

มะเร็งท่อน้ำดี: ประสบการณ์โรงพยาบาลศรีนครินทร์

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์^{1,2*}, ณรงค์ ขันดีแก้ว^{1,2}, สิริ เชื้ออินทร์^{1,2}, เอก ปักเข็ม^{1,2}, ชุตินา ตลับนิล^{2,3}, โสพิศ วงศ์คำ^{2,4*}

¹ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³สาขาวิชาชีวเคมี สำนักวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

⁴ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Cholangiocarcinoma: Experience of Srinagarind Hospital

Vajarabhongsa Bhudhisawasdi^{1,2*}, Narong Khuntikeo^{1,2}, Siri Chur-in^{1,2}, Ake Pugkhem^{1,2}, Chutima Talabnin^{2,3}, Sopit Wongkham^{2,4*}

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

²Liver Fluke and Cholangiocarcinoma, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³School of Biochemistry, Institute of Science, Suranaree University of Technology

⁴Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

มะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ อุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีทั่วโลกค่อนข้างต่ำ แต่มีอุบัติการณ์สูงมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย โดยเฉพาะจังหวัดขอนแก่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการรักษาจะเป็นระยะท้ายของโรค โดยมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่และมักมีการกระจายของมะเร็งทั้งภายในและภายนอกตับ สามารถแบ่งมะเร็งท่อน้ำดีตามลักษณะของก้อนมะเร็งเป็น mass-forming, periductal infiltrating, และ intraductal growth จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับที่เข้ามารับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นเวลา 4 ปี (พ.ศ. 2541-2545) จำนวน 181 ราย พบว่าเป็นชนิด mass-forming มากที่สุด (73 ราย) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 56 ปี อัตราส่วนชายต่อหญิง 2.2 : 1 มีเพียง 10 ราย (ร้อยละ 5.5) ที่เสียชีวิตหลังจากได้รับการผ่าตัดรักษา ค่ากลางของระยะรอดชีพ 224 วัน (95% CI; 160-287 วัน) ปัจจัยที่มีผลต่อระยะรอดชีพยาวของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีคือชนิดของมะเร็งแบบ intraductal growth, ผลการผ่าตัดแบบ R0 resection, มะเร็งระยะแรก และการได้รับยาเคมีบำบัดที่ครบสูตรหลังผ่าตัด ผลการศึกษาแสดงว่า แม้การผ่าตัดจะเป็นวิธีที่รักษามะเร็งท่อน้ำดีให้หายขาดได้ในปัจจุบัน แต่ประสิทธิภาพและผลขึ้นกับชนิดของมะเร็ง ระยะการดำเนินโรค การผ่าตัดเป็นแบบ R0 resection และการได้รับยาเคมีบำบัดที่ครบสูตรหลังผ่าตัด

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดี ระยะรอดชีพ

Cholangiocarcinoma (CCA) arises from intra- and extra-hepatic biliary epithelial cells. The incidence of CCA is low worldwide, however, it is very high in the northeastern part of Thailand especially in Khon Kaen province. Most of patients presented tumor at late stage with large tumor size and almost always metastasized to local and distant organs. CCA can be subgrouped according to the tumor appearance into mass-forming, periductal infiltrating and intraductal growth. Based on the retrospective records of 181 intrahepatic CCA cases operated at Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University during B.E. 2541-2545, 73% were mass-forming type, the average age was 56 years, male: female = 2.2: 1, and only 10 cases (5.5%) were peri-operative death. The median survival was 224 days (95% CI; 160-287 days). Factors that offered the long survival of patients were intraductal growth type, R0 resection, early stage tumor and complete chemotherapy treatment after surgery. This study indicates that even surgery is the only curative treatment for CCA, however, it will be effectively based on tumor type, tumor stage, R0 resection and complete chemotherapy treatment after surgery.

Keywords: bile duct cancer, surgery, prognosis, chemotherapy

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดี คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดี ซึ่งรวมถึงท่อน้ำดีในตับและท่อน้ำดีนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อบุของถุงน้ำดีและ Papilla of Vater¹ แบ่งตามตำแหน่งของมะเร็งที่เกิดขึ้นกับตับเป็น มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma) นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งมะเร็งตามตำแหน่งของระบบท่อน้ำดีเป็นมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดเล็กภายในตับ (intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma) มะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดใหญ่ที่ขั้วตับ (proximal or hilar cholangiocarcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีรวมส่วนกลาง และท่อน้ำดีรวมส่วนล่าง (middle and distal cholangiocarcinoma) ตามลำดับ²⁻⁴ อุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีทั่วโลกค่อนข้างต่ำ คือ 1-2 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย แต่เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้ในประเทศไทย พบว่ามีอุบัติการณ์สูงมากโดยเฉพาะจังหวัดขอนแก่น ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีอายุระหว่าง 35-64 ปี และเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในสัดส่วน 3 ต่อ 1 หรือ 134.5 ราย ต่อ ประชากร 100,000 ราย ในเพศชายและ 43.0 ราย ต่อ 100,000 ราย ในหญิง¹ ความชุกของมะเร็งท่อน้ำดีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสืบค้นได้จากรายงานการศึกษาในปี พ.ศ. 2543-2547 พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น เป็นมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 101 ราย และเป็นมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) เพียง 19 ราย คิดเป็นอัตราส่วนเท่ากับ 5 : 1⁵ ดังนั้นมะเร็งท่อน้ำดีจึงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย หลักฐานทางระบาดวิทยาและสัตว์ทดลองทำให้ทราบว่าสาเหตุของมะเร็งท่อน้ำดีในภูมิภาคนี้มีปัจจัยเสี่ยงจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ (*Opisthorchis viverrini*) และการรับประทานอาหารหมักดองเช่น ปลาร้า, ปลาจ่อม และปลาแจ่ว ซึ่งมีสารที่เรียกว่า N-nitroso compound และ nitrosamine ซึ่งมีส่วนในการเร่งการก่อมะเร็งให้เร็วขึ้น⁶⁻¹⁰

1. อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีอาจไม่มีการแสดงอาการของโรค (asymptomatic) หรือมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองอย่างรุนแรง (malignant obstructive jaundice), คลำก้อนได้ที่บริเวณลิ้นปี่หรือชายโครงด้านขวา (palpable mass: RUQ/EPG), ตับโต (hepatomegaly), อาหารไม่ย่อยและเบื่ออาหาร

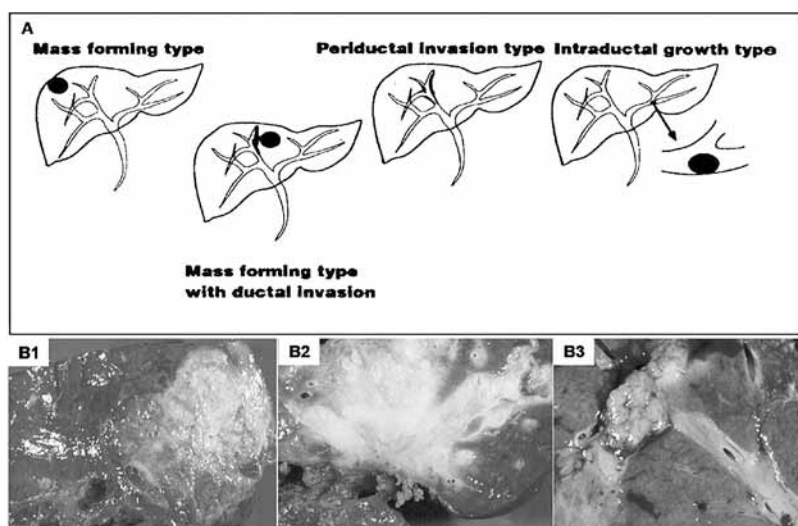
(dyspepsia/anorexia), ในผู้ป่วยบางรายอาจมีน้ำหนักลด (weight loss), ปวดไหล่และหลัง (shoulder pain/back pain) หรืออาจมีการกระจายไปที่กระดูกสันหลังและมีอาการกระดูกหัก ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะที่มีการลุกลามของมะเร็งอย่างมาก ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการรักษาจะเป็นระยะท้ายของโรค โดยมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่และมักมีการกระจายของมะเร็งทั้งภายในและภายนอกตับ (intra/extra hepatic metastases) ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจึงมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁵

2. มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma)

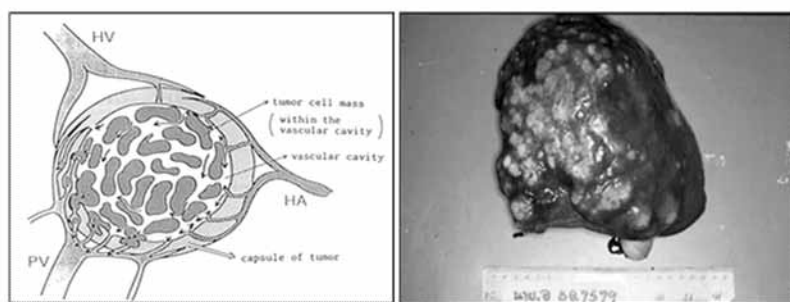
มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ มีลักษณะแบบ adenocarcinoma ที่เกิดจากเยื่อบุท่อน้ำดีในตับตั้งแต่ segmental, subsegmental, septal bile duct, interlobular, Hering's ductules พบในประชาชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยซึ่งมีอุบัติการณ์สูงกว่าภาคอื่นของประเทศไทย มะเร็งนี้แบ่งเป็น 3 ลักษณะ โดยแบ่งตามลักษณะทางมหพยาธิสภาพที่เป็นมาตรฐานของประเทศญี่ปุ่น (Japanese classification of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross pathology, 1994) คือ mass-forming (MF), periductal infiltrating (PI) และ intraductal growth (IG)¹¹⁻¹⁴ (รูปที่ 1)

2.1 มะเร็งท่อน้ำดีชนิด Mass-forming

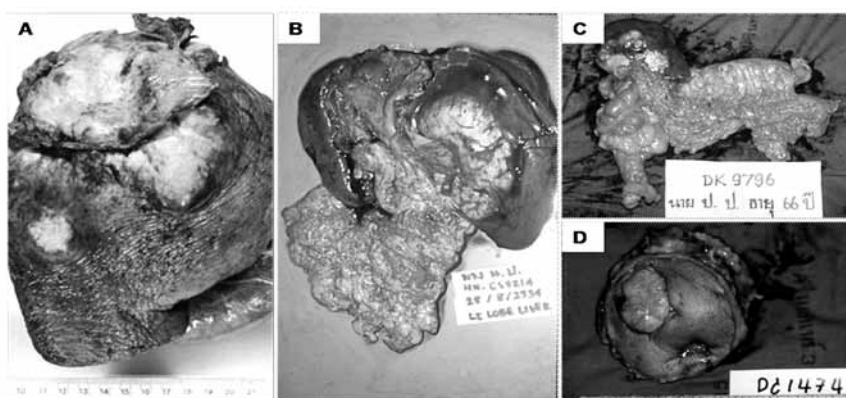
เป็นมะเร็งที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดเล็กภายในตับ (peripheral intrahepatic small bile duct) พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ลักษณะของมะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้ เป็นก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ในเนื้อตับ อาจเป็นก้อนเดี่ยว หรือมีก้อนมะเร็งขนาดเล็กๆ อยู่ร่วมด้วย มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้มักลุกลามไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงคล้ายกับมะเร็งตับ¹ โดยลุกลามไปตาม portal vein system ทำให้มีลักษณะเป็นตุ่มเล็กรอบๆ ก้อนใหญ่ (satellite nodule) (รูปที่ 2) มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้มักเจริญไปติดกระบังลม (diaphragm) หรือนั่งหน้าท้อง (abdominal wall) เป็นผลให้มะเร็งเจริญลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงเช่น ปอด, กระเพาะอาหาร, และลำไส้ใหญ่ เป็นต้น และอาจเป็นทำให้เกิดอาการเลือดออกในช่องท้อง (upper GI bleeding) (รูปที่ 3) มะเร็งมักแพร่ลุกลามผ่านทางระบบน้ำเหลือง (lymphatic system) เป็นผลให้เกิดการลุกลามไปทางเส้นเลือดและเส้นประสาท (vascular and neuron invasion) พบว่าส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 85) ของมะเร็งท่อน้ำดีชนิด mass-forming มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ ซึ่งต้องใช้เวลาในการพัฒนานาน แต่พบว่าผู้ป่วยบางราย (ประมาณร้อยละ 15) มีก้อนมะเร็งขนาดเล็ก แต่มีการลุกลามของมะเร็งอย่างรวดเร็ว¹⁶



รูปที่ 1 Intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma can be presented as mass-forming (A1, B1), periductal infiltrating (A2, B2), และ intraductal growth (A3, B3)



รูปที่ 2 Diagram (A) and tumor (B) demonstrate satellite nodules due to tumors metastasize via portal vein system



รูปที่ 3 Mass-forming cholangiocarcinoma is a highly metastatic tumor. It can invade nearby tissues (A-D): diaphragm, abdominal wall, etc.

2.2 มะเร็งท่อน้ำดีชนิด Periductal infiltrating

เป็นมะเร็งชนิดที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดใหญ่ (central intrahepatic large bile duct) ที่ขั้วตับด้านซ้ายหรือขวาหรือทั้ง 2 ข้าง ทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีได้ มะเร็งชนิดนี้ไม่พบบ่อยแต่มีลักษณะการแพร่กระจายไปตาม Glisson's sheath รอบๆ ท่อน้ำดี และลุกลามไปยังโครงสร้างข้างเคียงผ่านทางระบบน้ำเหลือง ซึ่งมักพบการลุกลามของมะเร็งชนิดนี้ที่บริเวณ hilar soft tissues และโครงสร้างของหลอดเลือด มะเร็งท่อน้ำดีชนิด periductal infiltrating ที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีหลักภายในตับด้านซ้ายหรือขวา (right or left hepatic bile duct) อาจเจริญลงมาบริเวณท่อน้ำดีรวม (Common hepatic bile duct) ทำให้อาจพิจารณาเป็นมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับชนิด Hilar cholangiocarcinoma ดังนั้นลักษณะพยาธิสภาพนี้จึงเรียกว่า intrahepatic variant of perihilar carcinoma

2.3 มะเร็งท่อน้ำดีชนิด Intraductal growth type

เป็นมะเร็งที่เกิดอยู่ภายในท่อน้ำดี อาจพบหลายตำแหน่ง สามารถกระจายเข้าไปได้ทั้งระบบท่อน้ำดี แต่มีอัตราการลุกลามออกมายังเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งท่อน้ำดีชนิด mass-forming และ periductal infiltrating มะเร็งชนิดนี้สามารถแพร่ลุกลามไปทางระบบน้ำเหลืองได้ช้ากว่าสองชนิดดังกล่าว มักมีการสร้างสารเมือกปริมาณมาก (mucin producing) (รูปที่ 4) ทำให้เกิดการขยายตัวของท่อน้ำดีในตับหรือภายนอกตับ ผลจากการสร้างน้ำเมือกปริมาณมากทำให้น้ำดีมีความหนืดและทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีบางส่วน (partial bile duct dilatation) ด้วยลักษณะดังกล่าวอาจทำให้พิจารณาผิดเป็นการอุดตันของท่อน้ำดีที่ส่วนปลาย หรืออาจพิจารณาเป็น cyst-like lesion หรือการอักเสบเฉียบพลันของถุงน้ำดีที่ไม่มีนิ่ว (acute acalculous cholecystitis) ปัจจุบันใช้การสร้างสารเมือกเป็นลักษณะเฉพาะในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้ มะเร็งท่อน้ำดีชนิด intraductal growth มีลักษณะการเจริญแบบเนื้องอก (benign) ดังนั้นผู้ป่วยจะมีพยากรณ์โรคที่ดีและมีระยะรอดชีพมากกว่าสองชนิดที่กล่าวมา

3. การกระจายของมะเร็งท่อน้ำดี

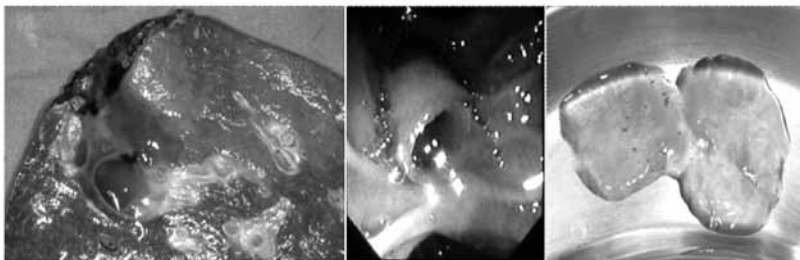
มะเร็งชนิดนี้ถือว่าเป็นมะเร็งที่มีการเจริญเติบโตช้า แต่ก็พบว่าการลุกลามไปสู่อวัยวะอื่นๆ ได้โดยเฉพาะอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้ๆ สามารถลุกลามไปยังเส้นประสาท (perineural invasion) และกระจายไปที่อื่นๆ เช่น กระดูกซี่โครง กระดูกสันหลัง กระดูกอื่นๆ สมอง ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง แต่มีการกระจายไปทางกระแสเลือดน้อย¹⁶

4. การวินิจฉัยโรค

การใช้อัลตราซาวด์ (ultrasound), computed tomography, capital (CT) และ magnetic resonance Imaging (MRI) เพื่อแสดงตำแหน่งและขนาดของก้อน และการวินิจฉัยรอยโรคที่เกิดภายในท่อน้ำดีโดยการทำ cholangiography (percutaneous transhepatic cholangiography; ptc, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ercp และ magnetic resonance cholangiopancreatography; mrcp) การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ alkaline phosphatase (ALP), carcinoembryonic antigen (CEA), และ CA19-9 ส่วน alpha fetoprotein (AFP) จะใช้ตรวจเพื่อใช้วินิจฉัยแยกออกจากมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามตัวบ่งชี้มะเร็ง (tumor markers) เหล่านี้ไม่จำเพาะต่อมะเร็งท่อน้ำดี เนื่องจากสามารถตรวจพบในมะเร็งชนิดอื่นและภาวะอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง^{17,18} จึงนิยมใช้วินิจฉัยร่วมกับการตรวจอื่น ปัจจุบันมีรายงานตัวบ่งชี้มะเร็งใหม่หลายชนิดซึ่งให้ค่าการวินิจฉัย (diagnostic values) ที่ดีต่อการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี^{19,20}

5. การรักษา

การรักษาให้หายขาดทำได้ด้วยการผ่าตัดเท่านั้น การผ่าตัดโดยเอาเนื้อมะเร็งออกให้หมดไม่ว่าจะเป็นก้อนมะเร็งที่ตับ อวัยวะข้างเคียง และระบบน้ำเหลือง (systematic lymph adenectomy) โดยไม่สามารถตรวจพบมะเร็งด้วยการมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า และทางกล้องจุลทรรศน์ เรียกว่า R0 resection การผ่าตัดแบบนี้เป็นโอกาสเดียวที่จะรักษามะเร็งท่อน้ำดีให้หายขาดได้ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งออกหมดโดยไม่สามารถตรวจพบด้วยการมองเห็นด้วยตาเปล่าแต่เห็นมะเร็งจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ (R1 resection) หรือผ่าตัดออกไม่หมด ควรได้รับการรักษาต่อ เช่น การผ่าตัดเพิ่มเพื่อเอาเนื้อออกที่เหลือออก หรือการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา เป็นต้น



รูปที่ 4 Intraductal growth type cholangiocarcinoma is a mucin producing tumor which is the typical feature of this cancer type.

6. ปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อระยะการมีชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีหลังจากได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ระหว่าง พ.ศ. 2541 ถึง 2545 เป็นระยะเวลา 4 ปี จำนวน 181 ราย พบว่าเป็นชนิด mass-forming 132 ราย, periductal infiltrating 21 ราย, และ intraductal growth 28 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้แสดงความยินยอมลงในการเข้าร่วมในการศึกษานี้ และการศึกษาได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่นแล้ว (HE471214) ได้วิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ตำแหน่งของมะเร็ง มหายุวิภาค จุลพยาธิวิทยา ระยะของโรค และปัจจัยการรักษาที่มีผลต่อระยะเวลารอดชีพ (survival

time) ของผู้ป่วย โดยบันทึกตั้งแต่วันที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดจนกระทั่งถึงวันที่ 23 มิถุนายน พ.ศ. 2552

6.1 ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับจำนวน 181 ราย มีอายุระหว่าง 47-65 ปี อายุเฉลี่ย 56 ปี เป็นผู้ป่วยชาย 124 ราย และผู้ป่วยหญิง 57 ราย อัตราส่วนระหว่างชายและหญิง คือ 2.2 : 1 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเอามะเร็งออก (gastroentero-hepatectomy) และจำนวน 79 รายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด ลักษณะทางคลินิก (clinicopathological feature) ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับได้แก่ อายุ เพศ ขนาดของมะเร็ง จำนวนก้อนมะเร็ง มหายุวิภาค จุลพยาธิวิทยา ระยะของโรค (TNM Stage), ผลการผ่าตัดเอามะเร็งออก และการให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Clinical features of intrahepatic cholangiocarcinoma

Factors	Type		
	Mass-forming	Periductal infiltrating	Intraductal growth
Number of patients	132	21	28
Age (Mean $\pm$ SD, years)	56 $\pm$ 9.4	55 $\pm$ 8.2	57 $\pm$ 9
Sex (male, female)	88, 44	17, 4	19, 9
Tumor size (Mean $\pm$ SD; cm)	7.9 $\pm$ 3.2	4.4 $\pm$ 2.5	3.6 $\pm$ 2.8
Histological type			
Well differentiated	90	16	27
Moderately differentiated	24	2	1
Poor differentiated	18	3	0
Regional lymph node			
No	47	3	19
Yes	85	18	9
Distant Metastasis			
No	92	20	25
Yes	40	1	3
Staging			
I-II	4	0	15
III A-B	37	3	3
III C	50	17	7
IV	41	1	3
Vascular involvement			
No	5	2	20
Yes	127	19	8
Diaphragm involvement			
No	73	19	27
Yes	58	2	1
Tumor resection			
R0 resection	15	0	15
R1 resection	30	5	6
R2 resection	87	16	

6.2 พยากรณ์โรค

การรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกถือว่าเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดขณะนี้ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 181 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกในการศึกษานี้มีจำนวน 10 รายที่เสียชีวิตหลังจากได้รับการผ่าตัดรักษา (pre-operative death) ค่ากลางของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่ (median survival time) คือ 224 วัน (95% CI; 160-287 วัน) อัตราการรอดชีวิตในระยะเวลา 1 ปีต่ำ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการรักษาส่วนใหญ่เป็นมะเร็งในระยะท้าย ดังนั้นการได้รับการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีตั้งแต่ระยะแรกจึงมีความสำคัญและเป็นเรื่องจำเป็นเร่งด่วนในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

6.2.1 การพยากรณ์โรคกับลักษณะทางมหพยาธิวิทยา (gross pathology) ของมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ

ดังแสดงในตารางที่ 1, ร้อยละ 73 (132/181 ราย) ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเป็น mass-forming type ร้อยละ 12 (21/181) เป็นแบบ periductal infiltrating และร้อยละ 15.46 (28/181 ราย) เป็นแบบ intraductal growth ผลการศึกษาพบผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิด mass-forming, และ periductal infiltrating มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิด intraductal growth อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test, $P < 0.0001$) (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 5) แสดงให้

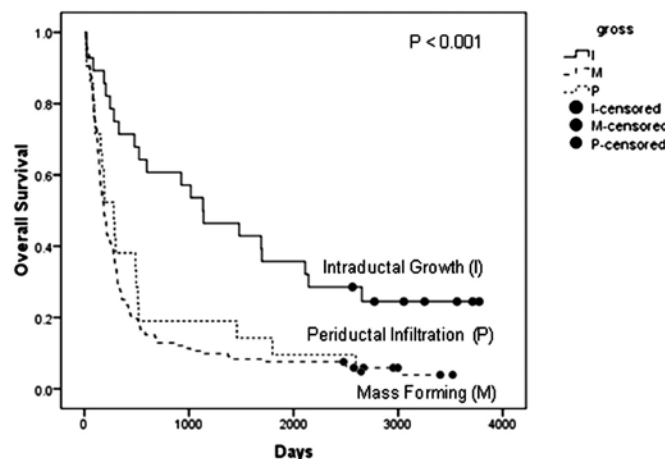
เห็นว่าลักษณะมะเร็งท่อน้ำดีแบบ mass-forming เป็นพยาธิสภาพรุนแรงที่ส่งผลให้มีระยะรอดชีพสั้นของผู้ป่วย

6.2.2 ผลของการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกต่อการพยากรณ์โรค

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับที่ได้รับการผ่าตัด 181 ราย พบผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งออกหมดโดยไม่สามารถมองเห็นได้ทั้งตาเปล่าและการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ (R0 resection) จำนวน 30 ราย มีระยะการรอดชีพ 1,739 วัน (95% CI; 650-2827 วัน) ซึ่งยาวกว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งออกหมด แต่สามารถตรวจพบมะเร็งได้ทางกล้องจุลทรรศน์ (R1 resection) จำนวน 41 ราย (305 วัน, 95% CI; 272-337 วัน) และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งออกไม่หมด (R2 resection) จำนวน 110 ราย (147 วัน, 95% CI; 117-176 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test, $p < 0.0001$) (รูปที่ 6a) และเมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม พบว่าผู้ป่วยมะเร็งในกลุ่ม R0 resection (1,739 วัน, 95% CI; 650-2827 วัน) มีระยะรอดชีพยาวกว่าผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่ม R1 และ R2 resection (186 วัน, 95% CI; 156-215 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test, $p < 0.0001$) (รูปที่ 6b) แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดโดยสามารถเอามะเร็งออกได้หมดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระยะรอดชีพยาว

ตารางที่ 2 Survival rates of intrahepatic cholangiocarcinoma patients

Factors	Intrahepatic cholangiocarcinoma		
	Mass-forming	Periductal infiltrating	Intraductal growth
Number of patients	132	21	28
One year survival	33 (25%)	8 (38.15%)	20 (71.4%)
Three year survival	13 (10.1%)	4 (19%)	15 (53.6%)
Five year survival (days)	10 (7.6%)	2 (9.5%)	10 (35.7%)
Median survival (days)	188 (154.3- 222.6)	281 (128.5-433.5)	1140 (423.6- 1856.4)
Maximal survival (days)	3521	2596	3774



รูปที่ 5 Overall survival of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross pathology. Mass-forming, periductal infiltration, and intraductal growth.

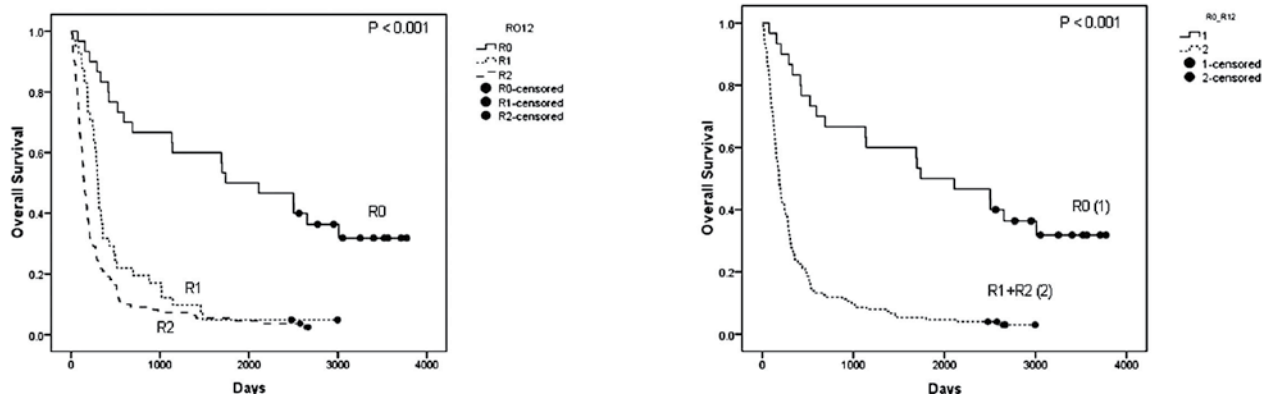
6.2.3 การพยากรณ์โรคกับระยะการดำเนินโรค

การวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของระยะรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีกับระยะการดำเนินโรค ผลการศึกษาแสดงในรูปที่ 7 แสดงว่าผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มะเร็งอยู่ในระยะท้ายของการดำเนินโรค ได้แก่ stage IV และ stage IIIC มีระยะรอดชีพที่สั้น คือ 127 วัน (95% CI; 95-158 วัน) และ 188 วัน (95% CI; 97-278 วัน) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในระยะที่ 3 (stage IIIA และ IIIB) และ ระยะแรก ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของระยะรอดชีพ 294 วัน (95% CI; 251-336 วัน) และ 1,697 วัน (95% CI; 307-3,086 วัน) ตามลำดับ (log rank test , $p < 0.0001$)

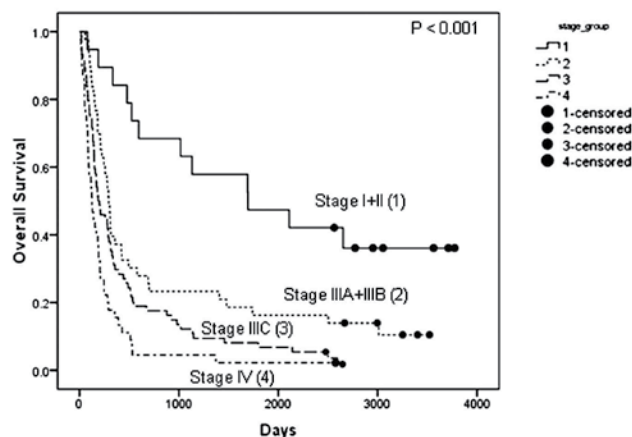
6.2.4 การพยากรณ์โรคกับการได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่ได้รับการผ่าตัดขณะที่มะเร็งอยู่ในระยะท้ายของการดำเนินโรค ทำให้ไม่สามารถผ่าตัดก่อนมะเร็งออกหมดได้ (R1, R2 resection) และมีผลต่อระยะรอดชีพของผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์จึงพิจารณา

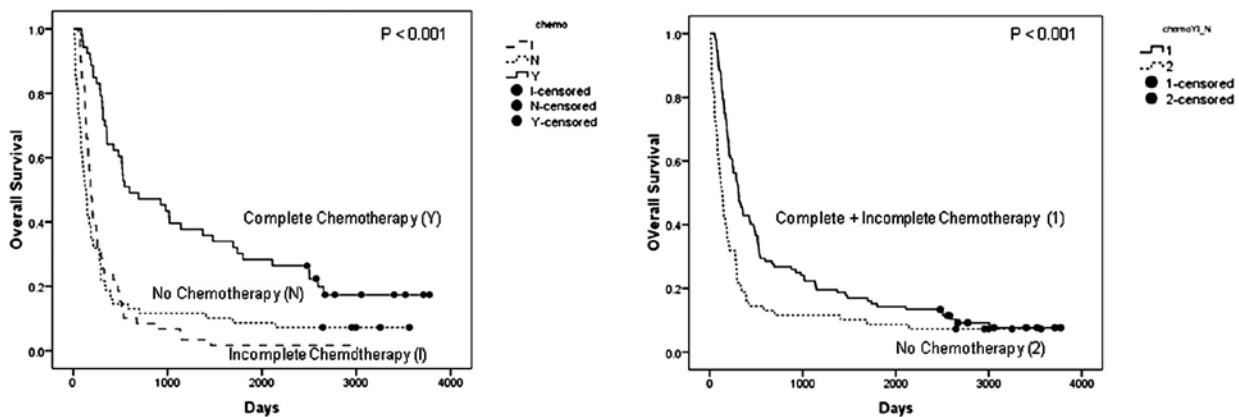
การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อลดหรือควบคุมการเจริญของมะเร็งที่เหลืออยู่จากการรวบรวมข้อมูลพบว่ายาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา คือ 5-fluorouracil และ mitomycin C ซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 6 ครั้ง ผลการศึกษาพบผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดครบตามแผน จำนวน 53 ราย มีพยากรณ์โรคที่ดี คือ เฉลี่ย 596 วัน (95% CI, 124 -1,067 วัน) ซึ่งดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 59 รายที่ได้รับเคมีบำบัดไม่ครบ โดยมีค่าเฉลี่ย 191 วัน (95% CI, 158-223 วัน) และกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 69 รายที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัด ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 137 วัน (95% CI, 92-181 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test , $p < 0.0001$) (รูปที่ 8) และเมื่อพิจารณาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับเคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัดทั้งที่ได้รับยาครบและไม่ครบตามแผนจำนวน 112 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่ได้รับเคมีบำบัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test, $p < 0.0001$) โดยมีระยะรอดชีพเฉลี่ย 309 วัน (95% CI, 246-371 วัน) และ 137 วัน (95% CI, 92-181 วัน) ตามลำดับ



รูปที่ 6 Overall survivals of intrahepatic cholangiocarcinoma patients according surgical result (a) and intention to curve (b).



รูปที่ 7 Overall survivals of intrahepatic cholangiocarcinoma patients associate with stages of disease.



รูปที่ 8 Post surgery chemotherapy affected overall survival of intrahepatic cholangiocarcinoma.

สรุป

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย อาจเกิดกับท่อน้ำดีในตับหรือนอกตับ ธรรมชาติของมะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีการเติบโตช้าแต่มีการแพร่ลุกลามสูง เนื่องจากไม่มีอาการแสดงที่ชัดเจนในระยะแรกของโรค ผู้ป่วยจึงมักมาพบการรักษาเมื่อมะเร็งเข้าสู่ระยะท้าย จึงทำให้ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มะเร็งท่อน้ำดีในตับแบ่งตามลักษณะของมะเร็งเป็น mass-forming, periductal infiltrating, และ intraductal growth โดยพบมะเร็งท่อน้ำดีแบบ mass-forming มากที่สุด ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะท้าย (stage IIIC และ IV) ซึ่งทำให้การรักษาด้วยการผ่าตัดไม่สามารถเอามะเร็งออกทั้งหมดได้ (R1, R2 resection) พบมะเร็งในระยะแรกมีผลการผ่าตัดก่อนมะเร็งออกได้หมด (R0 resection) มากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิด intraductal growth เป็นผลให้มะเร็งชนิดนี้มีพยากรณ์โรคดีที่สุด พบว่าผู้ป่วยที่แพทย์สามารถให้การผ่าตัดเอามะเร็งออกได้หมด (R0 resection) มีระยะรอดชีพยาวกว่าผู้ป่วยที่การผ่าตัดไม่สามารถเอามะเร็งออกทั้งหมดได้ (R1, R2 resection) อย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบเอามะเร็งออกได้หมดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระยะรอดชีพยาว ปัจจัยที่มีผลต่อระยะรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในตับที่ได้รับการผ่าตัดคือ ระยะดำเนินโรค ชนิดของมะเร็ง ความสามารถในการผ่าตัดเอามะเร็งออกหมด และการได้รับยาเคมีบำบัดครบตามแผน

เอกสารอ้างอิง

1. Vatanasapt V, Uttaravichien T, Mairiang EO, Pairojkul C, Chartbanchachai W, Haswell-Elkins M. Cholangiocarcinoma in north-east Thailand. Lancet 1990; 335:116-7.
2. Klatskin G. Adenocarcinoma of The Hepatic Duct At Its Bifurcation Within The Porta Hepatis. An Unusual Tumor With Distinctive Clinical And Pathological Features. Am J Med 1965; 38:241-56.
3. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1992; 215:31-8.
4. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. Curr Probl Surg 1995; 32:1-90.
5. Green A, Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, Chartbanchachai W, Elkins DB, Marieng EO, et al. Cholangiocarcinoma in north east Thailand. A hospital-based study. Trop Geogr Med 1991; 43:193-8.
6. Bhamarapravati N, Thamavit W. Animal studies on liverfluke infestation, dimethylnitrosamine, and bileduct carcinoma. Lancet 1978; 1:206-7.
7. Thamavit W, Bhamarapravati N, Sahaphong S, Vajrasthira S, Angsubhakorn S. Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in Opisthorchis viverrini-infected Syrian golden hamsters. Cancer Res 1978; 38:4634-9.
8. Flavell DJ, Flavell SU, Field GF. Opisthorchis viverrini: the relationship between egg production, worm size and intensity of infection in the hamster. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983; 77:538-45.
9. Flavell DJ, Lucas SB. Promotion of N-nitrosodimethylamine-initiated bile duct carcinogenesis in the hamster by the human liver fluke, Opisthorchis viverrini. Carcinogenesis 1983; 4:927-30.

10. Haswell-Elkins MR, Satarug S, Elkins DB. Opisthorchis viverrini infection in northeast Thailand and its relationship to cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:538-48.
11. Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Morii Y, Nakashima K, Yoshida T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment. *Br J Surg* 1998; 85:1206-9.
12. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Takayama T, Yamasaki S, Ozaki H, et al. [Intrahepatic cholangiocarcinoma: proposal of new macroscopic classification]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1993; 94:1194-200.
13. Sano T, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Kondo S, Kanai M, et al. Macroscopic classification and preoperative diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6:101-7.
14. Isaji S, Kwarada Y, Taoka H, Tabata M, Suzuki H, Yokoi H. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6:108-16.
15. Nakajima T, Kondo Y, Miyazaki M, Okui K. A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma: histologic classification and modes of spreading. *Hum Pathol* 1988; 19:1228-34.
16. Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, Pairojkul C, Pugkhem A. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6:128-35.
17. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341:1368-78.
18. Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6:S30-4.
19. Silsirivanit A, Araki N, Wongkham C, Pairojkul C, Narimatsu Y, Kuwahara K, et al. A novel serum carbohydrate marker on MUC5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for Cholangiocarcinoma. *Cancer* 2011; 117:3393-403.
20. Bamrungphon W, Prempracha N, Bunchu N, Rangdaeng S, Sandhu T, Srisukho S, et al. A new mucin antibody/enzyme-linked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2007; 247:301-8.

