามให้เกิดการตายให้ครอบคลุมก้อนเนื้อมากที่สุด อย่างน้อย 1 เซนติเมตร มากกว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนเนื้อ (เช่น ก้อนขนาด 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<sup>(2,3)</sup> ส่วนมากเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงและเกิดขึ้นใน 1-2 วันแรก เช่น ปวดแผล ไข้ต่ำๆ หลังทำ หรือมีการตกเลือดเพียงเล็กน้อย ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบได้ประมาณร้อยละ 4<sup>(4)</sup> 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<sup>(5)</sup>

## การติดตามผลการรักษา

มักจะใช้วิธีการผสมผสาน เช่น การตรวจวัดระดับ AFP ในเลือดร่วมกับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย โดยเฉพาะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ MRI ส่วนมากมักจะทำประมาณ 4 สัปดาห์ภายหลังการรักษา โดยจะตรวจดูเนื้อตาย หรือหลอดเลือดที่เลี้ยงบริเวณก้อน เปรียบเทียบกับภาพทางรังสีวินิจฉัยที่ได้ตรวจไว้ก่อนหน้านั้น<sup>(6,7)</sup> ส่วนการใช้ PET/CT ในการติดตามผลให้ความแม่นยำค่อนข้างสูง แต่ปัญหาอยู่ที่ความไวของการตรวจพบมะเร็ง หรือการจับตัวของสารเภสัชรังสี พบเพียงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเท่านั้น<sup>(6)</sup> การใช้อัลตราซาวด์ ไม่สามารถบอกได้ว่า บริเวณที่เห็นภายหลังการรักษาเป็นเนื้อที่ตายแล้ว หรือยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่

## ผลการรักษา

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

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



## Percutaneous ethanol injection (PEI)

เป็นวิธีการรักษามะเร็งตับ โดยการฉีด ethanol ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95 ไปที่ก้อนมะเร็งตับ เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งตับ โดยอาศัย 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 เพราะต้องใช้ปริมาตรของ ethanol มากขึ้น และตัวก้อนมะเร็งมักมี septation, necrosis และ fibrosis ทำให้การกระจายของ ethanol ในก้อนมะเร็งไม่ดีเท่าที่ควร นอกจากนี้ ก้อนมะเร็งต้องสามารถตรวจพบได้ด้วย US ในกรณีที่ใช้ US เป็น imaging guidance และถ้าก้อนมะเร็งอยู่ติด diaphragm จะทำให้แทงเข็มยากขึ้น

## ขั้นตอนในการรักษาด้วยวิธี PEI<sup>(1-4)</sup>

วิธีการการฉีด ethanol เข้าก้อนมะเร็ง ใช้ CT หรือ US เป็นตัวนำทางช่วยในการแทงเข็มไปที่ก้อนมะเร็ง โดยใช้เข็มยาว 9-20 เซนติเมตร ขนาดเข็ม 20-22 gauge แล้วฉีด ethanol (ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95) ไปที่ก้อนมะเร็งจนได้ปริมาณตามต้องการ จากนั้น ก้อนนำเข็มออก 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

ควรฉีด ethanol ครั้งละ 2-10 มิลลิลิตร และสามารถฉีดซ้ำได้ 2-3 ครั้งในแต่ละสัปดาห์

## 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<sup>(1,3,4)</sup> อยู่ที่บริเวณนั้น ก็ต้องทำการฉีด ethanol ซ้ำ ถ้าค่า serum AFP ลดลงเรื่อยๆ แสดงว่าการรักษาได้ผลดี

## ภาวะแทรกซ้อน<sup>(1-4)</sup>

Minor complication ได้แก่ ปวดท้อง, ไข้, alcohol intoxication

Major complication พบได้ 2.8% ได้แก่ intraperitoneal hemorrhage, ascites, pleural effusion, hepatic decompression or failure, hepatic infarction

## ผลการรักษา

ก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร ได้ผล complete ablation ร้อยละ 70-75<sup>(3)</sup>

จากการศึกษาในยุโรป<sup>(4)</sup> พบผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร ร่วมกับ Child A cirrhosis พบอัตราการรอดชีวิตใน 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<sup>(5-7)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร พบอัตราการรอดชีวิตในเวลา 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 95-96, 72-73, และ 48-51 ตามลำดับ หลังจากรักษาแล้วพบว่ามีการเกิดโรคซ้ำที่ตำแหน่งเดิม (local recurrence) ประมาณ 33%<sup>(8)</sup>

## สรุป

วิธีการฉีด ethanol เข้าไปเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งตับสามารถทำได้ง่าย ไม่มีความยุ่งยากในเรื่องเครื่องมือ สามารถทำซ้ำได้หลายครั้ง ค่าใช้จ่ายไม่สูง มีภาวะแทรกซ้อนต่ำ และผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี แม้จะไม่ดีเท่า RF ablation

อาจใช้การฉีด ethanol เข้าไปที่ก้อนมะเร็งตับร่วมกับการรักษาด้วยวิธี RF ablation ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กับถุงน้ำดี หรือทางเดินอาหาร เช่น ลำไส้ได้

## 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, 371-7.
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, 514-9.
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; 164:215-20.
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, 101-8.
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, 1023-8.
6. Tanikawa K. Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma. In Tobe T. Kameda H, (eds): Primary liver cancer in Japan,Tokyo : Springer-Verlag : 1992; pp 327-34
7. Okuda K. Intratumor ethanol injection. J Surg Oncol 1993: 3 (suppl): 97-9
8. Khan KN, Yatsuhashi H, Yamasaki K, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. J Hepatol 2000; 32: 269-78.

## 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)

### ข้อบ่งชี้ในการทำ PVE (5,6)

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

### ข้อห้ามในการทำ PVE (5,6)

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 วิธีแรกคือการทำในขณะที่ผ่าตัดเพื่อหา ileocolic vein แล้วสอดสายสวนผ่าน ileocolic vein ขึ้นไปยัง right หรือ left portal vein อีกวิธีหนึ่งคือ การสอดสายสวนผ่านผิวหนังเข้าไปยัง right หรือ left portal vein โดยตรง (5,6) ซึ่งวิธีที่สองนี้มีความรุนแรงของการรักษาและผลข้างเคียงน้อยกว่า

สารที่ใช้อุดหลอดเลือดในการทำ PVE มีหลายชนิด เช่น gelfoam, polyvinyl alcohol, metallic coil และ glue ซึ่งจากการศึกษาพบว่าได้ผลไม่แตกต่างกัน (5,6)

## 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. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165-75.
6. 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.

## แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

การจัดระยะโรคมะเร็งตับมีหลายรูปแบบ ดังตารางที่ 1-6 โดยมีข้อแนะนำให้ใช้TNM 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		Tumor Status		Liver Functional status Okuda Stage
		PST	Tumor	
Stage A: early HCC				
A 1	0	Single	I	No portal hypertension and normal bilirubin
A 2	0	Single	I	Portal hypertension and abnormal 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
Stage C : advanced HCC	1-2*	Vascular invasion or	I-II	Child-Pugh A-B
Stage D : end-stage HCC	3-4†	Vascular invasion or extrahepatic spread*	I-II	
Stage D : end-stage HCC		Any	III†	Child-Pugh C*

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 <sup>1</sup> (%)	≥80			<80
Serum bilirubin (μmol/l)	<50			≥50
Serum alkaline-phosphatase (ULN <sup>2</sup> )	<2		>2	
Serum alpha-fetoprotein (μg/l)	<35		≥35	
Portal obstruction (ultrasonography)	no	yes		

<sup>1</sup> Karnofsky score ≥80% : complete autonomy of the patient.  
<sup>2</sup> 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) <sup>a</sup>
TNM	
I and II	- 3
IIIa and IIIb	- 1
IVa and IVb (reference)	0
Asymptomatic disease on presentation	- 4
Ascites	3
AFP $\geq$ 500 ng/ml	2
TB ( $\mu$ mol/L)	
< 34 (reference)	0
34-51	3
$\geq$ 52	4
ALP $\geq$ 200 IU/L	3

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

<sup>a</sup>CUPI score : Summation of the weights of TNM staging + asymptomatic disease on presentation + ascites + AFP + TB + ALp (low-risk group, CUPI score < 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  $\mu$ 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

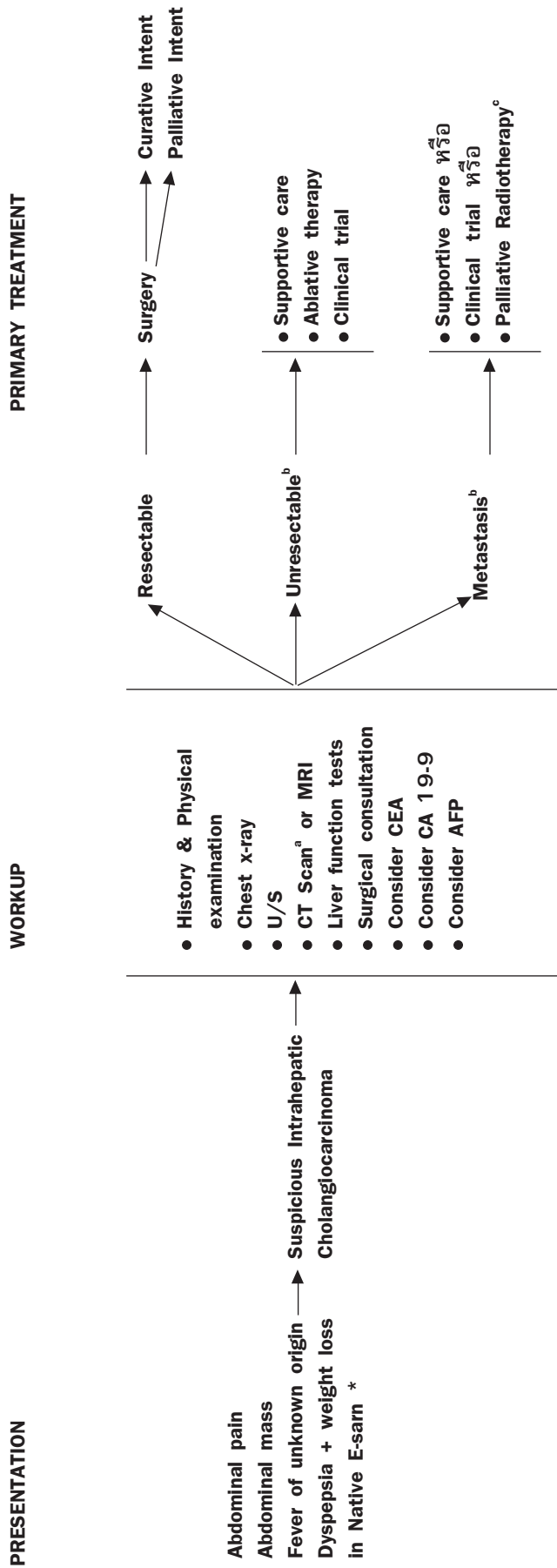
Variables	Scores		
	0	1	2
Child-Pugh score	A	B	C
Tumor morphology	Uninodular and Extension $\leq$ 50%	Multinodular and Extension $\leq$ 50%	Massive or Extension 50%
AFP (ng/dL)	<400	$\geq$ 400	
Portal vein thrombosis	No	Yes	

# มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma)

---

- แผนภูมิแสดงแนวทางการดูแลรักษามะเร็งท่อน้ำดี
- แนวทางการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีของประเทศไทย
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีวินิจฉัย
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยศัลยกรรม
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา
- แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีร่วมรักษา
- แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งท่อน้ำดี

# Intrahepatic Cholangiocarcinoma



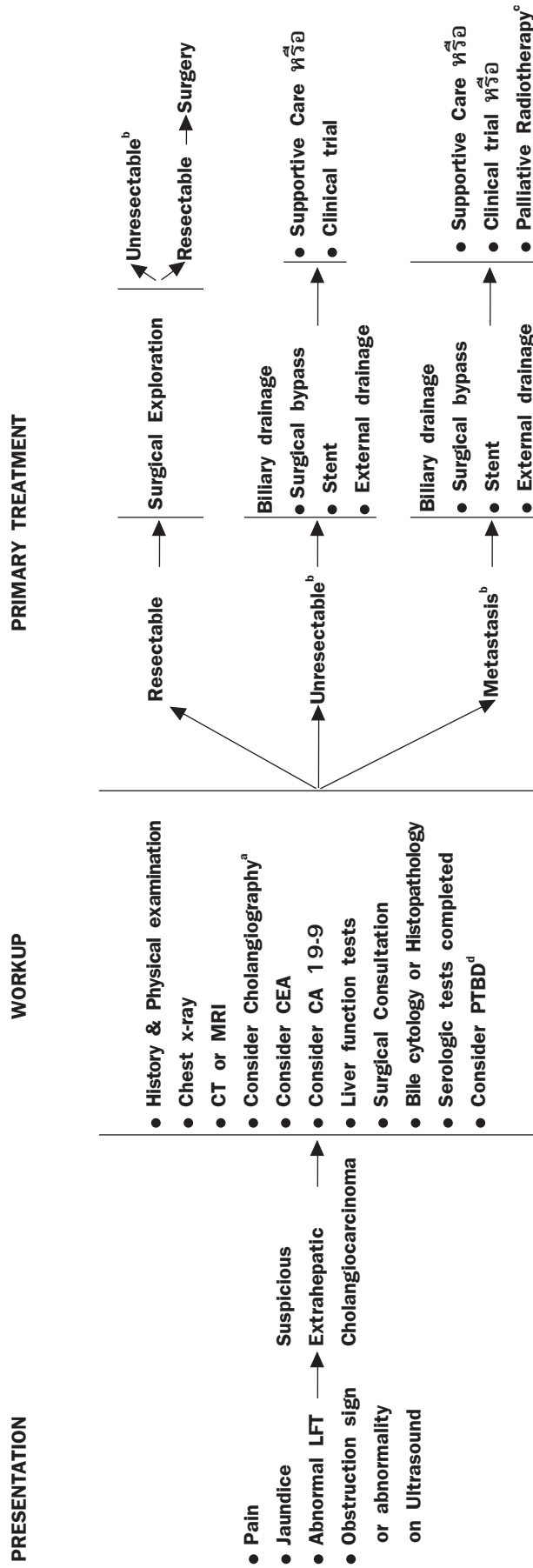
<sup>a</sup> : พิจารณา Spiral CT scan

<sup>b</sup> : Histopathological diagnosis before considering treatment options

<sup>c</sup> : พิจารณาเฉพาะ Metastatic Site เช่น Bone metastasis, Brain metastasis เพื่อบรรเทาอาการ

\* E-sarn : Northern-East ประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

# Extrahepatic Cholangiocarcinoma



<sup>a</sup> : Cholangiography เช่น MRCP, ERCP or PTC

<sup>b</sup> : Histopathological diagnosis before considering treatment options

<sup>c</sup> : พิจารณาเฉพาะ Metastatic Site เช่น Bone metastasis, Brain metastasis เพื่อบรรเทาอาการ

<sup>d</sup> : พิจารณา PTBD ในผู้ป่วยบางรายที่มีค่า total bilirubin มากกว่า 10 mg % ขึ้นไป

# แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี ของประเทศไทย

## บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทย จะเกี่ยวข้องกับพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* (OV) เป็นส่วนใหญ่<sup>(1-4)</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นคนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของประเทศไทย<sup>(5)</sup> ซึ่งอาจมีวิถีชีวิตคล้ายกันในการรับประทานปลาน้ำจืดดิบ ซึ่งมีตัวอ่อนพยาธิใบไม้ตับ

มะเร็งท่อน้ำดี อาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ<sup>(6)</sup> คือ

**1. Intra-hepatic type (peripheral type)** มะเร็งจะเกิดที่ท่อน้ำดีภายในตับ และขยายออกสู่เนื้อตับข้างๆ ทำให้มีลักษณะเป็นก้อนมะเร็งคล้ายกับมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma

**2. Extra-hepatic type (central type)** มะเร็งจะเกิดที่ท่อน้ำดีใหญ่ ตั้งแต่ขั้วตับ (hepatic hilar) จนถึงท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) ส่วนปลาย ทั้งนี้ไม่รวมมะเร็งที่ ampulla of Vater และมะเร็งถุงน้ำดี มะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่มนี้จะทำให้เกิดการอุดตันท่อน้ำดี ผู้ป่วยจะมีอาการตาเหลืองตัวเหลือง เป็นอาการนำ โดยพบว่า intra-hepatic type พบ 20% extra-hepatic type ที่ตำแหน่ง hepatic hilar พบ 60% และพบตำแหน่งอื่นและพบทั้ง intra-hepatic และ extra-hepatic bile ducts 20%

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการใดมีข้อมูลหลักฐานที่ประจักษ์ว่าคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดีได้แต่มีคำแนะนำให้ทำ early detection ในกลุ่มเสี่ยง

## การตรวจคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma screening)

ภาวะเสี่ยงที่ทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งท่อน้ำดี (risk factors)

- Primary sclerosing cholangitis<sup>(6-7)</sup>
- Liver fluke infestation (*Opisthorchis viverrini*, *Chonorchis sinensis*)<sup>(8)</sup>
- Chronic intra-hepatic duct stone<sup>(9)</sup>
- Congenital choledochol cysts<sup>(10)</sup>
- Calori's disease<sup>(11)</sup>
- Multiple biliary papillomatosis<sup>(12)</sup>
- Thorotrast exposure<sup>(13)</sup>

Primary sclerosing cholangitis (PSC) เป็นภาวะอักเสบเรื้อรังของท่อน้ำดีถึงภายในและภายนอกตับ มีรายงานพบ cholangiocarcinoma เกิดขึ้นได้ถึง 36%<sup>(14)</sup> ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการปวดท้องชายโครงขวา และอาการคันตามตัว และอาจมีอาการตาเหลืองได้ แต่ถ้ามีอาการเหลืองขึ้นอย่างรวดเร็ว ต้องนึกถึงว่ามี cholangiocarcinoma เกิดขึ้น

Liver fluke infection เป็นสาเหตุของ cholangiocarcinoma ที่พบเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดในประเทศไทย พบความชุกในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ การวินิจฉัย cholangiocarcinoma ในประชากรกลุ่มนี้มักต้องอาศัยอาการและอาการแสดง คือ ปวดท้องชายโครงขวา ตาเหลืองตัวเหลือง และตับโต คลำได้ถุงน้ำดี ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นโรคในระยะที่ advance <sup>(15)</sup>

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอายุ 40 ปีขึ้นไป และมักจะมีอาการอึดแน่นท้องคล้ายๆ กับโรคกระเพาะอาหาร และโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีญาติสายตรงเจ็บป่วยเป็นมะเร็งท่อน้ำดีจะมีโอกาสเป็นมะเร็งชนิดนี้สูง เพราะมีอุปนิสัยการกินปลาดิบเหมือนกัน ดังนั้นจึงถือว่าผู้ป่วยกลุ่มที่กล่าวมานี้เป็นกลุ่มเสี่ยงที่ควรจะได้รับ การตรวจหามะเร็งท่อน้ำดีระยะเริ่มต้น เพราะผลการรักษาผู้ป่วยระยะแรกนั้นดีมาก

### การตรวจหาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแรกในกลุ่มเสี่ยงในประเทศไทย

ผู้ที่ควรได้รับการตรวจช่องท้องด้วยเครื่องอัลตราซาวด์เพื่อหามะเร็งท่อน้ำดีระยะแรกคือผู้ที่มีคุณสมบัติดังนี้

1. ผู้ที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป เป็นชาวอีสานโดยกำเนิดและมีอาการอึดแน่นท้อง อาหารไม่ย่อย อาการคล้ายโรคกระเพาะอาหาร ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด 1 เดือนแล้วไม่ดีขึ้น ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ตับและทางเดินน้ำดีอย่างน้อย 1 ครั้ง
2. ผู้ที่มีอายุ 40 ปี เป็นชาวอีสาน มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับมาก่อนควรได้รับการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ ปีละ 2 ครั้ง

## Reference :

1. Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wongpaitoon V, et al. *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology* 1985; 89 (1): 151-6.
2. Vatanasapt V, Tangvoraphonkchai V, Titapant V, et al. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990; 21(3): 489-94.
3. Srivatanakul P, Parkin DM, Khlai M, et al. Liver cancer in Thailand. II. A case-control study of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1991; 48(3): 329-32.
4. Sriamporn S. Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen, Thailand. *Health Rep* 1993; 5(1): 51-8.
5. Sriamporn S, Jintakanon D, Kamsa-Ard S, et al. Liver cancer in Cancer in Thailand vol III, Bangkok Medical Publisher 2003; 34-40.
6. Uttaravichien T, Buddhisawasdi V, Pairojkul C. Bile duct cancer and the liver fluke *L. Pathology*, presentation and surgical management. *Asian J Surg* 1996;19:267-70.
7. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *GUT* 1996; 38: 610-5.
8. Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996; 25 (5): 933-40.
9. Sergiharr S, Kojiro M. Pathology of cholangiocarcinoma in Okuda and Tshalk G eds *Neoplasms of liver*. Tokyo, Springer Verlag 1987.
10. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl4): 308-11.
11. Shimonishi T, Sasaki M, Nakanuma Y. Precancerous lesions of intrahepatic cholangiocarcinoma *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7(6):542-50.
12. Sanabria JR, Croxford R, Berk TC, et al. Familial segregation in the occurrence and severity of periampullary neoplasms in familial adenomatous polyposis. *Am J Surg* 1996; 171(1): 136-40.
13. Yamada S, Hosoda S, Tateno H, Kido C, Takahashi S. Survey of thorotrast-associated liver cancers in Japan. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70(1): 31-5.
14. Kornfeld D, Ekbohm A, Ihre T. Survival and risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. A population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(10):1042-5.
15. Green A, Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, et al. Cholangiocarcinoma in northeast Thailand: A hospital-based study. *Trop Geogr Med* 1991; 43(1-2): 193-8.

## แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีวินิจฉัย

1. ลักษณะทางรังสีวิทยาของมะเร็งท่อน้ำดี จากการตรวจ Ultrasound (US) Computed Tomography (CT) และ Magnetic Resonance Imaging (MRI) *ให้ศึกษาได้ในภาคผนวก*
2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดง สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ให้ทำการส่งตรวจ CT หรือ MRI
3. เทคนิคการตรวจ มีดังนี้
  - a. Conventional ultrasound
    - i. ผู้ทำการตรวจควรเป็นรังสีแพทย์ หรืออยู่ภายใต้การควบคุมการตรวจของรังสีแพทย์ หรืออาจเป็นแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรมการตรวจ US เพิ่มเติม
    - ii. เมื่อพบความผิดปกติสงสัย cholangiocarcinoma ให้ส่งตรวจ CT หรือ MRI
  - b. Computed Tomography ควรตรวจด้วยเครื่อง Spiral CT โดยเทคนิคการตรวจควรประกอบไปด้วย
    - i. Non-enhanced scan
    - ii. Multiphasic scans อย่างน้อยต้องมี arterial phase ที่เวลาประมาณ 25 ถึง 35 วินาที หลังจากฉีดสารทึบรังสีทางหลอดเลือดดำ และ portal phase ที่เวลาประมาณ 70 ถึง 90 วินาที
    - iii. Delayed scan ควรทำเพราะจะให้ข้อมูลเพิ่มเติม สามารถทำได้ที่เวลาประมาณ 5 ถึง 10 นาที
    - iv. Slice thickness  $\leq 5$  มิลลิเมตร
- C. MRI
  - i. Pulse sequences
    1. In-phase และ out-of-phases GRE T1W
    2. T2W หรือ T2W fat suppression
    3. Heavily T2W (option)
    4. Pre-enhanced GRE T1W fat suppression
    5. Dynamic post contrast enhanced GRE T1W fat suppression
      - a. Dynamic scans อย่างน้อยต้องมี arterial phase ที่เวลาประมาณ 25 ถึง 35 วินาที และ portal phase ที่เวลา 70 ถึง 90 วินาที
      - b. Delayed scan ให้ทำที่เวลา 5 ถึง 10 นาที
    6. อาจพิจารณาทำ MRCP เพิ่มเติม

#### 4. ข้อเสนอแนะการรายงานผล

##### a. Ultrasound

- i. ข้อมูลเกี่ยวกับก้อนผิดปกติ ทั้งในแง่ จำนวน ขนาด ขอบเขต echopattern และตำแหน่งของก้อน
- ii. ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular involvement
- iii. ข้อมูลเกี่ยวกับ bile duct involvement

##### b. CT และ MRI

- i. ข้อมูลเกี่ยวกับก้อนผิดปกติ ทั้งในแง่ จำนวน ขนาด ขอบเขต density หรือ signal intensity และตำแหน่งของก้อน
- ii. บอก enhancement pattern
- iii. ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular involvement
- iv. ข้อมูลเกี่ยวกับ bile duct involvement
- v. ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวน ขนาด ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง
- vi. ข้อมูลเกี่ยวกับ distant metastasis

## แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยศัลยกรรม

มะเร็งท่อน้ำดี คือ มะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดีซึ่งรวมถึงท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อของถุงน้ำดีและ Papilla of Vater แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (*Intrahepatic or peripheral type cholangiocarcinoma*) และมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (*Extrahepatic type cholangiocarcinoma*)<sup>(1-6)</sup> พบโรคมะเร็งนี้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง คือ 135.4 ต่อ 100,000 ในชายและ 43.0 ต่อ 100,000 ในหญิง<sup>(7)</sup> ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่สูงเป็นอันดับหนึ่งในโลก มะเร็งท่อน้ำดียังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย สาเหตุสำคัญของมะเร็งชนิดนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับ การรับประทานปลาน้ำจืดที่มีเกล็ดแบบดิบๆ ซึ่งจะทำให้ได้รับตัวอ่อนของพยาธิใบไม้ตับ (*Metacercaria of Opisthorchis viverrini*) และจะเจริญเติบโตอยู่ในท่อน้ำดี

นอกจากนี้ยังพบว่า การรับประทานอาหารหมักดองของชาวอีสาน เช่น ปลาจ่อม ปลาแจ่ว ปลาจ่อม รวมทั้งปลาสาม จะมีสาร N-Nitrosocompound และ Nitrosamines ซึ่งจะเร่งให้เกิดมะเร็งได้เร็วขึ้นได้<sup>(8-12)</sup>

### อาการและอาการแสดง

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

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยคือการตรวจวัดระดับ Alkaline phosphatase ในเลือดสูงทั้งในผู้ป่วยที่ตาเหลืองและตาไม่เหลืองและยังพบวาระดับ CEA สูงถึงร้อยละ 90 โดยที่ระดับ Alpha-fetoprotein (AFP) ปกติ

### พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพส่วนใหญ่ที่พบขณะผ่าตัดมักจะเป็นระยะที่โรคลุกลามแล้ว แต่อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพของมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดภายในตับ (*Intrahepatic cholangiocarcinoma : ICC*) เมื่อตัดก้อนเนื้อออกจะพบว่าหน้าตัดมีสีขาวแกมเทาและค่อนข้างจะสะท้อนแสงแวววาว เนื่องจากการหลั่งน้ำเมือกจากก้อนมะเร็ง อาจพบเป็นก้อนเดี่ยวๆ หรือหลายก้อน และอาจพบข้างเดียวหรือจากดับทั้งสองข้างก็ได้ ซึ่งพยาธิสภาพอย่างนี้อาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นก้อนมะเร็งที่กระจาย (*Metastasis*) มาจากที่อื่นได้ ส่วนมะเร็ง

ท่อน้ำดีที่เกิดภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma : ECC) จะพบว่าเกิดอยู่ในท่อน้ำดีชั้น 3 ระดับ คือ

1. ระดับท่อน้ำดีสูงใกล้กับตัวตับ โดยเกิดอยู่ในท่อน้ำดีชั้นจนถึงท่อน้ำดีชั้นรวม (Upper third from hepatic duct to common hepatic duct) หรือ Hilar cholangiocarcinoma พบได้ร้อยละ 60 พยาธิสภาพที่พบจะมีลักษณะแข็งมากทำให้ท่อน้ำดีตีบแคบ (Scirrhus 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

พยาธิสภาพที่พบทั้งชนิดที่เกิดในท่อน้ำดีภายในตับและภายนอกตับนั้นอาจจะพบหลายๆ ที่ (multifocal) ในมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับอาจจะพบว่าเป็นอยู่หลายระดับ (skip lesions) พบร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังพบว่ามีการตีบข้างใดข้างหนึ่งมีขนาดเล็กกว่าปกติ หรือมีการฝ่อของตับข้างที่มีพยาธิสภาพ ทั้งนี้อาจจะเกิดจากการอุดตันท่อน้ำดีเป็นเวลานานหรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าไปในเส้นเลือดที่มาเลี้ยงตับส่วนนั้นแล้วทำให้เส้นเลือดอุดตันและทำให้ตับข้างนั้นฝ่อ (atrophy) ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีพยาธิสภาพที่สำคัญที่พบได้ประมาณร้อยละ 5 ก็คือมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดตลอดทั้งทางท่อน้ำดีภายนอกตับและภายในตับ ลักษณะเช่นนี้ทำให้การตัดสินใจรักษาเกิดความยากลำบาก และส่วนใหญ่จะสามารถทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น มีน้อยมากที่สามารถทำการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ทั้งหมด (Curative intent)

## จุลพยาธิวิทยา

เนื้อมะเร็งประกอบด้วยโครงสร้างของต่อมและล้อมรอบด้วยส่วนพุง (Stroma) ที่เป็นพังผืดแข็งจำนวนมาก และมีการเรียงตัวเป็นท่อน้ำดีที่มีพัฒนาการของเซลล์ระดับดีหรือปานกลาง (Simple ductular arrangement of well or moderately differentiated columnar or cuboidal epithelium) เซลล์มะเร็งหลังเมือก (Mucin) แต่จะไม่สร้างน้ำดี จึงใช้คุณสมบัตินี้ในการวินิจฉัยแยกโรคจากมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ส่วนการวินิจฉัยแยกโรคจาก metastatic adenocarcinoma โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการสร้างเมือกต้องอาศัยพิจารณาข้อมูลทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาร่วมกัน

## การกระจายของมะเร็งท่อน้ำดี

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

ส่วนใหญ่ของมะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีการเจริญเติบโตช้า แต่สามารถพบมีการลุกลามไปสู่อวัยวะอื่นได้โดยเฉพาะอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้ๆ (Regional lymph nodes) ประมาณร้อยละ 15 นั้นมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วตามกระแสเลือด

### **มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma)**

มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC) เป็นโรคที่มักถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma: HCC) เพราะตับโตและมีก้อนที่ตับ แต่มะเร็งท่อน้ำดีนี้ เกิดจากเซลล์ของเยื่อท่อน้ำดีในตับ พบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้หญิง โดยมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จากการศึกษาร่วมกันของหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น, เชียงใหม่, สงขลาและสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ในกรุงเทพมหานคร) ระหว่างพ.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<sup>(13)</sup>

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

### **พยาธิวิทยา ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตริวิเชียร ได้แบ่ง ICC เป็น 4 แบบ<sup>(14)</sup>**

- แบบที่ 1 :** A peripheral mass without intrahepatic duct dilatation and without jaundice
- แบบที่ 2 :** An intermediate mass with intrahepatic duct segmental dilatation and still no jaundice
- แบบที่ 3 :** A central mass with intrahepatic duct lobar dilatation and with or without jaundice Admittedly to have jaundice both right and left lobes intrahepatic duct will be involved
- แบบที่ 4 :** Diffuse tumor masses of various sizes are found on both lobes and may be the combination of either one, two or all of the above three types (I, II, and III). This diffuse type therefore can have either one with or without intrahepatic duct dilatation, and also with or without jaundice.

## อาการและอาการแสดง

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

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายพบอาการและอาการแสดงดังกล่าว เนื่องจากโรคนี้ไม่ค่อยมีอาการและอาการแสดงให้เห็นมากนัก จนกว่าโรคจะลุกลามเป็นระยะท้ายๆแล้ว ซึ่งต่างจากมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับที่มักมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง หรือมีไข้ นำมาก่อน ผู้ป่วยจะมีอาการอึดอัด แน่นท้อง และเบื่ออาหารร่วมกับน้ำหนักลด อาจต้องพิจารณาตรวจอัลตราซาวด์ตับและช่องท้องส่วนบน ซึ่งจะสามารถตรวจพบได้ค่อนข้างแม่นยำ การตรวจการทำงานของตับโดยเฉพาะอย่างยิ่ง Alkaline phosphatase มีค่าสูง หากค่าของ Alkaline phosphatase สูงหลายๆ ครั้งติดต่อกัน ให้สงสัยว่าอาจจะมีพยาธิสภาพของ 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 ที่จะทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วแต่ตัดออกไม่หมด ควรได้รับการดูแลแบบสหสาขาเป็นรายๆไป เช่น การตัดเนื้องอกออก (additional resection), ablative therapy หรือการใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาอย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาแบบ randomized clinical trial ที่มีข้อมูลพอที่จะยืนยันผลการรักษาในแต่ละแบบที่กล่าวมาแล้วได้

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

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

## การติดตามผลการรักษา

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

## การพยากรณ์โรค

โดยทั่วไปแล้วการรักษามะเร็งตับจะทุกชนิดนั้นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกจะเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุด จากการศึกษาศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตริวิเชียร 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 ในการศึกษา ดังกล่าวไม่พบผู้ป่วยระยะที่ 1 และ 2

จะเห็นได้ว่าโรค ICC นี้ผลการรักษาไม่ค่อยดีทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยมักจะพบในระยะท้าย ๆ ดังนั้นการให้การวินิจฉัยให้ได้ผู้ป่วยในระยะแรกของโรคจึงมีความจำเป็น อื่นๆ การป้องกันไม่ให้เกิดโรคโดยการให้การศึกษาศึกษาเกี่ยวกับประชากรจึงนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่ง

## มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้มักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองแล้วเป็นส่วนใหญ่ แต่ในระยะแรกของโรคจะไม่มีอาการมากเนื่องจากก้อนมีขนาดเล็ก แต่เมื่อมีขนาดโตขึ้นจนทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีก็จะทำให้เกิดอาการตาเหลือง และขณะเดียวกันนั้นมะเร็งได้ลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง และต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ท่อน้ำดีแล้ว ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบจึงเป็นระยะที่ III-IV ซึ่งทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่ากับการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นระยะใดของโรครักก็ดีกว่าการที่ไม่ทำอะไรเลย

มะเร็งท่อน้ำดีชนิดที่อยู่ภายนอกตับนี้ส่วนใหญ่จะอยู่ที่ท่อน้ำดีที่ใกล้ๆ กับตับ (Porta hepatis) ซึ่งมักจะเกิดในท่อน้ำดีตับข้างใดข้างหนึ่งหรือท่อน้ำดีตับร่วม (Right or left hepatic or common hepatic bile duct) เนื่องจากลักษณะทางกายวิภาคของบริเวณนี้เป็นบริเวณที่ท่อน้ำดี เส้นเลือดดำและเส้นเลือดแดงที่มาเลี้ยงตับมาอยู่ใกล้ชิดกัน จึงเรียกบริเวณนี้ว่าเป็นขั้วตับ (Hilar หรือ Hilus) ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ Hilar cholangiocarcinoma ต่อไปนี้จะเรียกมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดขึ้นในบริเวณนี้ว่า Hilar cholangiocarcinoma

## พยาธิวิทยา

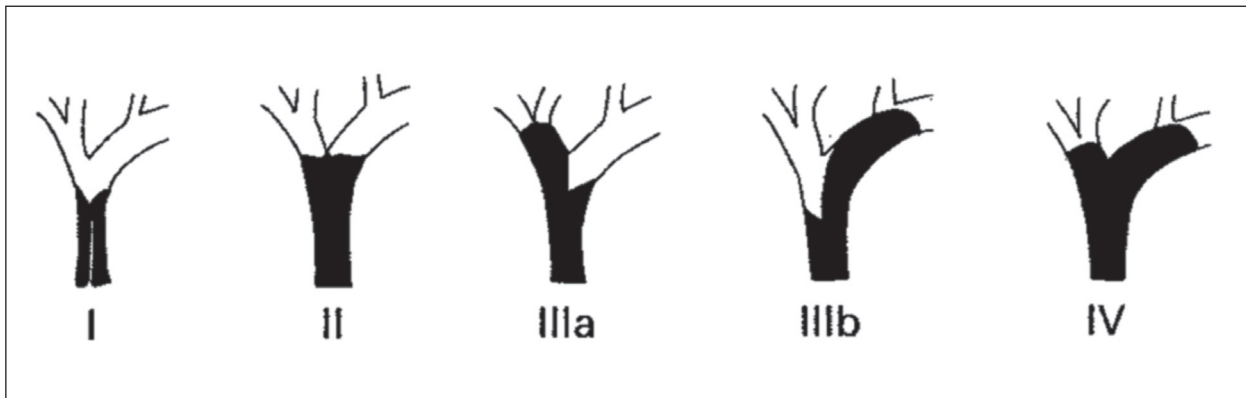
เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า แบ่งได้เป็น 4 ชนิด<sup>(16)</sup> คือ

1. Papillary type
2. Nodular type
3. Nodular-infiltrating type
4. Diffusely infiltrating type

แต่ละชนิดจะมีการกระจายแตกต่างกันคือ papillary และ nodular type กระจายไปตาม mucosa ส่วน nodular-infiltrating และ diffusely infiltrating type จะกระจายไปตาม submucosa ซึ่งทำให้สามารถกระจายไปสู่อวัยวะข้างเคียงและไปต่อมน้ำเหลืองได้รวดเร็วกว่าสองชนิดแรก การพยากรณ์โรคจึงไม่ดีนัก เนื่องจากที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดในที่นี้คือ papillary type

ยังมีการแบ่งลักษณะของเนื้องอกอีกลักษณะหนึ่ง คือการแบ่งตาม Bismuth–Corlette classification<sup>(17)</sup> (ดังภาพที่แสดง) เป็นการอธิบายถึงการลุกลามของเนื้องอกไปตามท่อทางเดินน้ำดี 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

การแบ่งชนิดของเนื้องอกตามที่เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Histologic Grade) ตามที่ AJCC แบ่งมี 5 แบบคือ

1. Grade cannot be assessed
2. Well differentiated
3. Moderately differentiated
4. Poorly differentiated
5. Undifferentiated

## การรักษา

ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ proximal third ของท่อน้ำดี การผ่าตัดต้องทำ hilar resection และ lymphadenectomy ซึ่งส่วนใหญ่ต้องทำ liver resection ด้วย เพราะการทำ hilar resection มักจะไม่เพียงพอ แต่ถ้าทำ frozen section แล้ว ได้ free margin ก็ไม่ต้องทำ liver resection หากมีข้อบ่งชี้ที่ควรทำ liver resection ต้องทำ caudate lobe resection ร่วมด้วย เพราะจะทำให้ผลการรักษาดีกว่า

ในบางกรณีที่ต้องตัดตับผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองมากและเป็นมานานอาจพิจารณาทำการระบายน้ำดีผ่านทางผิวหนัง (PTBD) ก่อนการผ่าตัด ทั้งนี้พิจารณาในผู้ป่วยที่มีค่า total bilirubin มากกว่า 10 mg % ขึ้นไป

ในกรณีที่คาดว่าจะมีเนื้อตับเหลืออยู่น้อยหลังจากการผ่าตัดตับ ให้พิจารณาทำ Portal vein embolization เพื่อเพิ่มขนาดเนื้อตับที่เหลืออยู่ (Future liver remnant; FLR) ให้เพียงพอ

เนื้องอกที่อยู่ middle third ให้ทำ major duct resection และ frozen section 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 ฉะนั้นจึงต้องพิจารณาให้การรักษาเป็นรายๆ ไป โดยเฉพาะแนะนำให้ทำในงานวิจัย (Clinical trial)

ผู้ป่วยที่ negative margin อาจให้การดูแลโดยการสังเกตอาการและติดตามเฝ้าระวังเป็นระยะ การพิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ต้องพิจารณาเป็นรายๆ เช่นกัน โดยเฉพาะแนะนำให้ทำในงานวิจัย (Clinical trial)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัดเนื้องอกได้ในขณะที่ผ่าตัด ควรทำ surgical bypass หรือ stent<sup>(20-21)</sup> หลังจากนั้นอาจพิจารณาให้การรักษาโดย เคมีบำบัด หรืออื่นๆ ตามที่กล่าวมาแล้ว แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาแบบ clinical trial อยู่ การให้การดูแลแบบประคับประคองหรือรักษาตามอาการยังนับว่ามีประโยชน์ และอาจจะดีกว่าให้การรักษาอย่างอื่น ๆ ด้วย

ในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในขั้นลุกลาม (metastatic disease) ควรได้รับการระบายน้ำดีโดยการใส่ stent การให้การรักษาอื่น ๆ ยังต้องทำ clinical trial และรักษาแบบประคับประคองที่ดีที่สุด ส่วนการให้เคมีบำบัดนั้น ยังไม่มีสูตรการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ถึงแม้จะมีวิธีการที่กำลังได้รับการยอมรับอยู่บ้างก็ตาม<sup>(15,22-23)</sup>

## 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;18:889-96.
3. Vogt DP. Current management of cholangiocarcinoma. *Oncology*.1988;2:37-43.
4. Altaee MY,Johnson PJ, Farrant JM, et al. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer*. 1991;68:2051-5.
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;228:385-94.
7. Green A, Uttaravichien 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. Livers changes in hamsters infected with a liver fluke of man, *Opisthorchis viverrini*. *Am.J.Trop.Med.Hyg*. 1978;27:787-94.
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; 4:927-30.
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;38:4634-9.
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;54:52-8.
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;7:538-48.
13. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung S, et al.Cancer incidence in Thailand 1988-1991.*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1995;4:475-83.
14. Uttaravichien T,Bhuddhisawasdi V,Pairojduul C,Pugkhem A.Intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:128-35.

15. Kubicka S, Rudolph K, Tieze M, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology*.2001; 39:783-9.
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;140:170-8.
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;2:774-9.
19. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*.2004;10:65-8.
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;340:1488-92.
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;14:1115-20.
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.

# แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดี ด้วยกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

## บทนำ

การรักษามาตรฐานของมะเร็งท่อน้ำดีชนิด perihilar tumor และ extrahepatic distal tumor คือ การผ่าตัดเอาเนื้องอกออก ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ทางเลือกหนึ่งของการรักษาคือ การรักษาบรรเทาอาการผ่านการส่องกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (ERCP) ซึ่งมีวิธีการรักษาดังนี้ การใส่ท่อระบายน้ำดี (biliary stent), photodynamic therapy, high intensity ultrasound ในที่นี้จะกล่าวถึงแนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

## การรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

โดยทั่วไปผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจะมีอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบ่งบอกว่ามีท่อน้ำดีอุดตันจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ถ้าพบมีท่อน้ำดีในตับขยายใหญ่ขึ้นโดยอาจจะพบก้อนเนื้องอกที่อุดตันหรือไม่ก็ได้ควรได้รับการตรวจรักษาตามแนวทางต่อไปนี้

## การตรวจทางรังสีเพื่อบอกระยะของโรคและวางแผนการรักษา

### 1. Magnetic resonance imaging (MRI) และ Magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP)

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ MRI และ MRCP เพื่อประเมินขอบเขตของเนื้องอก ลักษณะของเนื้อตับ และท่อน้ำดี<sup>(1-5)</sup> เพื่อประเมินว่าสามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หรือไม่ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกได้จะมีประโยชน์ในการเลือกข้างที่จะวางท่อระบายน้ำดี (biliary stent) โดยจะเลือกวางท่อระบายเข้าไปในข้างที่ท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุด<sup>(6)</sup>

### 2. Computed tomography (CT)

ในกรณีที่ไม่มี MRCP ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ CT ซึ่งเป็นการตรวจที่ดีที่ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี แต่บอกขอบเขตของเนื้องอกได้ไม่ดีเท่า MRCP<sup>(7,8)</sup> ในกรณีที่ทำ CT แล้วประเมินว่าผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้ CT ยังมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจเลือกข้างที่จะวางท่อระบายน้ำดีได้ด้วย<sup>(6)</sup>

## การรักษามะเร็งท่อน้ำดี

### 1. การผ่าตัด

1.1 ผ่าตัดเนื้องอก (tumor resection) หลังจากการตรวจ MRI และ MRCP หรือ CT ผู้ป่วยที่คาดว่าจะสามารถผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกได้ให้รักษาโดยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกเพราะเป็นวิธีมาตรฐานที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้<sup>(9,10)</sup>

1.2 ผ่าตัดบายพาสท่อน้ำดี (surgical bypass) ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะผ่าตัดเนื้องอกได้แต่ในขณะที่ผ่าตัดพบว่าระยะของโรคไม่สามารถผ่าตัดออกได้ควรได้รับการผ่าตัดบายพาสท่อน้ำดีเพราะสามารถรักษาอาการคันและเหลืองของผู้ป่วยได้แต่ไม่ทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้นและมีอาการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใส่ท่อระบายน้ำดีแต่มีภาวะแทรกซ้อนและต้องนอนโรงพยาบาลนานกว่า<sup>(11-13)</sup>

### 2. การรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หรือผู้ป่วยไม่สามารถรับการผ่าตัดได้หรือผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด มีวิธีการรักษาผู้ป่วยดังนี้

#### 2.1 ใส่ท่อระบายน้ำดี (biliary stent)

การใส่ท่อระบายน้ำดีในผู้ป่วยท่อน้ำดีอุดตันจากมะเร็งสามารถบรรเทาอาการคัน เหลืองของผู้ป่วยแต่ไม่ทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น<sup>(11-13)</sup> ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น<sup>(14)</sup>

2.1.1 การใส่ท่อพลาสติกระบายน้ำดีมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับกับผ่าตัดแก้ไขการอุดตัน (surgical bypass) ในการรักษาอาการคันและเหลือง การใส่ท่อระบายน้ำดีโดยการส่องกล้องมีข้อดีคือมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการผ่าตัดแต่มีอาการเหลืองกลับเป็นซ้ำบ่อยกว่าทำให้ต้องเปลี่ยนท่อระบายหลายครั้ง<sup>(11-13)</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดกับการใส่ท่อโลหะระบายน้ำดี (metallic stent) โดยการส่องกล้อง

2.1.2 การใส่ท่อพลาสติกระบายน้ำดีในผู้ป่วย hilar cholangiocarcinoma เพื่อแก้ไขการอุดตัน 1 ข้างและ 2 ข้างมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการระบายน้ำดี แต่การใส่ท่อระบายน้ำดี 2 ข้างจะมีท่อน้ำดีอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนมากกว่าการใส่ท่อระบายเพียงข้างเดียว<sup>(15)</sup>

2.1.3 ข้อเสียของท่อพลาสติกระบายน้ำดีคือ อุดตันเร็วประมาณ 3-4 เดือน<sup>(16,17)</sup> ส่วนท่อโลหะระบายจะอุดตันหลังใส่ประมาณ 6-9 เดือน<sup>(18-20)</sup> และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้มีระยะเวลาอยู่รอดเฉลี่ยประมาณ 140-147 วัน<sup>(18,19)</sup> การใส่ท่อโลหะจะมีความคุ้มค่ามากกว่าการใส่ท่อพลาสติกเนื่องจากอุดตันช้ากว่าทำให้ไม่ต้องมาส่องกล้องเพื่อเปลี่ยนท่อระบายบ่อย<sup>(20,21)</sup> ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตรอดอยู่สั้นกว่า 4 เดือนการใส่ท่อระบายพลาสติกจะเหมาะสมกว่า<sup>(19)</sup>

2.1.4 ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วย MRCP หรือ CT เพื่อประเมินกายวิภาคของท่อน้ำดีที่อุดตันและวางแผนส่องกล้องเข้าไประบายท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดสารทึบแสงเข้าไปในท่อน้ำดีข้างที่ไม่ต้องการระบายเพราะจะมีโอกาสเกิดท่อน้ำดีอักเสบสูงถ้าสารทึบแสงถูกฉีดเข้าไปในท่อน้ำดีข้างที่อุดตันแต่ไม่สามารถระบายออกมาได้<sup>(5,6,22)</sup>

2.1.5 ท่อโลหะระบายน้ำดีที่ใช้จากใช้ชนิด covered metal stent เพื่อป้องกันเนื้องอกเจริญเติบโตเข้ามาที่ระบาย ทำให้ท่อระบายอุดตันช้ากว่าเมื่อเทียบกับ noncovered metal stent<sup>(23,24)</sup> ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคใน common bile duct

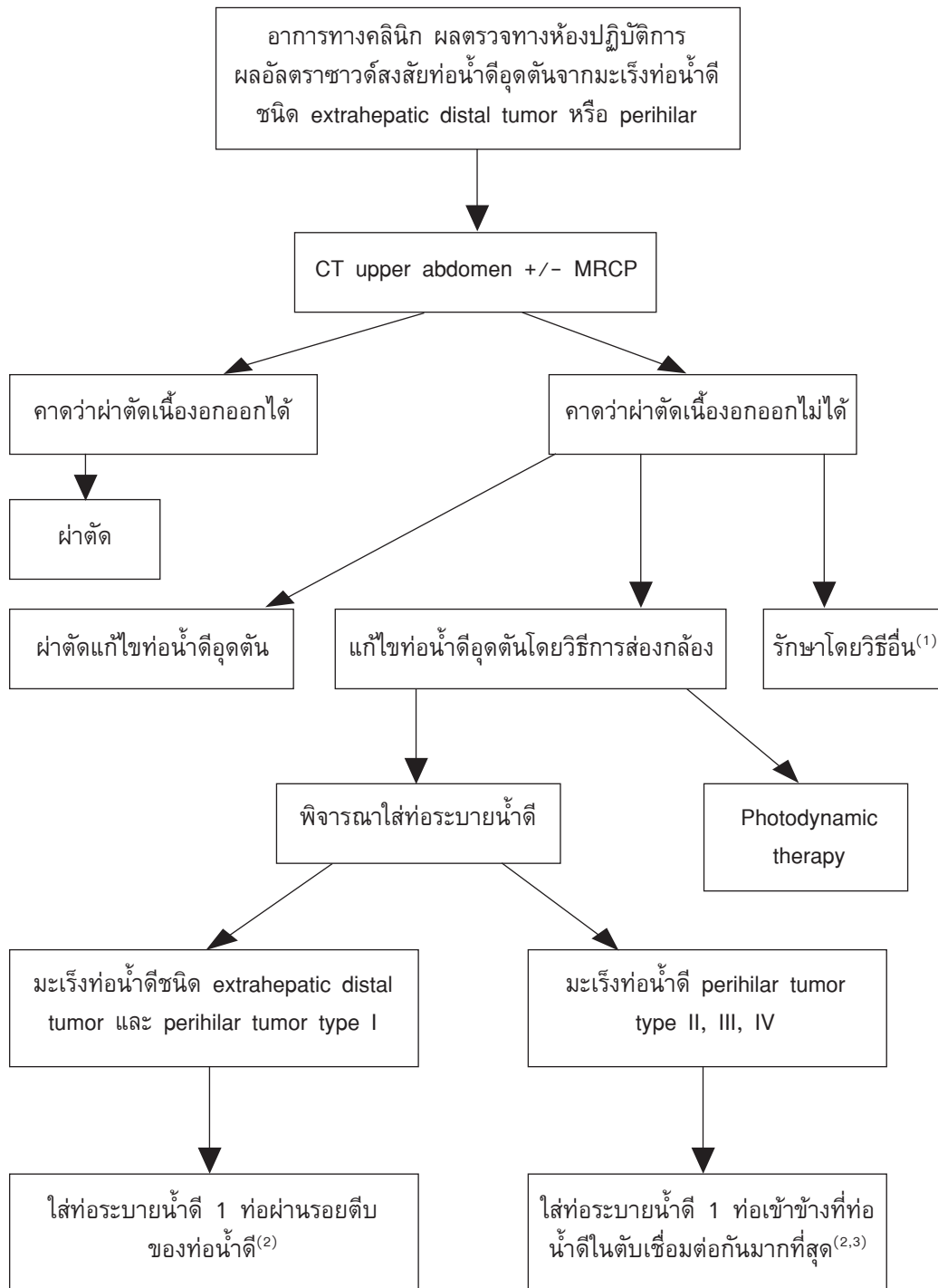
## 2.2 Photodynamic therapy

เป็นวิธีการใหม่ในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยการฉีดอนุพันธ์ของ hematoporphyrin เข้าในเส้นเลือดหลังจากนั้นจึงทำ intraluminal photoactivation ผ่านทางกล้อง ERCP<sup>(25)</sup> มีการศึกษา prospective randomized study เปรียบเทียบระหว่างการรักษาโดย photodynamic therapy (PDT) ร่วมกับการใส่ท่อระบายน้ำดีเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใส่ท่อระบายน้ำดีอย่างเดียวพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PDT มีชีวิตยืนยาวกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังระบายนการอุดตันและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มควบคุม<sup>(26)</sup>

## 2.3 Intraductal high intensity ultrasound

มี pilot study ศึกษาเกี่ยวกับผลของ high intensity ultrasound ต่อมะเร็งท่อน้ำดี 6 ราย โดยใช้ ultrasound probe ขนาด 8x2.8 มิลลิเมตร สัมผัสและปล่อยคลื่น ultrasound เข้าไปในรอยโรคในท่อน้ำดีโดยตรงโดยใช้ guidewire นำผ่านตรงกลางรอยโรคผ่านทางกล้อง ERCP พบว่าสามารถทำลายเนื้องอกให้ตายได้<sup>(27)</sup> แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่าจะมีผลในการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีหรือไม่

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีผ่านการส่องกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน



<sup>1</sup> วิธีรักษาอื่น ๆ เช่น brachytherapy.

<sup>2</sup> ใส่ท่อพลาสติกเมื่อคาดว่าจะมีชีวิตรอดน้อยกว่า 4 เดือนและใส่ท่อโลหะเมื่อคาดว่าจะมีชีวิตรอดนานกว่า 4 เดือน

<sup>3</sup> พิจารณาจาก CT หรือ MRCP

## References :

1. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.
2. 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.
3. Liessi G, Cesari S, Dell'Antonio C, Avventi P, Spaliviero B, Butini R, Pavanello M. Cholangiopancreatography with magnetic resonance. Clinical use of a new "inversion-recovery" sequence. *Radiol Med* 1996;92:252-6.
4. Fulcher, A. S. and Turner, M. A. HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol*. 1997;169:1501-5.
5. 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.
6. Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stent. *Gastrointest Endosc* 2003;58:41-9.
7. Han JK, Choi BI, Kim TK, Kim SW, Han MC, Yeon KM. Hilar cholangiocarcinoma: thin-section spiral CT findings with cholangiographic correlation. *Radiographics* 1997;17:1475-85.
8. Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1998;171: 651-8.
9. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224:463-73.
10. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:425-9.
11. 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;6:302-8.
12. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344: 1655-60.
13. Andersen JR, Sorensen SM, Kurse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132-5.

14. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: A prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002;56:835-41.
15. Palma GDD, Galloro G, siciliano S, Iovino P, Catanzano. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: Results of prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:547-53.
16. van Berkel AM, Huibregtse IL, Bergman JJ, Rauws EA, Bruno MJ, Huibregtse K. A prospective randomized trial of Tannenbaum-type Teflon-coated stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:213-7.
17. Tringali A, Mutignani M, Perri V, Zuccala G, Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Philipper M, Schumacher B, Neuhaus H, Schmit A, Deviere J, Costamagna G. A prospective, randomized multicenter trial comparing DoubleLayer and polyethylene stents for malignant distal common bile duct strictures. *Endoscopy* 2003 ;35:992-7.
18. Cheng JLS, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: Efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002;56:33-9.
19. Palma GDD, Pezzullo A, Rega M, Persico M, Patrone F, Mastantuono L, Persico G. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;58:50-3.
20. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-92.
21. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993;25:213-8.
22. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedemann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 2001;53:40-6.
23. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004 ;53:729-34.



## แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด

### ข้อบ่งชี้

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

### ยาที่อาจเลือกใช้รักษาผู้ป่วย Cholangiocarcinoma (CCA)

จากการศึกษาที่ผ่านมาไม่มีข้อมูลที่บอกได้ว่ายาเคมีบำบัดชนิดใดได้ผลดีที่สุดในการรักษา CCA คือยังไม่มี standard regimen ในปัจจุบัน<sup>(1)</sup> ดังนั้นอาจพิจารณาให้เป็นยาชนิดเดียว (single agent) หรือยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปรวมกัน (combination) ก็ได้ ยาที่มีรายงานการศึกษามาก ได้แก่ 5-FU-based regimen นอกจากนี้ยังมีผู้นำสูตรยาที่ใช้รักษามะเร็งตับอ่อนมาใช้รักษามะเร็งท่อน้ำดี เช่น Gemcitabine-based regimen พบว่าได้ผลดีพอสมควร (*ตารางที่ 1*) เมื่อโรคติดต่อยาชนิดแรกแล้ว ไม่มีข้อมูลที่บอกได้ว่าการให้ยาชนิดที่สองจะมีประโยชน์แก่ผู้ป่วย

ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดี

### 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	Cisplatin capecitabine	21	9.1
Kornek et al 2004	MMC capecitabine	31	9.3
Penz et al 2001	Gemcitabine	30	9.3
Knox et al 2005	Gemci capecitabine	31	14.0
Lee et al 2006	Gemcitabine Cisplatin	21	9.3
Androulakis2006	Oxaliplatin	21	7.0



## แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนว่าการให้ External Radiotherapy หรือ Chemoradiotherapy จะมีประโยชน์ใน Resectable และ Locally advanced tumors ทั้งในด้าน อัตราการอยู่รอดและคุณภาพชีวิต และบางครั้งยังมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก แต่มี Uncontrolled studies บางการศึกษาเท่านั้นที่บ่งชี้ว่าการฉายรังสีร่วมกับการสอดใส่แร่ในท่อน้ำดี ช่วยเพิ่ม Median survival rate ได้ เพราะฉะนั้นการใช้รังสีรักษาทั้งใน Intrahepatic และ Extrahepatic cholangiocarcinoma ยังมีข้อมูลการวิจัยน้อย จึงควรรักษาแบบในโครงการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตาม รังสีรักษายังคงมีประโยชน์ในการบรรเทาอาการจากโรคที่มีการลุกลามหรือแพร่กระจาย เช่น อาการเจ็บปวด อาการเลือดออก มะเร็งกระจายเข้าสมอง อาการอุดตันของท่อน้ำดี เป็นต้น

### References :

1. Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, et al. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996;39:852-5.
2. Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1997; 39(4): 435-442.
3. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998;34:977-86.
4. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *American Journal of Surgery*. 1997; 174(6): 605-8.
5. Morganti AG, Trodella L, Valentini V. et al. Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2000; 46(4): 913-9.
6. NCCN practice guidelines in Oncology 2009; v2: Extra1-Extra2.
7. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Peri-hilar cholangiocarcinoma: Post-operative radiation therapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995;221:788-98.

# แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีร่วมรักษา

## Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD)

### ข้อบ่งชี้ในการทำ PTBD

1. Preoperative drainage เพื่อระบายน้ำดีเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อมาก่อนผ่าตัด และฟื้นฟูสภาพร่างกายของผู้ป่วยก่อนรับการผ่าตัด<sup>(1)</sup>
2. ระบายน้ำดีเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อมาก่อนผ่าตัด
3. Palliative treatment<sup>(2,3)</sup>

### 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 และจะต้องได้รับน้ำเกลือและยาฆ่าเชื้อทางหลอดเลือดก่อนทำการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการทำความสะอาดผิวหนังที่บริเวณช่องท้องส่วนบนและได้รับการฉีดยาชาเฉพาะที่ในบริเวณที่จะสอดเข็มเข้าไปยังท่อน้ำดีในตับ อาจจะใช้เครื่อง ultrasound<sup>(4)</sup> หรือ fluoroscopy ช่วยขณะสอดเข็มเมื่อสอดได้น้ำดีออกมาแล้ว จะฉีดยาสีที่รังสีเข้าไปในท่อน้ำดีเพื่อดูกายวิภาคและพยาธิสภาพของท่อน้ำดีที่อุดตัน แล้วตามด้วยการสอดสายสวนระบายน้ำดีเข้าไปโดยวิธี Seldinger's technique

### ภาวะแทรกซ้อน<sup>(5,6)</sup>

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

## ผลการรักษา

Technical success rate ประมาณ 70-97% <sup>(6)</sup>

### **Percutaneous biliary metallic stent placement**

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

### **Portal vein embolization** <sup>(7-11)</sup>

ทำเพื่อเพิ่มความเป็นไปได้ในการผ่าตัด จะทำหลังจากทำ PTBD จนภาวะการติดเชื้อในท่อน้ำดีหมดไปแล้ว และค่า total bilirubin ลงมาเหลือไม่เกิน 5 mg/dL (ข้อบ่งชี้และข้อห้าม ตลอดจนวิธีการรักษาเหมือนกับ hepatocellular carcinoma)

### หมายเหตุ :

โดยสรุป การรักษาผู้ป่วย **cholangiocarcinoma** รังสีร่วมรักษามีบทบาทดังนี้

1. ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ที่มีเป้าหมายการรักษา เป็น curative surgery (aggressive surgical resection: only cure treatment)

1.1 Portal vein embolization เพื่อทำให้เกิด compensatory hypertrophy in predicted remnant liver จะทำในผู้ป่วยที่ future liver remnant (FLR) เหลือน้อยเกินไปที่จะปลอดภัยจากหลังการผ่าตัดตับ เพื่อลดภาวะ hepatic failure หลังการผ่าตัด ทำให้เพิ่มความปลอดภัยและเพิ่มอัตราในการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ FLR เหลือน้อยเกินไป <sup>(7-11)</sup>

1.2 PTBD : Preoperative drainage ใน hilar cholangiocarcinoma เป็นการระบายน้ำดีเพื่อรักษาภาวะ การติดเชื้อในท่อน้ำดี และฟื้นฟูสภาพตับของผู้ป่วยก่อนรับการผ่าตัด <sup>(3)</sup>

2. ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ที่มีเป้าหมายการรักษาเป็น การรักษาประคับประคอง (palliative)

2.1 PTBD : palliative treatment ในกรณี ทำการผ่าตัดไม่ได้ หรือปฏิเสธ การผ่าตัด หัตถการนี้ช่วยลดความทรมานจากอาการคันจากอาการน้ำดีอุดตัน

2.2 Biliary metallic stent placement ทำการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ หัตถการนี้ช่วยลดความทรมานจากอาการคันอาการน้ำดีอุดตัน

2.3 TACE มีรายงานว่าสามารถยืดการอยู่รอดออกไปได้ <sup>(12-15)</sup>

## References :

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 gelatin sponge particles and coils in preparation for extended right hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2006 Jun;17(6): 989-94.
10. Palavecino M, Abdalla EK, Madoff DC, Vauthey JN. Portal vein 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. Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007 Nov-Dec;30(6):1156-65.
13. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, Geller DA, Marsh JW, Zajko AB, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2008 Jan;12(1):129-37.

14. 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.
15. Aliberti C, Benea G, Tilli M, Fiorentini G. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008 Sep-Oct; 31(5): 883-8.

## 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 2010)**

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0-1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	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, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue
T2a	Tumor invades beyond the wall of bile duct to surrounding adipose tissue
T2b	Tumor invades adjacent hepatic parenchyma
T3	Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery
T4	Tumor invades main portal vein or its branches bilaterally; or the common hepatic artery; or the second-order biliary radicals bilaterally; or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement

**Regional Lymph Nodes (N)**

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
No	No regional lymph nodes metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis (including node along the cystic duct, common bile duct, hepatic artery, and portal vein)
N2	Metastasis to periaortic, pericaaval, superior mesenteric artery, and/or celiac artery lymph nodes

**Distant Metastasis (M)**

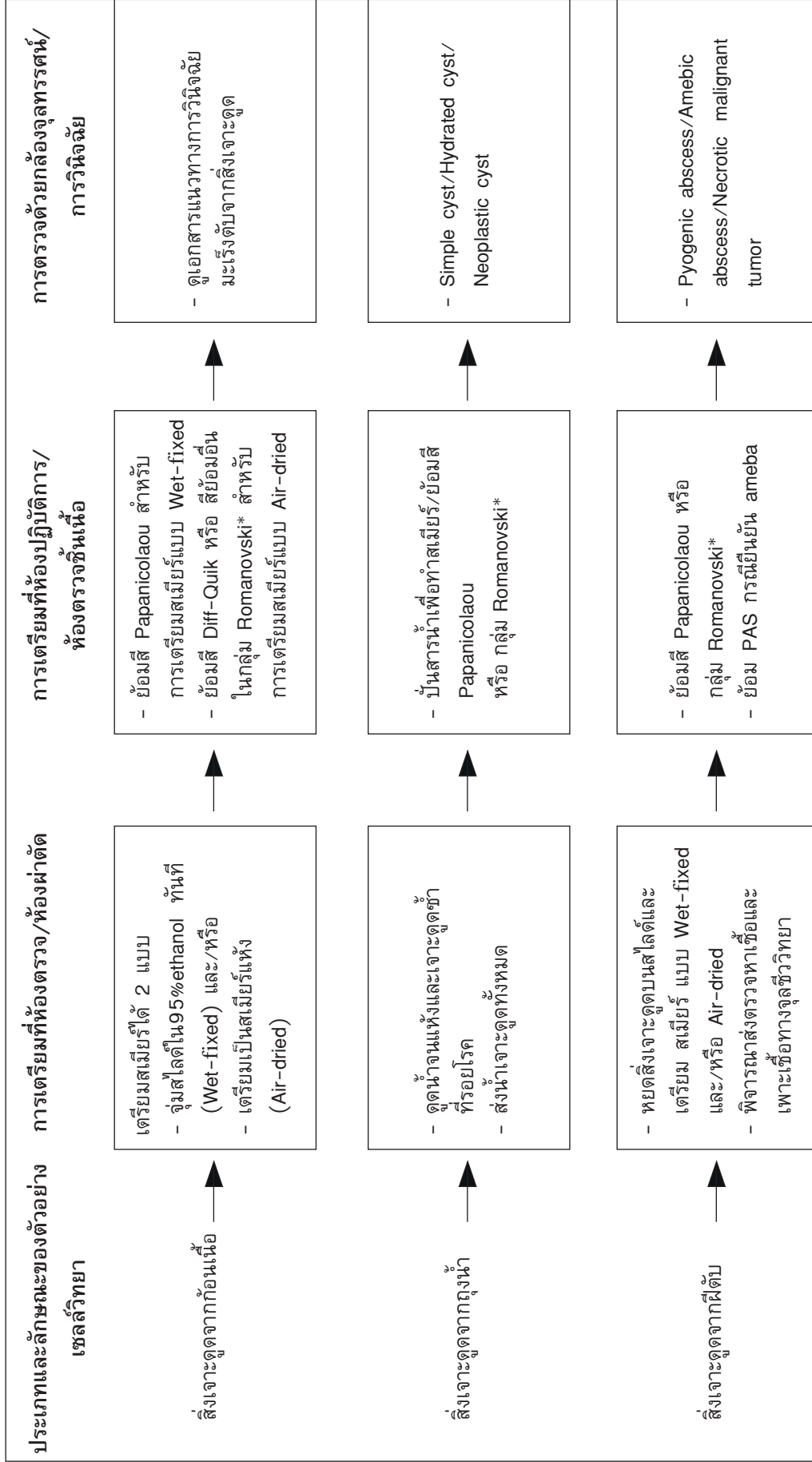
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

**Histological Grade (G)**

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

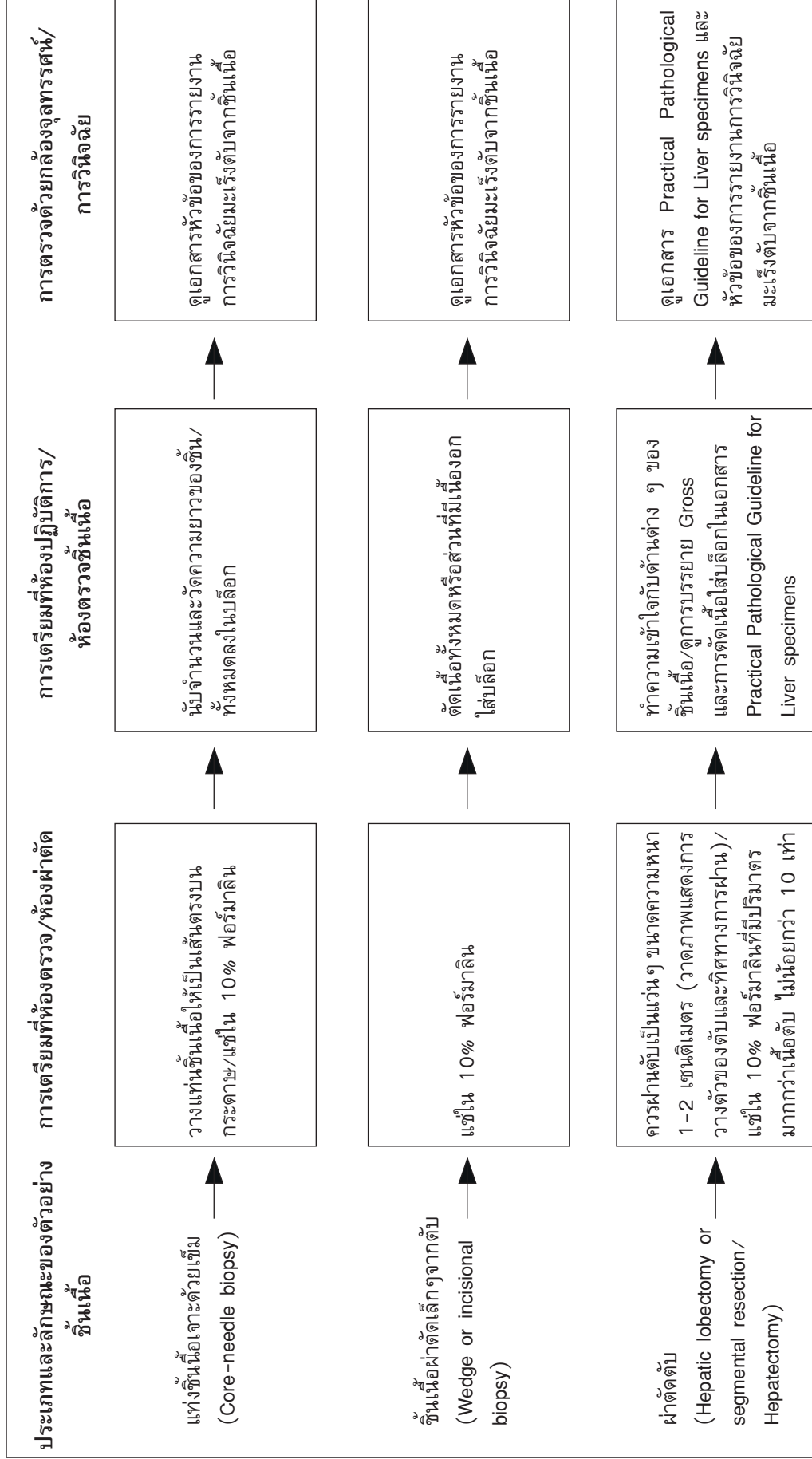
# การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์ และชิ้นเนื้อมะเร็งตับและท่อน้ำดี

## แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา



\* สีกกลุ่ม Romanovski ได้แก่ Diff-Quik, Giemsa, May Guenwald Giemsa, Wright's stains เป็นต้น

## แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา



# แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งระดับและมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเจาะดูด

## บทนำ

การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (Fine needle aspiration biopsy) เหมาะสำหรับตรวจรอยโรคที่เป็นก้อน ฤงน้ำ และโพรงหนองของตับ เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย ประหยัด เกิดผลแทรกซ้อนน้อย และมีความถูกต้องสูง จึงแนะนำให้แพทย์ใช้ในการวินิจฉัยแทนการเจาะชิ้นเนื้อ (Core-needle biopsy) อย่างไรก็ตาม สำหรับก้อน และรอยโรคที่สงสัยเป็นมะเร็งระดับที่มีโอกาสผ่าตัดออกทั้งหมดได้ ที่ประชุมของคณะทำงานและผู้เชี่ยวชาญ มีความเห็นว่า ควรเลี่ยงการเจาะ ทั้งนี้ เพื่อป้องกันการแพร่ของเซลล์มะเร็งออกมาตามรอยของเข็ม นอกจากนี้การเจาะดูดให้ได้ผลดี แพทย์ผู้เจาะควรมีทักษะและมีพยาธิแพทย์ที่จะให้การวินิจฉัยจากตัวอย่าง เซลล์วิทยาניתได้

## ลำดับขั้นของการวินิจฉัย

เนื่องจากทั้ง Hepatocellular carcinoma และ Cholangiocarcinoma สามารถให้รูปลักษณ์ ทางเซลล์วิทยาที่หลากหลาย และต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคและภาวะอื่นๆ การแปลผลจึงมีความจำเป็นต้อง พิจารณาข้อมูลทั้งทางคลินิกและการตรวจพบทางเซลล์วิทยา ในลักษณะองค์รวม<sup>(1)</sup>

การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาของสิ่งเจาะดูดจากตับ ควรปฏิบัติตามลำดับขั้น<sup>(1)</sup> ดังนี้

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

## ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกเป็น Hepatocellular carcinoma<sup>(1)</sup>

ประกอบด้วย มีรูปลักษณะของเซลล์มะเร็ง hepatocyte ร่วมกับการจัดเรียงตัวเป็น trabeculae หรือ มี bare tumor nuclei เป็นลักษณะเด่น

### 1. รูปลักษณะของเซลล์มะเร็ง hepatocyte

เซลล์ที่มีลักษณะของ hepatocyte คือเป็นเซลล์ขนาดกลาง มีรูปร่างหลายเหลี่ยม (polygonal shape) มีนิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์ มักเห็นนิวคลีโอลัส และมักมีส่วนของไซโตพลาสซึมให้เห็นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าเห็น granular cytoplasm และ/หรือ bile pigment ยิ่งให้นำหนักในการบอกว่าเป็น hepatocyteหนักแน่นขึ้น ความสำคัญอีกประการหนึ่งคือ การบอกว่าเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งลักษณะที่จำเป็นคือ มีสัดส่วนของขนาด นิวเคลียสต่อไซโตพลาสซึมเพิ่มขึ้น (increased nuclear cytoplasmic ratio)

## 2. การจัดเรียงตัวเป็น trabeculae

การจัดเรียงตัวเป็น แถวหรือแนวยาว (trabeculae) เป็นคุณลักษณะของ hepatocyte แต่ละแถวจะมี sinusoid คั่น ดังนั้น จึงอาศัย endothelial cell ที่คลุมอยู่ด้านข้างเป็นตัวบ่งบอกความเป็นแถว เมื่อเป็นมะเร็ง การเรียงตัวจะมีตั้งแต่ 3 เซลล์ขึ้นไปในแถว แทนที่จะเป็นเซลล์แถวเดียว จึงให้ลักษณะของแถวที่กว้าง (broad trabeculae) ซึ่งลักษณะที่ปรากฏในสิ่งเจาะดูจะมีได้ 2 รูปแบบ คือแบบที่เห็นเซลล์เรียงเป็นแถวกว้าง มี endothelial cell ปรากฏทางด้านข้าง เรียก trabecular pattern (Fig.1) และแบบที่เห็น sinusoid ที่มี endothelial cell พาดผ่านกลุ่มของเซลล์มะเร็ง เรียก sinusoidal pattern (Fig.2) นอกจากนี้ ยังอาจพบรูปแบบการเรียงตัวที่เป็น pseudoacinar pattern ซึ่งให้ลักษณะการเรียงตัวของเซลล์เป็นวงมีช่องว่างเกิดขึ้นตรงกลาง ลักษณะการจัดเรียงตัวของเซลล์มะเร็งเหล่านี้เป็นหลักเกณฑ์วินิจฉัยที่สำคัญของ hepatocellular carcinoma จากสิ่งเจาะดู

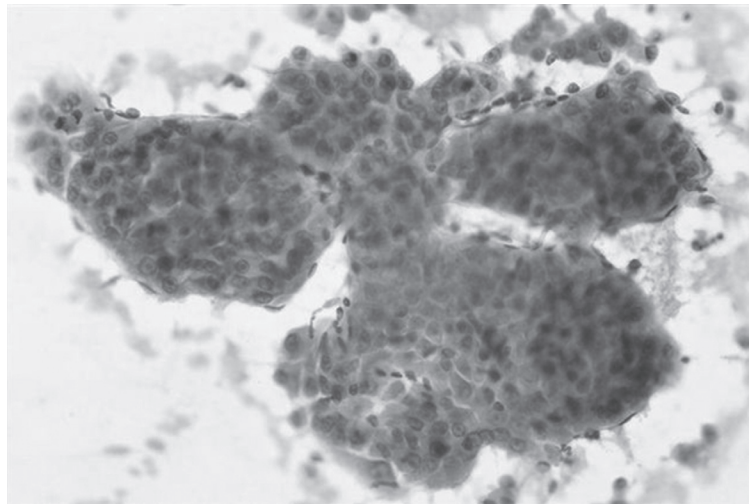


Fig.1 : Hepatocellular carcinoma with trabecular pattern

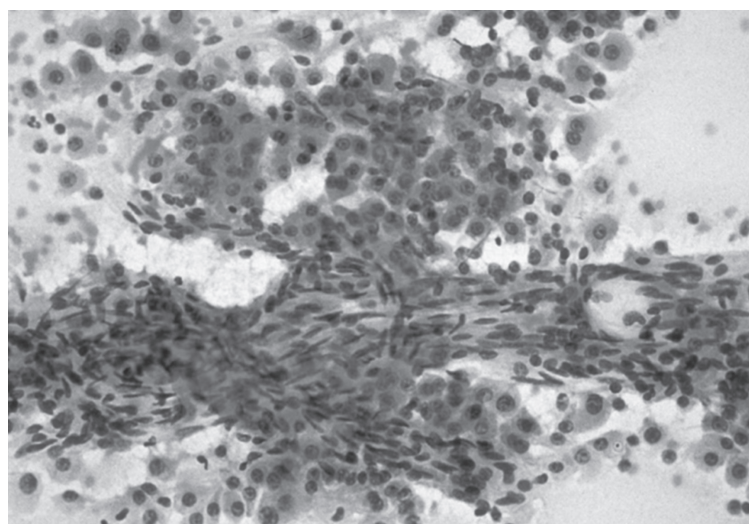


Fig.2 : Hepatocellular carcinoma with sinusoidal pattern

### 3. Bare tumor nuclei

ลักษณะนี้เป็นลักษณะพิเศษที่พบได้เฉพาะใน hepatocellular carcinoma จากสิ่งเกาะจุด โดยที่นิวเคลียส ที่มีลักษณะของ hepatocyte แต่มีขนาดโตชัดเจน จะกระจายตัวอยู่เดี่ยวๆเป็นจำนวนมาก (Fig.3) นิวเคลียสเหล่านี้ ไม่เห็นมีไซโตพลาสซึมคลุม เข้าใจว่าถูกลอกหลุดไปในกระบวนการเตรียมทางเซลล์วิทยา

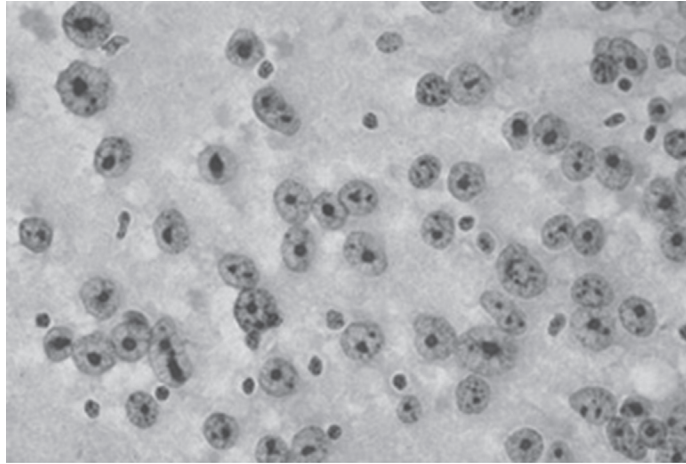


Fig. 3 : Hepatocellular carcinoma manifesting bare tumor nuclei

นอกจากนี้ hepatocellular carcinoma สามารถให้ลักษณะอื่นได้ด้วย ซึ่งการวินิจฉัยจำเป็นต้องมีการ ย้อมพิเศษหรือ การศึกษาพิเศษ ร่วมกับการแปลผลเชื่อมโยงกับลักษณะทางคลินิก

### ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกเป็น **Cholangiocarcinoma** <sup>(1)</sup>

ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งที่จัดเรียงตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อ ร่วมกับลักษณะขององค์ประกอบ แวดล้อมและข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุน

#### 1. เซลล์มะเร็งที่จัดเรียงตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อ

ลักษณะทางเซลล์วิทยาคือลักษณะของ adenocarcinoma เซลล์มะเร็งมักมีนิวเคลียสอยู่ค่อนไป ด้านข้าง ขอบเขตเซลล์ไม่ชัด เนื่องจากไซโตพลาสซึมโป่ง ตัดสีจาง และเซลล์มักมีการรวมตัวกันเป็นรูปต่อม หรือท่อแบบสามมิติ ซึ่งไม่เห็นรูตรงกลาง เซลล์มักมีการซ้อนทับกัน (Fig. 4)

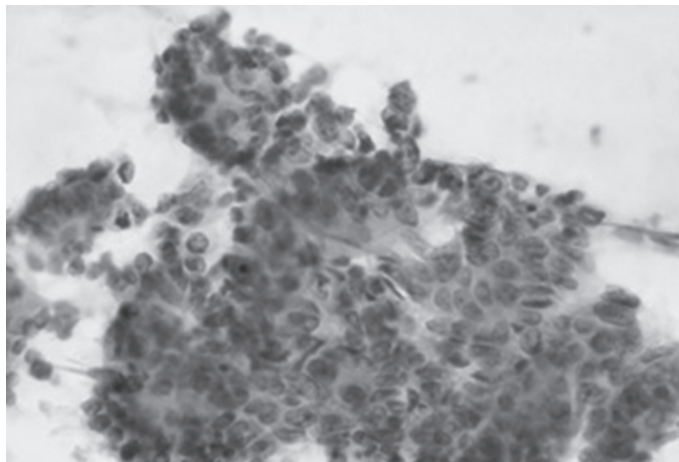


Fig. 4 : Cholangiocarcinoma with 3-D gland arrangement pattern

## 2. ลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อม

ลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อมเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ถ้าพบลักษณะของ desmoplasia (scant cellularity pattern) หรือพบ ductular proliferation<sup>(2)</sup> (Fig.5) จะให้น้ำหนักสนับสนุน ขณะที่ ถ้าพบลักษณะของ necrosis มักเป็น metastasis from colorectal adenocarcinoma

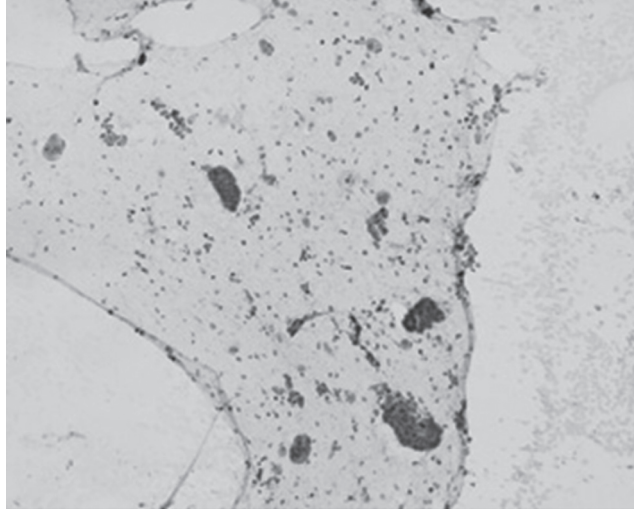


Fig. 5 : Cholangiocarcinoma associated with ductular proliferation feature

## 3. ข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุน

การวินิจฉัยเป็น cholangiocarcinoma จำเป็นต้องมีข้อมูลทางคลินิกสนับสนุน ได้แก่ การไม่พบมะเร็งปฐมภูมิที่อื่น และการพบ dilated hepatic bile duct นอกจากนี้ ถ้าคนไข้มีภูมิลำเนาอยู่ทางอีสาน จะมีอุบัติการณ์ของโรคนี้อีกสูงมาก

### การรายงานผล

ควรรายงานให้ชัดเจนว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ และถ้าเป็นมะเร็ง เป็นชนิดไหน นอกจากนี้ อาจให้น้ำหนักของความเชื่อมั่นของผล โดยที่ใช้คุณศัพท์นำหน้า ตัวอย่างของการรายงานผล เช่น

- Malignant; hepatocellular carcinoma
- Malignant; suggestive of hepatocellular carcinoma
- Malignant; adenocarcinoma, probably cholangiocarcinoma
- Malignant; adenocarcinoma, possibly primary or secondary
- Malignant; adenocarcinoma, in favor of metastasis
- Malignant; type not determined
- Benign; cirrhotic feature
- Benign; suggestive of focal nodular hyperplasia etc.

**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.

## แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อตับจากการผ่าตัด

ตับที่ผ่าตัดออกมา (hepatectomy) ควรมีการระบุกลีบตับ (lobe) และส่วน (segment) ที่ผ่าตัดออกมาและควรระบุถ้ามีปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะตับอักเสบ ศัลยแพทย์อาจทำการผ่าบริเวณรอยโรคมาก่อนเพื่อตรวจดูขนาดและระยะห่างจากขอบตัด (resected margin) แล้วส่งห้องปฏิบัติการ โดยส่งเป็นเนื้อเยื่อสด (fresh specimen) ภายใน 3 ชั่วโมงหลังผ่าตัดออกมา หรือแช่ในตู้เย็น (4 °C) ไม่เกิน 6 ชั่วโมง หากส่งช้ากว่านั้น ควรแช่ใน 10% neutral-buffered formalin (NBF) ให้ท่วมอย่างน้อย ปริมาตร 3:1 ถ้าส่วนของตับที่ผ่าตัดออกมามีขนาดใหญ่แนะนำให้ผ่าผ่านรอยโรคเพื่อให้น้ำยาฟอรัมาลินซึมผ่านได้ดี

### การเตรียมตัวอย่างในห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา

1. ชั่งน้ำหนักและวัดขนาดของตัวอย่างชิ้นเนื้อ
  - 1.1 ตรวจดูขอบตัด (resected surgical margin) และแคปซูลผิวหนัง
  - 1.2 ประเมินเนื้อเยื่อตับ - ดูลี และภาวะตับแข็ง
  - 1.3 ตรวจดูเส้นเลือดและท่อน้ำดีที่บริเวณขั้วตับ
  - 1.4 ตัดเป็นแว่นขนานกัน ความหนาประมาณ 1 เซนติเมตร เพื่อดูรอยโรค
  - 1.5 บรรยายลักษณะรอยโรค และวัดขนาด บอกระยะห่างของรอยโรคกับแคปซูล และขอบตัด (resected margins)
    - 1.5.1 ลักษณะรอยโรคที่ดูด้วยตาเปล่าของ Hepatocellular carcinoma
      1. Margin indistinct - Small nodular type (วาดรูป)
      2. Margin distinct - Simple nodular type  
- Simple nodular type with extranodular growth  
- Confluent, multinodular type
      3. Margin irregular (infiltrative type)
    - 1.5.2 ลักษณะรอยโรคที่ดูด้วยตาเปล่าของ Cholangiocarcinoma
      1. Mass forming type
      2. Periductal infiltrating type / Hilar type (Klaskin tumor)
      3. Intraductal growth type
  - 1.6 บรรยายลักษณะของเนื้อเยื่อตับส่วนที่เหลือจากรอยโรค
    1. ภาวะตับแข็ง
    2. ก้อนนิ่วในท่อน้ำดีในตับ
    3. ความผิดปกติของท่อน้ำดี
    4. การติดเชื้อในตับ
    5. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการรักษา เช่น TACE / TOCE

## การตัดเนื้อเยื่อตับ

1. Tumor mass - ตัดอย่างน้อย 4 ตำแหน่ง
  - Dominant nodule / mass, with adjacent vessel.
  - Dominant nodule / mass, with adjacent duct.
  - Dominant nodule / mass, with adjacent liver.
  - Dominant nodule / mass, with capsule surface  
(เพื่อดู serosal surface และ subcapsular lymphovascular invasion)
2. Margin :
  - Parenchymal resection margin
  - Bile duct margin
  - Vascular margin
3. Uninvolved liver อย่างน้อย 2 ตำแหน่งเพื่อดูภาวะตับแข็งและรอยโรคอื่น ๆ ที่เกิดร่วมกับมะเร็ง
4. Gallbladder และ cystic duct margin (ถ้ามี)
5. ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ ตามที่แยกส่ง

# แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ

## บทนำ

การตรวจชิ้นเนื้อจะให้การวินิจฉัยที่แน่นอน ในการวินิจฉัย นอกจากระบุชื่อโรคมะเร็ง ยังควรต้องบอกชนิดย่อย เกรด ขนาดของก้อน การลุกลามไปยังหลอดเลือด และหรือหลอดน้ำเหลืองมีหรือไม่ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงต่างๆที่เกิดกับส่วนของตับที่ไม่ใช่มะเร็ง และขอบของการผ่าตัดว่าพ้นจากขอบของมะเร็งมากน้อยเพียงใด เพื่อให้การรายงานมีความสมบูรณ์ จึงขอแนะนำหัวข้อที่ควรปรากฏในรายงานสำหรับการตรวจประเมินเวลาจะรายงานการวินิจฉัยของ hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma อย่างไรก็ตาม สำหรับชิ้นเนื้อที่ได้้น้อย เช่น การเจาะด้วยเข็ม หรือผ่าตัดชิ้นเนื้อเล็กๆ จะสามารถรายงานได้เฉพาะบางหัวข้อ ได้แก่ ชื่อโรคมะเร็ง ชนิดย่อย (ถ้ามี) เกรด และสภาวะของเนื้อตับที่ติดมากับเนื้ออก เป็นต้น

## หัวข้อของการรายงาน

หัวข้อรายงานทางพยาธิวิทยาของมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ ประกอบด้วย

1. Histological types
2. Tumor Grade
3. Size of tumor
4. Extent and location of tumor
5. Status of lymphovascular and perineural invasion
6. Margins of excision
7. Lymph node status
8. Condition of surrounding liver parenchyma

## 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

## การอ่านผลมะเร็งตับ

### 1. Grading ของ Hepatocellular carcinomas (Edmondson and Steiner System)

	CYTOPLASM	NUCLEI	N/C RATIO	COHESION	CELL	ARCHITECTURE FUNCTION
Grade I	Granular and Acidophilic	Slightly abnormal	Normal	Normal	Bile frequent	Normal
Grade II	Granular and acidophilic with sharp and clear- cut borders	Larger and more hyper- chromatic	Higher	Normal	Bile frequent	Frequent
Grade III	Not as Granular and acidophilic	Larger and more hyper- chromatic than grade II	Higher, tumor giant cells may be present	Some intra- vascular single cells	Bile less frequent	Breakup or distortion of the trabecular pattern
Grade IV	Variable scanty, with fewer than grade III	Intensely hyper- chromatic	Very high	Lack of cohesiveness	Rare acini with bile	Trabeculae difficult to find, spindle cells may be present

**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 “oat cell” carcinoma of the lung seen in some.

2. Grading ของ Cholangiocarcinomas ใช้กับ Tubular adenocarcinoma เท่านั้น

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)

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

1. ระบุจำนวนก้อนและตำแหน่ง

2. ในกรณีที่มีมะเร็งมีหลายก้อน ให้รายงานขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุด (Dominant mass) เป็น \_\_\_\_\_ เซนติเมตร x \_\_\_\_\_ เซนติเมตร x \_\_\_\_\_ เซนติเมตร ด้วย

3. ให้ระบุการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะข้างเคียงเช่น portal vein, gallbladder, visceral peritoneum, major portal or hepatic veins,

### **Status of lymphovascular and perineural invasion**

ให้รายงานว่ามีหรือไม่มี vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion

กรณีมี vascular invasion ถ้าสามารถระบุเส้นเลือดที่ถูกลุกลามได้ ให้รายงานด้วย เช่น portal vein involvement; และ tumor thrombi in small vessels เป็นต้น

### **Margins of excision**

ให้รายงาน

1. parenchymal resected margin

2. hilar resected margin (vascular, bile duct, and soft tissue)

### **Lymph node status**

กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองที่มีความสำคัญ ได้แก่

1. Hilar lymph nodes; 2. Celiac lymph nodes; และ 3. Periaortic-pericaval lymph nodes  
การรายงานให้บอกจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบ และจำนวนต่อมที่ผลบวก กรณีหลังนี้ ให้ระบุด้วย  
ถ้าพบมี extranodal extension into perinodal adipose tissue

### **Condition of surrounding liver parenchyma**

ควรรายงานสภาพของเนื้อเยื่อตับที่อยู่นอกก้อนเนื้อมะเร็ง ว่ามีการเปลี่ยนแปลงต่างๆนี้หรือไม่

- ◆ Cirrhosis
- ◆ Chronic Hepatitis (specify type and activity - mild/moderate/severe)
- ◆ Steatosis
- ◆ Dysplastic Nodule(s), (specify grade - high/low grade)
- ◆ Dysplasia (large cell change/ small cell change) in surrounding liver parenchyma
- ◆ Macroregenerative Nodule
- ◆ Other\_\_\_\_\_

## ตัวอย่างการบรรยาย gross description

### Liver

Formalin fixed specimen, labeled “.....”, consists of.....(.....g and.....x.....x.....cm) with attached **gallbladder** (.....cm in length,.....cm in diameter).

The **hepatic surface** is .....

The **hilar main vessels and ducts** are opened to reveal [e.g. no stricture, mass].....

Cut surfaces of the liver reveal [จำนวน/ สี].....encapsulated/unencapsulated, Irregular/ well defined, nodular, necrotic, hemorrhagic, cystic **mass/masses** in the.....lobe, .....cm from the.....margin and.....cm from the nearest (anterior, posterior, inferior, superior) capsular surface.

There is (no) main **vessel or duct** nearby /.....cm from the mass.

The **remaining hepatic tissue** is unremarkable. / shows green brown diffusely multinodular cut surface, with nodules ranging from.....to.....cm in diameter.

**The gallbladder** has a smooth external surface and velvety green mucosa.

No content is seen. /It contains bile and.....stones, ranging from.....to.....cm in diameter

No lymph node is identified./ Multiple **lymph nodes** ranging from.....to.....cm in Diameter, are present in the hilum.

#### Section

- Hilar margin (bile duct, vascular, and soft tissue)
- Parenchymal resected margin
- Hepatic vein margin.
- Tumor - dominant nodule / mass, with adjacent vessel.
- Tumor - dominant nodule / mass, with adjacent duct.
- Tumor - dominant nodule / mass, with adjacent liver.
- Tumor - dominant nodule / mass, with capsule.
- Non-neoplastic liver
- Gallbladder and cystic duct margin (ถ้ามี)
- Lymph nodes (ตามระนาบ)

## ตัวอย่าง **Diagnosis**

### **1. Liver, right lobe, hepatectomy**

#### **Hepatocellular carcinoma**

Trabecular growth pattern, clear cell variant

Size: 8x8x6 cm dominant mass,

Satellites 0.5-1 cm, confined to the right lobe

Portal vein thrombosis, right hepatic vein - Positive

Lymphatic invasion (not seen)

Liver capsule-intact serosal surface with subcapsular vein (+)

Parenchymal resected margin : Free

Portal vein margin : Free

Hepatic vein margin : Free

#### **Cirrhosis, mixed macro-and micronodular cirrhosis**

### **2. Gallbladder, cholecystectomy**

Chronic cholecystitis

Cystic node : No metastatic deposits seen

#### **Cholangiocarcinoma**

### **1. Liver, right lobe, hepatectomy**

Cholangiocarcinoma (well differentiated tubular adenocarcinoma)

Mass forming type, size : 4x4x5 cm, Direct invasion into hepatic capsule

Subcapsular lymphatic (+)

Parenchymal resected margin, hepatic duct margin: Free

Hilar resected margin : Venous invasion (not seen), perineural invasion  
(+, hilar soft tissue)

Cholestasis

### **2. Gallbladder, cholecystectomy :**

Unremarkable

### **3. Lymph node, hilar, 2x, biopsy**

Metastatic cholangiocarcinoma (2/2)



# ภาคผนวก

## ตารางที่ 1 Child-Pugh Scoring System

Parameters	Points assigned to laboratory values and signs*		
	1	2	3
<b>Laboratory value</b>			
Total serum bilirubin level	<2 mg per dL (34 µmol per L)	2 to 3 mg per dL (34 to 51 µmol 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
<b>Signs</b>			
Ascites	None	Controlled medically	Poorly controlled
Encephalopathy	None	Controlled medically	Poorly controlled

\*—Based on total points, a patient 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.

## Performance status

### 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, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. 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 การตรวจคัดกรองเพื่อหาก้อนมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมีความสำคัญมาก เพื่อจะได้ค้นพบโรคมะเร็งตับในระยะเริ่มแรก ซึ่งยังมีขนาดเล็ก สามารถรักษาได้ง่าย และมีการพยากรณ์โรคดี

### การเลือกการตรวจทางรังสีวินิจฉัยที่เหมาะสม

ในปัจจุบันนิยมใช้อัลตราซาวด์ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคตับแข็ง หรือ ผู้ป่วยที่เป็นพาหะโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี เนื่องจากอัลตราซาวด์มีใช้ทั่วไปแม้ในโรงพยาบาลเล็กๆ นอกจากนี้ อัลตราซาวด์ยังมีราคาต่ำตรวจค่อนข้างถูกเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomographic scan; CT scan) หรือ การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging; MRI) การตรวจคัดกรองดังกล่าวควรทำเป็นประจำทุก 6 เดือนแล้วแต่ดุลยพินิจของแพทย์ อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยอัลตราซาวด์มีความจำเพาะต่ำในการบ่งชี้ว่าก้อนในตับที่สงสัยเป็น hepatocellular carcinoma จริง ผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับจากอัลตราซาวด์จึงควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วย CT scan หรือ MRI ต่อไป

โดยทั่วไปการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือ การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ต่างก็มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัย hepatocellular carcinoma ใกล้เคียงกัน และมักสามารถชี้แทนกันได้ อย่างไรก็ตามการตรวจเลือก (investigation of choice) เมื่อพบก้อนในตับจากการตรวจอัลตราซาวด์ 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

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

1. **Solitary mass:** มีลักษณะเป็นก้อนใหญ่ ก้อนเดี่ยว
2. **Multifocal small nodular lesions:** พบมีลักษณะเป็นก้อนเล็กหลายๆก้อนกระจายอยู่ในเนื้อตับ

**3. Diffuse or infiltrative type:** ตัวเนื้ออกแทรกซึมไปในเนื้อตับปกติ ทำให้เนื้อตับที่เห็นมีลักษณะหยาบ (coarsening of liver parenchyma) และไม่สม่ำเสมอ (inhomogeneity) ลักษณะดังกล่าวแยกจากภาวะตับแข็งได้ยาก

บางครั้งอาจพบเพียงลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งที่ได้กล่าวมาแล้ว แต่ที่พบบ่อยคือมีลักษณะหลายๆอย่างรวมกัน เช่น มีก้อนใหญ่หนึ่งก้อน ร่วมกับมีก้อนเล็กๆอีกหลายก้อนอยู่โดยรอบ (satellite nodules)

### ลักษณะทางอัลตราซาวด์ของ Hepatocellular Carcinoma (รูปที่ 1 และ 2)

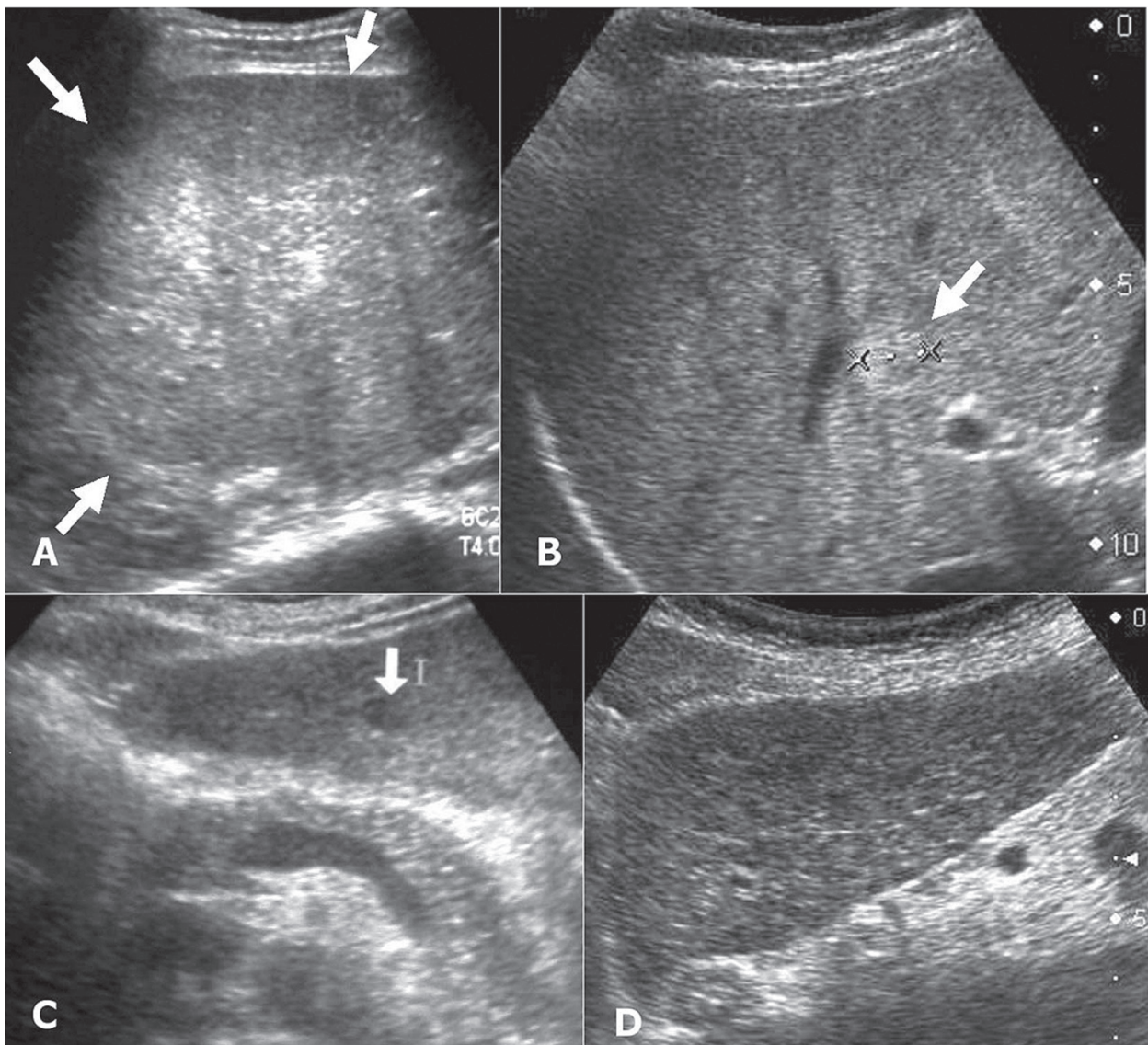
Hepatocellular carcinoma ไม่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่จำเพาะ อาจแบ่งตามรูปแบบการเจริญเติบโตเป็น solitary mass, multifocal small nodular lesions, infiltrative lesion หรือ mixed pattern หรืออาจแบ่งตามลักษณะทาง echogenicity (ความขาว-ดำทางอัลตราซาวด์) เป็น hypoechoic (สีต่ำกว่าเนื้อตับปกติ) hyperechoic (สีสูงกว่าเนื้อตับปกติ)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

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า อัลตราซาวด์เหมาะที่จะใช้ในการตรวจคัดกรองเพื่อหามะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง หรือ พาหะโรคไวรัสตับอักเสบบ แต่อัลตราซาวด์มีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ไม่เหมาะที่จะตรวจในผู้ป่วยอ้วน (เนื่องจากคลื่นเสียงอัลตราซาวด์ไม่สามารถทะลุทะลวงผ่านชั้นไขมันได้ดี) นอกจากนั้น การตรวจอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเนื้อตับไม่สม่ำเสมออยู่ก่อนแล้ว 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 จึงมีความสำคัญอย่างไรก็ตามถ้าก้อนที่ตรวจพบด้วยอัลตราซาวด์นั้นยังมีขนาดเล็ก 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

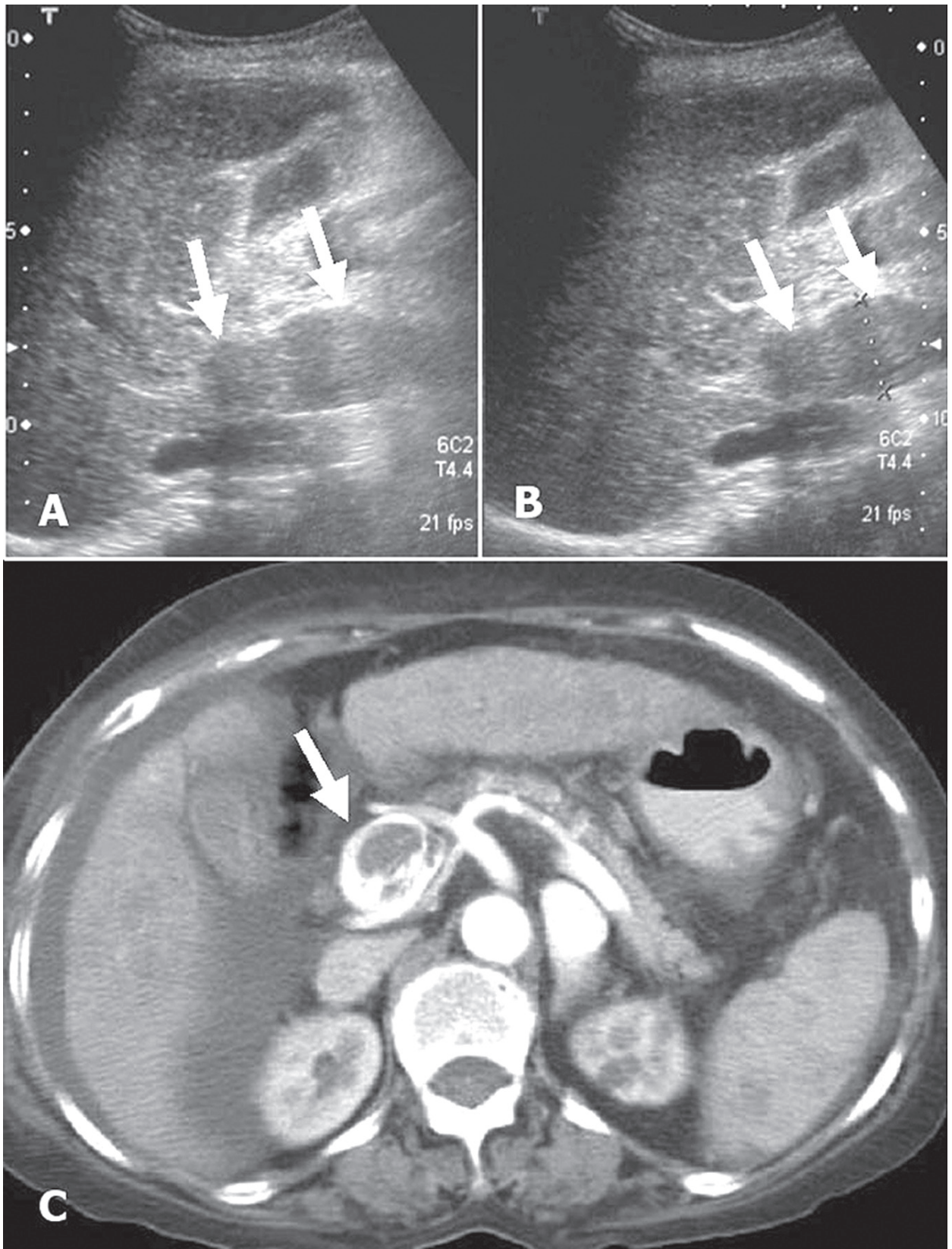
หมายเหตุ \* Regenerating nodule เป็น benign hepatic nodule ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง เกิดจากความพยายามของร่างกายที่จะสร้างเนื้อตับมาทดแทนตับส่วนที่เสียไป โดยมากมักมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร

\*\* 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 ภาพอัลตราซาวด์แสดงรูปแบบต่างๆของ (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** แสดงลักษณะเนื้อตับที่ไม่สม่ำเสมอในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ซึ่งลักษณะดังกล่าวยากต่อการแยกว่ามีมะเร็งตับ (infiltrative tumor) ซ้ำเติมหรือไม่



รูปที่ 2 มะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือด portal vein: A และ B ภาพอัลตราซาวด์แสดง 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 ที่ใช้ในปัจจุบันช่วยทำให้การสืบค้น 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 ก็น่าจะมีลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่บ่งชี้ว่าเป็น **hepatocellular carcinoma** คือ **ก้อนเนื้อที่มี enhancement ในช่วง arterial phase** และมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดตับ (**portal vein invasion** หรือ **hepatic vein invasion**) บางครั้งอาจพบการกดเบียดหรือลุกลามเข้าไปในท่อน้ำดีตับได้แต่พบได้น้อยกว่า ถ้าพบลักษณะดังกล่าวต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก cholangiocarcinoma

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

ใน **noncontrast study** มักพบก้อนที่มีลักษณะต่ำกว่าเนื้อตับปกติเล็กน้อย (hypodense mass) โดยเฉพาะชนิด clear cell carcinoma จะเป็น hepatocellular carcinoma ที่มีองค์ประกอบของไขมันร่วมด้วย จึงอาจพบมีลักษณะดำมากกว่า 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

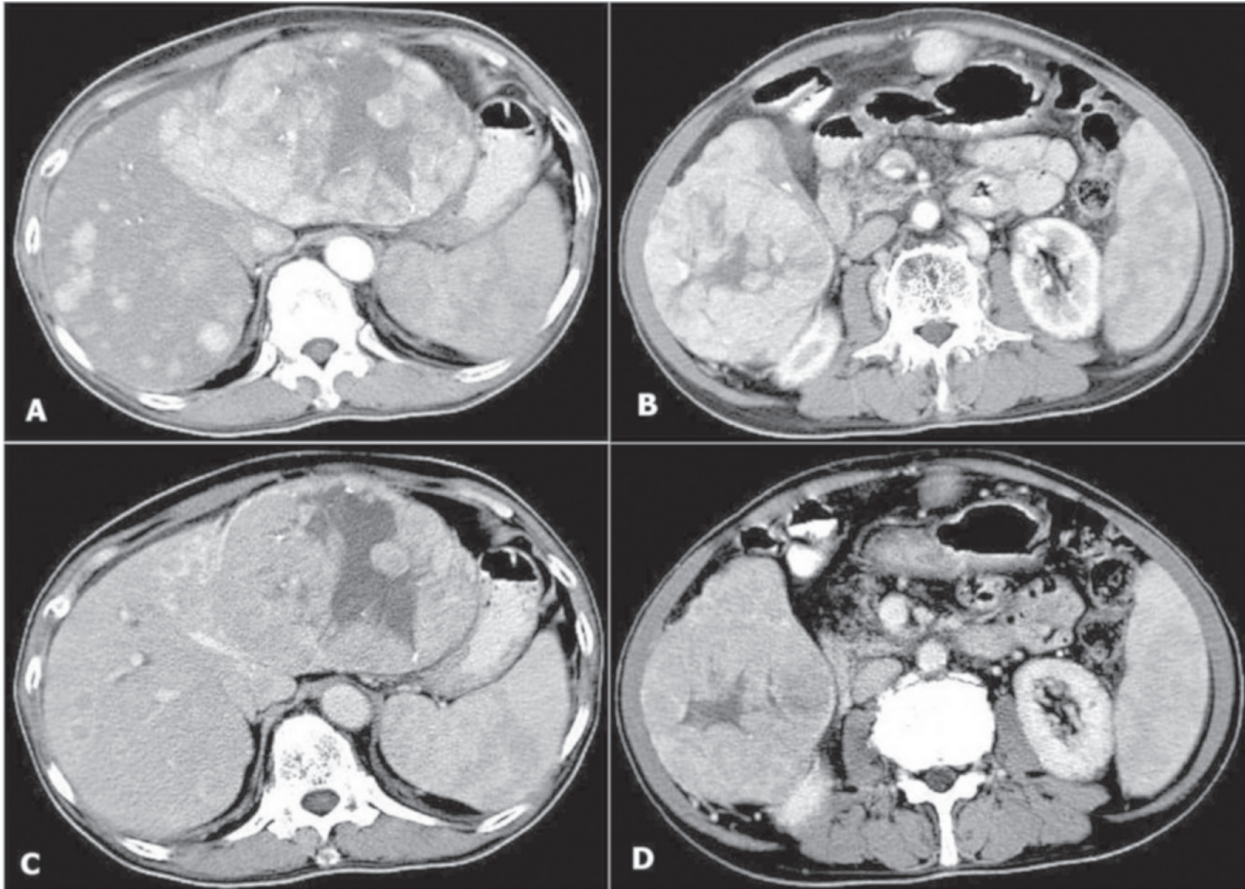
ใน **arterial phase** มักพบก้อนที่มี enhancement มากกว่าเนื้อตับข้างเคียง เนื่องจาก hepatocellular carcinoma มักเลี้ยงด้วย hepatic artery ดังที่ได้กล่าวข้างต้น แต่มีจำนวนไม่น้อยที่ก้อนมะเร็งไม่มี enhancement ในช่วงดังกล่าว หรือมี enhancement ใกล้เคียงกับเนื้อตับข้างเคียง ทำให้วินิจฉัยแยกโรคได้ยากขึ้น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

ใน **portal venous phase** ก้อนมะเร็งตับมักมีลักษณะดำกว่าเนื้อตับข้างเคียง 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 ขอบขรุขระ มีน้ำหรือเส้นเลือดโป่งพองในช่องท้อง) อาจทำให้นึกถึง hepatocellular carcinoma มากขึ้น อย่างไรก็ตาม คงต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือทำยาสีสุดการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค

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

โดยสรุป hepatocellular carcinoma สามารถพบได้หลายรูปแบบ **ลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็น hepatocellular carcinoma คือ ก้อนเนื้อที่มี enhancement ในช่วง arterial phase และมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดตับส่วนลักษณะอื่นๆก็พบได้ แต่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น** อย่างไรก็ตาม ถ้าตรวจพบก้อนซึ่งเกิดขึ้นใหม่ในผู้ป่วยตับแข็งที่ 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 ก้อนเล็กๆจำนวนมากอยู่ที่บริเวณตับกลีบขวา 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 อภิสารชนรักษ์. การตรวจอัลตราซาวด์ของตับ (Liver). ใน: สาโรจน์ วรรณพฤษ, อรสา ชวาลภาฤทธิ์, อภิญญา เจริญศักดิ์, บรรณาธิการ. การวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง = Ultrasound in clinical practice. กรุงเทพฯ : สาขารังสีวินิจฉัย ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, 2548:24-63.
2. Dähnert W. Radiology review manual, 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.
3. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. Ultrasound : the requisites, 2<sup>nd</sup> 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. Pocket Radiologist : abdominal top 100 diagnoses. Salt Lake City : Amirsys, 2003.

# การตรวจมะเร็งตับด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ในภาวะตับแข็ง (Magnetic resonance imaging in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma)

ภาวะตับแข็งเกิดจากเนื้อตับถูกทำลายจนเกิดพังผืดทั่วไปในเนื้อตับ เป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างภายนอกและโครงสร้างภายในตับ นอกจากนี้เซลล์ตับที่ถูกกระทบกระเทือนจะมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มจำนวนมากขึ้นพัฒนาไปเป็นก้อนเนื้อที่มีความหลากหลายตั้งแต่ benign regenerating nodule (RN) และ dysplastic nodule (DN) จนกระทั่งเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>(1-3)</sup>

มะเร็งตับจัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงโดยเฉพาะประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ภาวะตับแข็ง และการได้รับสารก่อมะเร็ง เช่น aflatoxin ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งตับส่วนใหญ่จะมีอัตราการตายสูงถ้าไม่ได้รับการรักษา โดยมี 5-year survival rate เพียงร้อยละ 5 ในทางกลับกัน survival rate อาจสูงถึงร้อยละ 75 ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม นอกจากนี้ยังมีปัจจัยลบอื่นๆ ที่มีผลต่อการรักษาเช่น ก้อนใหญ่เกิน 5 เซนติเมตร ไม่มี capsule มีการกระจายหลายตำแหน่งในเนื้อตับมีการแพร่กระจายไปในอวัยวะอื่น หรือเติบโตเข้าไปใน portal หรือ hepatic veins<sup>(4-6)</sup> ทั้งนี้ปัจจัยเหล่านี้เกิดขึ้นส่วนหนึ่งจากการตรวจพบมะเร็งในระยะท้ายของโรค ดังนั้นการวินิจฉัยมะเร็งตับได้เร็วในระยะเริ่มต้นจะมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีที่สุดและเพิ่มอัตราการอยู่รอด เช่น ด้วยการผ่าตัด (hepatic resection) หรือการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation) โดยจะเป็นการรักษาทั้งมะเร็งตับและภาวะตับแข็งของผู้ป่วยไปพร้อมกัน

การค้นหามะเร็งตับในประชากรกลุ่มเสี่ยง (screening) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยการตรวจด้วยอัลตราซาวด์เป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากสะดวก ราคาไม่แพง ทำได้บ่อย ไม่มีความเสี่ยงจากรังสีและการแพ้สารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT scan) อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ก็มีข้อจำกัดเนื่องจากการตรวจวิธีนี้ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ตรวจค่อนข้างมาก และเมื่อตรวจพบความผิดปกติหรือก้อนเนื้อแล้ว การที่จะให้การวินิจฉัยโรคให้จำเพาะอาจทำได้ค่อนข้างยาก โดยเฉพาะเมื่อก้อนนั้นมีขนาดเล็กและไม่มีความผิดปกติอื่นๆร่วมด้วย ดังนั้นผู้ป่วยจำนวนมากเมื่อได้รับการตรวจพบก้อนผิดปกติในเนื้อตับส่วนใหญ่มักจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมต่อด้วย CT scan หรือการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI)

## การตรวจวินิจฉัยก้อนเนื้อออกของตับ

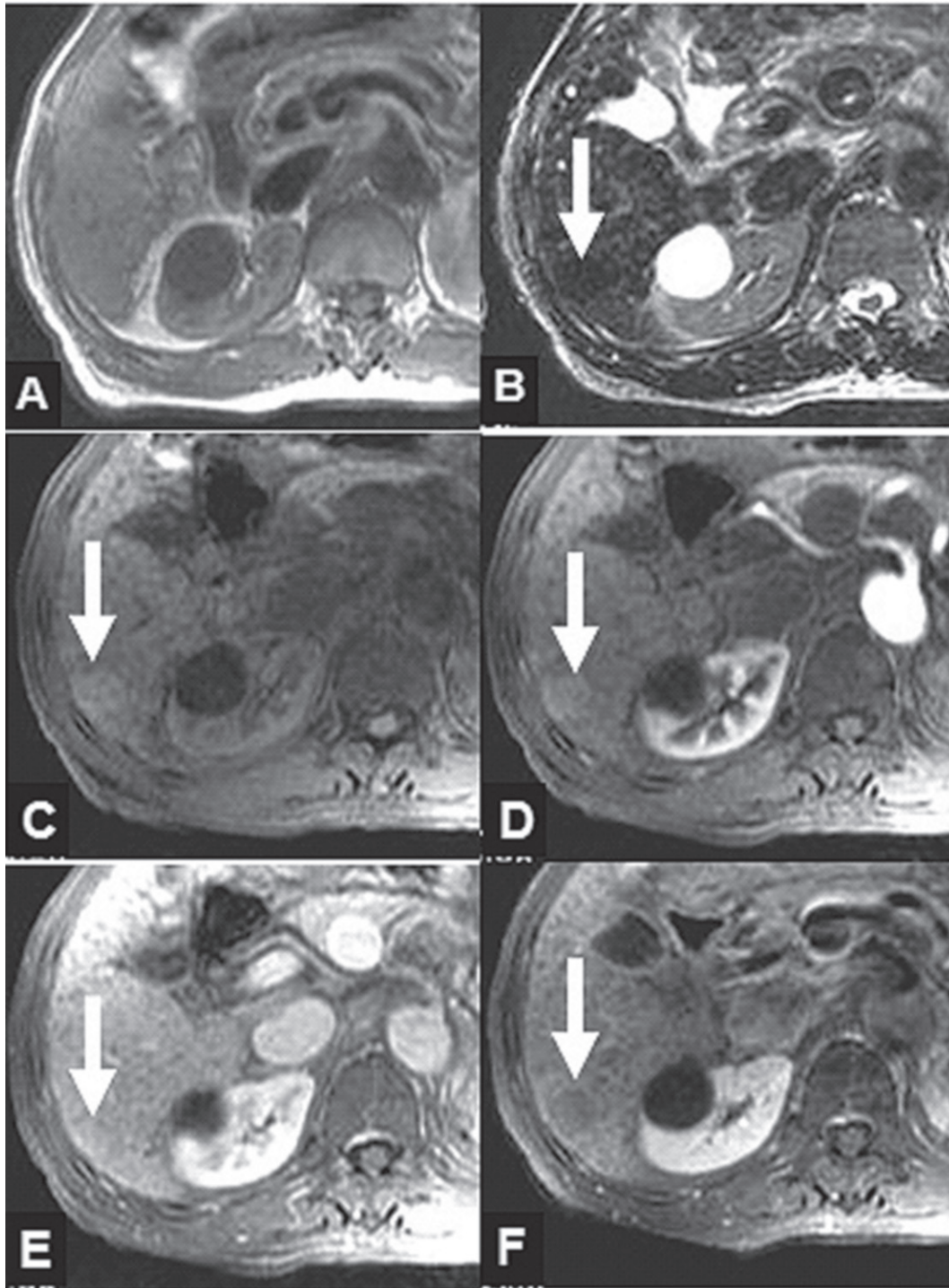
ก้อนผิดปกติที่เกิดขึ้นในเนื้อตับที่ถูกทำลายและเกิดภาวะตับแข็งจะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นลำดับขั้นตามที่กล่าวไว้ในข้างต้น กล่าวคือเริ่มจาก Regenerative Nodules (RN), low-grade Dysplastic Nodules (DN), high-grade Dysplastic Nodules (DN) และในที่สุดก็เปลี่ยนแปลงไปเป็นก้อนมะเร็งตับ (HCC) ซึ่งลักษณะ

ทางรังสีวิทยาในแต่ละช่วงนี้มีความหลากหลาย บ้างก็มีลักษณะจำเพาะบ้างก็ไม่จำเพาะหรืออาจจะซ้ำซ้อนกันตามแต่ละระยะของการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้ออกและแตกต่างกันไปตามเครื่องมือทางรังสีวิทยาที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่พบว่าการตรวจด้วยเครื่อง MRI จะให้ความถูกต้องแม่นยำสูงกว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์และ CT scan ดังนั้น MRI จึงเป็นที่ยอมรับแพร่หลายมากขึ้นในการช่วยตรวจวินิจฉัยความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภาวะตับแข็งโดยเฉพาะเมื่อสงสัยก้อนเนื้ออก<sup>(7)</sup>

เทคนิคการตรวจด้วยเครื่อง MRI ได้รับการพัฒนาอย่างมากในระยะหลายปีที่ผ่านมาจึงทำให้สามารถบอกถึงรายละเอียดต่างๆ และแยกแยะลักษณะพิเศษของเนื้อเยื่อ (tissue characteristics) ในก้อนเนื้ออกต่างๆ ได้ดีขึ้น ทำให้สามารถแสดงความแตกต่างระหว่าง RN, DN และ HCC ซึ่งเป็นความสามารถพิเศษของ MRI ที่เหนือกว่าการตรวจทางรังสีอื่นๆ นอกจากนี้การตรวจ MRI ยังมีความไว (sensitivity) ในการตรวจพบก้อนเนื้ออกสูงอีกด้วย ถึงอย่างไรก็ตามลักษณะทางเนื้อเยื่อหรือ tissue characteristic นี้ก็อาจจะซ้ำซ้อนกันได้ซึ่งจะทำให้ลดความจำเพาะ (specificity) ลงไป อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงบางอย่างที่เกิดขึ้นในภาวะตับแข็งบางชนิดอาจแสดงลักษณะทางรังสีวิทยาเหมือนก้อนมะเร็งตับได้ ที่ถูกเรียกรวมว่า pseudolesion<sup>(8)</sup> ดังนั้นการใช้ tissue characteristics เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ ข้อมูลลักษณะการเปลี่ยนแปลงของปริมาณและชนิดของหลอดเลือดที่มาหล่อเลี้ยงเนื้ออกจึงถูกนำมาใช้ประกอบเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกแยะโรคและเพิ่มความแม่นยำให้มากขึ้น กล่าวคือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของก้อนจาก RN เป็น DN จนสุดท้ายเปลี่ยนเป็น HCC นั้น จะมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ไปยังก้อนเนื้ออก (tumor angiogenesis) จากเส้นเลือดแดงของตับ (hepatic artery) เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันจะค่อยๆ มีการลดปริมาณลงของหลอดเลือดเลี้ยงจากเส้นเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) เมื่อโรครุนแรงขึ้น<sup>(9)</sup> การศึกษาโดย Shinmura และคณะ พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างปริมาณเลือดที่เข้าไปในก้อนมะเร็งตับกับ signal intensity ในภาพ T2-weighted (T2W)<sup>(10)</sup> การศึกษาลักษณะของภาพ MRI ของตับในภาวะตับวายและลักษณะของก้อนเนื้ออกในระยะต่างๆ และเข้าใจการเปลี่ยนแปลงที่จะเกิดขึ้นนี้จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น

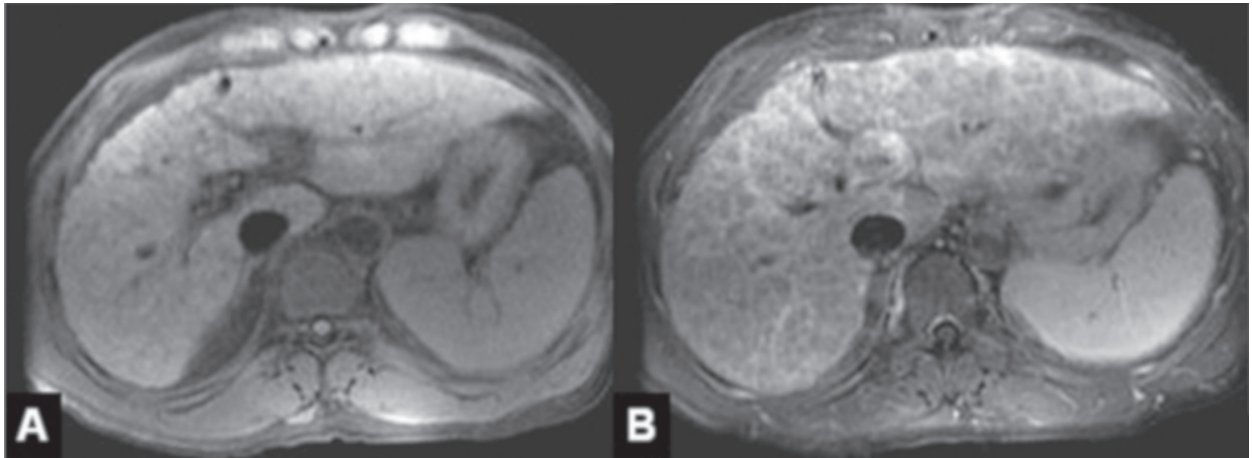
## **Regenerative nodules (RNs) (รูปที่ 1 และ 2)**

Regenerative nodule เป็นส่วนของเซลล์ตับที่เพิ่มจำนวนขึ้นจากการตอบสนองต่อการตายของเนื้อตับ การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดในอวัยวะ หรือจากการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่างๆ โดย RN มักจะมีขนาดเล็กและเห็นได้ยากจากภาพทางรังสี ส่วนใหญ่ได้รับเลือดเลี้ยงจาก portal venous system ส่วนน้อยจาก hepatic artery ลักษณะทาง MRI พบว่าส่วนใหญ่จะ isointense เมื่อเทียบกับเนื้อตับข้างเคียง ทั้งใน 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 เว้นแต่ในกรณีที่มีขนาดใหญ่ขึ้นประกอบด้วย มีพังพืด (fibrous septa) ล้อมรอบ ซึ่งจะเห็นเป็นก้อนกลมที่ถูกล้อมรอบด้วย enhanced fibrous septa ใน delayed-phase image<sup>(11-12)</sup>



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 และเห็นชัดเจนขึ้น เมื่อมี enhancement ของเนื้อตับโดยรอบ



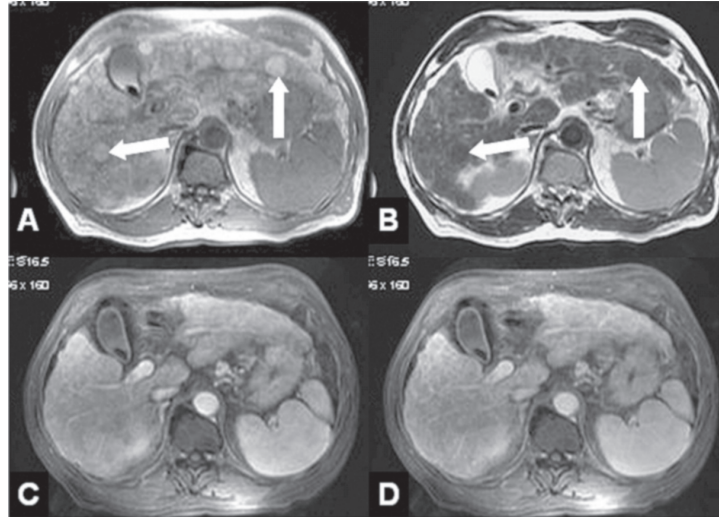
รูปที่ 2 แสดงภาพ MRI ของ regenerative nodules ในโรคตับแข็ง

- A ภาพ T1W gradient-echo image แสดงตับกลีบซ้ายโต (left hepatic lobe hypertrophy) ร่วมกับผิวมีลักษณะขรุขระ (surface nodularity) ภายในมีก้อน isointense เล็กๆ จำนวนมากกระจายอยู่ทั่วไป นอกจากนี้พบด้วยว่ามีขนาดใหญ่อันด้วย (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<sup>(13)</sup> 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<sup>(14)</sup> 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<sup>(15-18)</sup>

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<sup>(11,18)</sup>

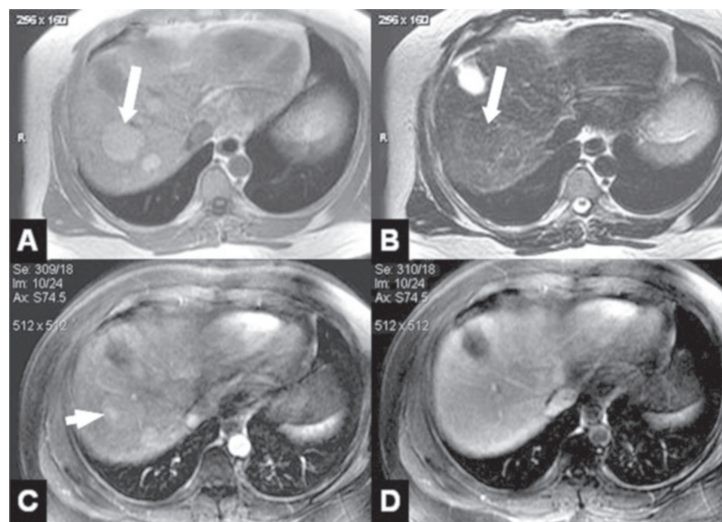


รูปที่ 3 แสดงภาพ MRI ของ dysplastic nodules ในโรคตับแข็ง

- A ภาพ T1W in-phase image แสดงก้อน hyperintense หลายก้อนในตับ (arrows)
- B ภาพ T2W FSE image ก้อนเห็นเป็น hypointense กว่าเนื้อตับโดยรอบ ลักษณะดังกล่าวทำให้นึกถึง 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<sup>(11,14,18)</sup>



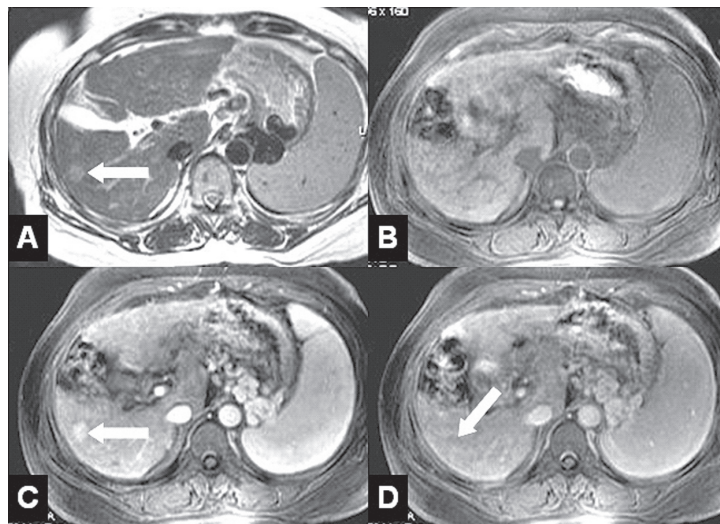
รูปที่ 4 แสดงภาพ MRI ของ dysplastic nodule ที่มีจุด HCC เกิดขึ้นภายใน

- A ภาพ T1W in-phase image แสดงก้อน hyperintense ในตับกลีบขวา (long arrow)
- B ภาพ T2W FSE image ก้อนเห็นเป็น slight hypointense กว่าเนื้อตับโดยรอบ ลักษณะดังกล่าวทำให้นึกถึง dysplastic nodule (long arrow)
- C และ D ภาพ hepatic arterial และ portovenous phases post gadolinium T1W ตามลำดับพบว่า มีก้อนขนาดเล็กภายในก้อนใหญ่ดังกล่าว ซึ่งมีลักษณะ enhancement (hypervascularity) ใน hepatic arterial phase (short arrow) ทำให้สงสัยว่ามี HCC subfocus เกิดขึ้น

## Hepatocellular carcinoma (HCC)

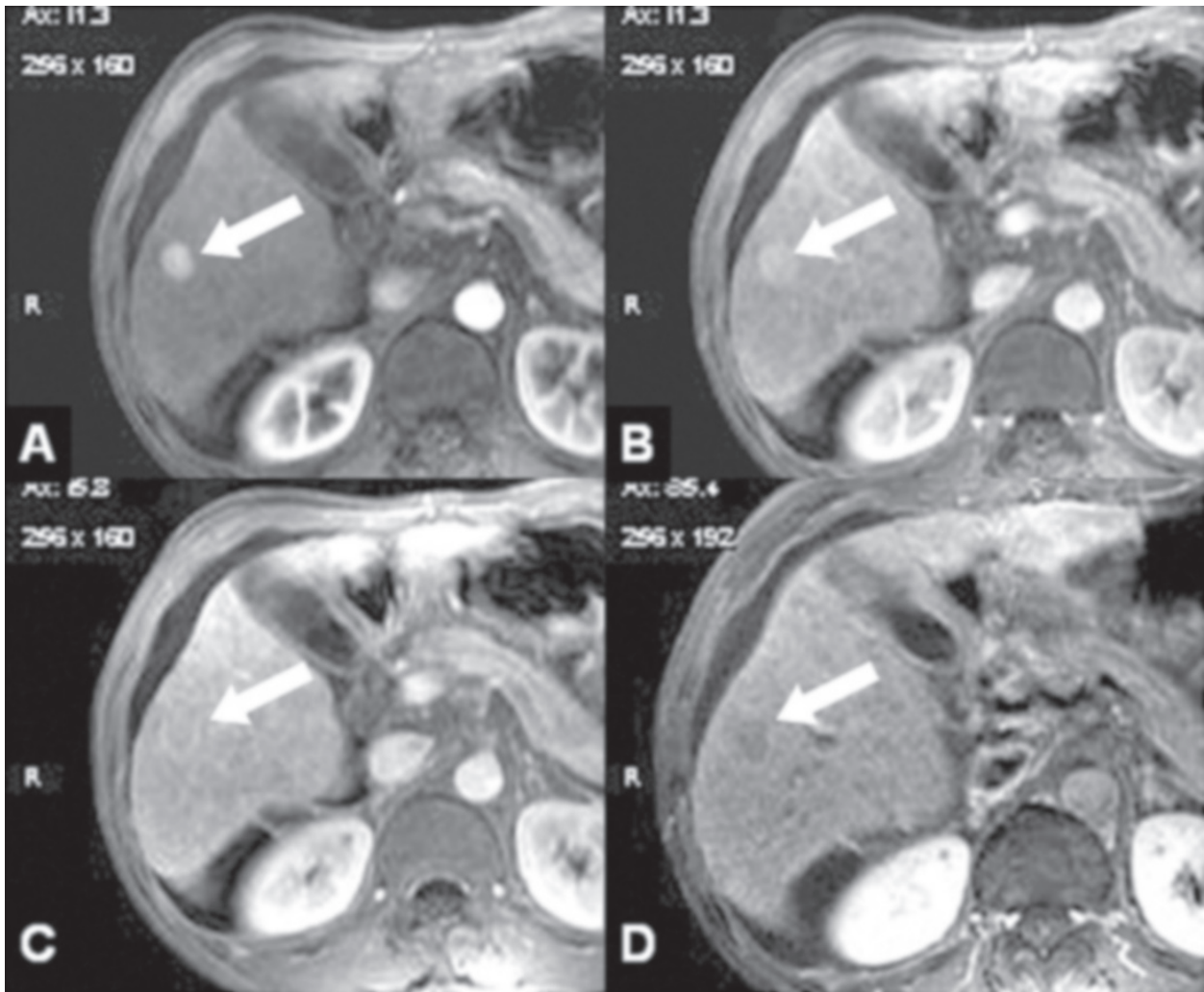
มะเร็งตับ (HCC) ส่วนใหญ่จะมีจำนวนหลอดเลือดและปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเพิ่มขึ้น โดยจะเห็น heterogeneous enhancement ของก้อนเนื้องอกใน hepatic arterial phase และ rapid washout ใน portovenous phase อย่างไรก็ตาม HCC บางชนิดก็อาจจะมีปริมาณเลือดเลี้ยงน้อย (hypovascularity) ลักษณะทางรังสีวิทยาของ HCC จะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับขนาด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

Small HCC ที่มีขนาดก้อนเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เกือบทั้งหมดจะเห็นเป็น hyperintense T2 แต่เห็นเป็น variable intensities ใน T1W<sup>(11)</sup> สำหรับก้อน HCC ที่มี hyperintense T1 นั้นเนื่องจากมีส่วนประกอบของไขมันภายในก้อน (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<sup>(19)</sup> การที่จะให้การวินิจฉัยให้แม่นยำขึ้น การฉีด gadolinium contrast และทำการตรวจด้วยเทคนิค dynamic multiphasic 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<sup>(20)</sup> สิ่งที่ต้องคำนึงเสมอก็คือลักษณะที่ตรวจพบทาง MRI ต่างๆที่กล่าวมานี้อาจไม่สัมพันธ์กับระดับค่าซีรั่ม alpha-fetoprotein (AFP)<sup>(21)</sup> นอกจากลักษณะที่พบดังกล่าวมานี้ขนาดของก้อนที่โตขึ้นเร็วจะช่วยในการแยก HCC ออกจาก DN หรือ RN ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง<sup>(22)</sup>



รูปที่ 5 แสดงภาพ MRI ของ small HCC ในผู้ป่วยตับแข็ง

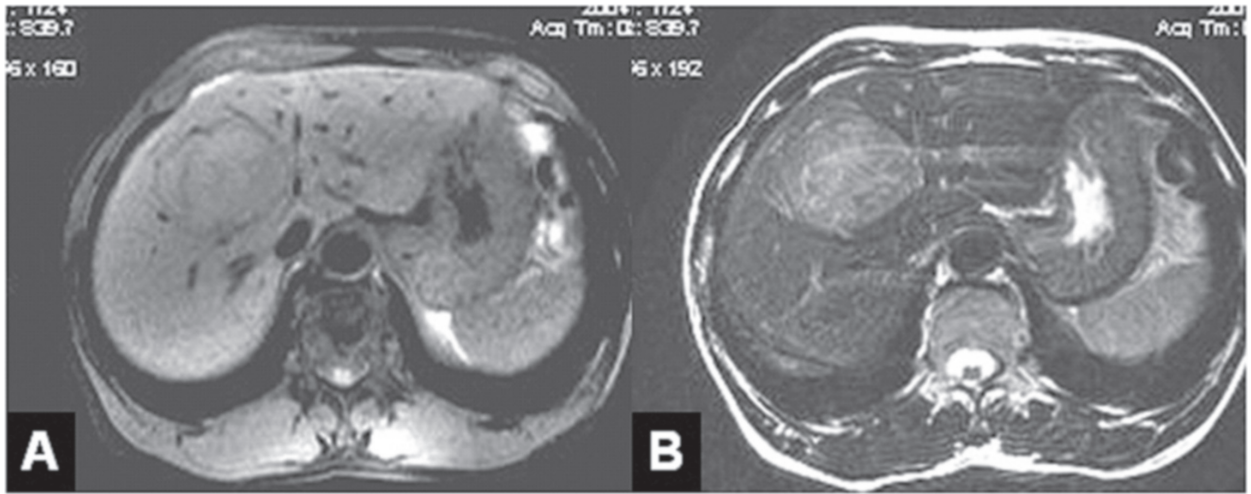
- A ภาพ T2W FSE แสดงก้อนเล็ก hyperintense ในตับกลีบขวา (arrow) และตับส่วนใหญ่มิขนาดเล็กว่าปกติร่วมกับมีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงขึ้น เห็นได้จากมีม้ามโตและ portosystemic venous collateral
- B ภาพ T1W precontrast spoiled gradient ก้อนเห็นเป็น slight hypointense กว่าเนื้อตับโดยรอบ
- C และ D ภาพ hepatic 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)

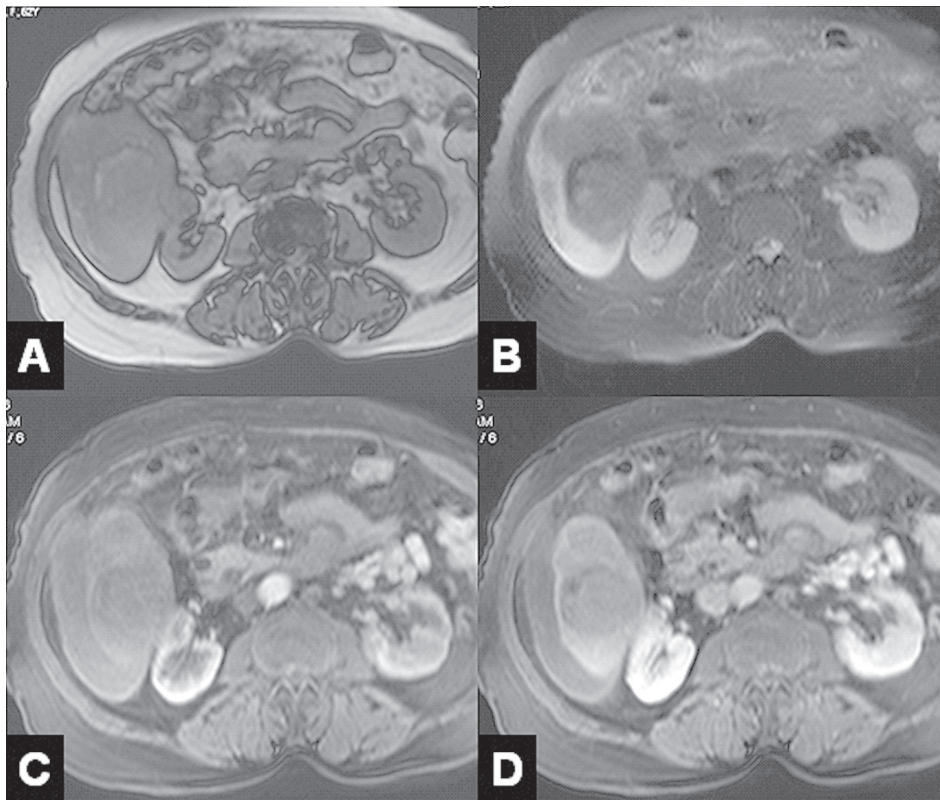
- A ภาพ hepatic arterial phase post gadolinium T1W แสดงก้อน HCC ขนาดเล็กมีลักษณะ enhancement (hypervascularity) อยู่ในตับกลีบขวา
- B ภาพ late arterial phase ก้อนเริ่มมี washout ของ contrast
- C ภาพ portovenous phase แสดงการ washout ของ contrast มากขึ้น ร่วมกับเห็น peritumoral coronal enhancement เป็นขอบของ 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<sup>(5,11,19,23)</sup> (รูปที่ 7, 8 และ 9)



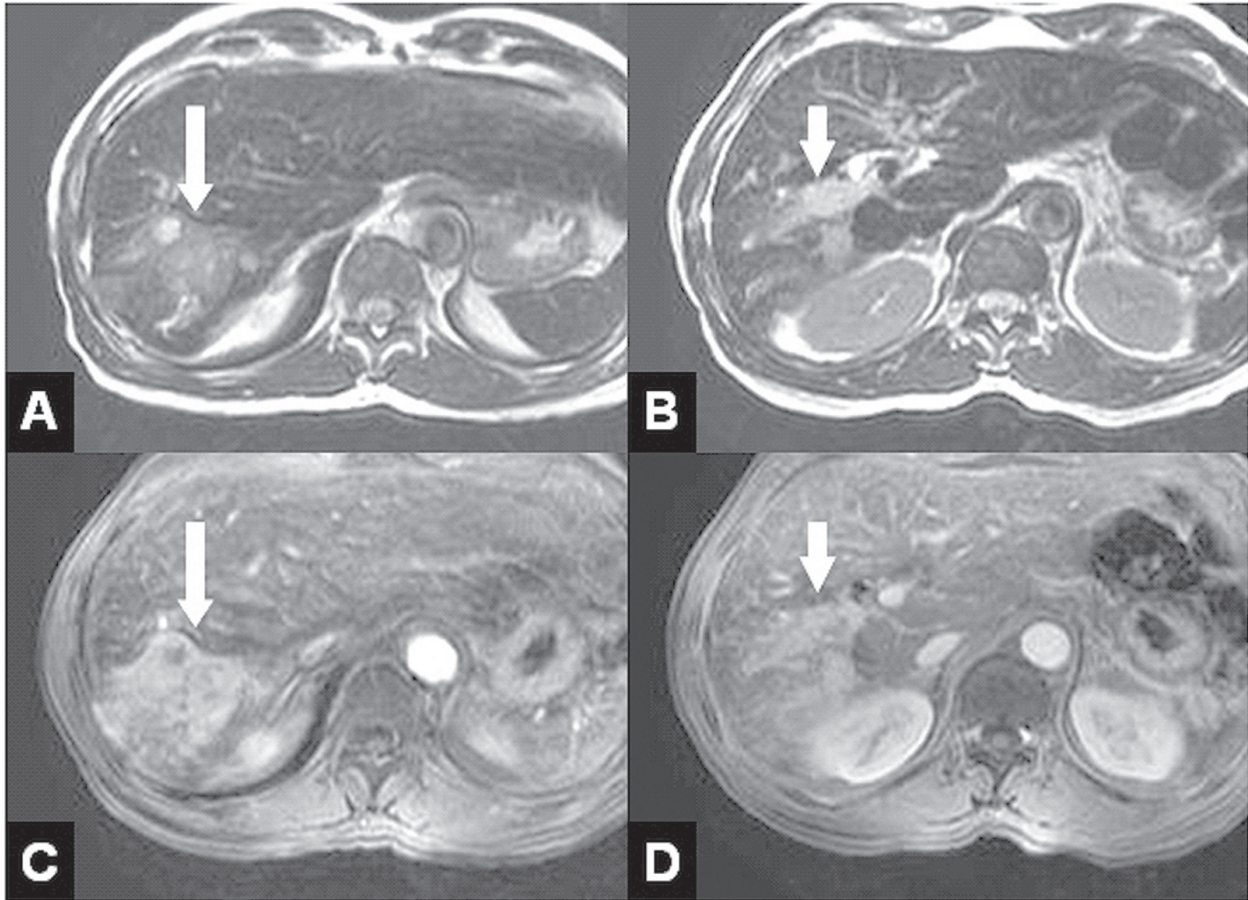
รูปที่ 7 แสดงภาพ MRI ของ HCC ในตับกลีบซ้าย segment IV

- A ภาพ T1W FSE with fat suppression ก้อนเห็นเป็น iso-to hypointense และมีการกดเบียดเส้นเลือดดำโดยรอบ
- 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 ที่ขอบของก้อนและในน้ำที่อยู่รอบก้อนโดยรอบ
- 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 จากการศึกษาค้นคว้าโดย 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 ได้บ้างเล็กน้อยหรือไม่มี enhancement เลยก็ได้<sup>(24)</sup>

โดยสรุปการที่จะให้การวินิจฉัยหรือวินิจฉัยแยกโรคเมื่อตรวจพบก้อนผิดปกติในตับของผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งนั้น โดยเฉพาะด้วยการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานทางพยาธิวิทยาและนำมาประยุกต์ ทำความเข้าใจว่าพยาธิวิทยาเหล่านั้นว่าจะสามารถเห็นเป็นอย่างไรในภาพ MRI ซึ่งพอที่จะรวบรวมแยกออกได้เป็น 3 กลุ่มลักษณะคือ tissue characteristics ของก้อนเนื้องอกแต่ละชนิดรูปแบบ enhancement ของก้อน และสุดท้ายคือความผิดปกติอื่นที่ตรวจพบร่วมด้วย เช่น การลุกลามหลอดเลือดพอร์ทัล เป็นต้น โดยสามารถจะสรุปลักษณะของ 2 กลุ่มดังกล่าวข้างต้นได้ตาม **ตารางที่ 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 arteriportal shunt หรือ transient hepatic intensity differences (THID) พบได้ค่อนข้างบ่อยและอาจทำให้สับสนกับ HCC โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งอยู่ด้วย สาเหตุของการเกิด arteriportal shunt นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกิดจากมีการอุดตันของเส้นเลือดดำขนาดเล็กๆ ของตับ (hepatic venules) และการมีการไหลย้อนของเลือดไปยังเส้นเลือดดำพอร์ทัลผ่านทางเส้นเลือดฝอยที่เชื่อมระหว่างกัน (arteriportal 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 arteriportal shunt นี้อาจจะพบร่วมกับ small HCC ก็ได้ เพียงแต่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ อีกสิ่งหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงเสมอ

เมื่อพบพยาธิสภาพที่มีขนาดใหญ่เกิน 2 เซนติเมตร จะต้องตรวจดูว่าความผิดปกติอื่นที่อาจเป็นสาเหตุ เช่น การอุดตันของหลอดเลือดพอร์ทัลจากก้อนมะเร็ง ผลจากการทำ intervention มาก่อน มีความผิดปกติของ ท่อทางเดินน้ำดี มีก้อนเนื้อออกชนิด hypervascularity เป็นผลให้เกิด siphon effect หรือแม้แต่อาจพบ ร่วมกับก้อนเนื้อออก benign บางชนิดเช่น hemangioma (8,25)

## การตรวจ MRI ในผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับในปัจจุบันด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับเป็นที่ยอมรับแล้วว่าเป็นมาตรฐาน และเป็นหนึ่งในการรักษาเพื่อหวังให้ผู้ป่วยหายขาด (curative treatment) นอกเหนือไปจากการผ่าตัดเอา ก้อนออก (resection) จากรายงานการศึกษาโดย Llovet และคณะ อัตราการรอดชีวิต (5-year survival rate) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับสูงถึงร้อยละ 75 มากกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ (26) ทั้งนี้การเลือกกลุ่ม ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับมีความสำคัญยิ่ง กล่าวคือมะเร็งตับจะต้องเป็นก้อน เดี่ยวขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร หรือมีหลายก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน แต่ละก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร (27) ดังนั้น MRI จึงมีประโยชน์อย่างมากสำหรับการประเมินก่อนการรักษา โดยสามารถให้ข้อมูลสำคัญต่างๆ เพื่อเป็นแนวทางก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนตับทั้งต่อ donor และ recipient เช่นหลายๆ ครั้งที่ผู้ป่วยภาวะตับแข็ง ที่รอรับการเปลี่ยนตับอาจตรวจพบก้อนเป็นเหตุให้สงสัยว่าเป็นก้อนมะเร็ง (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 ต่างๆได้ นอกจากนี้การตรวจลักษณะทางกายภาพของทางเดินน้ำดี (biliary system) ด้วยเทคนิค magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) นั้นสามารถให้ รายละเอียดทางกายภาพได้อย่างดีเยี่ยม เทคนิคต่างๆเหล่านี้ยังสามารถใช้ในการประเมินภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อันจะเกิดแก่ผู้ป่วยหลังรับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

## New MR contrast agents

### Hepatocyte-specific contrast agent

Contrast ชนิดนี้มีความจำเพาะกับเซลล์ตับ (hepatocyte-specific) ซึ่ง contrast ต้นแบบที่มีการ พัฒนาคือ Mangafodipir trisodium (Mn-DPDP, Teslascan Amersham Health, plc) โดยมีส่วนประกอบหลัก คือ 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

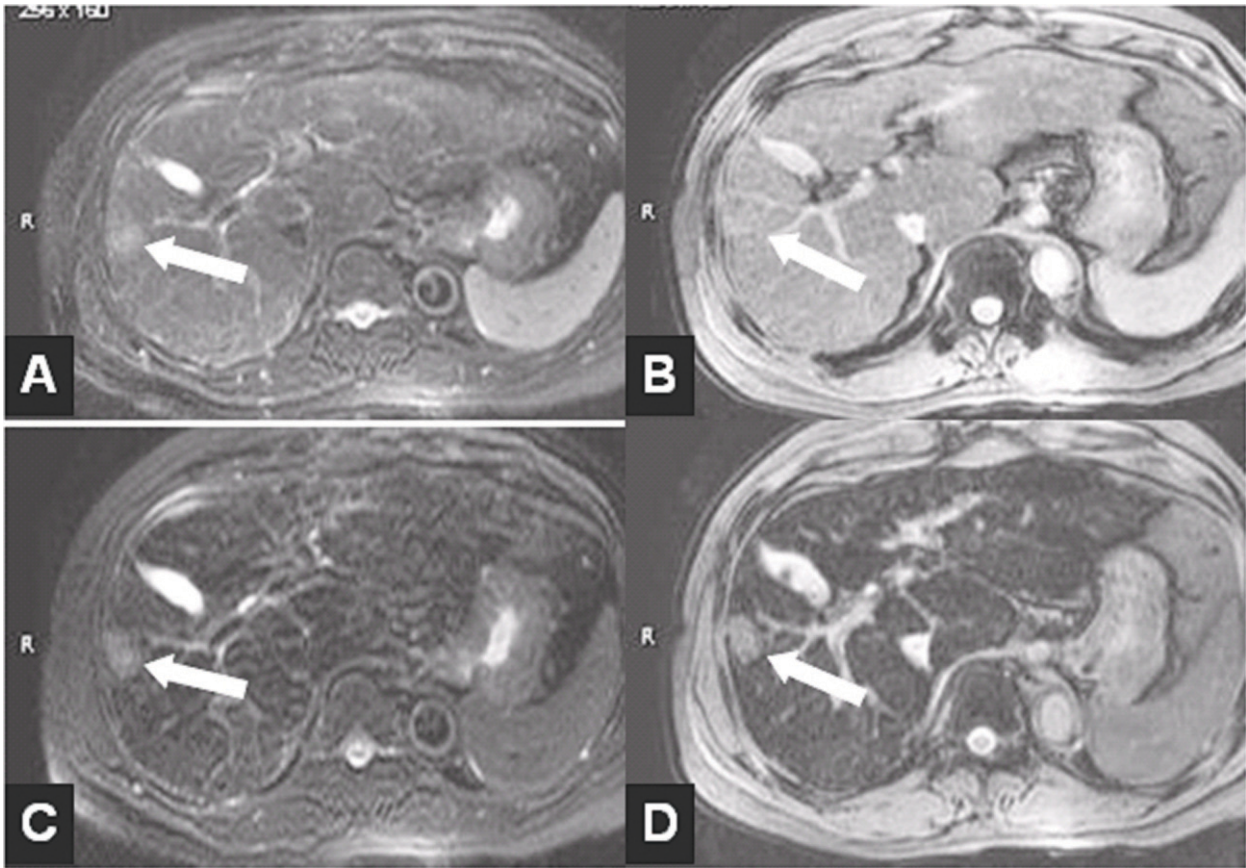
จะเห็นชัดเจนที่สุดหลังจากฉีดโดยประมาณ 10 ถึง 15 นาที และมีช่วงเวลาสำหรับการตรวจประมาณ 4 ชั่วโมง จากผลการศึกษาต่างๆ พบว่าการตรวจด้วย contrast ชนิดนี้จะเพิ่มการตรวจพบสิ่งผิดปกติมากขึ้นและช่วยวินิจฉัยแยกชนิดของก้อนต่างๆ ดังตัวอย่างใน **ตารางที่ 2** สำหรับ HCC จะพบว่ามี enhancement โดย contrast ชนิดนี้ได้ถ้า HCC นั้นมี functioning hepatocytes อยู่โดยเฉพาะชนิด well-differentiated HCC<sup>(29-32)</sup> ในปัจจุบัน Mn-DPDP ไม่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากข้อจำกัดในหลายประการ เช่น มีคุณสมบัติเป็น 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 อาศัยคุณสมบัติดังกล่าว ทำให้สามารถตรวจได้ทั้งในช่วง dynamic phases (HAP, PVP, delayed) และช่วง hepatocyte phase โดยสามารถทำการตรวจที่เวลาประมาณ 20 นาทีสำหรับ Gd-EOB-DTPA และ 40 ถึง 60 นาที สำหรับ Gd-BOPTA จากการศึกษาพบว่า hepatocyte specific contrast agents ทั้งสองชนิดช่วยเพิ่มความสามารถในการตรวจหาก้อนมะเร็งตับ โดยเฉพาะถ้าก้อนมีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร โดยก้อนมะเร็งตับอาจจะมีหรือไม่มี hepatocyte function ก็ได้ ขึ้นอยู่กับเซลล์มะเร็งจะมี differentiation มากน้อยเพียงใด<sup>(33-35)</sup>

### **Reticuloendothelial system or Kupffer cell-specific contrast agent**

Contrast ชนิดนี้จะมีความจำเพาะกับ 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 จะเห็นว่ามีการสูญเสียสัญญาณ (signal loss) ในบริเวณดังกล่าว สำหรับบริเวณหรือก้อนเนื้องอกที่ไม่มี Kupffer cell โดยเฉพาะ HCC จะเห็นว่ายังคง hyperintense T2 ทำให้ตรวจเห็นได้ชัดเจนขึ้นเนื่องจากเนื้อตับส่วนปกติจะ 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 อาจจะไม่เห็นได้ด้วยการตรวจเทคนิคนี้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาประกอบกับ MRI เทคนิคอื่นๆ โดยเฉพาะ dynamic contrast enhancement<sup>(29,36-37)</sup> ลักษณะทาง MRI เมื่อตรวจด้วย contrast ชนิดนี้สรุปได้ดัง **ตารางที่ 2**

อนึ่ง Kupffer's cell-specific contrast agent ที่มีใช้อยู่ในประเทศไทยในขณะนี้ เป็นชนิด superpara-magnetic 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 <sup>(38)</sup>



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) สังเกตเห็นได้ยากเนื่องจากก่อนมี 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<sup>(29,32-36)</sup>

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 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจพบก้อนหรือสงสัยว่ามีก้อนจากการตรวจอื่นๆ แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแน่ชัดได้ (แยกแยะระหว่าง RN, DN หรือ HCC) และมีความจำเป็นต้องให้ได้การวินิจฉัยใกล้เคียงที่สุดเนื่องจากอาจจะมีผลต่อการเลือกวิธีการรักษา (resection, liver transplantation, ablation, embolization, etc) หรือในบางกรณีที่ข้อมูลบางอย่างทางคลินิก ชี้บ่งให้สงสัยว่ามี HCC เกิดขึ้นในผู้ป่วยเช่นมีการเพิ่มขึ้นของค่า serum AFP แต่ไม่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจอื่นๆ เช่น US และ CT จากสาเหตุเหล่านี้ทำให้การตรวจด้วย MRI ซึ่งให้ข้อมูลเกี่ยวกับ tissue characteristics ร่วมกับเทคนิค dynamic contrast enhancement จะสามารถให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำและตอบข้อสงสัยต่างๆทางคลินิกได้เป็นส่วนใหญ่ 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 ให้แก่การตรวจนั้นๆ อีกด้วย อันจะนำมาซึ่ง diagnostic sensitivity, specificity, และ accuracy ที่สูงขึ้น ด้วยการพัฒนาที่มีอยู่อย่างต่อเนื่องและคุณสมบัติที่พิเศษของการตรวจ MRI นี้ทำให้การตรวจด้วย MRI จะถูกนำมาใช้แพร่หลายมากยิ่งขึ้น รังสีแพทย์และแพทย์ผู้สนใจทั่วไปมีความจำเป็นอย่างยิ่งจะต้องเรียนรู้ ติดตามและศึกษาต่อเนื่องเพิ่มเติมเพื่อสามารถใช้เทคโนโลยีนี้ได้อย่างถูกต้องและได้ประโยชน์คุ้มค่า และเท่าทันกับการพัฒนาของการตรวจ MRI ที่จะมีขึ้นในอนาคต

## 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*, 8<sup>th</sup> ed. Vol II. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp 1269-80.
4. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(4):401-5.
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*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2002, pp 478-505.
7. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 929-47.
8. Yu JS, Kim KW, Jeong MG, et al. Nontumorous hepatic arterial-portal venous shunts: MR imaging findings. *Radiology* 2000; 217(3): 750-6.
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: 969-76.
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: 512-9.
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; 230:637-44.
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): 949-55.
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: 753-6.

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): 250-7.
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):869-74.
17. Lim JH, Choi BI. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. *Abdom Imaging* 2002; 27(2): 117-28.
18. Kim TK, Jang HJ, Wilson SR. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma with differentiation from other pathology. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 253-79.
19. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992; 183(3):819-25.
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): 1327-34.
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: 1024-32.
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: 352-61.
25. Itai Y, Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology* 1997; 202: 306-14.
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: 693-9.

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): 557-62.
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): 216-22.
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): 181-90.
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 gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230: 266-75.
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: 2519-30.
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: 881-7.
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: 459-66.
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, 749-56.

# 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

การตรวจด้วยอัลตราซาวด์เป็นเพียงการตรวจเบื้องต้น โดยอาจให้การวินิจฉัย cholangiocarcinoma ได้ หากพบมีการอุดตันของท่อน้ำดีตับ โดยอาจพบก้อนที่เป็นสาเหตุของการอุดตันหรือไม่ก็ได้ เพราะบ่อยครั้งที่ cholangiocarcinoma มีลักษณะเป็น infiltrative lesion ไปตามท่อน้ำดีตับ ทำให้ไม่สามารถเห็นก้อนมะเร็งโดยการตรวจอัลตราซาวด์ อย่างไรก็ตามถ้าเห็นเพียงการอุดตันของท่อน้ำดี ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นด้วย เช่น นิ้วที่บริเวณท่อน้ำดีส่วนปลาย 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. Hillar type (Klatskin tumor)** คือ cholangiocarcinoma ที่เกิดบริเวณขั้วตับ ทำให้มีการอุดตันของท่อน้ำดีหลักของตับทั้งกลีบซ้ายและขวา ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด
- 3. Extrahepatic bile duct type** คือ cholangiocarcinoma ที่เกิดบริเวณ common bile duct ทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ และมีการอุดตันของท่อน้ำดีด้วย

อาจพบ cholangiocarcinoma ที่ตำแหน่งเดียว หรือพบหลายตำแหน่งร่วมกันก็ได้ หากแบ่งตามรูปแบบการเจริญเติบโต (growth pattern) สามารถแบ่งได้เป็น

**1. Mass forming type** : มีลักษณะเป็นก้อนชัดเจน

**2. Infiltrative type** : ไม่พบลักษณะก้อนชัดเจน เนื่องจากเนื้องอกมีการแพร่กระจาย แทรกซึมไปตามท่อน้ำดี ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุด

**3. Intraluminal polypoid mass** : พบท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่ขึ้น และตรวจพบก้อนมะเร็งอยู่ภายในท่อน้ำดีดังกล่าว

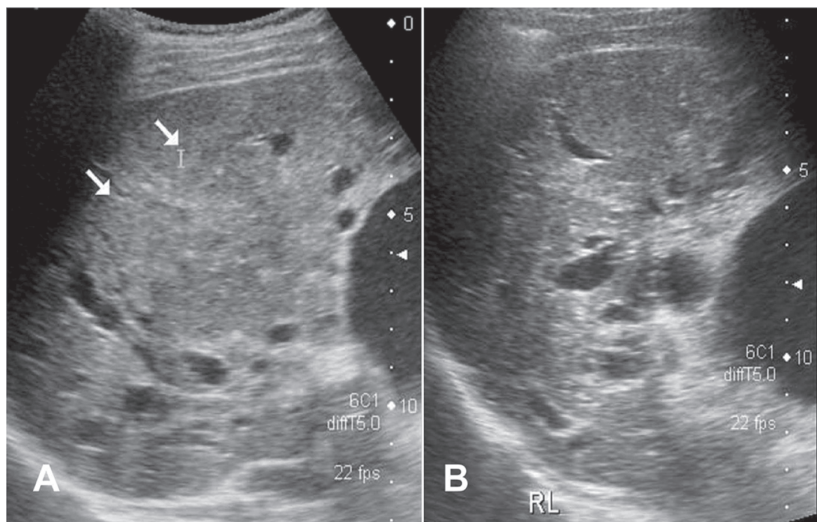
บางครั้งอาจพบเพียงรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง หรือพบหลายรูปแบบร่วมกันก็ได้

### ลักษณะทางอัลตราซาวด์ของ Cholangiocarcinoma (รูปที่ 1)

Cholangiocarcinoma ไม่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่จำเพาะ โดยมักพบการอุดตันของท่อน้ำดีตับ ซึ่งอาจเป็นในเนื้อตับทั้งสองกลีบ หรือกลีบใดกลีบหนึ่งก็ได้ ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนเนื้องอก อาจพบมีการอุดตันของท่อน้ำดีร่วมด้วยในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณ cystic duct insertion หรือต่ำกว่า อาจพบตัวก้อนเนื้องอกที่เป็นสาเหตุของการอุดตันหรือไม่ก็ได้ 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 ในรูปแบบต่าง ๆ: A แสดง mass forming cholangiocarcinoma ขนาดใหญ่ที่บริเวณขั้วตับ (ลูกศร) เข้าได้กับ hilar type หรือ Klatskin tumor ก้อนดังกล่าวทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ, B แสดง infiltrative type cholangiocarcinoma ที่บริเวณขั้วตับ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ แต่ไม่พบก้อนที่เป็นสาเหตุของการอุดตันชัดเจน

## ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของ **Cholangiocarcinoma (รูปที่ 2)**

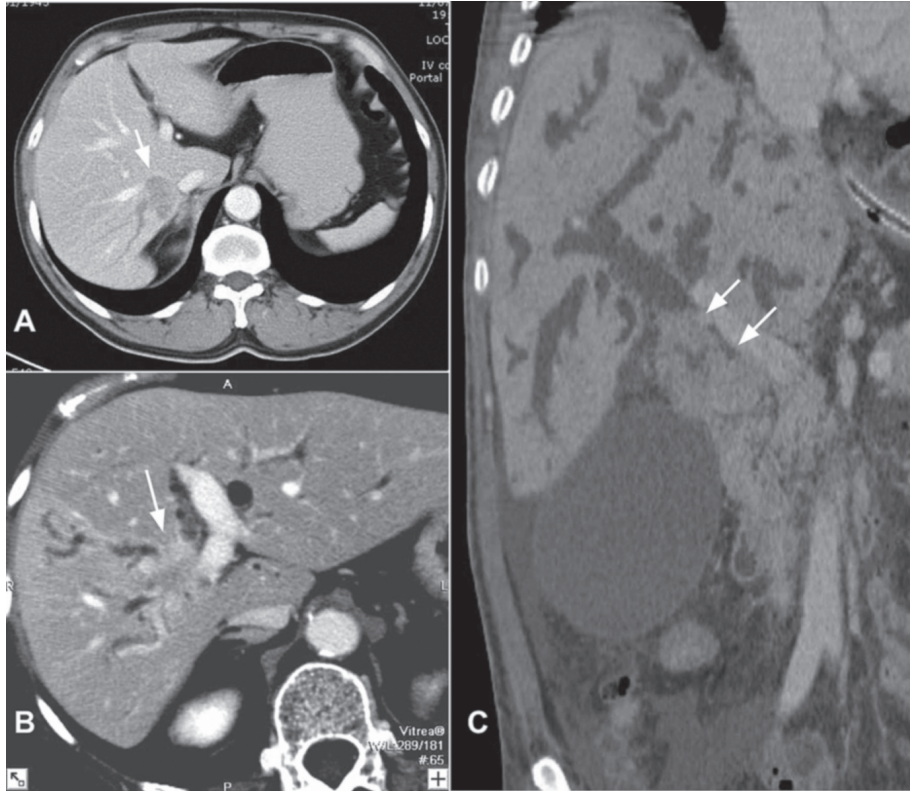
การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เหมาะสมในผู้ป่วย cholangiocarcinoma คือ การตรวจที่มีหลาย phases ทั้งก่อนฉีดสารทึบรังสี (noncontrast phase) และหลังจากฉีดสารทึบรังสีในช่วง arterial phase และ portal venous phase เช่นเดียวกับ hepatocellular carcinoma แต่ที่ควรมีเพิ่มเติมคือ ควรมี **delayed phase** (นับหลังจากเริ่มฉีดยาไปประมาณ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

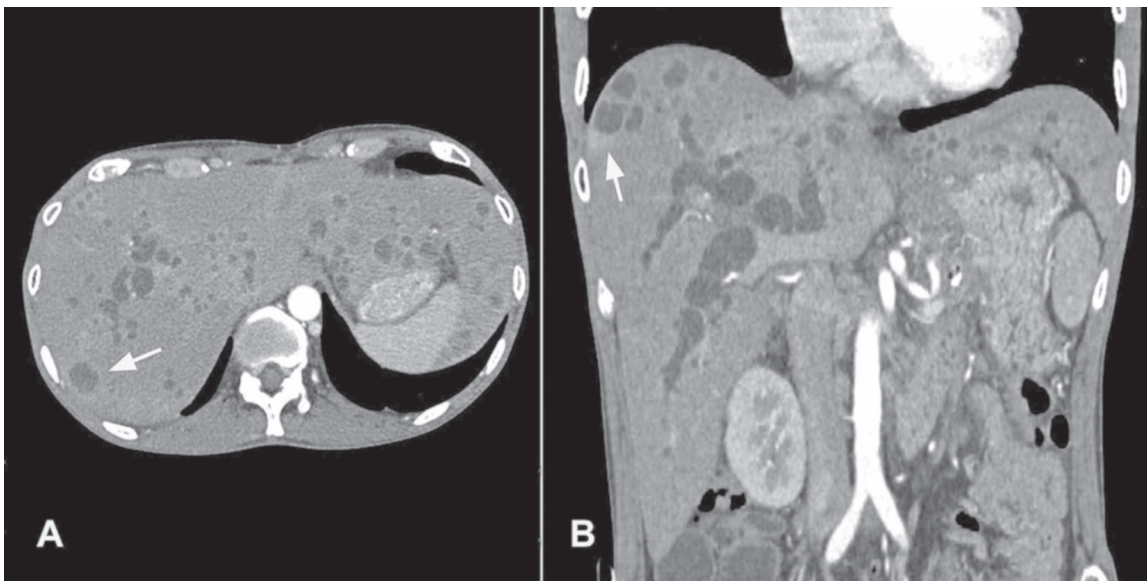
ลักษณะอื่นๆ ที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ จะคล้ายกับที่ตรวจพบในการตรวจอัลตราซาวด์ เช่น มีการอุดตันของท่อน้ำดีตับ หรือมีการอุดตันของถุงน้ำดี เนื้อตับบริเวณที่มีการอุดตันของท่อน้ำดีนานๆ อาจพบลักษณะของ biliary cirrhosis และมี capsular retraction ได้ นอกจากนั้นควรมองหาว่าก้อนเนื้ออกมีการลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดตับ (vascular invasion) หรือไม่

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

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



รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงมะเร็งท่อน้ำดีรูปแบบต่าง ๆ : **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) ทำให้มีการอุดตันของท่อน้ำดีและท่อน้ำดีตับทั้งสองกลีบ



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



# Magnetic Resonance Imaging Findings of Cholangiocarcinoma

## Morphologic Classification: Radiologic-Pathologic Correlation <sup>(1)</sup>

The Liver Cancer Study Group of Japan ได้เสนอการแบ่งชนิดของมะเร็งท่อน้ำดีโดยอาศัยรูปร่างของมะเร็งเป็นหลัก ออกเป็น 3 ชนิด<sup>(2)</sup> 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 อย่างไรก็ตาม ลักษณะดังกล่าวไม่จำเพาะกับเนื้ออกชนิดนี้เพียงอย่างเดียว 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 ท่อน้ำดีที่เหนือจุดอุดตันจะขยายตัวค่อนข้างมากเมื่อสงสัย cholangiocarcinoma ชนิดนี้ การจำแนกรูปแบบการลุกลามตามแบบ Bismuth-Corlette classification มีความสำคัญต่อการวางแผนการรักษา

**3. ชนิดก้อนโตอยู่ภายในท่อน้ำดี (Intraductal growth)** ค่อนข้างมีการพยากรณ์โรคดี เนื่องจากเนื้องอกโตช้า 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 รวมถึงช่วยพยากรณ์โรคและเป็นข้อมูลที่ใช้ในการเลือกแนวทางการรักษาให้เหมาะสม<sup>(3, 4)</sup> **ตารางที่ 2** สรุปลักษณะความผิดปกติที่ตรวจพบของ cholangiocarcinoma ในแต่ละชนิด

ตารางที่ 2 Imaging Findings of Cholangiocarcinoma according to Morphologic Type <sup>(1)</sup>

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 อาจจะได้หลายลักษณะดังนี้ <sup>(5)</sup>

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

การวินิจฉัยมะเร็งลุกลามไปที่หลอดเลือด สามารถให้การวินิจฉัยได้ถ้าพบว่าการอุดตันหรือตีบหรือผิดปกติของหลอดเลือดโดยก้อนเนื้องอก หรือถ้าพบว่ามีเนื้องอกลุกลามโดยรอบเกินครึ่งหนึ่งของเส้นรอบวงของหลอดเลือด <sup>(6)</sup>

การวินิจฉัยมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ปัจจุบันยังคงอาศัยขนาดความกว้างที่น้อยที่สุดของต่อมน้ำเหลือง โดยถ้าต่อมน้ำเหลืองมีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร หรือถ้ามี central necrosis ควรสงสัยว่ามีการกระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลือง

เกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถทำการผ่าตัด (Revised criteria for unresectability of cholangiocarcinoma) <sup>(7)</sup>

1. พยาธิสภาพ Bismuth type IV
2. มะเร็งลุกลามออกไปมากกว่า 2 เซนติเมตร จาก 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. มะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นๆ (Distant metastasis)

### ผลการศึกษาการตรวจวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีด้วย MRI

จากการศึกษาโดย Park และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่าการตรวจด้วยเทคนิค MRI ร่วมกับ MRCP สามารถประเมินระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดีก่อนการผ่าตัดได้ผลดีไม่แตกต่างจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีเข้าท่อน้ำดี โดยสรุป MRCP สามารถทำการตรวจและให้ข้อมูลเพียงพอสำหรับการแปลผลได้มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย โดยมีความถูกต้องแม่นยำประมาณร้อยละ 81 ถึง 96 ยกเว้นจากการศึกษาเดี่ยวที่รายงานไว้ที่ร้อยละ 67<sup>(7-15)</sup> 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): 1206-9.
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):162-7.
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; 214:173-81.
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; 168:1439-43.
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; 239:113-21
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.



รายงานคณะผู้จัดทำ  
แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษา  
โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี

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

## คณะผู้จัดทำ

### 1. คณะทำงาน

◆ นายแพทย์วันชัย สัตยาวุฒิพงศ์	รองอธิบดีกรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
◆ นายแพทย์วีรุฉฉิม คุหะเปรมะ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
◆ นายแพทย์อ่อนันต์ กรลักษ์ณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
◆ นายแพทย์วีรุฉฉิม อิ่มสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
◆ ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
◆ นายกสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย	สมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสีชลบุรี	ศูนย์มะเร็งรังสีชลบุรี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสีลพบุรี	ศูนย์มะเร็งรังสีลพบุรี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสีลำปาง	ศูนย์มะเร็งรังสีลำปาง	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสีอุบลราชธานี	ศูนย์มะเร็งรังสีอุบลราชธานี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสีอุดรธานี	ศูนย์มะเร็งรังสีอุดรธานี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งรังสีสุราษฎร์ธานี	ศูนย์มะเร็งรังสีสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
◆ ผู้อำนวยการศูนย์มหาวชิราลงกรณธัญบุรี	ศูนย์มหาวชิราลงกรณธัญบุรี	คณะทำงาน
◆ นายแพทย์ระวิศักดิ์ จันทร์वासัน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
◆ นายแพทย์อากม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการ
◆ นางสาวคนธ์ ศุกรโยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
◆ นางสาวพรนภา จันทร์วีระกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ

## 2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer reviewers)

- |                      |   |
|----------------------|---|
| ด้านระบบทางเดินอาหาร | 1. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล<br>โรงพยาบาลราชเวช เชียงใหม่  |
| ด้านรังสีวินิจฉัย    | 2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ อาจหาญศิริ<br>คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย<br>3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิทย์ วราวิทย์<br>คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ |
| ด้านรังสีร่วมรักษา   | 4. พันตำรวจเอกนายแพทย์ทรงพันธ์ เพชรจันทร์<br>โรงพยาบาลตำรวจ<br>5. นายแพทย์ตรงธรรม ทองดี<br>คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล   |
| ด้านศัลยศาสตร์       | 6. ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตริเวียร<br>คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น<br>7. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุภณีย์ นีวาดวงศ์<br>คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย              |
| ด้านรังสีรักษา       | 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย คุรุพันธ์<br>คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น  |
| ด้านเคมีบำบัด        | 9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา สิริสิงห<br>คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี   |
| ด้านพยาธิวิทยา       | 10. ศาสตราจารย์นายแพทย์พิเชษฐ สัมปทานุกุล<br>คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย<br>11. นายแพทย์อนันต์ กรลักษ์ณ์<br>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ                                     |

## 3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโรกระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Medicine)

- |   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| ◆ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงชุตินา ประมูลสินทรัพย์      | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี        |
| ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิศาล ไม้เรียง            | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น       |
| ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชาติ แสงจันทร์     | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น       |
| ◆ พันเอกนายแพทย์อนุชิต จุฑะพุทธิ                  | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า       |
| ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ทวิศักดิ์ แทนวันดี        | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล            |
| ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์        | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล            |

#### 4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)

- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงลัดดาวลัย วัชรคุปต์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิตยา ฉมาดล คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจันทร์จิรา ชัชวาลา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- ◆ พันเอกหญิงบุษบง หนูหล้า วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวลี พงมานวิพุธ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์สิทธิ พงษ์กัจจกรณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

#### 5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีร่วมรักษา (Radio - Intervention)

- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเจียมจิต ดบเนียนกร คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จตุรนต์ ตันติวัตนะ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์วัลลภ เหล่าไพบูลย์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชูศักดิ์ สิริวิชชัย คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- ◆ รองศาสตราจารย์นาวอากาศเอกนายแพทย์เพิ่มยศ โกศลพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ◆ นาวอากาศเอกนายแพทย์พงษ์เดช พงษ์สุวรรณ โรงพยาบาลภูมิพล
- ◆ นายแพทย์จิตต์ปรีดี สังข์ศิริ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์กฤษฏี ประกาสะวัต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
- ◆ พันเอกนายแพทย์อนุชิต รวมธารทอง วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงวัลย์ลักษณ์ ชัยสุตร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
- ◆ แพทย์หญิงสุชาดา ฮุนพงษ์สิมานนท์ โรงพยาบาลเลิดสิน
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์คมกฤษ ฐานิสโร โรงพยาบาลวัดโหนด
- ◆ นายแพทย์อรรควิชร์ จันทร์ฉาย โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์
- ◆ นายแพทย์อลงกรณ์ เกียรติดิตรัฐ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพงษ์ จงจิระสิริ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- ◆ แพทย์หญิงอัญชลา บัวทรัพย์ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์
- ◆ นายแพทย์สมยศ ชัยธีระสุเวท โรงพยาบาลกรุงเทพพญา
- ◆ พันโทนายแพทย์ชัชชาติ คงพานิช วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## 6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)

- ◆ ดร.นายแพทย์ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
- ◆ นายแพทย์ธีรวุฒิ กุหะเปรมะ
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ณรงค์ ชันดีแก้ว
- ◆ ศาสตราจารย์นายแพทย์ธนพล ไหมแพง
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ดิเรก โล่ห์ศิริวัฒน์
- ◆ นายแพทย์กวิญ สี่ละวัฒน์
- ◆ นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์
- ◆ นายแพทย์สุทธจิตร สีสานนท์
- ◆ นายแพทย์ชัยยา จันทรใส
- ◆ นายแพทย์เพชร เกษตรสุวรรณ
- ◆ นายแพทย์บุญชู ศิริจินดากุล
- ◆ นายแพทย์สุรศักดิ์ ลีลาอุดมลิปิ
- ◆ นายแพทย์วุฒิ สุเมธโชติเมธา
- ◆ นายแพทย์อานนท์ โชติรสนิรมิต
- ◆ นายแพทย์ชาญชัย นิมิตวานิช
- ◆ นายแพทย์เอก ปักเข็ม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
โรงพยาบาลวชิรเมธี  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
โรงพยาบาลราชวิถี  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า  
โรงพยาบาลภูมิพล  
โรงพยาบาลภูมิพล  
คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
โรงพยาบาลวชิรเมธี  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## 7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์ เอี่ยมวานานนทชัย
- ◆ แพทย์หญิงพุดพิพรรณ พัทวีพงศ์
- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอ้อมใจ ชิตาพนาภิรักษ์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## 8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร ศรีมุนินทร์นิต
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
- ◆ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ สิริชัยนันท์
- ◆ นายแพทย์ชัยยุทธ เจริญธรรม
- ◆ พันเอกนายแพทย์กษานต์ สีตลารมณ

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## 9. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนฤมล คล้ายแก้ว
- ◆ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต ไพโรจน์กุล
- ◆ นายแพทย์คณิต อธิสุข
- ◆ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัทธิ์ เลิศประเสริฐสุข
- ◆ แพทย์หญิงภาณี ทวารังกูร
- ◆ นายแพทย์ไพโรจน์ จรรยาเลิศกุล
- ◆ แพทย์หญิงอนัญญา มนูญากร
- ◆ นายแพทย์พัฒนา สรมยุรา
- ◆ แพทย์หญิงสมรมาศ กันเงิน

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
สถาบันพยาธิวิทยา  
โรงพยาบาลสมิติเวช ศรีนครินทร์  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

\*\*\*

