

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Consensus)

๒๒ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการจัดทำคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับที่คณะทำงานฯ ได้จัดทำขึ้นนั้น ยึดถือพื้นฐานจากการศึกษา วิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของ คำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบที่สำคัญ คือระดับคุณภาพของหลักฐาน (strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ ดังนี้

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

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

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

ชนิดของคำแนะนำ 2B : คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกันว่า คำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ คำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

ชนิดของคำแนะนำ 3 : คำแนะนำระดับนี้คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งกันมากซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ ต้องมีผู้เชี่ยวชาญมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำ ความขัดแย้งในความเห็น หรือคำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้น ยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบโดย randomized trial ดังนั้นชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

หมายเหตุ โดยคำแนะนำจะเป็นชนิดของคำแนะนำ 2A ยกเว้นจะระบุไว้เป็นชนิดอื่น

มะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma

- ❖ แผนภูมิแสดงขั้นตอนการดูแลรักษามะเร็งตับ
- ❖ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษามะเร็งตับ
- ❖ แนวทางการรักษามะเร็งตับและการตรวจติดตาม
- ❖ แนวทางการใช้รังสีรักษาในมะเร็งตับ
- ❖ แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

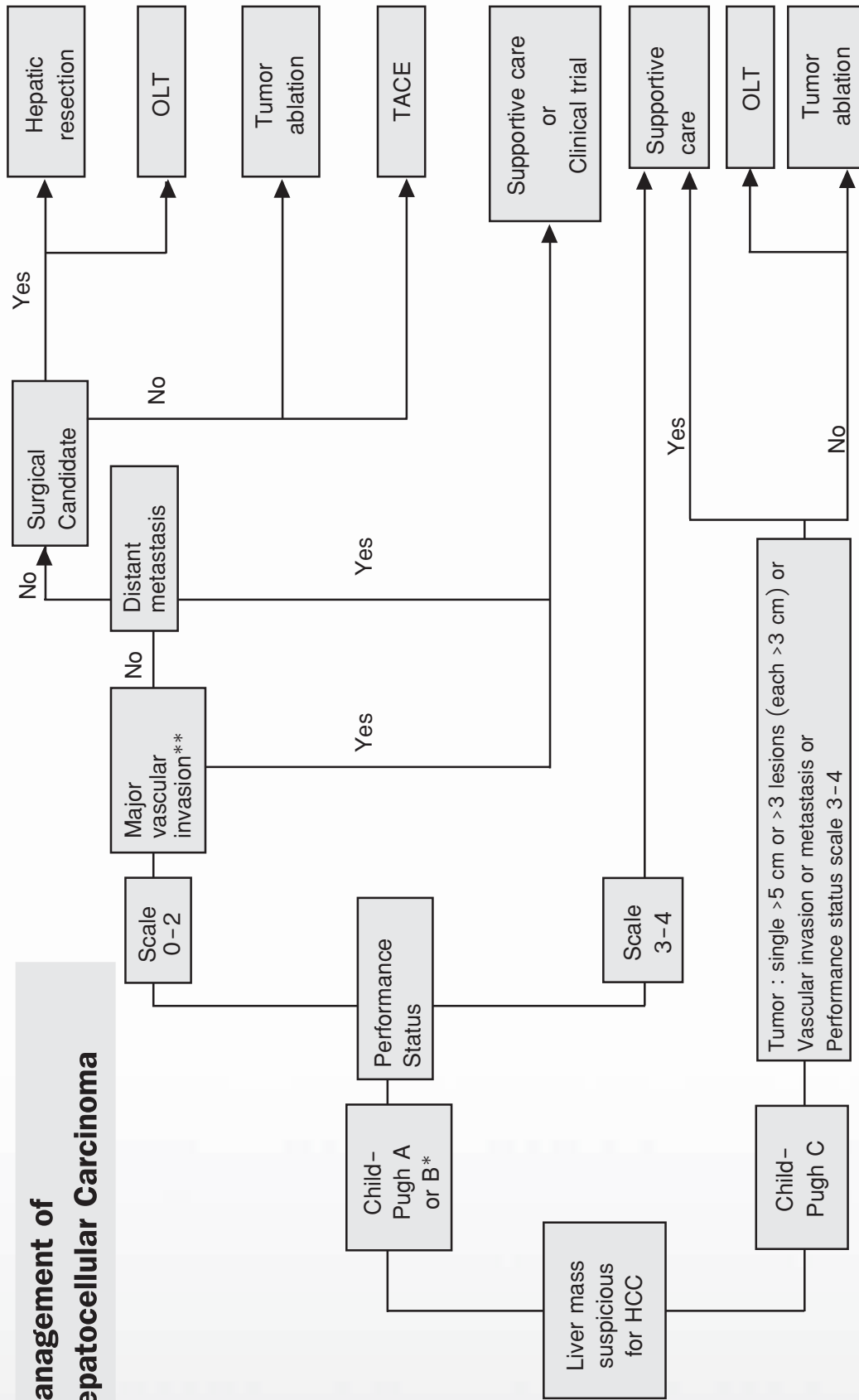
แผนภูมิแสดง

ขั้นตอนการดูแลรักษาเมะเร็งตับ

ชมรมศิษย์แพทย์เมะเร็ง (ประเทศไทย)

ชมรมศิษย์แพทย์ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี

Management of Hepatocellular Carcinoma



* Consider in patient with portal hypertension and thrombocytopenia

** Main portal vein and/or IVC involvement -detected by 2 imaging studies (ultrasonography, CT, MRI)

TACE : Transarterial chemoembolization, OLT: Orthotopic liver transplantation, RF: Radiofrequency

Rupture of Hepatocellular Carcinoma

Presentation

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

Work up

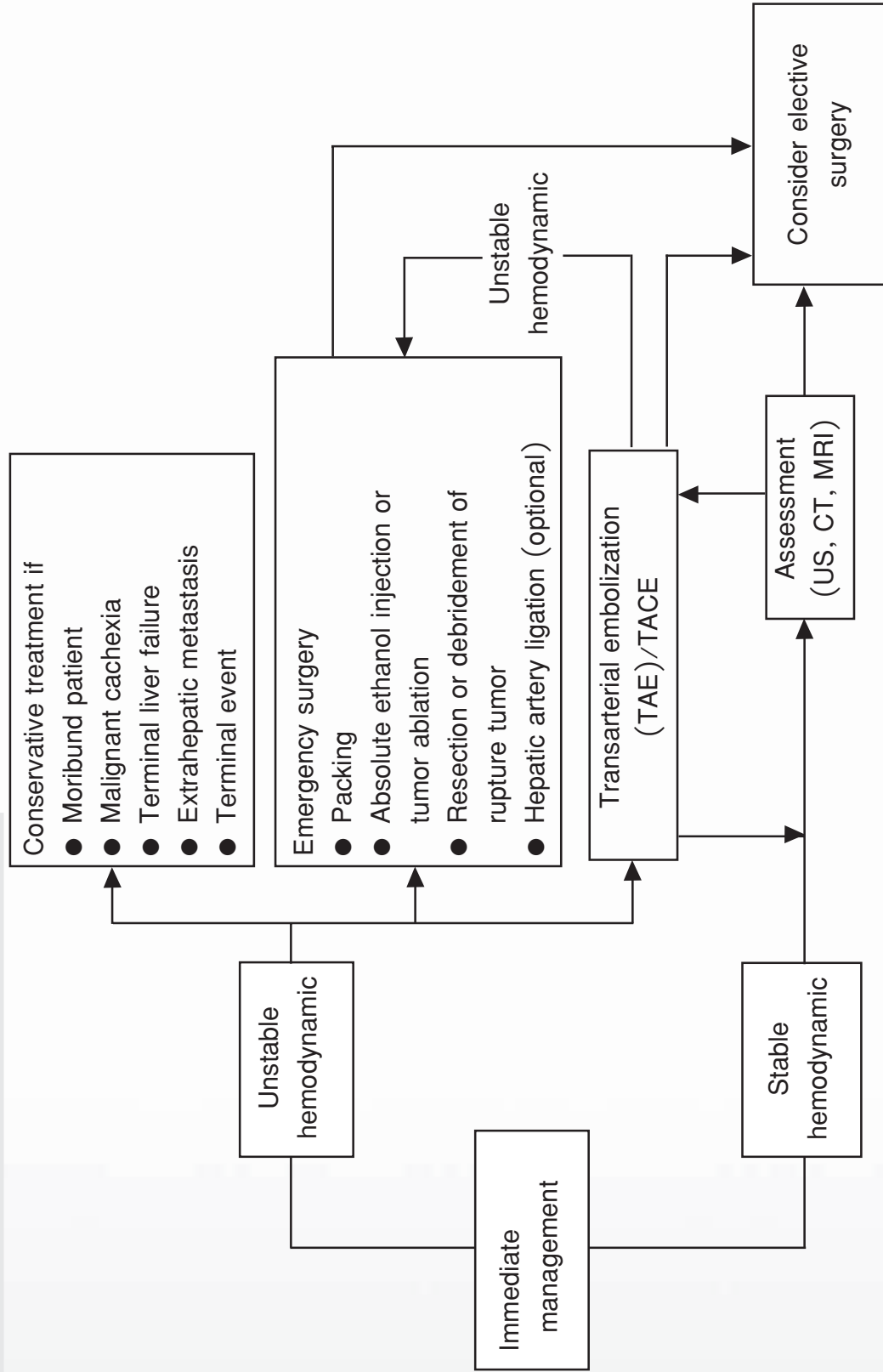
- Abdominal paracentesis
 - Blood-stained ascites
 - Unclotted blood
- Ultrasonography : hyperechoic area around tumor
- CT scan*
- Angiography

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, Free fluid intraperitoneum

Rupture of Hepatocellular Carcinoma



แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

คณะผู้จัดทำ

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงชุติมา ประมูลสินทรัพย์
2. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิศาล ไม้เรียง
4. พันเอกนายแพทย์อนุชิต จูทะพุทธิ
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา ผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงชุติมา ประมูลสินทรัพย์

Uมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma หรือ HCC) เป็นโรคที่มีความสำคัญที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO) รายงานว่าพบมากเป็นอันดับ 5 คิดเป็นร้อยละ 5.6 ของมะเร็งทั้งหมด โดยพบในเพศชายมากกว่าหญิง 2-4 เท่า ในปีพ.ศ. 2543 พบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งตับใหม่ทั่วโลกประมาณ 564,000 คนต่อปี⁽¹⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 271,500 คนอยู่ในทวีปเอเชีย (จากประเทศจีน 221,000 คนและญี่ปุ่น 33,000 คน) สำหรับในสหรัฐอเมริกาและประเทศในทวีปยุโรปพบประมาณ 11,500 คนและ 50,000 คนตามลำดับ และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งตับทั่วโลกสูงถึง 549,000 คน จากรายงานของกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยปีพ.ศ.2542 พบว่าโรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจากสาเหตุการตายก่อนวัยอันควรเป็นอันดับ 4 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 3 ในผู้หญิงรองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งปากมดลูก⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับได้แก่โรคตับแข็งจากทุกๆ สาเหตุ จากการดื่มสุรา และที่เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกคือจากไวรัสตับอักเสบบีและซี⁽³⁾ จากการสำรวจพบว่าประเทศไทยมีประชากรดื่มสุราหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากเป็นอันดับ 5 ของโลก⁽⁴⁾ นอกจากนี้ปัญหาไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาสำคัญ พบว่ามีคนไทยเป็นพาหะนำโรคนี้นักว่า 6 ล้านคน และมากกว่าครึ่งของเด็กแรกเกิดที่ติดเชื้อจากแม่ ซึ่งจะกลายเป็นพาหะหรือตับอักเสบบีเรื้อรัง หลายรายจะเสียชีวิตด้วยโรคตับแข็งหรือมะเร็งตับก่อนอายุ 50 ปี⁽⁵⁾

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันแนวทางการวินิจฉัยและวิธีการรักษามะเร็งตับจะก้าวหน้าไปมาก แต่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยยังสูง และส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกมักอยู่ในระยะท้ายของโรค ดังนั้นทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆ ของประเทศไทย ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคตับ และสมาคมโรคทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางมะเร็งและเคมีบำบัด ศัลยแพทย์และรังสีแพทย์ ได้ระดมความรู้ ความคิดเห็น และสรุปเป็น “แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย” โดยอาศัยแนวทางการวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับจากต่างประเทศ เพื่อให้เหมาะสมและเป็นแนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย

หลักการและเหตุผลในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับ (Screening and surveillance)

องค์การอนามัยโลก (World Health Organisation; WHO) ได้กำหนดหลักเกณฑ์ในการ
ทำแนวทางในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรค โดยโรคดังกล่าวต้องมีเงื่อนไขที่สำคัญดังนี้⁽⁷⁾

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

โรคมะเร็งตับเข้าเกณฑ์ดังกล่าวถึง 4 ข้อแรก ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับทั่วโลกในการทำ
แนวทางในการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับ ถึงแม้เกณฑ์ข้อ 5 ยังไม่สรุปชัดเจน

กลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ

Recommendation 1 กลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งตับ⁽⁶⁾ ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคตับแข็งทั้งเพศหญิงและชาย (ชนิดของคำแนะนำ 2A) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด
มะเร็งตับมีหลายอย่าง ได้แก่ โรคตับแข็งจากทุกสาเหตุ สุรา ไวรัสตับอักเสบบีและซี สารพิษอะฟลาทอกซิน
ภาวะธาตุเหล็กสะสมที่ตับ โรคทางพันธุกรรมและเมตาบอลิกต่างๆ ฯลฯ พบว่าร้อยละ 80 ของมะเร็ง
ตับเกิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็ง ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับจากโรคตับอื่นๆ ที่ยังไม่เป็น
ตับแข็งพบว่าอุบัติการณ์ไม่สูงมากนัก

2. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบริื้อรังที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี หรือผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
ตั้งแต่แรกคลอดหรือวัยเด็ก และยังไม่มียาต้านไวรัสตับอักเสบบีและซี แต่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับสูงในเพศชายอายุมากกว่า
45 ปี และผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี และมีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว

3. ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี fibrosis stage 3 และ 4 ควรได้รับการ
ตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับ

วิธีการและระยะเวลาการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ

Recommendation 2 วิธีการตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งตับ ควรทำในประชากรกลุ่มที่มี
ความเสี่ยงต่อมะเร็งตับโดยตรวจเลือดหาค่า Alfa-fetoprotein (AFP) ร่วมกับการทำ ultrasonography
(US) ทุก 6 เดือน^(6,8) (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับมีความก้าวหน้ามาก โดยทั่วไปอาศัยการตรวจ
tumor markers ร่วมกับการตรวจทางรังสีและ/หรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ tumor markers ที่สำคัญได้แก่

Alfa-fetoprotein (AFP) มีค่าปกติ 10-20 ng/ml และค่าที่ใช้วินิจฉัยมะเร็งระดับถ้ามากกว่า 400 ng/ml ส่วน tumor markers อื่นๆที่อยู่ในระหว่างการศึกษาและมีแนวโน้มอาจจะช่วยวินิจฉัยมะเร็งระดับได้แก่ des-gamma carboxyprothrombin, 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 ได้แก่ การตรวจ AFP ร่วมกับ US ทุก 3-6 เดือน ในประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ

แนวทางการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

Recommendation 3 แนวทางการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงสูง เมื่อตรวจคัดกรองมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงโดยการทำให้ US ร่วมกับ AFP ถ้าลักษณะก้อนมี arterial hypervascularization และขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร จาก 2 วิธี ได้แก่ US, CT และ/หรือ MRI และมี AFP มากกว่า 400 ng/ml สามารถให้การวินิจฉัยเป็นมะเร็งตับ (Diagnosis of HCC) โดยไม่ต้องตรวจชิ้นเนื้อตับ และนอกจากกรณีดังกล่าวตรวจ US และ AFP ให้ปฏิบัติดังนี้^(9,10)

1. กรณีตรวจพบก้อนโดย US ให้พิจารณาค่า AFP ดังนี้

1.1 US พบก้อนขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร และค่า AFP ปกติ

1.1.1. ให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 3 เดือน หรือ

1.1.2. อาจพิจารณาทำ CT หรือ MRI ในบางราย และพิจารณาตามข้อ 1.2.1-1.2.3

1.2 US พบก้อนขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร และค่า AFP ปกติ ให้ทำ CT หรือ MRI แล้วพิจารณาลักษณะของก้อนดังนี้

1.2.1 ถ้าลักษณะของก้อนมี arterial hypervascularization หรือลักษณะที่เข้าได้กับ HCC มาก ให้ทำการรักษาโดยวิธีผ่าตัด หรือการทำลายก้อนด้วยแอลกอฮอล์ หรือความร้อน

1.2.2 ถ้าลักษณะของก้อนแสดงลักษณะก้ำกึ่ง HCC ให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 3 เดือน หรือพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อ (percutaneous biopsy)

1.2.3 ถ้าลักษณะของก้อนไม่เข้ากับลักษณะของ HCC ให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 3 เดือน

1.3 US พบก้อน และค่า AFP สูงกว่าค่าปกติ (>200 ng/ml) หรือค่า AFP เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ในระหว่างการตรวจติดตามผล ให้ทำ CT หรือ MRI แล้วพิจารณาดังข้อ 1.2.1-1.2.3

2. กรณีตรวจ US ไม่พบก้อน ให้พิจารณาค่า AFP ดังนี้

2.1 ค่า AFP ปกติ ให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 6 เดือน

2.2 ค่า AFP สูงกว่าค่าปกติ (>200 ng/ml) หรือค่า AFP เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในระหว่างการตรวจติดตามผล ให้ทำ CT หรือ MRI

2.2.1 ถ้าไม่พบความผิดปกติให้ตรวจติดตามผล US และ AFP ทุก 6 เดือน

2.2.2 ถ้าตรวจพบก้อนให้พิจารณาตามข้อ 1.2.1-1.2.3

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

Recommendation 4 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

Recommendation 4.1 ก่อนที่จะตัดสินใจให้การรักษาควรประเมินสภาวะความรุนแรงของโรคตับ ขนาดและระยะของโรคมะเร็งตับ สภาพของผู้ป่วย และ cost-effectiveness

- สภาวะความรุนแรงของโรคตับ ว่ามีภาวะโรคตับแข็งหรือไม่ และถ้ามีโรคตับแข็งอยู่ในระยะใด (Child's classification A-C) (ภาคผนวก ตารางที่ 1)
- สภาพของผู้ป่วย ได้แก่ Karnofsky index (ภาคผนวก ตารางที่ 2) หรือ ECOG performance status (ภาคผนวก ตารางที่ 3) และโรคประจำตัวอื่น ๆ
- ขนาดและระยะของโรคมะเร็งตับ ปัจจุบันมีเกณฑ์วินิจฉัยระยะความรุนแรงของมะเร็งตับหลายอย่างที่นิยมใช้แพร่หลาย⁽¹¹⁻¹²⁾ ได้แก่ Okuda classification, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group classification, French classification, TNM classification, Chinese University Prognostic Index (CUPI) classification และที่ใช้ในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทยเนื่องจากบอกรายการของโรคได้ดีคือ Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) classification

Recommendation 4.2 วิธีการรักษา^(6,9-10)

1. Curative treatments ได้แก่ การผ่าตัดเอาก้อนออก (resection) (ชนิดของคำแนะนำ 1) และการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation)^(6,9-10,13) โดยพิจารณาทำถ้ามีก้อนเดี่ยวและมีขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร หรือมีน้อยกว่า 3 ก้อนและแต่ละก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร ส่วนการผ่าตัดเอาก้อนออกให้ทำในผู้ป่วยที่ยังไม่เป็นตับแข็งหรือเป็นโรคตับแข็งระยะแรก (Child-Pugh A) และก้อนมีขนาดเล็กดังกล่าว

2. Percutaneous treatments^(6,9-10,14) เป็นการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะเริ่มต้นในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ได้แก่ percutaneous ethanol injection (PEI) หรือ acetic acid, thermal ablation ด้วย liquid nitrogen (cryoablation), microwaves, laser, และ radiofrequency (RF) เป็นต้น

- Percutaneous ethanol injection (PEI)⁽¹⁴⁾ เหมาะสำหรับ peripheral lesions ที่มีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร

- Radiofrequency ablation⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ เป็นการรักษาโดยใช้คลื่นช็อกทำให้เกิดกระแสไฟฟ้าสลับขึ้นภายในเซลล์ แล้วเปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อนทำลายเซลล์มะเร็ง มะเร็งที่รักษาด้วยวิธีนี้ควรมีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร

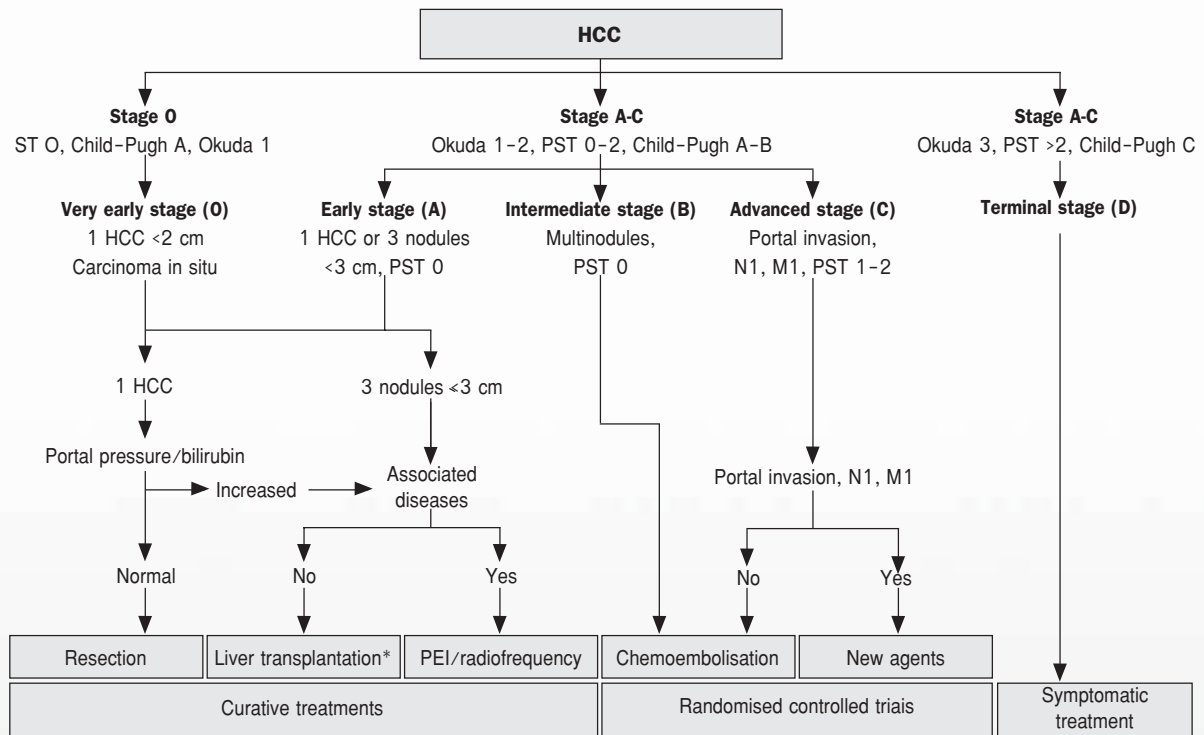
3. Palliative treatments ในรายที่ไม่สามารถรักษาโดยวิธีข้างต้นได้ และมะเร็งอยู่ในระยะปานกลางถึงมาก ได้แก่ embolization/chemoembolization, tamoxifen, arterial หรือ systemic chemotherapy, internal radiation ด้วยสาร iodine-131, immunotherapy, interferon ฯลฯ

- Chemoembolization^(14,16-19) ผลการรักษาพบว่าถ้าตับส่วนที่เหลือยังทำงานดีวิธีนี้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้
- Systemic chemotherapy⁽²²⁻²³⁾ ผลการรักษายังได้ผลไม่ดีนัก แนะนำให้ใช้ในกรณี clinical trial
- Tamoxifen ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต
- Long acting octreotide ข้อมูลไม่มากพอว่าได้ผลดี

แนวทางในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

Recommendation 5 แนวทางในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ซึ่งให้ดูในหน้าที่ 17 นอกจากนี้ยังมีแนวทางการรักษาที่แนะนำโดย European Association for the Study of the Liver เป็นตัวอย่างหนึ่งของแนวทางการรักษาในประเทศทางยุโรป สำหรับประเทศไทยดูแผนภูมิหน้า 5

แผนภูมิ 1 แนวทางในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ



PST = performance status test. N = nodules. M = metastases. PEI = percutaneous ethanol injection.

*Cadaveric liver transplantation or living donor liver transplantation.

การป้องกันการเกิดมะเร็งตับ (Prevention of hepatocellular carcinoma)

Recommendation 6

Recommendation 6.1 Primary prevention ได้แก่ การป้องกันไม่ให้เป็นโรคตับ

- ❖ ไม่ดื่มสุราหรือถ้าดื่ม ควรดื่มปริมาณไม่มาก น้อยกว่า 40-80 กรัมต่อวัน และไม่ดื่มติดต่อกันเป็นเวลานาน
- ❖ ฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี จากได้หวั่นพบว่า หลังจกมมีการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี พบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อ ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับได้ชัดเจน สำหรับประเทศไทยได้มีการรณรงค์ให้ฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในทารกแรกคลอด นอกจากนี้ควรแนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเช่น บุคคลากรทางการแพทย์ ผู้ที่ต้องได้รับเลือดบ่อยๆ ผู้ป่วยที่ฟอกไต และในผู้ป่วยที่มีโรคตับจากสาเหตุอื่นๆ
- ❖ ไวรัสตับอักเสบบี เนื่องจากยังไม่มีวัคซีน การป้องกันที่ดีที่สุด คือป้องกันการติดเชื้อทางเลือด และไม่สำส่อนทางเพศ
- ❖ ให้อาต้านไวรัส ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดบีและซีที่มีข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้ามในการรักษา
- ❖ หลีกเลี่ยงอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *A. parasiticus* ซึ่งผลิตสารอะฟลาท็อกซิน เป็นสารก่อมะเร็งในตับ
- ❖ การตรวจคัดกรองภาวะธาตุเหล็กสะสมในตับ ในต่างประเทศมีอุบัติการณ์ของภาวะธาตุเหล็กสะสมในตับ (haemochromatosis) สูง จึงมีการแนะนำให้ตรวจคัดกรองและรักษาภาวะดังกล่าว แต่ในประเทศไทยอุบัติการณ์โรคนี้น้อยมาก จึงไม่ได้มีข้อแนะนำให้ตรวจคัดกรองภาวะดังกล่าว

Recommendation 6.2 Secondary prevention โดยการขัดขวางขบวนการเมตาบอลิซึมของสารก่อมะเร็ง

Recommendation 6.3 Tertiary prevention โดยการป้องกันไม่ให้ precancerous lesions เปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็ง

References

1. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005; 9:191-211.
2. Srivatanakul P. Epidemiology of Liver Cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2001; 2:117-121.
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) :iii 1-8.
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-anadomized 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 acrcinoma 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.

แนวทางในการรักษามะเร็งตับ และการตรวจติดตาม

บรมคัลยแพทย์มะเร็ง (ประเทศไทย)
บรมคัลยแพทย์ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี

คณะผู้จัดทำ

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
2. นายแพทย์ธีรภูมิ คูหะเปรมะ
3. ศาสตราจารย์นายแพทย์ธนพล ไหมแพง
4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ดรินทร์ โล่ห์ศิริวัฒน์
5. ดร.นายแพทย์ยงยุทธ ศิริวัฒน์อักษร
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ณรงค์ ขันดีแก้ว
7. นายแพทย์กวิญ สีละวัฒน์
8. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์
9. พันเอกนายแพทย์สุทธจิต สีลานนท์
10. นายแพทย์ชัยยา จันทรใส
11. นายแพทย์เพชร เกษตรสุวรรณ
12. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์บุญชู ศิริจินดากุล
13. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ สีลาอุดมลิปิ
14. นายแพทย์วุฒิ สุเมธโชติเมธา

แนวทางในการรักษามะเร็งตับ

ดร.นายแพทย์ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร

บทนำ

Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งปฐมภูมิที่พบบมากที่สุดของตับ เป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับห้า คิดเป็นร้อยละ 5.6 ของมะเร็งทั้งหมด⁽¹⁾ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงประมาณ 4 เท่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งตับปฐมภูมิทั่วโลกปีละไม่ต่ำกว่าหนึ่งล้านคน และเป็นสาเหตุการตายอันดับสามในเพศชายและอันดับสี่ในเพศหญิงของสาเหตุการตายจากมะเร็งทั้งหมด อุบัติการณ์ของผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกสูงถึงประมาณ 560,000 คนต่อปี โดยประมาณครึ่งหนึ่งเป็นผู้ป่วยในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และทวีปแอฟริกาตะวันออกทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือไวรัสตับอักเสบบีและซี การดื่มสุราและภาวะตับแข็ง ในประเทศไทยนั้นจากสถิติที่รวบรวมโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับ HCC เป็นอันดับหนึ่งในเพศชายและอันดับสามในเพศหญิง รองจากมะเร็งปากมดลูกและเต้านม

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา อัตราการตายของผู้ป่วย HCC ยังสูงอยู่ มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีลักษณะการแบ่งตัวเติบโตเร็ว การแพร่กระจายเข้าสู่เส้นเลือด การเกิดก้อนมะเร็งมากกว่าหนึ่งตำแหน่งและมักจะเกิดมะเร็งในตับที่เป็นตับแข็ง 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)⁽²⁾ แต่ในปัจจุบัน HCC ที่มีขนาดก้อนเล็กบางรายก็อาจสามารถหายขาดได้จากการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว อย่างไรก็ตามวิธีการรักษามะเร็ง HCC ที่สามารถหวังผลให้หายขาด (curative treatment) ที่ได้ผลดีที่สุดคือการผ่าตัด (surgical resection) แต่มีประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย HCC เท่านั้นที่อยู่ในสภาพเหมาะสมต่อการผ่าตัด⁽²⁾ ในอนาคตจะมีจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดมากขึ้นเนื่องจากมีความตระหนักในการตรวจคัดกรองหาผู้ป่วย HCC ในระยะเริ่มต้นมากขึ้น

การผ่าตัดตับรักษา HCC

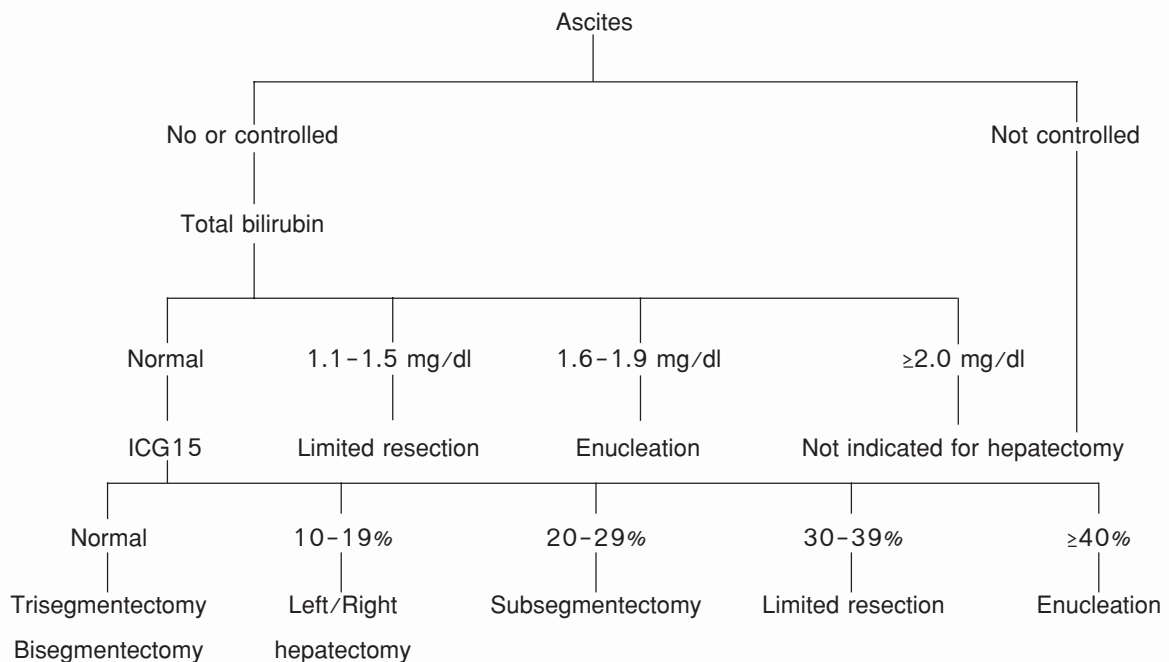
การเลือกผู้ป่วย

การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญที่สุดต่อผลของการผ่าตัดรักษา สิ่งสำคัญสิ่งแรกคือการสืบค้นด้วยการตรวจทางรังสีที่ดี เช่น ultrasonography, spiral computed tomography (spiral CT) และ magnetic resonance imaging (MRI) โดยรวมกับการฉีดสารทึบแสงพิเศษในบางราย ซึ่งเป็นการประเมินจำนวนและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การลุกลามของเส้นเลือดภายในตับ และสภาพของตับทางกายวิภาค เป็นต้น^(3,4) สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่ศัลยแพทย์ต้องคำนึงถึงการวางแผนก่อนการผ่าตัด ขนาดของก้อนมะเร็งที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดมักไม่เกิน 5 เซนติเมตร เพราะพบว่ามีโอกาสเกิดก้อนอื่น ๆ (daughter nodules) ร่วมด้วยและโอกาสการตัดก้อนออกไม่หมดจะมีมากถ้าขนาดมะเร็งมากกว่า 5 เซนติเมตร⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าขนาดของก้อนมะเร็งไม่ใช่ปัจจัยสำคัญในการบอกพยากรณ์โรคเพียงอย่างเดียว บางครั้งพบว่าขนาดของมะเร็งที่มากกว่า 10 เซนติเมตร ก็ยังเหมาะสมต่อการผ่าตัด โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่เหมาะสมร่วมด้วย เพราะไม่มีการรักษาแบบบรรเทาชนิดอื่นที่ให้การรักษาที่ดีต่อมะเร็งก้อนใหญ่ ๆ ได้⁽⁶⁾ โดยสรุปข้อห้ามในการผ่าตัดมะเร็งตับ (hepatic resection) เมื่อพิจารณาก้อนมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งตับที่มีการแพร่กระจายไปยังเส้นเลือดสำคัญ เช่น main portal vein หรือ inferior vena cava หรือ right atrium, มะเร็งที่แพร่ไปยังอวัยวะอื่น ๆ เช่น ปอด ต่อม้ำเหลือง กระดูก เป็นต้น (**ชนิดของคำแนะนำ 1**)

โดยทั่วไปการผ่าตัดตับที่ไม่มีภาวะตับแข็ง สามารถตัดเนื้อตับออกได้มากถึงร้อยละ 70 เนื่องจากประมาณร้อยละ 70-80 ของมะเร็งตับเกิดในภาวะตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรัง ดังนั้นการประเมินการทำงานของตับ (liver function reserve) เป็นสิ่งที่สำคัญมากอีกอย่างหนึ่งเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดตับวายหลังผ่าตัด (postoperative liver failure) การประเมินด้วย Child-Pugh classification (ภาคผนวกตารางที่ 1) เป็นสิ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย⁽⁷⁾ 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

ในบางสถาบันมีการประเมินการทำงานของตับโดยวิธีอื่นๆ เช่น ในประเทศญี่ปุ่นมีการใช้ indocyanine green (ICG) clearance test ในการประเมินการทำงานของตับก่อนการผ่าตัด^(8,9) (แผนภูมิที่ 1) โดยพิจารณาปริมาณของสาร ICG ในเลือดภายหลังฉีดเข้าเส้นเลือดไปแล้ว 15 นาที ในผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin ปกติและไม่มีภาวะของ ascites ในภาวะตับแข็งจะมีการขับสาร ICG ทางน้ำดีได้ไม่ดีทำให้มีระดับสาร ICG ในเลือดที่ 15 นาทีสูงจึงไม่เหมาะต่อการผ่าตัดตับออกไปมาก

แผนภูมิที่ 1 การประเมินการทำงานของตับโดย indocyanine green (ICG) clearance test



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

ปัจจัยของการผ่าตัด

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

หลักการผ่าตัดมะเร็งตับเพื่อหวังผลหายขาด (curation) พิจารณาดังนี้

1. พยายามให้ได้ขอบแนวตัดก้อนมะเร็ง (extent of resection) อย่างน้อยมีแนวตัดที่ดี 1 เซนติเมตร รอบก้อน

2. พยายามตัดให้ได้ตามกายวิภาคของตับ (anatomical resection)

3. พยายามให้มีการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดน้อยที่สุด โดยใช้เทคนิคในการผ่าตัดต่างๆ

เช่น hepatic vascular inflow occlusion, lowering central venous pressure เป็นต้น ทั้งนี้อาจรวมกับการใช้เครื่องมือช่วยในการผ่าตัด เช่น intraoperative ultrasound (เพื่อการวางแผนการผ่าตัดหลีกเลี่ยงเส้นเลือดใหญ่สำคัญ), ultrasonic aspirator, argon beam coagulator, vascular stapler เป็นต้น

การปลูกถ่ายตับสำหรับมะเร็งตับ (Liver transplantation for HCC)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งตับส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เมื่อโรคลุกลามมากแล้วและหรือมีตับแข็งร่วมด้วยมากจึงไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ การรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) จึงเป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งซึ่งมีข้อดีคือ เป็นการตัดตับเดิมออกทั้งหมดลดโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรค และยังสามารถรักษาภาวะตับแข็งด้วย⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

เกณฑ์กำหนดผู้ป่วยมะเร็งตับที่เหมาะสมต่อการปลูกถ่ายตับ (**ชนิดของคำแนะนำ 1**) ได้แก่

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

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

Palliative treatment

Transarterial Chemoembolization (TACE)

การรักษาด้วยวิธี TACE เป็นการรักษาประคับประคอง HCC ที่ใช้บ่อยมากที่สุด เป็นวิธีการฉีดยาเคมีบำบัด เช่น Mitomycin C, 5-Fluouracil, Epirubicin hydrochloride, Cisplatin, Doxorubicin hydrochloride เป็นต้น ที่ผสมกับสาร iodized oil ผ่านสายสวนเข้าไปทาง hepatic artery ทำให้มีการฉีดยาเข้าก้อนโดยตรง นอกจากนี้ยังสามารถทำการอุดเส้นเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง โดยการใช้ gelatin sponge เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาเคมีในก้อนมะเร็ง และติดค้างอยู่ในก้อนมะเร็ง ได้นานมากขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงของยาเคมีได้

ข้อบ่งชี้ในการทำ TACE ได้แก่

1. unresectable HCC from extensive tumor
2. insufficient hepatic reserve postoperatively
3. poor health condition for surgery

ข้อห้ามในการทำ TACE ได้แก่

1. complete portal thrombosis
2. major hepatic insufficiency (Child's class C)
3. severe renal insufficiency
4. biliary obstruction
5. extrahepatic metastasis

การทำลายก้อนมะเร็งด้วยสารต่าง ๆ

การรักษาแบบประคับประคองโดยการฉีดสารเข้าไปที่ก้อนโดยตรง ไม่ว่าจะผ่านทางผิวหนัง (Percutaneous approach) หรือ ขยะผ่าตัด (laparoscopic or open surgery) มีการพัฒนาเครื่องมือสารต่าง ๆ และเทคโนโลยีไปอย่างมาก ข้อจำกัดโดยรวมของการรักษาคือจำนวนและขนาดของก้อน สภาพการทำงานของตับและความแข็งแรงของผู้ป่วย ในปัจจุบันมีวิธีการรักษาต่าง ๆ

- ข้อบ่งชี้ในการรักษา**
1. ขนาดของก้อนมะเร็งควรมีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร
 2. ปริมาตรก้อนรวมกันไม่เกิน 30% ของปริมาตรตับทั้งหมด

- ข้อห้ามในการใช้ ได้แก่**
1. Uncorrectable coagulopathy
 2. ภาวะการติดเชื้อ (Sepsis) ที่ควบคุมไม่ได้
 3. Severe debilitation

การฉีดแอลกอฮอล์เข้าก้อนมะเร็งตับ (Ethanol ablation)

วิธีการฉีดสาร Ethanol เข้าทำลายเซลล์มะเร็งตับสามารถทำได้ง่าย ไม่มีความยุ่งยาก ในเรื่องเครื่องมือและสาร และได้ประสิทธิภาพในการรักษาดี

Radio-frequency ablation (RFA)

เป็นการรักษาโดยใช้พลังงานคลื่นวิทยุไปชกทำให้เกิดไฟฟ้ากระแสสลับขึ้นภายในเซลล์ และเปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อน ทำลายเซลล์มะเร็ง โดยรอบในรัศมีประมาณ 2-5 เซนติเมตร มะเร็งที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยวิธีนี้ควรมีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร มีเนื้อตับหุ้มอยู่โดยรอบ อยู่ลึกกว่าผิวตับเกิน 1 เซนติเมตร และอยู่ห่างจากหลอดเลือดขนาดใหญ่ เช่น hepatic vein, portal vein เกิน 2 เซนติเมตร

นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น **Microwave Ablation, Laser (Neodymium Yttrium Aluminum Granet) ablation, Cryoablation (liquid nitrogen)** เป็นต้น

แนวทางการตรวจติดตามโรคมะเร็งตับ

ทำ Imaging เช่น CT, MRI เป็นต้น ทุก 3-6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี จากนั้นทุก 1 ปี ร่วมกับการตรวจ AFP โดยเฉพาะกรณีที่ AFP สูงตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย ตรวจทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปี จากนั้นตรวจทุก 6 เดือน

References

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19:271-85.
2. Poon RTP, Fan ST, Tsang F, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002;235:466-86.
3. Hirai K, Ono N, Tanikawa K. MRI in hepatocellular carcinoma—correlation with USG, CT angiography. *J Med Imag* 1990;10:1299-304.
4. Karl RC, Morse SS, Halpert RD, Clark RA. Preoperative evaluation of patients for liver resection. *Ann Surg* 1993;217:226-32.
5. Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, et al. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1319-31.
6. Poon RTP, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma > 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002;194:592-602.
7. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999;229:790-9.
8. Hemming AW, Scudamore CH, Shacklton CR, et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992;163:515-8.
9. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1997;84:1255-9.
10. Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, et al. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1996;131:71-6.
11. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-24.
12. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 1996;83:1219-22.
13. Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Prognostic significance of surgical margin in hepatocellular carcinoma resection: an analysis of 165 Child's A patients. *J Surg Oncol* 1997;66:122-6.
14. Lai ECS, You KT, N IOL, Shek TWH. The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1993;17:786-91.
15. Asahara T, Katayama K, Itamoto T, et al. Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1999;23:676-80.
16. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110:726-34.
17. Mor E, Kaspa RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:643-53.
18. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-22.

แนวทางการใช้รังสีรักษาในมะเร็งตับ

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

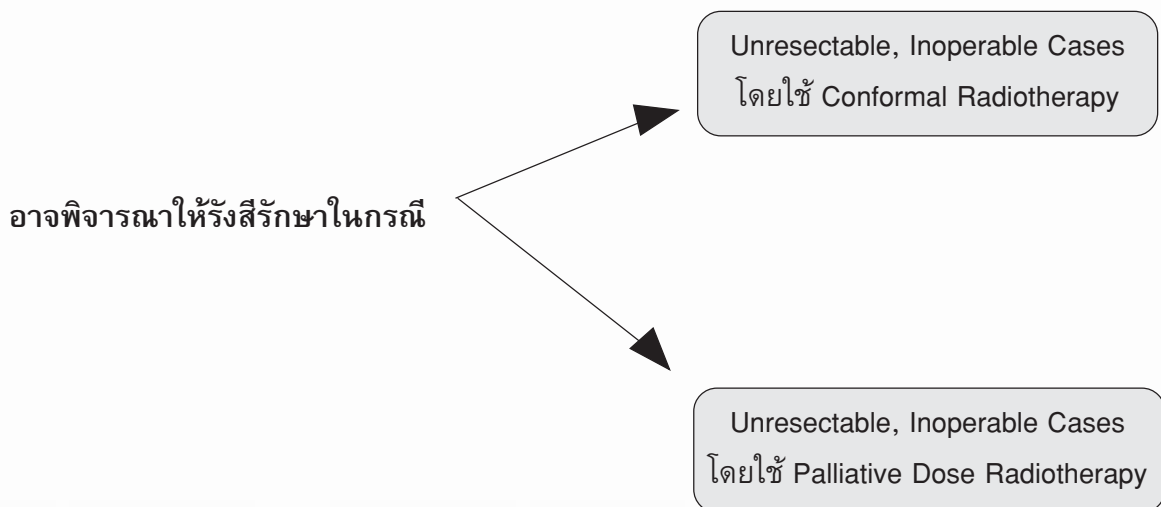
คณะผู้จัดทำ

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ หอประเสริฐ
2. นายแพทย์ศักดิ์พิสิษฐ์ นวลศิริ
3. นายแพทย์ยงยุทธ คงธนรัตน์

แนวทางการใช้รังสีรักษาในมะเร็งตับ

การใช้รังสีเพื่อรักษา Hepatocellular Carcinoma นั้นได้มีการทดลองมานาน แต่ไม่ประสบความสำเร็จ เนื่องจากเนื้อตับไม่สามารถทนต่อปริมาณรังสีที่สูงพอที่ทำลายเซลล์มะเร็งได้ แต่ในปัจจุบันเนื่องจากเทคนิคของการให้รังสีได้พัฒนาไปมากจนสามารถให้ปริมาณรังสีสูงเพียงพอที่จะทำลายเซลล์มะเร็งโดยที่ไม่ทำลายเนื้อตับปกติมากเกินไป⁽¹⁻⁶⁾ ซึ่งสามารถให้อัตราการตอบสนองของโรคได้ประมาณ 60% และอัตราการอยู่รอด (median survival) ประมาณ 10 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ แต่อย่างไรก็ตาม การวิจัยเกือบทั้งหมดยังมีกลุ่มตัวอย่างไม่มากนัก และเป็นการศึกษาที่ไม่ใช้การวิจัยควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled study) ซึ่งควรจะมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป

Hepatocellular Carcinoma



หมายเหตุ : การใช้รังสีรักษาแบบ Conformal Radiotherapy ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอควรใช้เพื่อการศึกษาวิจัยเป็นหลัก

References

1. Matsuzaki Y. Powerful radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:941-945.
2. Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:435-442.
3. Tokuyue K, Sumi M, Kagam Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2000;176:406-410.
4. Quin J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1885-1891.
5. Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:150-155.
6. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18:2210-2218.

แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ

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

ตารางที่ 1 Okuda Staging

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

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

ตารางที่ 2 The BCLC Staging Classification

Staging	PST	Tumor Status		Liver Functional status
		Tumor	Okuda Stage	
Stage A: early HCC				
A 1	0	Single	I	No portal hypertension and normal bilirubin
A 2	0	Single	I	Portal hypertension and normal bilirubin
A 3	0	Single	I	Portal hypertension and abnormal bilirubin
A 4	0	3 tumors <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stage B : intermediate HCC	0	Large multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Stage C : advanced HCC	1-2*	Vascular invasion or extrahepatic spread*	I-II	Child-Pugh A-B
Stage D : end-stage HCC	3-4 †	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 day time,3: needs to be in bed greater than 50% of normal day time,4: Unable to get out of bed)

ตารางที่ 3 French Classification

Weight	0	1	2	3
Karnofsky index ¹ (%)	≥80			<80
Serum bilirubin (μmol/l)	<50			≥50
Serum alkaline-phosphatase (ULN ²)	<2		≥2	
Serum alpha-fetoprotein (μg/l)	<35		≥35	
Portal obstruction (ultrasonography)	no	yes		

1 Karnofsky score ≥80% : complete autonomy of the patient.
2 ULN: upper limit of normal range.

ตารางที่ 4 TNM classification of hepatocellular carcinomas

Classification	Definition
T1	Solitary tumor without vascular invasion
T2	Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors none more than 5 cm
T3	Mulitple tumors more than 5 cm or tumor involving a major branch of the portal or hepatic vein(s)
T4	Tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with Perforation of the visceral peritoneum

Stage of TNM classification	
I	T1/N0/M0
II	T2/N0/M0
III	III A T3/N0/M0 III B T1/N1/M0 T2/N1/M0 T3/N1/M0
IV	IV A T4/any N/M0 IV B any T/any N/M1

T = tumor; N = nodes; M = metastasis; N0 = without regional lymph nodes; N1 = with regional lymph nodes; M0 = without distant metastasis; M1 = with distant metastasis.

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

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

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

^aCUPI score: Summation of the weights of TNM staging+asymptomatic disease on presentation+ascites+AFP+TB+ALP (low-risk group, CUPI score ≤ 1; intermediate risk group, CUPI score = 2-7; high-risk group, CUPI score ≥ 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 μmol/L and ALP 100 IU/L is calculated as follows. (-1)+(0)+(3)+(2)+(0)+(0) = 4. The patient belongs to the intermediate risk group, with a median survival of 3.7 months (95% confidence interval, 3.1-4.3 months)

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

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

มะเร็งท่อน้ำดี Cholangiocarcinoma

- ❖ แผนภูมิแสดงแนวทางการดูแลรักษา มะเร็งท่อน้ำดี
- ❖ แนวทางการตรวจคัดกรองและวินิจฉัย มะเร็งท่อน้ำดี
- ❖ แนวทางการรักษาและตรวจติดตาม มะเร็งท่อน้ำดี
- ❖ แนวทางการรักษา มะเร็งท่อน้ำดี ฟังก์ชันของตับและตับอ่อน
- ❖ แนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัดใน มะเร็งท่อน้ำดี
- ❖ แนวทางการใช้รังสีรักษาใน มะเร็งท่อน้ำดี
- ❖ แนวทางการจัดระยะโรค มะเร็งท่อน้ำดี

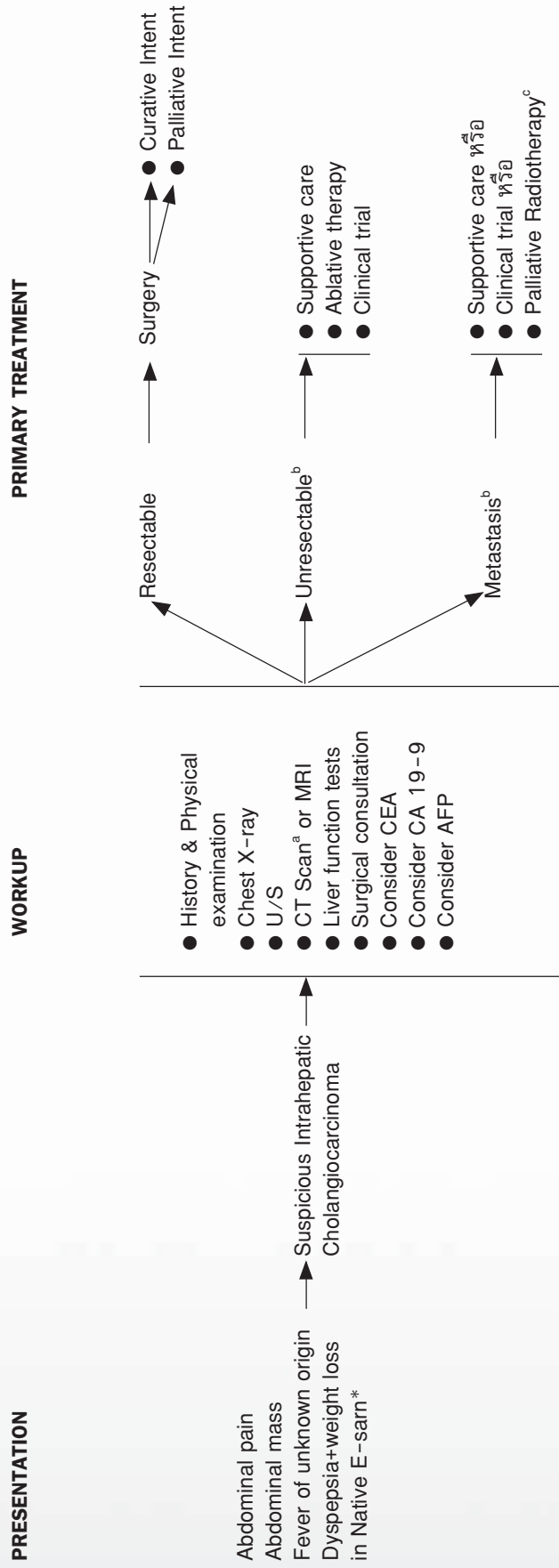
แผนภูมิแสดง

แนวทางการดูแลรักษาเมะเร็งท่อน้ำดี

ชมรมศิษย์แพทย์เมะเร็ง (ประเทศไทย)

ชมรมศิษย์แพทย์ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี

Intrahepatic Cholangiocarcinoma



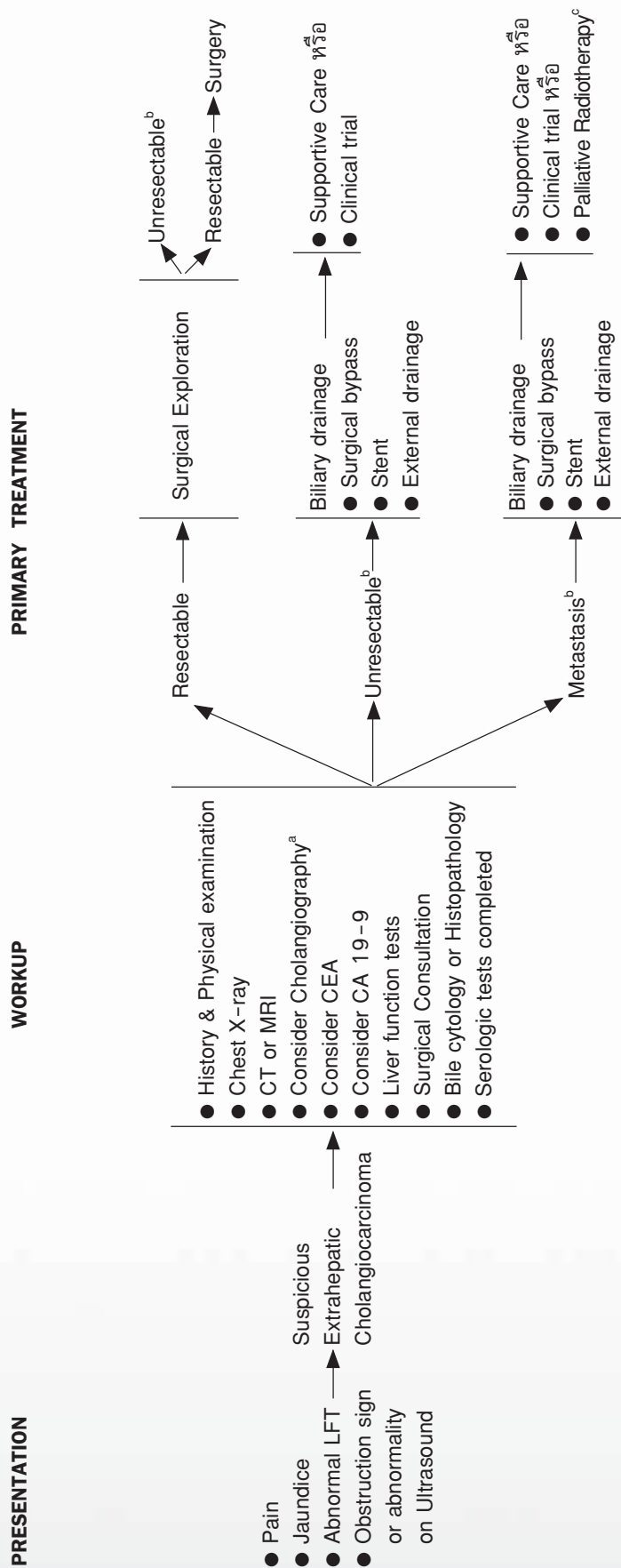
^a : พิจารณา Spiral CT scan ในสถานที่ที่มีความพร้อม

^b : Histopathological diagnosis before considering treatment options

^c : Radiotherapy พิจารณาเฉพาะ Metastatic Site เช่น Bone metastasis, Brain metastasis เพื่อบรรเทาอาการ

* E-sarn : Northern-East ประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

Extrahepatic Cholangiocarcinoma



^a : Cholangiography เช่น MRCP, ERCP or PTC

^b : Histopathological diagnosis before considering treatment options

^c : Radiotherapy พิจารณาเฉพาะ Metastatic Site เช่น Bone metastasis, Brain metastasis เพื่อบรรเทาอาการ

แนวทางการตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

คณะผู้จัดทำ

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิศาล ไหมเรียง
2. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล
3. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงชุติมา ประมูลสินทรัพย์
4. พันเอกนายแพทย์อนุชิต จุฑะพุทธิ
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ

แนวทางการตรวจคัดกรอง

และวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีตับในประเทศไทยจะเกี่ยวข้องกับพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* (OV) เป็นส่วนใหญ่⁽¹⁻⁴⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นคนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของประเทศไทย⁽⁵⁾ ซึ่งอาจมีวิถีชีวิตคล้ายกันในการรับประทานปลาน้ำจืดดิบ ซึ่งมีตัวอ่อนพยาธิใบไม้ตับ

มะเร็งท่อน้ำดี อาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ⁽⁶⁾ 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 มะเร็งท่อน้ำดีตับในกลุ่มนี้จะทำให้เกิดการอุดตันท่อน้ำดี ผู้ป่วยจะมีอาการตาเหลือง ตัวเหลือง เป็นอาการนำ โดยพบว่า intra-hepatic type พบ 20% extra-hepatic type ที่ตำแหน่ง hepatic hilar พบ 60% และพบตำแหน่งอื่นและพบทั้ง intra-hepatic และ extra-hepatic bile ducts 20%

การตรวจคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma screening)

ภาวะเสี่ยงที่ทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งท่อน้ำดี (risk factors)

- Primary sclerosing cholangitis⁽⁶⁻⁷⁾
- Liver fluke infestation (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*)⁸
- Chronic intra-hepatic duct stone⁽⁹⁾
- Congenital choledochal cyst⁽¹⁰⁾
- Calori's disease⁽¹¹⁾
- Multiple biliary papillomatosis⁽¹²⁾
- Thorotrast exposure⁽¹³⁾

Primary sclerosing cholangitis เป็นภาวะอักเสบเรื้อรังของท่อน้ำดีถึงภายในและภายนอกตับ มีรายงานพบ cholangiocarcinoma เกิดขึ้นได้ถึง 36%⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการปวดท้อง ขายโครงขวาและอาการคันตามตัวและอาจมีอาการตาเหลืองได้ แต่ถ้ามีอาการเหลืองขึ้นอย่างรวดเร็ว ต้องนึกถึงว่ามี cholangiocarcinoma เกิดขึ้น

Liver fluke infection เป็นสาเหตุของ cholangiocarcinoma ที่พบเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดในประเทศไทย พบความชุกในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ การวินิจฉัย cholangiocarcinoma ในประชากรกลุ่มนี้มักต้องอาศัยอาการและอาการแสดง คือ ปวดท้องขายโครงขวา ตาเหลือง ตัวเหลือง และตับโต คลำได้ถุงน้ำดี ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการดำเนินโรคที่ advance แล้ว⁽¹⁵⁾

การตรวจคัดกรอง

ในประเทศไทย สุพรรณิ ศรีอัมพร และคณะ ได้ใช้การตรวจอุจจาระ พบไข่พยาธิใบไม้ตับ มากกว่า 10,000 ฟองต่อกรัม และร่วมกับการตรวจ Antibody ต่อ crude antigen มากกว่า 1:40 พบสัมพันธ์กับการพบ cholangiocarcinoma ร่วมด้วย โดยมี relative risk = 5 ในงานวิจัยนี้ใช้ ultrasonography เป็น gold standard ในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ซึ่งอาจไม่ค่อยแน่นอน

Haswell-Elkin และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ทำ community screening โดยทำการตรวจอุจจาระ ประชาชนมากกว่า 15,000 คน ในหลายจังหวัดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ หลังจากนั้นได้ทำ ultrasound ทุกคนที่มีไข่พยาธิในอุจจาระมากกว่า 6,000 ฟองต่อกรัมของอุจจาระ สามารถตรวจพบ cholangiocarcinoma 15 ราย โดยใช้ ERCP เป็นการตรวจยืนยัน จากรายงานพบว่าผู้ที่มีไข่พยาธิใบไม้ตับในอุจจาระมีความเสี่ยงที่จะเกิด cholangiocarcinoma เป็น 4.1 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ตรวจไม่พบไข่ และการตรวจพบไข่พยาธิสูงมากกว่า 6,000 ฟองต่อกรัมอุจจาระ จะมีอัตราเสี่ยง 16.5 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ไม่พบไข่พยาธิในอุจจาระ แต่อย่างไรก็ตามต้องตรวจกรองประชาชนจำนวนมาก จึงจะพบผู้ป่วย cholangiocarcinoma ซึ่งเมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายอาจไม่คุ้มทุนในการทำการคัดกรอง

การตรวจระดับ Serum alkaline phosphatase, bilirubin และ gamma glutamyl transpeptidase ยังไม่มีความไวและเจาะจงมากพอในการตรวจคัดกรอง⁽¹⁷⁾

การตรวจ tumor marker ใน serum ที่นำมาใช้ในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ได้แก่ CEA⁽¹⁸⁾, CA 19-9⁽¹⁸⁾, Ca 125⁽¹⁸⁾, CA 195⁽¹⁹⁾, CA 242⁽²⁰⁾, DU-PAN⁽²¹⁾ 2, IL 6⁽²²⁾, trypsinogen 2⁽²³⁾, serum sialic acid⁽²⁴⁾

CA19-9 เป็น tumor marker ที่นำมาใช้มากที่สุด จะขึ้นสูงใน cholangiocarcinoma ถึง 85% และถ้าใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโดย CA 19-9 สูงกว่า 100 U/ml จะมี sensitivity 75% และ specificity 80% ใน cholangiocarcinoma ที่เกิดในผู้ป่วย primary sclerosing cholangitis แต่อย่างไรก็ตาม CA 19-9 อาจสูงได้มากๆ ในผู้ป่วยที่มี obstructive jaundice โดยไม่มี malignancy ได้ จึงมีความจำกัดเมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ obstructive jaundice

Serum CEA พบสูงใน cholangiocarcinoma ประมาณ 30% และพบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้อีก เช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งกระเพาะอาหารและตับอ่อน จึงไม่สามารถใช้ CEA เป็น screening test ได้

ส่วน Tumor marker ตัวอื่นๆ ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วย cholangiocarcinoma ที่ advance stage เป็นส่วนใหญ่ การนำมาใช้ในการ screening ยังอยู่ในระหว่างการวิจัยและติดตามผล

การตรวจ Tumor marker ในน้ำดี

มีการนำ Tumor marker และ proteomics⁽²³⁾ หลายตัวมาใช้ในการวินิจฉัย cholangiocarcinoma ได้แก่ CEA⁽²⁵⁾, Mac-2-binding protein⁽²⁶⁾, CA19-9⁽²⁷⁾ และ K-ras mutation⁽²⁸⁾ เป็นต้น การตรวจดังกล่าว ข้างต้น ถึงแม้จะมีความไว แต่ต้องทำการตรวจโดยการส่องกล้องเพื่อเก็บน้ำดีมาตรวจ ซึ่งไม่สะดวกและยุ่งยากที่จะแนะนำให้ เป็น screening test

หากมีการพัฒนาที่สามารถตรวจ Tumor marker เหล่านี้ในอุจจาระผู้ป่วยได้ และมีความไว และจำเพาะมาก จะเป็นการตรวจที่น่าจะใช้เป็น screening test ได้ในอนาคต

ข้อแนะนำในการตรวจคัดกรอง cholangiocarcinoma ในประเทศไทย (ชนิดของคำแนะนำ 2B)

ไม่แนะนำให้มีการตรวจคัดกรอง cholangiocarcinoma ในประชาชนไทยทั่วไป โดยการตรวจใช้พยาธิ ร่วมกับการทำ screening ultrasonography เพราะการตรวจไม่เจาะจงพอ และไม่คุ้มทุนที่ต้องตรวจประชาชนจำนวนมาก จึงจะพบผู้ป่วย cholangiocarcinoma 1 ราย หากมีเครื่องมือในการคัดกรองที่มีความไวและเจาะจงมากกว่าจึงควรพิจารณาทำการ screening โดยต้องดำเนินการทำภายใต้การวิจัยเพื่อประเมินความคุ้มทุนก่อนเสนอแนะเป็น guideline

การตรวจ Tumor markers เช่น CA19-9 และ CEA น่าจะใช้ติดตามประชากรกลุ่ม high-risk ของ cholangiocarcinoma เช่น primary sclerosing cholangitis, Calori's disease และ congenital choledochal cyst เป็นต้น

การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตีบมาพบแพทย์เมื่อมีอาการและระยะของโรครุนแรงแล้วหรือรุนแรงแล้ว เป็นส่วนใหญ่ อาการของผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

Intrahepatic (peripheral) type

ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องที่ชายโครงขวาและอาจร้าวไปที่ไหล่หรือหลัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการเบื่ออาหารและน้ำหนักลดร่วมด้วย การตรวจร่างกายมักพบตับโต ซึ่งถ้าเป็นมะเร็งกลีบตับด้านใด จะทำให้กลีบตับด้านนั้นเหี่ยว เนื่องจากมะเร็งกดรัดเส้นเลือด และจะมีกลีบตับด้านตรงข้ามโตขึ้นทดแทน (compensation hypertrophy)⁽²⁹⁾

Extrahepatic (central) type

ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองซึ่งเกิดจากการอุดตันของท่อน้ำดี มักมีอาการคันและอุจจาระสีซีด ในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ascending cholangitis หรือ acalculous cholecystitis จะมีอาการไข้และเจ็บชายโครงขวา⁽³⁰⁾

การตรวจร่างกายจะพบภาวะเหลือง ตับโต และในบางรายจะมีถุงน้ำดีโตร่วมด้วย ในผู้ป่วยระยะสุดท้ายจะพบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า และกระจายไปอวัยวะอื่นๆ ในร่างกายเช่น ช่องท้อง ปอด และกระดูก เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีอุดตัน เป็นเวลานานจะเกิดตับแข็งตามมา (secondary biliary cirrhosis) ผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin สูงมาก อาจจะร่วมกับการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีหรือไม่ก็ได้ มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูง⁽³¹⁾

การตรวจทางรังสี

Ultrasonography

Intrahepatic type พบ solitary mass บ่อยกว่า multiple mass ก้อนมะเร็งมักมีขอบไม่เรียบ และเป็น iso หรือ hypoechoic ถ้าเป็นมะเร็งก้อนเล็ก ในกรณีเป็นมะเร็งก้อนใหญ่ จะเป็น hyper หรือ mixed echoic

Extrahepatic type จะพบ intra และ/ หรือ extrahepatic bile duct ไปงพอง⁽³²⁾

Computed tomography (CT)⁽³³⁾

Intrahepatic type จะพบ non capsulated inhomogeneous hypodense mass จะมี peripheral enhancement เล็กน้อยใน contrast study

Extrahepatic type จะพบรายละเอียด และตำแหน่งของการอุดตันท่อน้ำดีได้ชัดเจน นอกจากนี้ยังสามารถวินิจฉัย Portal vein และ Hepatic vein encasement ได้ดีกว่าการตรวจ Ultrasound

Magnetic resonance imaging (MRI)⁽³⁴⁾

การตรวจ MRI และ MRCP ถือเป็นการตรวจที่ดีมากในการดูขอบเขตของมะเร็งและรายละเอียดของท่อน้ำดีในมะเร็งชนิด Extrahepatic type โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเหมือน ERCP

Endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography (ERCP)⁽³⁵⁾

ERCP สามารถให้รายละเอียดของท่อน้ำดีได้อย่างชัดเจน และสามารถแยกสาเหตุต่างๆ ของท่อน้ำดีอุดตันได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ยังสามารถทำการตรวจ cytology และ tissue pathology เพื่อยืนยันการวินิจฉัยมะเร็งได้เป็นอย่างดี การตรวจ bile cytology จะให้ความไวในการตรวจพบเซลล์มะเร็ง 34-50%⁽³⁶⁾

Brushing cytology มีความไว 40-60%⁽³⁷⁾ และ Endoscopic needle aspiration มีความไว 83%⁽³⁸⁾ นอกจากนี้ยังสามารถเก็บ bile ส่งตรวจ tumor makers ต่างๆ ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น

Endoscopic ultrasound⁽³⁹⁾

สามารถตรวจ extrahepatic bile duct และสามารถตรวจหาและเจาะดูดเนื้อเยื่อจากต่อมหน้าเหลืองเพื่อวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งได้อีกด้วย

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

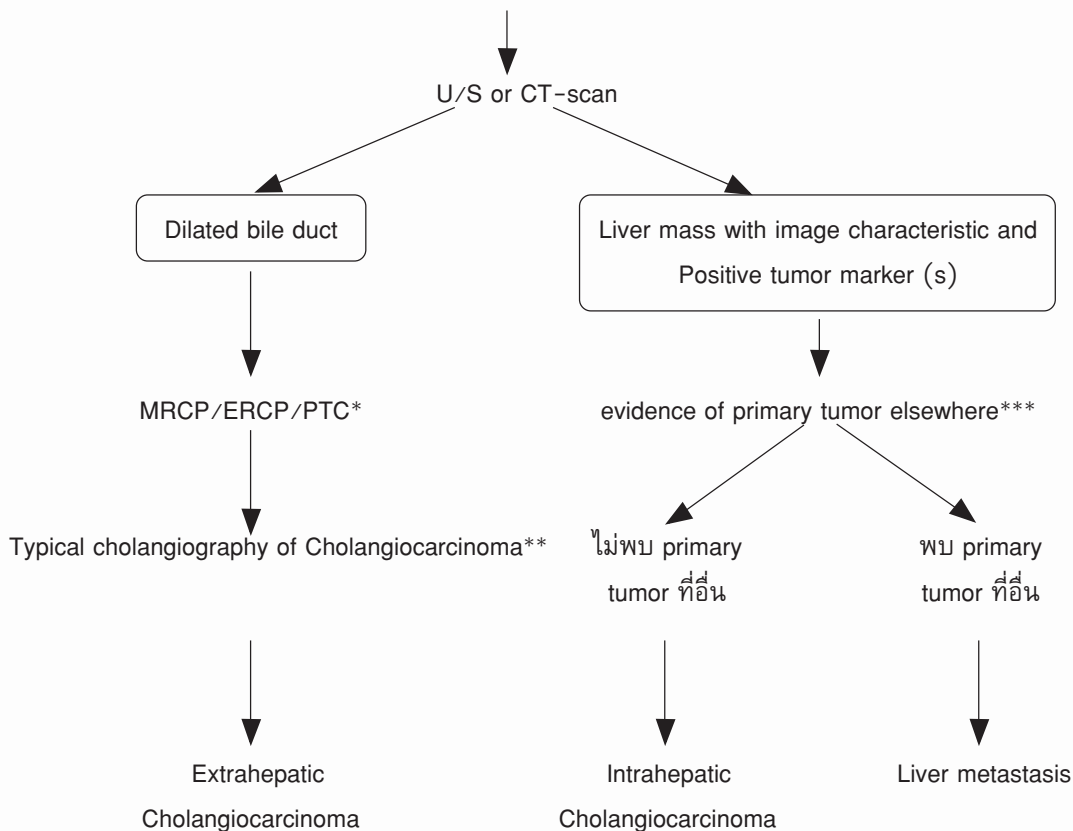
เนื่องจากเซลล์ cholangiocarcinoma สามารถ uptake glucose ได้ดีมาก แต่ไม่สามารถ metabolize (¹⁸F) -2-deoxy-D-glucose ซึ่งเป็น phosphorelated form ของ glucose ได้ จึงทำให้มีการคั่งของสารนี้ในเซลล์ cholangiocarcinoma ทำให้เป็น hot spot ใน PET-scan มีการใช้ PET-scan นี้ในการตรวจ cholangiocarcinoma ใน Primary Sclerosing Cholangitis ซึ่งได้ผลดีมาก แต่ยังไม่มีการใช้การตรวจนี้ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ที่เกิดจาก Liver fluke

ข้อแนะนำในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี

Suspected Cholangiocarcinoma

(ชนิดของคำแนะนำ 2B)

- Underlying diseases (risk factors)
- Clinical feature
- Liver function test
- Tumor markers



* MRCP เป็นการตรวจที่มีความแม่นยำปานกลางแต่มีความปลอดภัยสูง หาก MRCP ยังไม่หาคำตอบจึงพิจารณาทำ ERCP ต่อไป ในสถานที่ซึ่งไม่มี MRCP ให้พิจารณาส่งต่อหรือพิจารณาทำ ERCP หรือ PTC โดยต้องแจ้งความเสี่ยงต่อผู้ป่วย

** ตรวจพบ circumferential mass or polypoid intraductal mass causing bile duct obstruction

*** การค้นหา primary tumor อาจต้องใช้การซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นเครื่องชี้นำร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เช่น CBC, UA, stool for occult blood, chest X-ray เป็นต้น

References

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, Khlat 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.
16. Haswell-Elkins MR, Mairiang E, Mairiang P, et al. Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. *Int J Cancer* 1994;59(4):505-9.

17. Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6:530-4.
18. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumor marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. *Br J Cancer* 1991;63:636-40.
19. Su WC, Chan KK, Lin XZ, et al. A clinical study of 130 patients with biliary tract cancers and periampullary tumors. *Oncology* 1996;53:488-93.
20. Bhargava AK, Petrelli NJ, Karna A, et al. Serum levels of cancer-associated antigen CA-195 in gastrointestinal cancers and its comparison with CA19-9. *J Clin Lab Anal* 1989;3:370-7.
21. Maeda I, Ku Y, Iwasaki T, et al. A case of advanced cholangiocarcinoma treated successfully by percutaneous isolated liver perfusion with cisplatin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996;23: 1607-9. (In Japanese)
22. Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, et al. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma : validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg* 1998; 227:398-404.
23. Hedstrom J, Haglund C, Haapiainen R, et al. Serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha (1)-antitrypsin complex in malignant and benign digestive-tract disease:preferential elevation in patients with cholangiocarcinomas. *Int J Cancer* 1996;66:326-31.
24. Kristiansen TZ, Bunkenborg J, Gronborg M, et al. A proteomic analysis of human bile. *Mol Cell Proteomics* 2004;3(7):715-28.
25. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171(1):147-52.
26. Koopmann J, Thuluvath PJ, Zahurak ML, et al. Mac-2-binding protein is a diagnostic marker for biliary tract carcinoma. *Cancer* 2004;1;101(7):1609-15.
27. Ker CG, Chen JS, Lee KT, et al. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 1991;6(5):505-8.
28. Chen CY, Shiesh SC, Wu SJ. Rapid detection of K-ras mutations in bile by peptide nucleic acid-mediated PCR clamping and melting curve analysis:comparison with restriction fragment length polymorphism analysis. *Clin Chem* 2004;50(3):481-9.
29. Uttaravichien T. Cholangiocarcinoma update. *J Int College Surgeon Thailand* 1994;37:1-6.
30. Green A, Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, et al. Incidence and presentation of cholangio carcinoma in Northeast Thailand : a hospital based study *Trop Geo Med* 1992;43:193-8.
31. Mairiang P, Bhudhisawasdi V, Borirakchanyavat V, Sitprijia V. Acute renal failure in obstructive jaundice in Cholangiocarcinoma. *Arch Intern Med* 1990;150:2357-60.
32. Wibulpolprasert B, Dhiensiri T. Peripheral Cholangiocarcinoma : sonographic evaluation. *J Clin Ultrasound* 1992;20:303-14.

33. Choi BI, Park JH, Kim YI, et al. Peripheral cholangiocarcinoma and clonorchiasis : CT findings. *Radiology* 1988;169(1) :149-53.
34. Fulcher AS, Turner MA. Haste MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(6):1501-5.
35. Slater GJ, Schapiro RH, O'Neill MJ, Saini S. Endoscopic retrograde pancreatography: maging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(5):1181-6.
36. Muro A, Mueller PR, Ferrucci JT Jr, Taft PD. Bile cytology. A routine addition to percutaneous biliary drainage. *Radiology* 1983;149(3):846-7.
37. Rabinovitz M, Zajko AB, Hassanein T, et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma: a study in 65 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1990;12:747-52.
38. Howell DA, Beveridge RP, Bosco J, Jones M. Endoscopic needle aspiration biopsy at ERCP in the diagnosis of biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 1992;38(5):531-5.
39. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy:diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112(4):1087-95.
40. Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with[(18)F] fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33(5):1029-35.