

แนวทางการรักษา และตรวจติดตามมะเร็งท่อน้ำดี

บรมศัลยแพทย์มะเร็ง (ประเทศไทย)
บรมศัลยแพทย์ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี

คณะผู้จัดทำ

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

แนวทางการรักษา และตรวจติดตามมะเร็งท่อน้ำดี

U: **มะเร็งท่อน้ำดี** คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดีซึ่งรวมถึงท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อบุของถุงน้ำดีและ Papilla of Vater แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ **มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral type cholangiocarcinoma)** และ**มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic type cholangiocarcinoma)**⁽¹⁻⁶⁾ พบโรคมะเร็งนี้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิงคือ 135.4 ต่อ 100,000 ในชายและ 43.0 ต่อ 100,000 ในหญิง⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่สูงเป็นอันดับหนึ่งในโลก มะเร็งท่อน้ำดียังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย สาเหตุสำคัญของมะเร็งชนิดนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับการรับประทานปลาน้ำจืดที่มีเกล็ดแบบดิบๆ ซึ่งจะทำให้ได้รับตัวอ่อนของพยาธิใบไม้ตับ (*Metacercaria of Opisthorchis viverrini*) และจะเจริญเติบโตอยู่ในท่อน้ำดี

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

อาการและอาการแสดง

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

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

พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพส่วนใหญ่ที่พบขณะผ่าตัดมักจะเป็นระยะที่โรคลุกลามแล้ว แต่อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพของมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดภายในตับ (Intrahepatic cholangiocarcinoma : ICC) เมื่อตัดก้อนเนื้อออกจะพบว่าหน้าตัดมีสีขาวแกมเทาและค่อนข้างจะสะท้อนแสงแวววาวเนื่องจากการหลังน้ำเมื่อกจากก้อนมะเร็ง อาจพบเป็นก้อนเดี่ยวๆ หรือหลายก้อน และอาจพบข้างเดียวหรือจากดับทั้งสองข้างก็ได้ ซึ่งพยาธิสภาพอย่างนี้อาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นก้อนมะเร็งที่กระจาย (Metastasis) มาจากที่อื่นได้ ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma : ECC) จะพบว่าเกิดอยู่ในท่อทางเดินน้ำดี 3 ระดับ คือ

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

พยาธิสภาพที่พบทั้งชนิดที่เกิดในท่อทางเดินน้ำดีภายในตับและภายนอกตับนั้นอาจจะพบหลายๆ ที่ (multifocal) ในมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับอาจพบว่าเป็นอยู่หลายระดับ (skip lesions) พบร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังพบว่ามีตับข้างใดข้างหนึ่งมีขนาดเล็กลงกว่าปกติ หรือมีการฝ่อของตับข้างที่มีพยาธิสภาพ ทั้งนี้อาจจะเกิดจากการอุดตันท่อทางเดินน้ำดีเป็นเวลานานหรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าไปในเส้นเลือดที่มาเลี้ยงตับส่วนนั้นแล้วทำให้เส้นเลือดอุดตันและทำให้ตับข้างนั้นฝ่อ (atrophy) ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีพยาธิสภาพที่สำคัญที่พบได้ประมาณร้อยละ 5 ก็คือมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดตลอดทั้งทางเดินน้ำดีภายนอกตับและภายในตับ ลักษณะเช่นนี้ทำให้การตัดสินใจรักษาเกิดความยากลำบากและส่วนใหญ่จะสามารถทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น 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 เกิดจากเซลล์ของเยื่อบุท่อน้ำดีในตับ พบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้หญิง โดยมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จากการศึกษาร่วมกันของหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น, เชียงใหม่, สงขลาและสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ในกรุงเทพมหานคร) ระหว่าง พ.ศ. 2531-2534 สถิติของมะเร็งตับเมื่อปรับให้เข้ากับกลุ่มประชากรมาตรฐานโลกแล้วพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งตับจังหวัดขอนแก่นในผู้ชายและผู้หญิงเป็น 94.8 และ 39.4 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ และคาดว่าจะมีผู้ป่วยใหม่ราว 8,000 รายต่อปี ในขอนแก่นพบร้อยละ 89 เป็นมะเร็งท่อน้ำดี เปรียบเทียบกับร้อยละ 2 ในสงขลาซึ่งพบ HCC ถึงร้อยละ 96 และในกรุงเทพฯ พบ HCC ร้อยละ 71⁽¹³⁾

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

พยาธิวิทยา ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตริวิเชียร ได้แบ่ง ICC เป็น 4 แบบ⁽¹⁴⁾

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 lobar 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, น้ำหนักลด หรือคลื่นไส้ อาการแสดงได้แก่ ตับโต, ผอม

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายพบอาการและอาการแสดงดังกล่าว เนื่องจากโรคนี้ไม่ค่อยมีอาการและอาการแสดงให้เห็นมากนักจนกว่าโรคจะลุกลามเป็นระยะท้ายๆ แล้ว ซึ่งต่างจากมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับที่มักมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองหรือมีไข้เข้ามามาก่อน ผู้ป่วยจะมีอาการอึดอัด แน่นท้องและเบื่ออาหารร่วมกับน้ำหนักลด อาจต้องพิจารณาตรวจอัลตราซาวด์ตับและช่องท้องส่วนบนซึ่งจะสามารถตรวจพบได้ค่อนข้างแม่นยำ 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 การผ่าตัดเนื้อออกนอกและพบว่าตัดได้หมด (negative margin) เป็นโอกาสเดียวที่จะรักษาให้หายขาดได้ (ชนิดของคำแนะนำ 1) ในปัจจุบันยังไม่มี definitive adjuvant regimen ที่จะทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น

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

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตัดเนื้องอกออกได้ทั้งหมด อาจมีแนวทางการรักษา ดังนี้ เช่น การผ่าตัดเนื้องอกออกบางส่วน ส่วนที่เหลืออาจฉีดด้วยแอลกอฮอล์ 95 เปอร์เซ็นต์ หรือการทำลายก้อนที่เหลือด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ablative therapy with cryotherapy, radiofrequency, or microwave ในระหว่างผ่าตัด (ชนิดของคำแนะนำ 3) การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) ส่วนการให้การรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับให้เคมีบำบัด หรือการให้เคมีบำบัด⁽¹⁵⁾ ยังคงเป็นเพียง clinical trial

ส่วนผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจาย (metastatic disease) การรักษาโดยวิธีประคับประคอง ยังคงเป็นวิธีที่ปลอดภัยและเหมาะสมโดยอาจให้รักษาได้ด้วย การผ่าตัดเนื้องอกปฐมภูมิออก (ชนิดของคำแนะนำ 2B) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากเนื้องอกปฐมภูมิ หรืออาจจะให้เคมีบำบัดได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เหมาะสม การทำ clinical trial ยังมีความจำเป็น

การติดตามผลการรักษามะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ

การติดตามผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดควรติดตามผลการรักษาโดยวิธีสังเกตอาการ และทำอัลตราซาวด์ หรือ CT ทุก 3 เดือน จนครบ 2 ปี และหรือมีการรักษาร่วมอื่นๆ ให้พิจารณาตามอาการ

การพยากรณ์โรค

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

จะเห็นได้ว่าโรค ICC นี้ผลการรักษาไม่ค่อยดีทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยมักพบในระยะท้ายๆ ดังนั้นการให้การวินิจฉัยให้ได้ผู้ป่วยในระยะแรกของโรคจึงมีความจำเป็นหนึ่งการป้องกันไม่ให้เกิดโรคโดยการให้การศึกษาระดับประชาชนก็นับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่ง

มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้มักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองแล้วเป็นส่วนใหญ่ แต่ในระยะแรกของโรคจะไม่มีอาการมากเนื่องจากก้อนมีขนาดเล็ก แต่เมื่อมีขนาดโตขึ้นจนทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีก็จะทำให้เกิดอาการตาเหลือง และขณะเดียวกันนั้นมะเร็งได้ลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ท่อน้ำดีแล้ว ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบจึงเป็นระยะที่ III-IV ซึ่งทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่ากับการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตามการรักษานี้ผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นระยะใดของโรคก็ยังดีกว่าการที่ไม่ทำอะไรเลย

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

พยาธิวิทยา

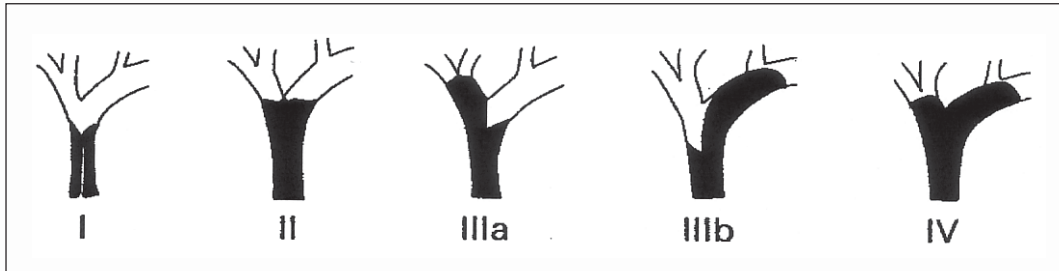
เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า แบ่งได้เป็น 4 ชนิด⁽¹⁶⁾ คือ

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 ซึ่งทำให้สามารถกระจายไปสู่อวัยวะข้างเคียงและไปต่อมน้ำเหลืองได้รวดเร็วกว่าสองแบบแรก การพยากรณ์โรคจึงไม่ดีนัก เนื้องอกที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดในที่นี้คือ papillary type

ยังมีการแบ่งลักษณะของเนื้องอกอีกแบบหนึ่ง คือการแบ่งตาม Bismuth-Corlette classification⁽¹⁷⁾ (ภาพแสดงที่หน้า 52) ซึ่งเป็นการอธิบายถึงการลุกลามของเนื้องอกไปตามท่อน้ำดีเพื่อประโยชน์ในการพิจารณาให้การรักษาและติดตามผลการรักษา ซึ่งได้มีการกล่าวถึงและใช้กันอย่างมาก

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

การแบ่งชนิดของเนื้องอกตามที่ได้เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Histologic Grade) ตามที่ AJCC แบ่ง มี 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 นอกจากนี้การทำ caudate lobe resection แนะนำให้ทำเป็นอย่างยิ่ง เพราะจะทำให้ผลการรักษาดีกว่า

ในบางกรณีที่ต้องตัดตับผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองมากและเป็นมานานอาจพิจารณาทำการระบายน้ำดีผ่านทางผิวหนัง (PTBD) ก่อนการผ่าตัด

ในกรณีที่คาดว่าจะมีเนื้อตับเหลืออยู่น้อยหลังจากการผ่าตัดตัดตับ 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 การให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดหรือการให้เคมีบำบัด แต่เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาแบบ clinical trial ใดๆ ที่จะยืนยันวิธีการรักษาต่างๆ ที่กล่าว จะนั้นจึงต้องพิจารณาให้การรักษาเป็นรายๆ ไป โดยเฉพาะแนะนำให้ทำในงานวิจัย (Clinical trial)

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

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัดเนื้องอกได้ในขณะที่ผ่าตัด ควรทำ surgical bypass หรือ stent⁽²⁰⁻²¹⁾ หลังจากนั้นอาจพิจารณาให้การรักษาโดย เคมีบำบัด หรืออื่นๆ ตามที่กล่าวมาแล้ว แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาแบบ clinical trial อยู่ การให้การดูแลแบบประคับประคองหรือรักษาตามอาการยังนับว่ามีประโยชน์ และอาจจะดีกว่าให้การรักษาอย่างอื่น ๆ ด้วย

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

การติดตามผลการรักษามะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ

ติดตามผลโดยการทำอัลตราซาวด์ หรือ CT ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ถ้าพบว่ามีโรครากาเรื้อรังก็ให้ทำการสืบค้นอย่างละเอียดเหมือนกับตอนที่พบโรครใหม่ และให้การรักษาตามที่กล่าวมาแล้ว

References

1. Nakeeb A, Pitt HA. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*.1995;42:332.
2. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: a comprehensive update, Part 1. *Oncology*. 2004;18:889–896.
3. Vogt DP. Current management of cholangiocarcinoma. *Oncology*.1988;2:37–43.
4. Altaee MY, Johnson PJ, Farrant JM, et al. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer*. 1991;68:2051–2055.
5. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancy of the biliary tree. *Curr probl Surg*. 1995;32:1.
6. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma : Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*.1998;228:385–394.
7. Green A, 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, Thamavit W, Vajrasthira S. Livers changes in hamsters infected with a liver fluke of man, *Opisthorchis viverrini*. *Am.J.Trop.Med.Hyg*. 1978;27:787–794.
9. Flavell DJ, Lucas SB. Promotion of N-nitrosodimethylamine initiated bile duct carcinogenesis in the hamster by the human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Carcinogenesis*.1983; 4:927–930.
10. Thamavit W, Bhamarapavati N, Sahaphong S, Vastrasthira S, Angsubhakorn S. Effects of Dimethylnitrosamine on Induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*-Infected Syrian golden Hamsters. *Cancer Res*.1978;38:4634–4639.
11. Thamavit W, Kongkanunt R, Tiwawech D, Moore MA. Level of *Opisthorchis* infestation and carcinogen dose-dependence of cholangiocarcinoma induction in Syrian golden hamsters. *Virchows Arch.B*.1978;54:52–58.
12. Haswell-Elkins M.R., Satarug S, Elkins D.B. *Opisthorchis viverrini* infection in Northeast Thailand and its relationship to cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*.1992;7:538–548.
13. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung S, et al. Cancer incidence in Thailand 1988–1991. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1995;4:475–483.
14. Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, Pairojdu C, Pugkhem A. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:128–135.
15. Kubicka S, Rudolph K, Tieze M, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology*.2001;39: 783–789.

16. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al. The infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998;227:405-411.
17. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140:170-178.
18. Sudan D, Deroover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for non resectable hilar cholangiocarcinoma. *AM J Transplnt*. 2002;2:774-779.
19. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2004;10:s65-68.
20. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet*. 1992;340:1488-1492.
21. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:1-7.
22. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol*. 2003;14:1115-1120.
23. Weidman M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:68-75.

แนวทางการรักษาเมะเร็งท่อน้ำดี ผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดี และตับอ่อน

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

คณะผู้จัดทำ

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

แนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้อง ส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

บทนำ

การรักษามาตรฐานของมะเร็งท่อน้ำดีชนิด perihilar tumor และ extrahepatic distal tumor คือ การผ่าตัดเอาเนื้องอกออก ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ทางเลือกหนึ่งของการรักษา คือ การรักษา บรรเทาอาการผ่านการส่องกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (ERCP) ซึ่งมีวิธีการรักษา ดังนี้ การใส่ท่อระบายน้ำดี (biliary stent), photodynamic therapy, high intensity ultrasound ในที่นี้จะกล่าวถึงแนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

การรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

โดยทั่วไปผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจะมีอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบ่งบอกว่ามีท่อน้ำดีอุดตันจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ถ้าพบมีท่อน้ำดีในตับขยายใหญ่ขึ้นโดยอาจจะพบก้อนเนื้องอกที่อุดตันหรือไม่ก็ได้ควรได้รับการตรวจรักษาตามแนวทางต่อไปนี้

การตรวจทางรังสีเพื่อบอกระยะของโรคและวางแผนการรักษา

1. Magnetic resonance imaging (MRI) และ Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ MRI และ MRCP เพื่อประเมินขอบเขตของเนื้องอก ลักษณะของเนื้อตับและท่อน้ำดี⁽¹⁻⁵⁾ เพื่อประเมินว่าสามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หรือไม่ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกได้จะมีประโยชน์ในการเลือกข้างที่จะวางท่อระบายน้ำดี (biliary stent) โดยจะเลือกวางท่อระบายเข้าไปในข้างที่ท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุด⁽⁶⁾

2. Computed tomography (CT)

ในกรณีที่ไม่มี MRCP ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ CT ซึ่งเป็นการตรวจที่ดีที่ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี แต่บอกขอบเขตของเนื้องอกได้ไม่ดีเท่า MRCP^(7,8) ในกรณีที่ทำ CT แล้วประเมินว่าผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้ CT ยังมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจเลือกข้างที่จะวางท่อระบายน้ำดีได้ด้วย⁽⁶⁾

การรักษามะเร็งท่อน้ำดี

1. การผ่าตัด

1.1 ผ่าตัดเนื้องอก (tumor resection) หลังจากการตรวจ MRI และ MRCP หรือ CT ผู้ป่วยที่คาดว่าสามารถผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกได้ให้รักษาโดยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออก เพราะเป็นวิธีมาตรฐานที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้^(9,10)

1.2 ผ่าตัดระบายท่อน้ำดี (surgical bypass) ในผู้ป่วยที่คาดว่าผ่าตัดเนื้องอกได้ แต่ในขณะที่ผ่าตัดพบว่าระยะของโรคไม่สามารถผ่าตัดออกได้ควรได้รับการผ่าตัดระบายท่อน้ำดี เพราะสามารถรักษาอาการคันและเหลืองของผู้ป่วยได้แต่ไม่ทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้นและมีอาการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใส่ท่อระบายน้ำดีแต่มีภาวะแทรกซ้อนและต้องนอนโรงพยาบาลนานกว่า⁽¹¹⁻¹³⁾

2. การรักษามะเร็งท่อน้ำดีผ่านกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หรือผู้ป่วยไม่สามารถรับการผ่าตัดได้หรือผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด มีวิธีการรักษาผู้ป่วยดังนี้

2.1 ใส่ท่อระบายน้ำดี (biliary stent)

2.1.1 การใส่ท่อระบายน้ำดีในผู้ป่วยท่อน้ำดีอุดตันจากมะเร็งสามารถบรรเทาอาการคัน เหลืองของผู้ป่วยแต่ไม่ทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น⁽¹¹⁻¹³⁾ ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น⁽¹⁴⁾

2.1.2 การใส่ท่อพลาสติกระบายน้ำดีมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการผ่าตัดแก้ไขการอุดตัน (surgical bypass) ในการรักษาอาการคันและเหลือง การใส่ท่อระบายน้ำดี โดยการส่องกล้องมีข้อดีคือมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า การผ่าตัดแต่มีอาการเหลืองกลับเป็นซ้ำบ่อยกว่าทำให้ต้องเปลี่ยนท่อระบายหลายครั้ง⁽¹¹⁻¹³⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดกับการใส่ท่อโลหะระบายน้ำดี (metallic stent) โดยการส่องกล้อง

2.1.3 การใส่ท่อพลาสติกระบายน้ำดีในผู้ป่วย hilar cholangiocarcinoma เพื่อแก้ไขการอุดตัน 1 ข้างและ 2 ข้างมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการระบายน้ำดี แต่การใส่ท่อระบายน้ำดี 2 ข้างจะมีท่อน้ำดีอีกเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนมากกว่าการใส่ท่อระบายเพียงข้างเดียว⁽¹⁵⁾

2.1.4 ข้อเสียของท่อพลาสติกระบายน้ำดีคือ อุดตันเร็วประมาณ 3-4 เดือน^(16,17) ส่วนท่อโลหะระบายจะอุดตันหลังใส่ประมาณ 6-9 เดือน⁽¹⁸⁻²⁰⁾ และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้มีระยะเวลาอยู่รอดเฉลี่ยประมาณ 140-147 วัน^(18,19) การใส่ท่อโลหะจะมีความคุ้มค่ามากกว่าการใส่ท่อพลาสติกเนื่องจากอุดตันช้ากว่าทำให้ไม่ต้องมาส่องกล้องเพื่อเปลี่ยนท่อระบายบ่อย^(20,21) ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตรอดสั้นกว่า 4 เดือน การใส่ท่อระบายพลาสติกจะเหมาะสมกว่า⁽¹⁹⁾

2.1.5 ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วย MRCP หรือ CT เพื่อประเมินกายวิภาคของท่อน้ำดีที่อุดตันและวางแผนส่องกล้องเข้าไประบายท่อน้ำดีที่มีขนาดใหญ่และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยาที่บวมเข้าไปในท่อน้ำดีข้างที่ไม่ต้องการระบายเพราะจะมีโอกาสเกิดท่อน้ำดีอักเสบสูงถ้าสารทึบแสงถูกฉีดเข้าไปในท่อน้ำดีข้างที่อุดตันแต่ไม่สามารถระบายออกมาได้^(5,6,22)

2.1.6 ท่อโลหะระบายน้ำดีที่ใช้อาจใช้ชนิด covered metal stent เพื่อป้องกันเนื้องอกเจริญเติบโตเข้ามาที่ระบาย ทำให้ท่อระบายอุดตันช้ากว่าเมื่อเทียบกับ noncovered metal stent^(23,24) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคใน common bile duct

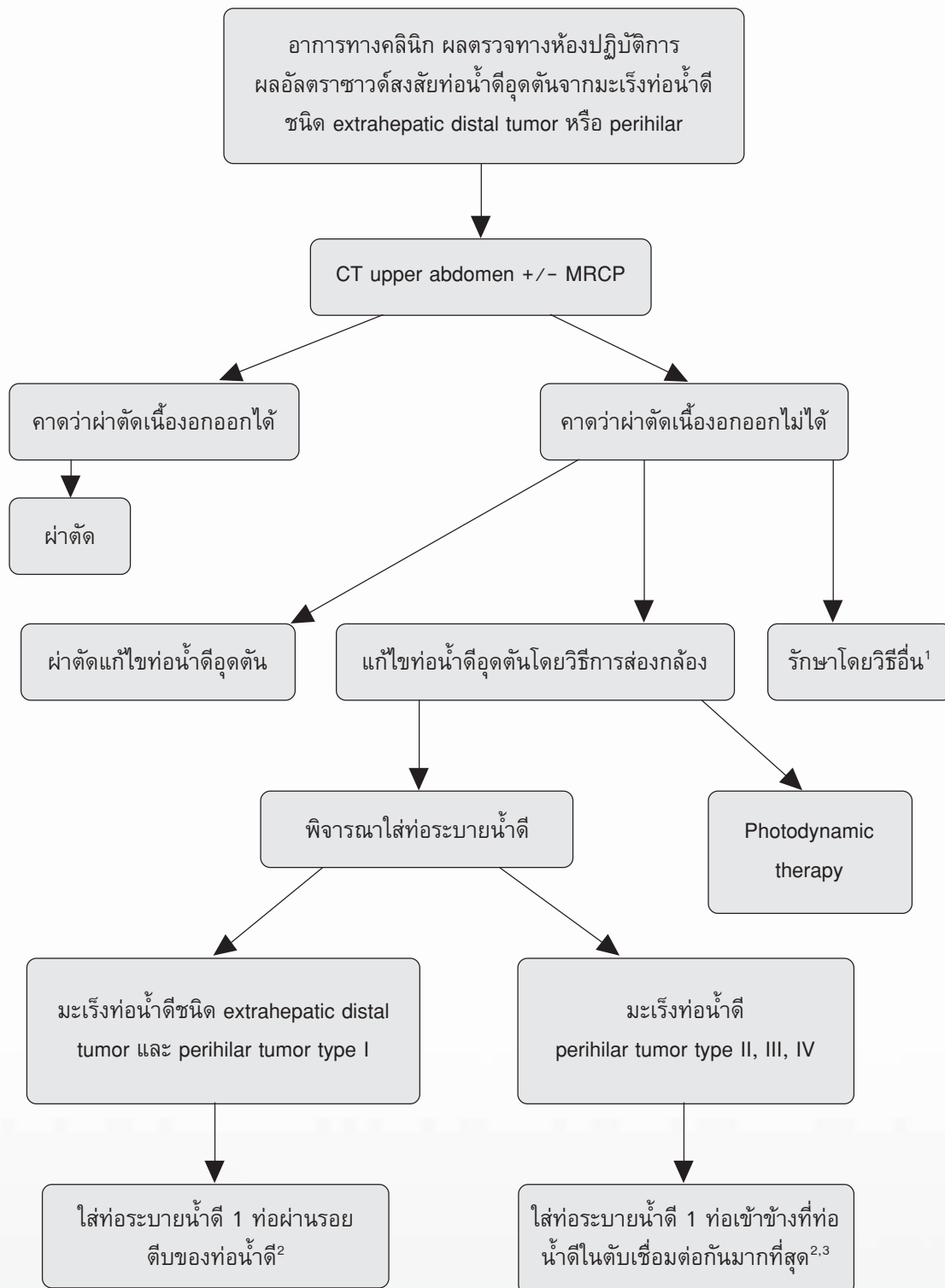
2.2 Photodynamic therapy

เป็นวิธีการใหม่ในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยการฉีดอนุพันธ์ของ hematoporphyrin เข้าในเส้นเลือด หลังจากนั้นจึงทำ intraluminal photoactivation ผ่านทางกล้อง ERCP⁽²⁵⁾ มีการศึกษา prospective randomized study เปรียบเทียบระหว่างการรักษาโดย photodynamic therapy (PDT) ร่วมกับการใส่ท่อระบายน้ำดีเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใส่ท่อระบายน้ำดีอย่างเดียวพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PDT มีชีวิตยืนยาวกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังระบายการอุดตันและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มควบคุม⁽²⁶⁾

2.3 Intraductal high intensity ultrasound

มี pilot study ศึกษาเกี่ยวกับผลของ high intensity ultrasound ต่อมะเร็งท่อน้ำดี 6 รายโดยใช้ ultrasound probe ขนาด 8x2.8 มิลลิเมตร สัมผัสและปล่อยคลื่น ultrasound เข้าไปในรอยโรคในท่อน้ำดีโดยตรง โดยใช้ guidewire นำผ่านตรงกลางรอยโรคผ่านทางกล้อง ERCP พบว่าสามารถทำลายเนื้องอกให้ตายได้⁽²⁷⁾ แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่าจะมีผลในการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีหรือไม่

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีผ่านการส่องกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน



¹ วิธีรักษาอื่นๆ เช่น brachytherapy

² ใส่ท่อพลาสติกเมื่อคาดว่าจะมีชีวิตรอดน้อยกว่า 4 เดือนและใส่ท่อโลหะเมื่อคาดว่าจะมีชีวิตรอดนานกว่า 4 เดือน

³ 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, Lillemoie 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.
24. Miyayama S, Matsui O, Akakura Y, Yamamoto T, Nishida H, Yoneda K, Kawai K, Toya D, Tanaka N, Mitsui T, Asada Y. Efficacy of covered metallic stents in the treatment of unresectable malignant biliary obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004;7:349-54.
25. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, Witzigmann H, Kohlha K, Mossner J, Caca K. 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.
26. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mossner J, Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-63.
27. Prat F, Lafon C, De Lima DM, Theilliere Y, Fritsch J, Pelletier G, Buffet C, Cathignol D. Endoscopic treatment of cholangiocarcinoma and carcinoma of the duodenal papilla by intraductal high-intensity US: Results of a pilot study. *Gasgointest Endosc* 2002; 56:909-15.

แนวทางการรักษาด้วย เคมีบำบัดในมะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

คณะผู้จัดทำ

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมิตรา ทองประเสริฐ
2. นายแพทย์อาคม เขียรศิลป์
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเอื้อมแข สุขประเสริฐ
4. แพทย์หญิงกนกพร ใจสภาพร

แนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัด ในมะเร็งท่อน้ำดี

ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีนั้น การบำบัดรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นเรื่องที่มีความสำคัญ เพราะผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนมากจะเกิดการเป็นซ้ำ (local recurrence) และ/หรือมะเร็งแพร่กระจาย ในระหว่างการดำเนินโรค โดยมากกว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable disease) เมื่อได้รับการวินิจฉัย⁽¹⁾ และถึงจะผ่าตัดไปแล้วก็มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง (high rate of recurrence) มีอัตราการอยู่รอด 5 ปี (five-year median survival rate) 9-18% ในมะเร็งท่อน้ำดีส่วนต้น (proximal biliary lesions) และ 20-30% ในมะเร็งท่อน้ำดีส่วนปลาย (distal)⁽²⁾

การใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้นั้นเพื่อที่จะควบคุมโรคเพิ่มอัตราการอยู่รอดและเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้มีการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดทั้งที่เป็น Single agent และ Combination ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีทั้งในและนอกตับ มะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งตับอ่อน ถึงแม้ว่าจะมีรายงานถึงผลของเคมีบำบัดจะเพิ่มคุณภาพชีวิต เมื่อเทียบกับการดูแลประคับประคอง (best supportive care) แต่ระยะเวลาการอยู่รอด (median survival time) ก็ยังคงต่ำ (6 เดือนเทียบกับ 2.5 เดือน)⁽³⁾

มีการศึกษาการใช้ 5-Fluorouracil (5-FU) ทั้งที่เป็นการให้ยาตัวเดียวหรือร่วมกับ ยาเคมีตัวอื่นซึ่งส่วนมากจะเป็นการศึกษาในขนาดตัวอย่างจำนวนน้อย และไม่มีการควบคุม (small and uncontrolled trial) และส่วนมากจะมีมะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งท่อน้ำดีจากทุกตำแหน่ง และมะเร็งตับอ่อน ทำให้ไม่สามารถหาข้อสรุปในเรื่องของประสิทธิภาพ (Table 1)⁽⁴⁻¹²⁾ อัตราตอบสนอง (response rate) 0-40% และระยะเวลาการอยู่รอด 2-12 เดือน มีการศึกษาการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin ช่วยเพิ่มการตอบสนองเป็น 32%⁽¹²⁾ แต่ก็มีการศึกษาอื่นๆ ยังตอบสนองเพียง 7%⁽¹³⁾ การใช้ Doxorubicin และ Mitomycin-C, methyl CCNU หรือ Streptozotocin ร่วมกับ 5-FU ไม่ได้เพิ่มอัตราตอบสนองหรือระยะเวลาการอยู่รอดในผู้ป่วยกลุ่มเหล่านี้

มีรายงานการใช้ 5-FU ร่วมกับ Cisplatin ซึ่งมีอัตราตอบสนอง 24%⁽¹¹⁾ การใช้ Cisplatin, Epirubicin และ 5-FU เพิ่มอัตราตอบสนองเป็น 40% มีระยะเวลาการอยู่รอด 11 เดือน⁽⁹⁾

มีรายงานการศึกษาการใช้ Interferon- α (IFN- α) ร่วมกับ 5-FU ในหลายรายงาน ซึ่งมี Partial response rate 34%⁽⁸⁾ ส่วนการใช้ยาเคมีตัวอื่น (Cisplatin, Doxorubicin) ร่วมกับ 5-FU กับ IFN- α จากรายงานจะได้ผลข้างเคียงจากพิษยาเพิ่มมากขึ้นแต่ไม่ได้เพิ่มผลอัตราตอบสนอง⁽¹⁴⁾

มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม 5-FU ชนิดรับประทาน (oral 5-FU prodrug) เช่น UFT, capecitabine and S-1 ในมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม การใช้ UFT ร่วมกับ Leucovorin ในผู้ป่วย 14 ราย ได้ผล stable diseases 2 ราย มีระยะเวลาการอยู่รอด 5 เดือน⁽¹⁵⁾ การใช้ Capecitabine ผู้ป่วย 18 ราย ได้ผล Partial response rate 6% และ Stable response 28% มีระยะเวลาการอยู่รอด 8.1 เดือน⁽¹⁶⁾ ส่วนการใช้ Capecitabine ร่วมกับ Cisplatin จะได้อัตราการตอบสนอง 21.4% และระยะเวลาการอยู่รอด 9.1 เดือน⁽¹⁷⁾ การใช้ S1 ในผู้ป่วยจำนวน 19 ราย ได้อัตราตอบสนอง 21.1% และระยะเวลาการอยู่รอด 8.3 เดือน⁽¹⁸⁾

ข้อมูลได้เสนอแนะว่า Paclitaxel ไม่ได้มีประโยชน์ในมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดี⁽¹⁹⁾ ในขณะที่ Docetaxel ที่ให้เป็น Single agent ในผู้ป่วยจำนวน 21 ราย จะมี Complete response 1 ราย Partial response 3 ราย⁽²⁰⁾ แต่การศึกษาอื่นๆ ไม่พบว่ามีการตอบสนอง (Objective response) ในผู้ป่วย 17 ราย⁽²¹⁾ การศึกษา Irinotecan ในผู้ป่วย 36 ราย มีฤทธิ์ต่อมะเร็งท่อน้ำดีเล็กน้อยมีอัตราการอยู่รอด 8%⁽²²⁾

การใช้ Gemcitabine แบบ Single agent นั้นมีฤทธิ์ต่อมะเร็งท่อน้ำดี (Table 2)⁽²³⁻²⁹⁾ มีการศึกษาหลายขนาดยา โดยมีอัตราการตอบสนอง 8-60% ระยะเวลาอยู่รอด 6.3-16.0 เดือน ส่วนการใช้ Gemcitabine ร่วมกับยาเคมีตัวอื่นมีอัตราตอบสนอง 9-50% และสามารถทนต่อพิษยาได้ (Table 3)⁽³⁰⁻³⁷⁾ ระยะเวลาอยู่รอด 5-15.4 เดือน การใช้ Gemcitabine กับ Cisplatin จะมีอัตราตอบสนอง 27.5-50% และระยะเวลาอยู่รอด 5-11.3 เดือน⁽³¹⁻³³⁾ การใช้ Oxaliplatin ร่วมกับ Gemcitabine มีอัตราตอบสนอง 35.5% ในผู้ป่วยจำนวน 31 ราย ที่มีสภาพร่างกายสมบูรณ์แข็งแรง และในผู้ป่วย 23 ราย ที่มีสภาพร่างกายที่ไม่สมบูรณ์จะมีอัตราตอบสนอง 22%⁽³⁴⁾ การใช้ Gemcitabine ร่วมกับยาเคมีตัวอื่น เช่น Capecitabine, Irinotecan และ Docetaxel มีประโยชน์น้อย⁽³⁵⁻³⁷⁾

เคมีบำบัดที่ดีที่สุดสำหรับมะเร็งท่อน้ำดีต้องหาต่อไป แต่จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการใช้ Gemcitabine เป็นสารเคมีบำบัดตัวเดียวหรือร่วมกับ Cisplatin หรือ Oxaliplatin ผลสัมฤทธิ์ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ในการนี้ 5-FU กับ Leucovorin ร่วมกับ Cisplatin ยังต้องศึกษาต่อไป ต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบ การใช้ยาเคมีบำบัดตัวเดียว Gemcitabine กับ Gemcitabine ร่วมกับ Cisplatin, Oxaliplatin หรือ 5-FU และ Leucovorin ต่อไป การค้นหายาเคมีบำบัดตัวใหม่ และ Novel targeted therapy

Table 1. Selected chemotherapy for advanced biliary tract cancer

Drug	No. of Pts.	Overall response%	Median survival	References
5-FU/leucovorin±etoposide	37	11	6.5 mo.	Glimelius et al [3]
5-FU	30	10	26 wk	Falkson et al [4]
5-FU+streptozotocin	26	8	12 wk	
5-FU+MeCCNU	31	10	8 wk	
5-FU	18	0	NR	Takada et al [5]
5-FU, mitomycin-C, doxorubicin	18	0	NR	
5-FU/leucovorin/ hydroxyurea	30	30	8 mo.	Gebbia et al [6]
5-FU/leucovorin	28	32	6 mo.	Choi et al [7]
5FU, interferon- α	32	34	12 mo.	Patt et al [8]
5FU, epirubicin, cisplatin	20	40	11 mo.	Ellis et al [9]
5-FU/leucovorin/ carboplatin	14	21.4	5 mo.	Sanz-Altamira et al [10]
5FU+Cisplatin	25	24	10 mo.	Ducreux et al [11]
5-FU/leucovorin/Cisplatin	29	34	9.5 mo.	Taieb et al [12]
5-FU/leucovorin/ Mitomycin-C	20	25	9.5 mo.	Raderer et al [13]

Table 2. Activity of single agent gemcitabine in advanced biliary tract cancer

Gemcitabine Dose Regimen	No. of Ass. Pts.	Response (%)	Overall survival (mo)	References
1200 mg/m ² /wk x 3 every 2 wks	19	16	6.5	Raderer et al [13]
1,000 mg/m ² every 4 wks	18	22	8.0	Gebbia et al [23]
2,200 mg/m ² day 1. every 2 wks	32	22	11.5	Penz et al [24]
1,000 mg/m ² /wk x 7 then 1,000 mg/m ² /wk x 3 every 4 wks	18	60	6.3	Dobрила-Dintinjana et al [25]
1,000 mg/m ² /wk x 7 then 1,000 mg/m ² /wk x 3 every 4 wks	23	30	NR	Kubicka et al [26]
1,200 mg/m ² /wk x 3 every 5 wks	24	17	6.8	Valencak et al [27]
2,200 mg/m ² /wk every 2 wks	14	29	10.5	
1,000 mg/m ² /wk x 3 every 4 wks	39	36	6.5	Arroyo et al [28]
1,000 mg/m ² /wk x 7 then 1,000 mg/m ² /wk x 3 every 4 wks	13	8	16.0	Mezger et al [29]

Table 3. Combination chemotherapy with gemcitabine in biliary tract carcinomas

Chemotherapy	No. of Pts.	RR (%)	Median OS (mo.)	References
Gemcitabine (1,000 mg/m ² , Days 1.8)/5-FU (100 mg/m ²) 22 h, then 400 mg/m ² IV bolus, and then 5-FU 600 mg/m ² 22 h, every 21 d	22	36 (PR)	11	Gebbia et al [30]
Gemcitabine (1,000 mg/m ²)/cisplatin (30 mg/m ²) Days 1, 8, 15 every 28 d	11	50 (PR)	11.3	Carraro et al [31]
Gemcitabine (1,000 mg/m ² , days 1.8)/cisplatin (70 mg/m ² , day 1), every 21 d	30	36.6 (CR+PR)	20 wks	Doval et al [32]
Gemcitabine (1,250 mg/m ² /days) days 1.8/ cisplatin (75 mg/m ² /day) day 1 every 21 d	40	27.5 (PR)	9	Thongprasert et al [33]
Gemcitabine (1,000 mg/m ² /days) days 1 oxaliplatin (100 mg/m ²) days 2	33	36	15.4	Andre et al [34]
Gemcitabine (1,000 mg/m ²)/docetaxel (35 mg/m ²), days 1, 8, 15 every 28 d	43	9 (PR)	11	Kuhn et al [35]
Gemcitabine (1,000 mg/m ²)/irinotecan (100 mg/m ²) days 1, 8, every 21 d	14	14 (PR vs)	NR	Bhargava et al [36]
Gemcitabine (2,200 mg/m ² , day 1)±capecitabine (2,500 mg/m ² d, days 1-7) every 14 d	83	14 (PR) 17 (PR)	8.2 vs 9.5	Scheithauer et al [37]

References

1. Khan SA, Davidson BR, Golden R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: Consensus document. *Gut* 2002;51 (suppl VI):vi1-vi9.
2. Mittal B, Deutsch M, Iwatsuki S. Primary cancer of extrahepatic biliary passages. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:849-54.
3. Glimelius B, Hoffman P, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
4. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984;54:965-969.
5. Takada T, Kato H, Matsushiro T. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994;51:396-400.
6. Gebbia V, Majello E, Testa A, et al. Treatment of advanced adenocarcinomas of the exocrine pancreas and the gall bladder with 5-fluorouracil, high dose levofolinic acid and oral hydroxyurea on a weekly schedule. Results of a multicenter study of the Southern Italy Oncology Group (G.O.I.M.). *Cancer* 1996;78:1300-1307.
7. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:425-428.
8. Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2311-2315.
9. Ellis PA, Norman A, Hill A, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995;31A (10):1594-1598.
10. Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, et al. A Phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer* 1998;82:2321-2325.
11. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998;9:653-656.
12. Taieb J, Mity E, Boigo V, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5-FU2-P regimen in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13 (8):1192-1196.
13. Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999;56:177-180.

14. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3375-3380.
15. Chen JS, Yang TS, Lin YC, Jan YY. A phase II trial of Tegafur-Uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2003;33:353-356.
16. Patt YZ, Hassan MM, Alvaro Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101:578-86.
17. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1115-1120.
18. Ueno H, Okusaka T, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer *British Journal of Cancer* 2004;91:1769-1774.
19. Jones DV, Lozano R, Hoque A, et al. Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. *J Clin Oncol* 1996;14:2306-2310.
20. Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001;37:1833-1838.
21. Pazdur R, Royce ME, Rodrigues GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999;22:78-81.
22. Fishkin PA, Alberts SR, Burgart LJ, et al. CPT-11 for bile duct and gall bladder carcinoma. A Phase II North Central Cancer Treatment Group Study *International Journal of Gastrointestinal Cancer* 2002;32:110-114.
23. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinoma with single agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4089-4091.
24. Penz M, Kornek GV, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12:183-186.
25. Dobrila-Dintinjana R, Kovac D, Depolo A, et al. Gemcitabine in patients with nonresectable cancer of the biliary system or advanced gallbladder cancer. *Am J Gastroent* 2000;95:2476.
26. Kubicka S, Rudolf KL, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2001;48:783-789.

27. Valencak J, Kornek GV, Raderer M, et al. Gemcitabine for the treatment of advanced biliary tract carcinomas: Evaluation of two different dose regimens. *Onkologie* 1999;22:498-501.
28. Arroyo G, Gallardo J, Rubio B. Gemcitabine (GEM) in advanced biliary tract cancer (ABTC). Experience from Chile and Argentina in phase II trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;157a: (Abstr 626).
29. Mezger J, Sauerbruch T, Ko Y, et al. A phase II trial of gemcitabine in gallbladder and biliary tract carcinomas. *Oncologie* 1998;21:232-234.
30. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: Results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4089-4091.
31. Carraro S, Servienti PJ, Bruno MF. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced or metastatic gallbladder and bile duct adenocarcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:146B (A2333).
32. Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gallbladder cancer. *British Journal of cancer* 2004; 90:1516-1520.
33. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16 (2).
34. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15(9): 1339-1343.
35. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002;20:351-356.
36. Bhargava P, Jani CR, Savarese DM, et al. Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer : preliminary report. *Oncology (Hunting)* 2003;17 (9 suppl 8): 23-26.
37. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma : a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003;14:97-104.

แนวทางการใช้รังสีรักษา ในมะเร็งท่อน้ำดี

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะผู้จัดทำ

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

แนวทางการใช้รังสีรักษาในมะเร็งท่อน้ำดี

สำหรับ Unresectable Cholangiocarcinoma นั้น การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาที่มีแนวโน้มให้ผลดีกว่า การใช้รังสีรักษา หรือ ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ตารางที่ 1 เป็นสรุปการวิจัยของการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดใน Cholangiocarcinoma

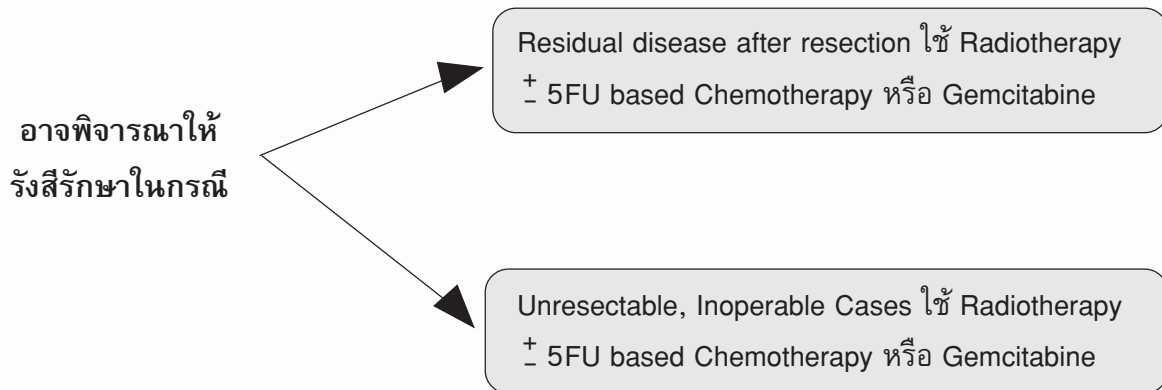
ตารางที่ 1 Chemoradiation for hilar cholangiocarcinoma

Author	Chemoradiotherapy		Survival	Remarks
	Experimental	Control		
McMasters et al.(11)	9 neoadjuvant 5 FU infusion+EBRT	31 adjuvant chemoradiation (18)	No survival advantage	Extrahepatic bile duct Ca.
				Margin negative resection in all 9 patients with neoadjuvant therapy
Foo et al.(12)	9 5 FU infusion+EBR +Brachytherapy	15 EBRT+Brachytherapy	22% 5 years survival (2 of 9)	Extrahepatic bile duct Ca.
				Trend towards improved survival by addition of chemotherapy
Morganti et al.(13)	20	-	Median survival 21 months. 2 of 16 unresectable patients survived more than 5 years	Brachytherapy in 12 patients. 11 patients with HCCa. 4 patients had residual disease after resection

Ca-carcinoma, EBRT-external beam radiotherapy.

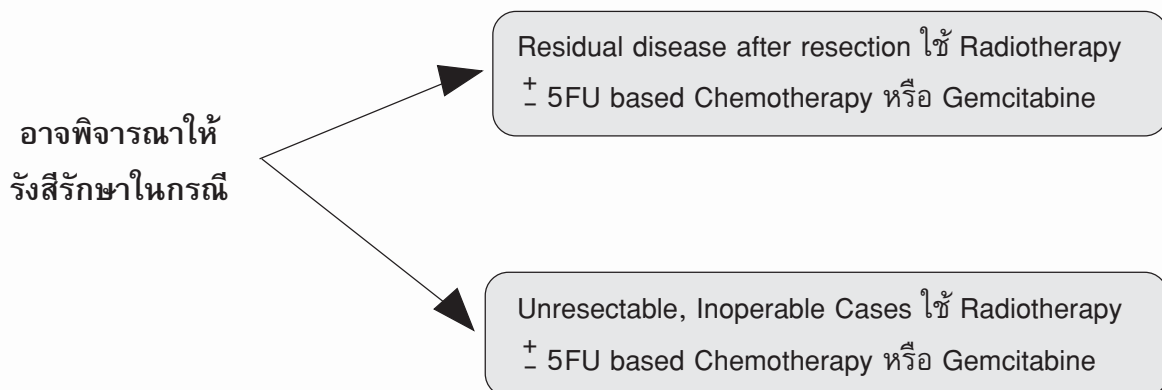
แต่อย่างไรก็ตาม การวิจัยเกือบทั้งหมดยังมีกลุ่มตัวอย่างไม่มากนัก และเป็นการศึกษาที่ไม่ใช่ การวิจัยควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled study) ซึ่งควรจะมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป

Intrahepatic Cholangiocarcinoma



หมายเหตุ : การใช้รังสีรักษาใน Intrahepatic Cholangiocarcinoma ยังมีข้อมูลการวิจัยน้อย
ควรรักษาผู้ป่วยแบบในโครงการศึกษาวิจัย

Extrahepatic Cholangiocarcinoma



หมายเหตุ : การใช้รังสีรักษาใน Extrahepatic Cholangiocarcinoma ยังมีข้อมูลการวิจัยน้อย
ควรรักษาผู้ป่วยแบบในโครงการศึกษาวิจัย

References

1. K.M. McMasters, T.M. Tuttle and S.D. Leach et al., Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma, American Journal of Surgery 174 (1997) (6), pp. 605-608.
2. M.L. Foo, L.L. Gunderson and C.E. Bender et al., External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 39 (1997) (4), pp. 929-935.
3. A.G. Morganti, L. Trodella and V. Valentini et al., Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 46 (2000) (4), pp. 913-919.

แนวทางในการจัดระยะ โรคมะเร็งท่อน้ำดี

แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ระยะของโรค (Staging) Intrahepatic cholangiocarcinoma (American Joint Committee on Cancer 2002)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	AnyT	N1	M0
Stage IV	AnyT	Any N	M1

Primary Tumor (T)

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	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
T3	Multiple 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

Regional lymph Nodes (N)

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

Distant Metastasis (M)

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

Histological Grade(G)

G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Staging TNM classification (Hilar cholangiocarcinoma)

(American Joint Committee on Cancer 2002)

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

Primary Tumor (T)

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

Regional Lymph Nodes (N)

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

Distant Metastasis (M)

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

Histological Grade (G)

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

การตรวจทางพยาธิวิทยา

- พยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี
 - ❖ แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา
 - ❖ แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเจาะดูด
 - ❖ แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเนื้อเยื่อพยาธิวิทยา
 - ❖ แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อผ่าตัดจากตับ
 - ❖ แนวทางการรายงานการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ

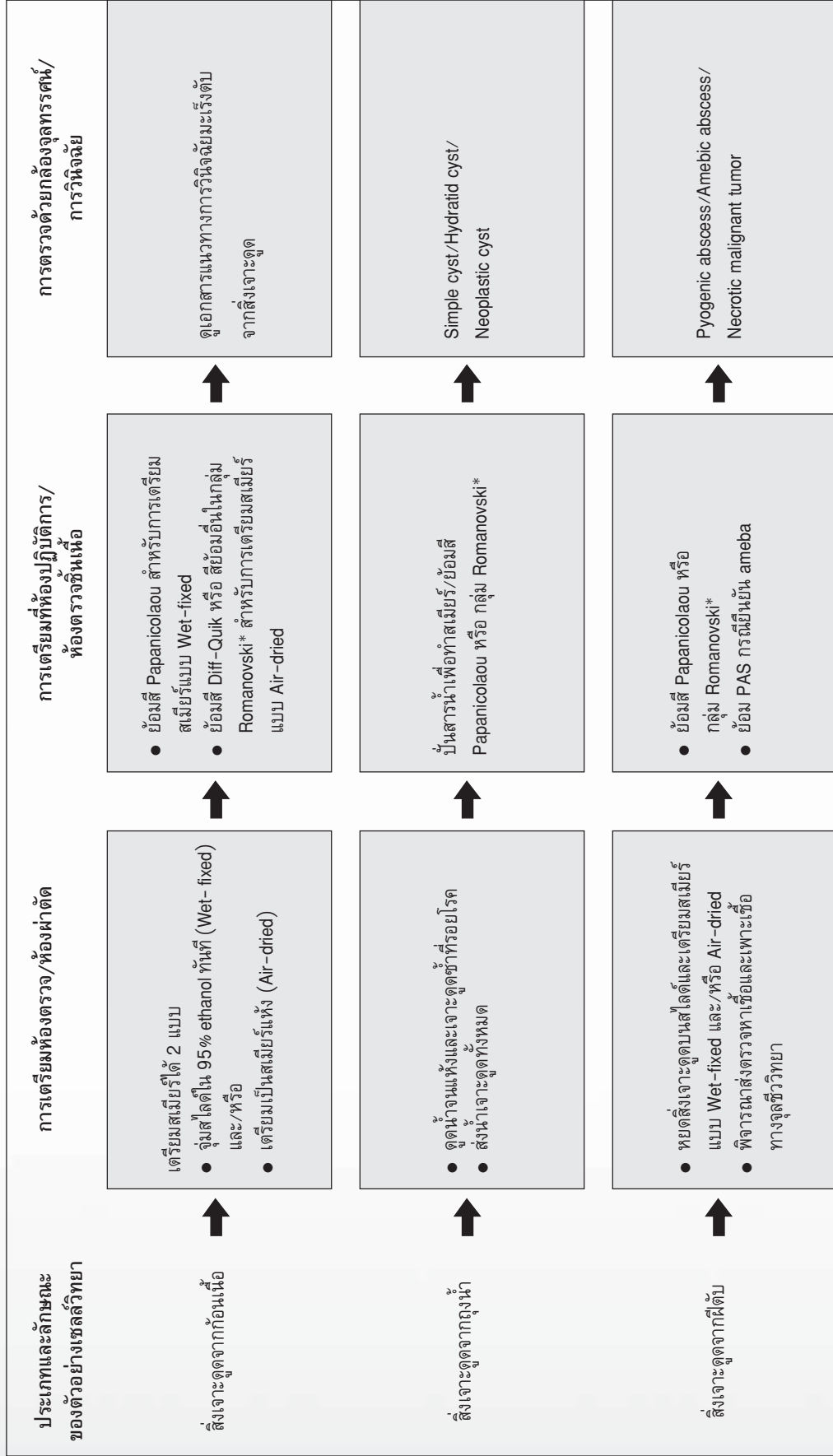
แผนภูมิ

แนวทางการเตรียมและการวินิจฉัย
ทางเซลล์พยาธิวิทยา

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์

แนวทางการรักษามะเร็งตับ
และการตรวจติดตาม

แผนภูมิแนวทางการเตรียมและกระบวนการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา



* สีกลุ่ม Romanovski ได้แก่ Diff-Quik, Giemsa, May-Grunwald Giemsa, Wright's stains เป็นต้น

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับ และมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเจาะดูด

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์

คณะผู้จัดทำ

1. นายแพทย์พิเชฐ สัมปทานกุล
2. นายแพทย์พงษ์พีระ สุวรรณกุล
3. แพทย์หญิงภานินี ถาวรังกูร
4. นายแพทย์ชวลิต ไพโรจน์กุล
5. นายแพทย์ไพโรจน์ จรรยาวงศ์ดีกุล
6. แพทย์หญิงนฤมล คล้ายแก้ว
7. แพทย์หญิงนิรัชรี เลิศประเสริฐสุข
8. นายแพทย์คณิต อธิสุข

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับ และมะเร็งท่อน้ำดีจากสิ่งเจาะดูด

บทนำ

การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (Fine needle aspiration biopsy) เหมาะสำหรับตรวจรอยโรคที่เป็นก้อน ถุงน้ำ และโพรงหนองของตับ เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย ประหยัด เกิดผลแทรกซ้อนน้อย และมีความถูกต้องสูง จึงแนะนำให้แพทย์ใช้ในการวินิจฉัยแทนการเจาะชิ้นเนื้อ (Core-needle biopsy) อย่างไรก็ตาม สำหรับก้อนและรอยโรคที่สงสัยเป็นมะเร็งตับที่มีโอกาสผ่าตัดออกทั้งหมดได้ ที่ประชุมของคณะทำงานและผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่า ควรเลี่ยงการเจาะ ทั้งนี้ เพื่อป้องกันการแพร่ของเซลล์มะเร็งออกมาตามรอยของเข็ม นอกจากนี้ การเจาะดูดให้ได้ผลดี แพทย์ผู้เจาะควรมีทักษะและมีพยาธิแพทย์ที่จะให้การวินิจฉัยจากตัวอย่างเซลล์วิทยาให้ได้

ลำดับขั้นของการวินิจฉัย

เนื่องจากทั้ง Hepatocellular carcinoma และ Cholangiocarcinoma สามารถให้รูปลักษณะทางเซลล์วิทยาที่หลากหลาย และต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคและภาวะอื่นๆ การแปลผลจึงมีความจำเป็นต้องพิจารณาข้อมูลทั้งทางคลินิกและการตรวจพบทางเซลล์วิทยา ในลักษณะองค์รวม⁽¹⁾ การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาของสิ่งเจาะดูดจากตับ ควรปฏิบัติตามลำดับขั้น⁽¹⁾ ดังนี้

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

ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกเป็น Hepatocellular carcinoma⁽¹⁾

ประกอบด้วย มีรูปลักษณะของเซลล์ละม้าย hepatocyte ร่วมกับมีการจัดเรียงตัวเป็น trabeculae หรือ มี bare tumor nuclei เป็นลักษณะเด่น

1. รูปลักษณะของเซลล์ละม้าย hepatocyte

เซลล์ที่มีลักษณะของ hepatocyte คือเป็นเซลล์ขนาดกลาง มีรูปร่างหลายเหลี่ยม (polygonal shape) มีนิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์ มักเห็นนิวคลีโอไลต์ และมักมีส่วนของไซโตพลาสซึมให้เห็นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าเห็น granular cytoplasm และ/หรือ bile pigment ยิ่งให้น้ำหนักในการบอกว่าเป็น hepatocyteหนักแน่นขึ้น ความสำคัญอีกประการหนึ่งคือ การบอกว่าเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งลักษณะที่จำเป็นคือ มีสัดส่วนของขนาดนิวเคลียสต่อไซโตพลาสซึมเพิ่มขึ้น (increased nuclear cytoplasmic ratio)

2. การจัดเรียงตัวเป็น trabeculae

การจัดเรียงตัวเป็น แถวหรือแนวยาว (trabeculae) เป็นคุณลักษณะของ hepatocyte แต่ละแถว จะมี sinusoid คั่น ดังนั้น จึงอาศัย endothelial cell ที่คลุมอยู่ด้านข้างเป็นตัวบ่งบอกความเป็นแถว เมื่อเป็นมะเร็ง การเรียงตัวจะมีตั้งแต่ 3 เซลล์ขึ้นไปในแถวแทนที่จะเป็นเซลล์แถวเดียว จึงให้ลักษณะของแถวที่กว้าง (broad trabeculae) ซึ่งลักษณะที่ปรากฏในสิ่งเจาะตุคจะมีได้ 2 รูปแบบ คือ แบบที่เห็นเซลล์เรียงเป็นแถวกว้าง มี endothelial cell ปรากฏทางด้านข้าง เรียก trabecular pattern (Fig.1) และแบบที่เห็น sinusoid ที่มี endothelial cell พาดผ่านกลุ่มของเซลล์มะเร็ง เรียก sinusoidal pattern (Fig.2) นอกจากนี้ ยังอาจพบรูปแบบการเรียงตัวที่เป็น pseudoacinar pattern ซึ่งให้ลักษณะการเรียงตัวของเซลล์เป็นวงมีช่องว่างเกิดขึ้นตรงกลางลักษณะการจัดเรียงตัวของเซลล์มะเร็งเหล่านี้เป็นหลักเกณฑ์วินิจฉัยที่สำคัญของ hepatocellular carcinoma จากสิ่งเจาะตุค

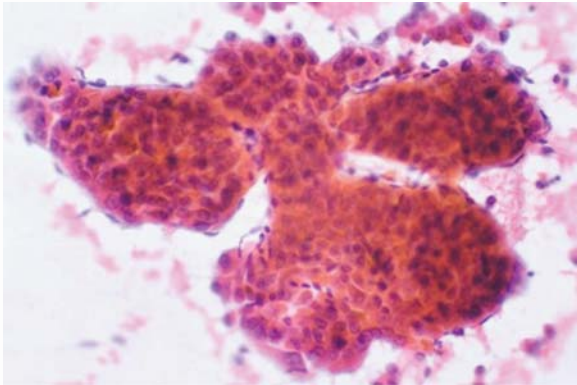


Fig. 1 : Hepatocellular carcinoma with trabecular pattern

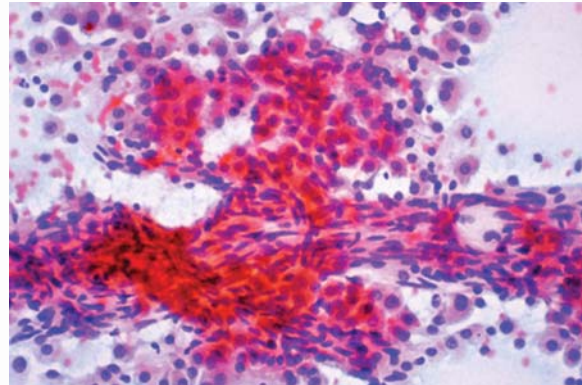


Fig. 2 : Hepatocellular carcinoma with sinusoidal pattern

3. Bare tumor nuclei

ลักษณะนี้เป็นลักษณะพิเศษที่พบได้เฉพาะใน hepatocellular carcinoma จากสิ่งเจาะตุค โดยที่ นิวเคลียส ที่มีลักษณะของ hepatocyte แต่มีขนาดโตชัดเจน จะกระจายตัวอยู่เดี่ยวๆ เป็นจำนวนมาก (Fig.3) นิวเคลียสเหล่านี้ ไม่เห็นมีไซโตพลาสซึมคลุม เข้าใจว่าถูกลอกหลุดไปในกระบวนการเตรียมทางเซลล์วิทยา

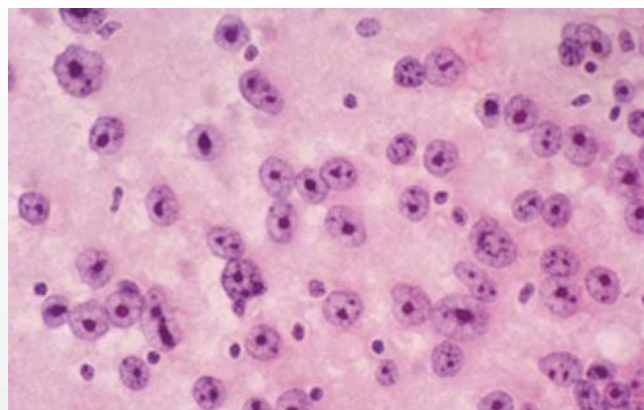


Fig. 3 : Hepatocellular carcinoma manifesting bare tumor nuclei

นอกจากนี้ hepatocellular carcinoma สามารถให้ลักษณะอื่นได้ด้วย ซึ่งการวินิจฉัย จำเป็นต้องมีการย้อมพิเศษหรือ การศึกษาพิเศษ ร่วมกับการแปลผลเชื่อมโยงกับลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกเป็น **Cholangiocarcinoma** ⁽¹⁾

ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งที่จัดเรียงตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อ ร่วมกับลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อมและข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุน

1. เซลล์มะเร็งที่จัดเรียงตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อ

ลักษณะทางเซลล์วิทยาคือลักษณะของ adenocarcinoma เซลล์มะเร็งมักมีนิวเคลียส อยู่ก่อนไปด้านข้างขอบเขตเซลล์ไม่ชัด เนื่องจากไซโตพลาสซึมโป่ง ตืดสีจาง และเซลล์มักมีการรวมตัวกันเป็นรูปต่อมหรือท่อแบบสามมิติ ซึ่งไม่เห็นรูตรงกลาง เซลล์ มักมีการซ้อนทับกัน (Fig.4)

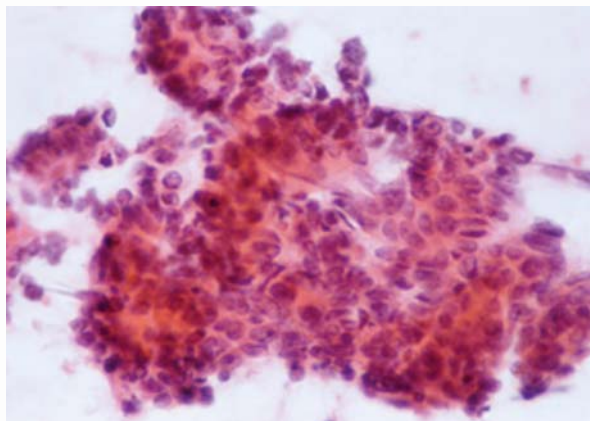


Fig. 4 : Cholangiocarcinoma with 3-D gland arrangement pattern

2. ลักษณะขององค์ประกอบแวดล้อม

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

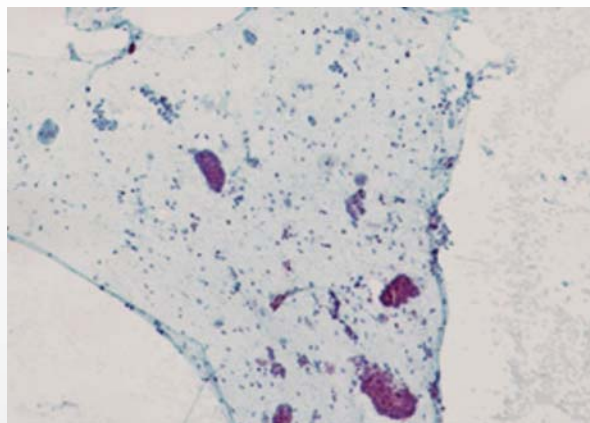


Fig. 5 : Cholangiocarcinoma associated with ductular proliferation feature

3. ข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุน

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

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

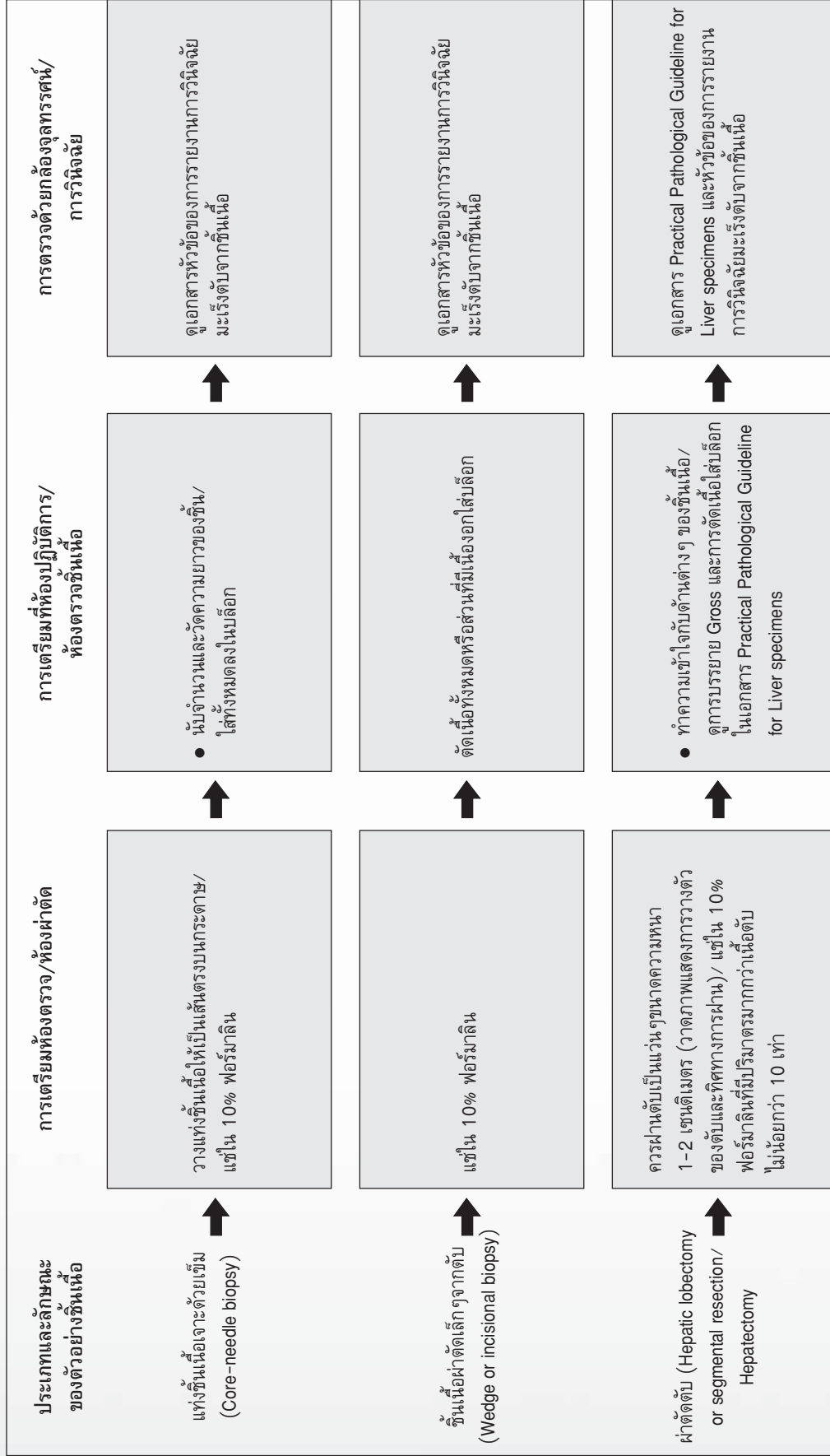
1. Wee A, Sampatanukul P. In: Fine Needle Aspiration Cytology of The Liver: Diagnostic algorithms, a Southeast Asian Perspective. Bangkok : Year Book Publisher 2004.
2. Sampatanukul P, Leong ASY, Kosolbhand P, Tangkijvanich P. Proliferating ductules are a diagnostic discriminator for intrahepatic cholangiocarcinoma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

แพนทุมิ

แนวทางการเตรียมและการวินิจฉัย
ทางเนื้อเยื่อพยาธิวิทยา

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์

แผนภูมิแนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเนื้อเยื่อพยาธิวิทยา



แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อ ผ่าตัดจากตับ

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์

คณะผู้จัดทำ

1. นายแพทย์พงษ์พีระ สุวรรณกุล
2. แพทย์หญิงภาณีณี ถาวรังกูร
3. นายแพทย์ขวลิต ไพโรจน์กุล
4. นายแพทย์ไพโรจน์ จรรยาวงศ์ดีกุล
5. แพทย์หญิงนฤมล คล้ายแก้ว
6. แพทย์หญิงนิรัชร์ เลิศประเสริฐสุสุข
7. นายแพทย์คณิต อธิสุข

แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อผ่าตัดจากตับ

(Practical Pathological Guideline for Liver specimens)

Pathological Practical Guideline for the Management of Liver Mass

Pathological Practical Guideline (PPG) is systematically developed recommendations that assist the practitioner pathologists in making decisions about Gastrointestinal, hepato-biliary and pancreatic specimens. **These guidelines are not intended as standard or absolute requirements.** These guidelines may be adopted, modified, or rejected and are subject to revision from time to time as warranted by the evolution of knowledge, technology and practice.

The guidelines provide basic recommendations that are supported by analysis of the current literatures and by a synthesis of gastrointestinal hepato-biliary expert opinion.

The recommendations have been divided into four major areas:

1. Items that provide an informative **gross description**.
2. Additional **diagnostic features** that are recommended to be included in every report if possible.
3. Optional features that may be included in the final report
4. An example of Gross description and Diagnosis form.

Point of interest:

“The gross description of Hepatocellular carcinoma specimens is critical, as a 1.0 cm margin has been determined to be an important prognostic factor for recurrence. So!, initially the friable and irregular resected margin should be painted or inked and following which the specimen should be serially sectioned perpendicular to the inked surgical margin at approximately 1 cm interval.”

Gross Description:

The following features are recommended to be included in the final report because they are generally accepted as being of prognostic importance, are required for therapy, or are traditionally expected as part of the diagnosis.

1. How the specimen was received: fresh, in formalin, opened, unopened etc.
2. How the specimen was identified: labeled with name and number and designation (e.g. right lobectomy)
3. Types of specimens: wedge resection, partial resection, right or left lobectomy and total hepatectomy followed by liver transplantation.

4. Tumor description: Macroscopic examination: Both hepatic parenchymal lesions and lesions of major bile ducts.
 - ❖ Identify and orient the specimen
 - ❖ Measure and weight of the specimen
 - ❖ Describe the covering surface and attached tissue: describe and locate position of visible mass or other abnormality
 - ❖ Identify all of the bile duct and vascular surgical margins (portal and hepatic vessels) and submit them en face.
 - ❖ Palpate the bile ducts for the area of indurations; open longitudinal and take serially sectioning the bile ducte perpendicularly to long axis.
 - ❖ Search for hilar lymph nodes: number, size, and appearance.
 - ❖ Paint or ink the resected margin and other margins related to tumor or lesion
 - ❖ Serially section liver into 1 cm thick slabs in the transverse plane from superior to inferior, fix in formalin (put paper between slabs to aide fixation)
 - ❖ Locate and record location of lesion: mass, cavity, cyst, abscess
 - ❖ Record size of the lesion. Measure distance of lesion from deep and other related margins
 - ❖ Describe the lesion: color, consistency, border, hemorrhage and necrosis, in case of multifocally or multicentricity, described all lesion and also the distance from the main lesion.
 - ❖ Describe cirrhotic nodules if present, indicating the overall color and nodule size range. Specifically mention and sample nodules 1 cm in size or greater or any nodules that differ in color from the overall liver.
 - ❖ Attached gallbladder: describe the size, serosa, wall thickness, mucosa and stones or sludge or bile content.

5. Sections submitted
 - ❖ Hepatic parenchymal lesions: Representative sections from tumor, at least four sections or more depending on size and extent. If nodules are present, samples of up to five should be taken.
 - ❖ Surgical resected margin and other margins related to lesion: at least one perpendicular section of the nearest margin and other margins related to the lesion
 - ❖ Adjacent non-neoplastic liver tissue
 - ❖ Lymph nodes, if present
 - ❖ Gallbladder, if present

Diagnostic Information:

Recommendation:

1. Tumor classification: Based on WHO histological classification of tumors of the liver and intrahepatic bile ducts.
2. Tumor staging: Based on AJCC/UICC: TNM classification of tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. (<http://uicc.org>)

For Hepatocellular Carcinoma (HCC):

- ❖ Histological subtype: Hepatocellular Carcinoma (HCC)
- ❖ Architectural pattern: Trabecular/Pseudoglandular/Scirrhous
- ❖ Cytological variant: Hepatic cell type/clear cell type/pleomorphic cell type/sarcomatous cell type
- ❖ Histological grading: well differentiated (Edmonson grade II)/moderately differentiated (Edmonson grade III)/poorly differentiated (Edmonson grade IV)
- ❖ Status of vascular and or lymphatic invasion
- ❖ Status of non involved liver tissue
- ❖ Status of surgical resected margins

Immunohistochemistry of HCC:

Hepatocyte (Dako)	- Positive (most useful in diagnosis)
CEA	- Positive (canalicular pattern)
Alpha fetoprotein	- positive or negative
Fibrinogen	- positive or negative
Cytokeratin 8 and 18	- usually positive
Cytokeratin 7 and 19	- usually negative
Cytokeratin 20	- usually negative
Epithelial membrane antigen	- negative

For Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC):

- Histological subtype: Adenocarcinoma
- Architectural pattern: Tubular/Papillary
- Cytological variant: Mucinous type/clear cell type/pleomorphic type/sapindle cell type
- Histological grading: well differentiated/moderately differentiated/poorly differentiated
- Status of vascular and or lymphatic invasion
- Status of non involved liver tissue
- Status of surgical resected margins
- Status of regional lymph node

Immunohistochemistry of ICC:

Cytokeratin 7 and 19	- Positive (most useful in diagnosis)
CEA	- Positive
Epithelial membrane antigen	- positive
Alpha fetoprotein	- negative
Hepatocyte (Dako)	- negative

Features Considered Optional in the Final Report:

1. Stage: the required data should provide sufficient information for application of most staging system. (If a stage is to be included in the report, the staging system used should be specified)
2. Specific Lymph Nodes. (AJCC/UICC TNM classification* is used and based on)
3. Nature of the involved liver tissue

* AJCC/UICC TNM : American Joint Cancer Commission/Union Internationale Contre le Cancer Tumor Node Metastasis

An example of Gross description and Diagnosis form

Gross: Liver SN.....

The specimen is received in formalin, labeled with the patient’s name and labeled with an accession number with additional labeling as “.....”, and consists of a wedge resection, partial resection, right or left lobectomy and total hepatectomy followed by liver transplantation of liver, measuring.....X.....X.....cm with/without gallbladder. The capsular surface shows glistening/dull/indurated/smooth/nodular surface, measuring up to.....cm in maximal diameter. The surgical resected margin measures.....X.....X.....cm. Serial cross sections of the liver show single/multiple round irregular mass (es) with tan/gray/brown/white/yellow color and soft/firm/rubbery consistency and friable/hemorrhagic/necrotic appearance, measuring from.....cm up to.....cm in size. Well circumscribe completed, partial fibrous capsule is seen/is not seen. The extension of lesion/tumor invades into the surgical resected margin/capsular surface//adjacent structure as.....Rupture of tumor is/is not seen at.....Tumor emboli is/is not found in main hepatic veins. Multiple satellite nodules measuring up to.....cm in diameter are seen/are not seen. The uninvolved hepatic tissue is unremarkable/show yellow smooth surface/green smooth surface/micro-nodular cirrhotic surface (<0.5 cm)/macro-nodular cirrhotic surface (>0.5 cm)/mixed macro-micro nodular cirrhotic surface. Grossly, the surgical resected margins are/are not free of tumors.

มาตรฐานทางพยาธิวิทยา

The gallbladder measuring.....X.....X.....cm is attached. The cystic duct measures.....cm long and.....cm in maximal diameter. The mucosa shows smooth velvety/fine granular/coarse granular/reticular surface with/without hemorrhagic necrotic eroded surface. No/.....stones/yellow polyp, measuring.....cm in maximal diameter with yellow/black colour are found.

Regional lymph nodes of portal area and along course of major vascular trunks are identified. Sections are taken from: #1-5 Lesion or tumor including area of closest resected margin, #6 Lesion or tumor including area of closest capsular surface #7 surgical resected margin, #8 area of vascular invasion, #9-10 random sections of non-neoplastic liver tissue, #11 gallbladder, #12 adjacent structure #13 others.....

Diagnosis:

For HCC

Liver tissue, wedge resection, partial resection, right or left lobectomy and total hepatectomy followed by liver transplantation

- Histological subtype: Hepatocellular Carcinoma (HCC)
- Architectural pattern: Trabecular/Pseudoglandular/Scirrhous
- Cytological variant: Hepatic cell type/clear cell type/pleomorphic cell type/sarcomatous cell type
- Histological grading: well differentiated (Edmonson grade II)/moderately differentiated (Edmonson grade III)/poorly differentiated (Edmonson grade IV)
- Size.....x.....x.....cm of right/left lobe
- Invasion: Local invasion of tumor into capsular surface/adjacent structure.....
- Presence/absence of vascular, tumor emboli, lymphatic, perineural invasion
- Surgical resected margins: all surgical resected margins are free./The surgical resected margins are involved by tumor cells.
- Uninvolved hepatic tissue is unremarkable
 - /shows cirrhosis of micronodular macronodular mixed macro-micronodular type with non-active/active
 - /shows chronic hepatitis of viral B/viral C: degree of activity; degree of fibrosis; HAI score; degree of liver cell dysplasia
 - /shows.....eg. steatosis, hepatic fibrosis, portal inflammation.
- Lymph nodes: No direct tumor extension into lymph nodes is identified
Presence of metastatic tumor in.....out of.....nodes

For Cholangio Carcinoma (CHC)

Liver tissue, wedge resection, partial resection, right or left lobectomy and total hepatectomy followed by liver transplantation

- Histological subtype: Adenocarcinoma
- Architectural pattern: Tubular/Papillary
- Cytological variant: Mucinous type/clear cell type/pleomorphic type/sapindle cell type
- Histological grading: well differentiated/moderately differentiated/poorly differentiated
- Invasion: Local invasion of tumor into capsular surface/adjacent structure.....
- Presence/absence of vascular, tumor emboli, lymphatic, perineural invasion
- Surgical resected margins: all surgical resected margins are free./The surgical resected margins are involved by tumor cells.
- Uninvolved hepatic tissue is unremarkable
 - /shows cirrhosis of micronodular macronodular mixed macro-micronodular type with non-active/active
 - /shows chronic active/non-active cholangitis with/without opisthorchiasis
 - /shows chronic hepatitis of viral B/viral C: degree of activity; degree of fibrosis; HAI score; degree of liver cell dysplasia
- shows.....eg. steatosis, hepatic fibrosis, portal inflammation.
- Status of Lymph nodes: No direct tumor extension into lymph nodes is identified
Presence of metastatic tumor in..out of...nodes

References

1. Bronner M. Guidelines for Handling Anatomic Pathology Specimens. Department of Pathology-Hospital Pathology, University of Washington Health Sciences Center, Seattle, 1996
2. Hamilton SR and Aaltonen LA. Pathology and Genetics Tumours of the Digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2000
3. Rosai J. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. In Rosai & Ackerman's Surgical Pathology. London; Mosby, 2004

แนวทางการรายงานการวินิจฉัยมะเร็งระดับ ปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์

คณะผู้จัดทำ

1. นายแพทย์พิเชฐ สัมปาทานุกุล
2. นายแพทย์พงษ์พีระ สุวรรณกุล
3. แพทย์หญิงภานินี ถาวรังกูร
4. นายแพทย์ชวลิต ไพโรจน์กุล
5. นายแพทย์ไพโรจน์ จรรย์วงศ์ดีกุล
6. นายแพทย์นฤมล คล้ายแก้ว
7. แพทย์หญิงนิรัชร์ เลิศประเสริฐสุข
8. นายแพทย์คณิต อธิสุข

แนวทางการรายงาน

การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ

บทนำ

การตรวจชิ้นเนื้อจะให้การวินิจฉัยที่แน่นอน ในการวินิจฉัย นอกจากระบุชื่อโรคมะเร็ง ยังควรต้องบอกชนิดย่อย เกรด ขนาดของก้อน การลุกลามไปยังหลอดเลือด และหรือหลอดน้ำเหลืองมีหรือไม่ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงต่างๆที่เกิดขึ้นกับส่วนของตับที่ไม่ใช่มะเร็ง และขอบของการผ่าตัดว่าพ้นจากขอบของมะเร็งมากน้อยเพียงใด เพื่อให้การรายงานมีความสมบูรณ์จึงขอแนะนำหัวข้อที่ควรปรากฏในรายงานสำหรับการตรวจประเมินเวลาจะรายงานการวินิจฉัยของ hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma อย่างไรก็ตาม สำหรับชิ้นเนื้อที่ได้น้อย เช่น การเจาะด้วยเข็ม หรือผ่าตัดชิ้นเนื้อเล็กๆ จะสามารถรายงานได้เฉพาะบางหัวข้อ ได้แก่ ชื่อโรคมะเร็ง ชนิดย่อย (ถ้ามี) เกรด และสภาวะของเนื้อตับที่ติดมากับเนื้องอก เป็นต้น

หัวข้อของการรายงาน⁽¹⁾

หัวข้อรายงานของการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อ 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

1. Hepatocellular carcinoma แบ่งออกเป็น classic type และ variants⁽²⁾ ดังนี้
 - 1.1 Hepatocellular carcinoma, classic type
 - 1.2 Hepatocellular carcinoma with fatty change
 - 1.3 Hepatocellular carcinoma, clear cell type
 - 1.4 Hepatocellular carcinoma, small cell type
 - 1.5 Hepatocellular carcinoma, undifferentiated type
 - 1.6 Hepatocellular carcinoma, spindle cell type
 - 1.7 Hepatocellular carcinoma, giant cell type
 - 1.8 Fibrolamellar hepatocellular carcinoma
 - 1.9 Hepatocellular carcinoma with biliary differentiation
 - 1.10 Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma

2. **Cholangiocarcinoma** แบ่งออกเป็น classic type และ variants⁽³⁾ ดังนี้

- 2.1 Cholangiocarcinoma, classic type
- 2.2 Adenosquamous carcinoma
- 2.3 Squamous cell carcinoma
- 2.4 Mucinous carcinoma
- 2.5 Mucinous cystadenocarcinoma
- 2.6 Sarcomatoid cholangiocarcinoma
- 2.7 Clear cell variant
- 2.8 Signet ring cell carcinoma

Tumor Grade

1. Hepatocellular carcinoma ให้ใช้ Edmondson and Steiner grading system ซึ่งนิยาม⁽¹⁾ ดังนี้

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

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

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

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

2. Cholangiocarcinoma ให้ใช้ grading system ที่เสนอข้างล่างนี้⁽³⁾

Papillary adenocarcinoma

Well-differentiated adenocarcinoma

Moderately differentiated adenocarcinoma

Poorly differentiated adenocarcinoma

- เหตุผลที่แยก papillary adenocarcinoma อยู่ในกลุ่มต่างหาก เนื่องจากมี biliary papillary neoplasm of the liver⁽⁴⁾, intraductal papillary neoplasia of the liver⁽⁵⁾ และ intraductal growth pattern ของ intrahepatic cholangiocarcinoma ที่มีพฤติกรรมคล้าย non-invasive form หรือ microinvasive form ดังนั้น กลุ่ม papillary adenocarcinoma ถ้าการกระจายของเซลล์มะเร็งไปตามท่อไม่มาก และสามารถผ่าตัดเนื้อออกออกได้หมด จะมีพยากรณ์โรคที่ดีมาก
- การแบ่ง well, moderately และ poorly differentiated adenocarcinoma อาจพิจารณาอนุโลมตาม tumor grade ที่เสนอไว้⁽¹⁾ โดยดูสัดส่วนของเนื้อเยื่อมะเร็งที่มีเซลล์จัดเรียงตัวเป็นต่อมหรือท่อ ดังนี้ ให้ well-differentiated adenocarcinoma ต้องมีการจัดเรียงเป็นต่อมหรือท่อมากกว่าร้อยละ 95, ให้ moderately differentiated adenocarcinoma ต้องมีการจัดเรียงเป็นต่อมหรือท่อระหว่างร้อยละ 50-95, ให้ poorly differentiated adenocarcinoma และ undifferentiated adenocarcinoma เมื่อมีการจัดกลุ่มเป็นต่อมหรือท่อน้อยกว่าร้อยละ 50 และ 5 ตามลำดับ

Size of tumor

วัดขนาดของก้อน เป็น ____ ซม x ____ ซม x ____ ซม

ให้รายงานขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุด กรณีที่มะเร็งมีหลายก้อน

Extent and location of tumor⁽¹⁾

ให้เลือกรายการข้างล่างนี้

- ❖ The tumor is solitary and confined to right/left lobe of the liver
- ❖ Satellite tumor nodules are present, but the tumor is confined to right/left lobe of the liver
- ❖ The tumor is multifocal, but confined to right/left lobe of the liver
- ❖ The tumor is multifocal with tumor nodules present within both lobes of the liver
- ❖ The tumor invades the following extrahepatic structure (s): (portal vein, gallbladder, visceral peritoneum etc. Major portal or hepatic veins are defined as right/left/middle hepatic vein)

Status of lymphovascular and perineural invasion

ให้รายงานว่าพบมีหรือไม่มี vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion กรณีมี vascular invasion ถ้าสามารถระบุเส้นเลือดที่ถูกกลุกลามได้ ให้รายงานด้วย เช่น involvement of right/left portal vein; involvement of right/left/middle hepatic vein; involvement of branches of the portal vein; และ tumor thrombi in small vessels⁽¹⁾ เป็นต้น

Margins of excision⁽¹⁾

ให้เลือกรายการข้างล่างนี้

- ◆ No tumor identified at margins
- ◆ The parenchymal resection, distal bile duct, and vascular margins are free of tumor
- ◆ The tumor is _____ cm from the parenchymal resection margin
- ◆ The tumor is _____ cm from the distal bile duct margin
- ◆ The hepatic capsule is free of tumor
- ◆ The tumor is present beneath the hepatic capsule but not on the surface
- ◆ Tumor is present at/on the :
distal bile duct margin
parenchymal resection margin
hepatic capsule surface
other_____

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⁽¹⁾

Condition of surrounding liver parenchyma⁽¹⁾

ควรรายงานสภาพของเนื้อเยื่อตับที่อยู่นอกก้อนเนื้อมะเร็ง ว่ามีการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ นี้หรือไม่

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

References

1. Dabbs DJ, Geisinger KR, Ruggiero F, Raab SS, Nalesnik M, Silverman JF. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of malignant liver tumors. *Hum Pathol* 2004;35:1315-23.
2. Wee A, Sampatanukul P. In: *Fine Needle Aspiration Cytology of The Liver: Diagnostic algorithms, a Southeast Asian Perspective*. Bangkok : Year Book Publisher 2004; p.49-85.
3. Sripa B, Pairojkul C. Pathology of cholangiocarcinoma. In: Vatanasapt V, Sripa B eds. *Liver Cancer in Thailand: epidemiology, diagnosis and control*. Khon Kaen : Siriphan Press 2000; p.65-99.
4. Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen TC, Huang SF. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* 2002; 17:851-61.
5. Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, Chen MF, Jan YY, Yeh TS, Chiu CT, Kuo TT, Kamiya J, Oda K, Hamaguchi M, Ohno Y, Hsieh LL, Nimura Y. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001;34:651-8.