

## การรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ณรงค์ ขันตีแก้ว\*, เอก ปักเข็ม

ภาควิชาศัลยศาสตร์ และศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

## Current Treatment of Cholangiocarcinoma

Narong Khuntikeo\*, Ake Pugkhem

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center,  
Khon Kaen University

**มะเร็งท่อน้ำดี** หมายถึง มะเร็งที่เกิดจากเยื่อของทางเดินน้ำดี ซึ่งแบ่งเป็น 2 ชนิดคือ มะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับ และมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ บทความนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการรักษามะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งรวมถึงการเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด วิธีการผ่าตัดจนถึงผลของการผ่าตัด นอกจากนี้ยังรวบรวมเกี่ยวกับการรักษาเพิ่มเติมการผ่าตัด ได้แก่ การให้การรักษาเฉพาะที่ และการให้เคมีบำบัดด้วย

**Cholangiocarcinoma** is a primary cancer of the bile ducts arising from malignant transformation of cholangiocytes, the epithelial cell that line the biliary tract. It can be anatomically classified into intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. This article reviews the management of both intrahepatic and extrahepatic tumors, with a particular emphasis on the preoperative workup, surgical management and outcome of patient with cholangiocarcinoma. The current status of adjuvant therapy, including locoregional therapy and systemic chemotherapy options, is also reviewed.

สรินกรินทร์เวชสาร 2555; 27 ฉบับพิเศษ (มะเร็งท่อน้ำดี): 340-50 • Srinagarind Med J 2012; 27 suppl (Cholangiocarcinoma): 340-50

### บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดี หมายถึง มะเร็งที่เกิดจากเยื่อของท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ จึงถูกแบ่งเป็นมะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (extrahepatic cholangiocarcinoma) ซึ่งยังถูกแบ่งออกเป็นส่วนที่อยู่ระดับขั้วตับ ( hilar), ส่วนกลางท่อน้ำดี (middle) และท่อน้ำดีส่วนล่าง (distal common bile duct) การรักษามะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับค่อนข้างจะตรงไปตรงมา คือการผ่าตัดเอามะเร็งและเนื้อตับออกเท่านั้น ส่วนการรักษามะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (extrahepatic cholangiocarcinoma) นั้นมีความซับซ้อนยิ่งกว่า และพบว่าการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีมีการพัฒนาที่ดีขึ้นมาเมื่อประมาณ 20-30 ปีที่ผ่านมา ทั้งนี้เพราะว่าการวินิจฉัยโรคทำได้ดีขึ้น มีความก้าวหน้าของรังสีวินิจฉัยมากขึ้น โดยเฉพาะ

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT), magnetic resonance imaging (MRI) การดูแลผู้ป่วยก่อนและหลังการผ่าตัดดีขึ้น เทคนิคการดมยาสลบดีขึ้นมาก และที่สำคัญคือการผ่าตัดก็มีการพัฒนามาเรื่อยๆ ทำให้ผู้ป่วยเสียเลือดน้อยลง อัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดลดลง ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีโดยการผ่าตัดดีขึ้นมากในปัจจุบันบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการรักษามะเร็งท่อน้ำดีบางส่วนที่ได้พิมพ์เผยแพร่ตั้งแต่อดีตร่วมกับประสบการณ์โดยตรงของผู้เขียนที่ได้ทำการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีมากกว่า 20 ปีเพื่อเป็นข้อมูลทำความเข้าใจเกี่ยวกับแนวทางการและผลการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีในปัจจุบัน โดยในที่นี้จะกล่าวถึงแนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับและมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับตามลำดับ

\*Corresponding Author: knaron@kku.ac.th

## 1. การรักษามะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับ (treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับสามารถแบ่งตาม The Liver Cancer Study Group of Japan<sup>1</sup> เป็น 4 ชนิดคือ (1) Mass-forming(MF) type พบร้อยละ 59 (2) periductal infiltrating (PI) type พบร้อยละ 7 (3) intraductal growth(IG) type พบร้อยละ 4 และ (4) MF+PI type พบร้อยละ 20 โดยพบว่า MF type มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HBV หรือ HCV มากกว่ามะเร็งท่อน้ำดีชนิดอื่นๆ ในญี่ปุ่นและในยุโรป<sup>2</sup> ผู้ป่วย MF ก้อนเล็กๆ ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการและมักจะตรวจพบเพราะไปตรวจหาโรคอื่น (incidental finding) ส่วน PI type มีความสัมพันธ์กับ primary sclerosing cholangitis, hepatolithiasis, liver fluke infection (*Clonorchis sinensis* และ *Opisthorchis viverrini*) ผู้ป่วยชนิด PI มักจะมาด้วยอาการดีซ่านจากทางเดินน้ำดีอุดตันจากตัวของมะเร็ง เนื่องจากมีการลุกลามมาที่บริเวณขั้วตับ (porta hepatis) และมีการลุกลามมาตามเส้นประสาท (neural invasion) ส่วนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับชนิด IG อาจจะมาด้วยอาการท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis) โดยไม่มีอาการดีซ่าน ทั้งนี้เพราะว่ามะเร็งชนิดนี้เกิดอยู่ภายในท่อน้ำดีและไม่ค่อยที่จะลุกลามออกไปรอบๆ ท่อน้ำดี มะเร็งท่อน้ำดีชนิด PI มักจะลุกลามเนื้อตับรอบๆ ท่อน้ำดี และเช่นเดียวกันที่มะเร็งชนิด MF+PI ที่เหมือนกับชนิด PI และมักจะมาด้วยอาการของ obstructive jaundice การแยกมะเร็งชนิด MF+PI ออกจาก MF สามารถทำได้เพราะว่าชนิด MF+PI มักจะลุกลามไปตามท่อน้ำดี รวมถึง portal vein และ Glissonean pedicle ร่วมกับการมีก้อนอยู่ในเนื้อตับ นอกจากนี้ผลการผ่าตัดของมะเร็งทั้งสองชนิดก็แตกต่างกันอย่างชัดเจน ขนาดเฉลี่ยของ MF+PI type จะมีขนาดเล็กกว่า MF type และ MF+PI type ถือว่าเป็นระยะลุกลามของ PI type Ebata และคณะ<sup>3</sup> พบว่า อาการและอาการแสดง การผ่าตัด และผลการผ่าตัดของมะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับที่ลุกลามมาที่ขั้วตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับ (hilar cholangiocarcinoma) เหมือนกัน เขาได้เสนอให้รวมเรียกมะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับและมะเร็งท่อน้ำดีขั้วตับดังกล่าวเป็นชื่อเดียวกันว่า “perihilar cholangiocarcinoma” ดังนั้นจึงถือว่ามะเร็งท่อน้ำดีชนิด MF+PI เป็น perihilar cholangiocarcinoma ด้วย การรักษาการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) มีแนวทางดังนี้

### 1.1 วิธีการผ่าตัดและการเลาะต่อมน้ำเหลือง (surgical procedure and lymph node dissection)

การผ่าตัด anatomical hepatectomy ยังเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับ โดยเฉพาะ

MF type<sup>4</sup> ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีชนิด MF+PI และ PI มักจะอยู่บริเวณขั้วตับ และลุกลามไปตามทางเดินน้ำ และ portal vein ฉะนั้นการผ่าตัดจึงเป็น hemihepatectomy หรือมากกว่า ร่วมกับการตัดท่อน้ำดีนอกตับออก (extrahepatic bile duct resection) และต่อท่อน้ำดีเข้ากับลำไส้เล็ก

การเลาะต่อมน้ำเหลืองร่วมกับการผ่าตัดตับยังเป็นข้อถกเถียงที่ยังไม่มีข้อยุติ ในประเด็นที่ว่าต้องทำเป็นประจำทุกครั้งที่ทำการผ่าตัดหรือไม่ และการเลาะต่อมน้ำเหลืองควรจะทำมากน้อยหรือไปไกลแค่ไหน (extent of lymph node dissection) อัตราการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองของ macroscopic subtypes แตกต่างกันออกไป PI และ MF+PI มีอุบัติการณ์การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมากกว่าร้อยละ 60 ส่วน IG type มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองต่ำ MF type มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 30-50 การกระจายของมะเร็งท่อน้ำดีไปต่อมน้ำเหลืองใน hepatoduodenal ligament (lymph node No.12) ตาม common hepatic artery (No.8) และด้านหลังส่วนหัวของตับอ่อน (No.13) ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองหมายเลข 12, 8 และ 13 เป็นประจำพร้อมๆ กับการทำ hepatectomy ในการผ่าตัดรักษามะเร็งท่อน้ำดีในเนื้อตับ นอกจากนี้ยังมี ศัลยแพทย์หลายท่านได้แนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองเพิ่มเติมบริเวณ lesser curvature ของกระเพาะอาหารถ้าหากมะเร็งอยู่ที่ตับข้างซ้าย ขณะเดียวกันบางรายงานก็เสนอว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้วไม่ควรที่จะเป็น candidate สำหรับการผ่าตัด เพราะการเลาะต่อมน้ำเหลืองไม่ได้มีผลกับการมีอัตราการรอดชีพในระยะยาว มีรายงานไม่มากที่พบว่า การเลาะต่อมน้ำเหลืองทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น การเลาะต่อมน้ำเหลืองเป็นประจำจึงไม่ใช่มารตราฐานของการรักษา การเลาะต่อมน้ำเหลืองควรจะทำเฉพาะรายที่พบว่ามี การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วเท่านั้น

จากรายงานการศึกษาผลของการผ่าตัดหลายการศึกษาพบว่าอัตราการกลับมาเป็นใหม่ค่อนข้างสูง และอัตราการรอดชีพ 5 ปีในผู้ป่วย MF type ประมาณร้อยละ 30 ส่วนผลการรักษาชนิด PI ดีกว่าถ้ามะเร็งอยู่ในตับ (อัตราการรอดชีพ 5 ปี ร้อยละ 50) แต่เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มักจะเติบโตและลุกลามตามทางเดินน้ำดีและ hepatic hilum ผลการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ค่อยดี ซึ่งเป็นเช่นเดียวกันกับมะเร็งชนิด MF+PI (อัตราการรอดชีพ 5 ปี ร้อยละ 0-20) เพราะมะเร็งลุกลามที่ขั้วตับเช่นกัน<sup>5</sup> ส่วนผลการผ่าตัดในระยะยาวของมะเร็งชนิด IG พบว่าดีมาก อัตราการรอดชีพ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 79 ในบางรายงาน ดังนั้นมะเร็งชนิดนี้จึงเหมาะที่จะเป็น candidate ที่ดีในการทำ curative hepatectomy

## 1.2 การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัดมะเร็งออกได้ จะมีชีวิตอยู่ประมาณ 5-8 เดือน ดังนั้นการรักษาด้วยวิธีอื่นเพื่อที่จะยืดชีวิตผู้ป่วยออกไปจึงเป็นสิ่งจำเป็น เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยทั่วโลกมีจำนวนไม่มาก การศึกษาเกี่ยวกับการใช้เคมีบำบัดจึงยังน้อยอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาแบบ randomized phase 3 study ส่วนใหญ่แล้วก็มีข้อมูล phase 2 study ที่ใช้ยา fluoropyrimidine bases regimens ซึ่งการตอบสนองมีเพียงร้อยละ 10-30 เท่านั้น ต่อมาพบว่า การใช้ gemcitabine based combination regimens ผลการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 22-50<sup>6</sup> ในปี ค.ศ. 2006 มีการรายงาน randomized phase 3 study<sup>6</sup> เปรียบเทียบการใช้ยา gemcitabine เดี่ยวๆ กับการใช้ร่วมกับยา cisplatin ในผู้ป่วยที่เป็น advanced or metastatic biliary tract cancers ในผู้ป่วย 410 ราย โดยมีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 59 มะเร็งถุงน้ำดีร้อยละ 36 และมะเร็งที่ ampulla ร้อยละ 5 พบว่าการใช้ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin เพิ่ม progression free survival และ overall survival ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับยาทั้งคู่ดังกล่าวก็ไม่พบว่าพิษจากยาเพิ่มขึ้นแต่อย่างใดเมื่อเทียบกับการใช้ยา gemcitabine เดี่ยวๆ จากการศึกษาทำให้ได้ข้อสรุปว่าควรจะทำการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวนี้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่มที่มีขนาดใหญ่กว่านี้ และการใช้ยาคู่ระหว่าง gemcitabine ร่วมกับ cisplatin น่าจะเป็นมาตรฐานใหม่ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีโดยเคมีบำบัดได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มที่เป็น targeted therapy<sup>7</sup> เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiogenesis และ epidermal growth factor pathways เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งผลการศึกษาจะมีการรายงานในเร็วๆ นี้

ในปัจจุบันการใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อเป็นการเสริมการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว (adjuvant chemotherapy) ยังไม่มีสูตรที่เป็นมาตรฐาน เนื่องจาก การตอบสนองต่อยายังไม่แน่นอน ดังนั้นการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบเอาเนื้อร้ายออกหมด (R0) จึงยังไม่มีการใช้เคมีบำบัดเพื่อเสริมการรักษา อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะยังไม่มีหลักฐานที่มากพอ แต่การให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายไปที่ต่อมท่อน้ำเหลืองก็ควรได้รับการพิจารณาให้เคมีบำบัดเพราะผู้ป่วยเหล่านี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

## 1.3 การรักษาแบบ Locoregional therapy

การใช้รังสีรักษา (external-beam radiation therapy) เพื่อเป็นการเสริมการรักษา (adjuvant therapy) ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดียังไม่ค่อยมีข้อยุติ แต่ก็พอจะกล่าวได้ว่าการใช้รังสี

รักษาในผู้ป่วย R0 ไม่จำเป็น ส่วนในผู้ป่วยกลุ่ม R1 น่าจะได้รับการพิจารณาเป็นอย่างมาก

ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ (inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma) การใช้รังสีรักษาก็ยังไม่มีข้อยุติ อย่างไรก็ตามแต่มีรายงานที่เสนอว่ารังสีรักษาอาจจะช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีชีวิตยืนยาวขึ้น<sup>8</sup> แต่ยังคงจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมอีกต่อไป

การรักษา locoregional treatment อื่นในผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ ยังมี regional chemotherapy แบบที่ให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางเส้นเลือดแดง hepatic artery ที่เรียกว่า transarterial chemoembolization (TACE) และอีกการรักษาหนึ่งคือการให้ความร้อน (thermal ablation) การใช้ TACE มีการตอบสนองประมาณร้อยละ 40-64<sup>9</sup> ยาที่ใช้ได้แก่ FUDR, mitomycin C, epirubicin with cisplatin และ 5-fluorouracil แม้ว่าจะมีการรายงานผลการรักษาแบบนี้แต่ก็ยังไม่น่าจะเพียงพอ<sup>10</sup> ยังคงต้องการศึกษามากกว่านี้

ในผู้ป่วยที่สุขภาพทั่วไปไม่สามารถที่จะผ่าตัด (resection) ได้ หรือมีโรคประจำตัวร้ายแรง (comorbidities) การใช้ thermal ablation ก็อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง แต่การศึกษาเรื่องนี้ยังน้อยอยู่

## 2. การรักษามะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (extrahepatic cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ เป็นมะเร็งที่วินิจฉัยได้ยาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์เมื่อแสดงอาการแล้ว คือตัวเหลืองและตาเหลือง และผู้ป่วยเหล่านี้มักจะเป็นมะเร็งในระยะลุกลามแล้ว เนื่องจากอวัยวะต่างๆ บริเวณขั้วตับ (hepatic hilum) ค่อนข้างจะซับซ้อนและการกระจายของมะเร็งเองก็ซับซ้อน ทำให้โอกาสการตัดมะเร็งออกทำได้ในอัตราต่ำ และโอกาสที่จะหายขาดก็น้อย โอกาสเสียชีวิตและมีผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัดค่อนข้างสูง ผลการรักษาในระยะยาวไม่ดี<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามแต่ การที่เครื่องมือในการวินิจฉัยโรคได้พัฒนาดีขึ้นมาก เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) และเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) ทำให้การวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับทำได้ดีขึ้น ทำให้จำนวนของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้สามารถผ่าตัดได้เพิ่มขึ้น

การตัดมะเร็งแบบถอนรากถอนโคน (radical resection) เป็นวิธีเดียวที่จะทำให้โอกาสหายขาดของผู้ป่วยเป็นไปได้ ซึ่งก็มีวิธีการผ่าตัดหลากหลายแบบ การผ่าตัดแบบขยาย (extended hepatectomy) นับว่าเป็นวิธีการที่เป็นที่ยอมรับว่าเป็นมาตรฐาน (standard curative treatment) สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ และเป็นที่ยอมรับในเรื่องของอัตราการเสียชีวิต การผ่าตัดอีกแบบหนึ่ง คือ คือตัดท่อน้ำดีส่วนปลายร่วมกับ

ลำไส้เล็กส่วนต้นและส่วนหัวของตับอ่อน (pancreatoduodenectomy, PD) ก็เป็นวิธีหนึ่งที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถรักษามะเร็งท่อน้ำดีนอกตับส่วนกลาง และส่วนปลายของท่อน้ำดีร่วม (middle and distal common bile duct) และการผ่าตัดตับ (liver resection) ร่วมกับ PD (HPD)<sup>12</sup> ก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่สามารถเลือกใช้เพื่อทำการผ่าตัดในผู้ป่วยบางราย อย่างไรก็ตามแล้วแต่การผ่าตัดชนิดนี้ก็ได้ปลอดภัยเสมอไป เพราะโอกาสที่จะเกิดอันตรายหลังผ่าตัด และการรั่วไหลของน้ำย่อยจากตับอ่อน ก็เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายสูงมาก อย่างไรก็ตามการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical resection) ร่วมกับความปลอดภัยและมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยก็เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี การเลือกการผ่าตัดที่เหมาะสมตามการลุกลามของมะเร็ง เป็นสิ่งสำคัญสำหรับการผ่าตัดเพื่อให้หายขาด การให้การรักษาก่อนการผ่าตัด เช่น การระบายน้ำดี (biliary drainage) และการอุดกั้นเส้นเลือดดำพอดัล (portal vein embolization) เป็นสิ่งจำเป็นก่อนที่จะตัดตับออก

#### Mode of infiltration and spread of bile duct cancer

วิธีการลุกลามและการกระจายของมะเร็งท่อน้ำดี มี 2 แบบ คือ

##### การลุกลามและการกระจายตามแนวยาวของท่อน้ำดี (longitudinal tumor spread along the biliary tumor)

บางครั้งเมื่อตัดเอามะเร็งออกไปแล้วและคิดว่าได้ตัดเอามะเร็งออกหมดแล้ว (R0 resection) แต่เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic examination) ก็ยังพบว่า มีมะเร็งหลงเหลืออยู่ (R1 resection) ทั้งนี้เพราะมะเร็งมีการลุกลามและการกระจายไปตามแนวยาวของท่อน้ำดี ซึ่งมี 2 แบบ คือ แบบตื้น (superficial) และแบบลึกใต้ชั้นเยื่อท่อน้ำดี (submucosa spread) ซึ่งบางครั้งก็รวมเอาการกระจายไปตามเส้นประสาทและท่อน้ำเหลือง (lymphatic and perineural invasion) เข้าไปด้วย สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีชนิด periductal infiltration มีการกระจายใต้เยื่อทางเดินน้ำดี โดยเฉลี่ย 6 มิลลิเมตร การกระจายที่พื้นผิว (superficial) จะพบได้ในมะเร็งท่อน้ำดีชนิด papillary และ nodular โดยมีการกระจายเฉลี่ย 20 มิลลิเมตร Ebata และคณะ ได้ศึกษา specimen ของมะเร็งท่อน้ำดีที่ตัดออกมาแล้ว ในผู้ป่วย 80 ราย พบว่า ขอบของท่อน้ำดีที่ตัดออกสามารถตรวจพบมะเร็งได้ในมะเร็งชนิดที่ invasive (submucosa) มีระยะภายใน 10 มิลลิเมตรในผู้ป่วยทุกราย และพบว่าชนิด non-invasive (superficial) กระจายภายในระยะ 20 มิลลิเมตร ในผู้ป่วยร้อยละ 90 ดังนั้น ในทางปฏิบัติหลังการผ่าตัดท่อน้ำดีให้ห่าง

จากจุดที่มองเห็นมะเร็งในผู้ป่วยชนิด invasive ต้องมากกว่า 10 มิลลิเมตร และมากกว่า 20 มิลลิเมตร ในผู้ป่วยชนิด non-invasive (papillary และชนิด nodular) การตรวจขอบของท่อน้ำดี โดยวิธี frozen section ขณะผ่าตัด ก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะช่วยได้ ถ้าหากว่าผลการตรวจยังไม่พบมะเร็งอยู่ ก็ให้ตัดเพิ่มอีกเท่าที่จะสามารถทำได้ ทั้งนี้ก็เพื่อให้ได้ขอบท่อน้ำดีที่ปราศจากมะเร็ง (R0)<sup>13</sup>

##### การลุกลามและการกระจายรอบๆ ท่อน้ำดี (vertical invasion of the bile duct)

มะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับสามารถลุกลามและกระจายเข้าไปใน hepatoduodenal ligament ซึ่งจะกระจายไปที่หลอดเลือดแดงตับ (hepatic artery) และหลอดเลือดดำพอดัล (portal vein) การเลาะเส้นเลือดให้หมดจด (skeltonization) จึงเป็นสิ่งจำเป็นและการเลาะเอาเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบๆ เส้นเลือดออกให้หมด เป็นมาตรฐานของการผ่าตัด มะเร็งท่อน้ำดีขั้วตับสามารถที่จะลุกลามไปที่หลอดเลือดแดงตับข้างขวาได้ง่าย และมักจะพบได้บ่อยๆ เพราะหลอดเลือดแดงตับข้างขวามักจะลอดใต้ท่อน้ำดีร่วมเสมอๆ นอกจากนี้ มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้ยังสามารถกระจายไปที่หลอดเลือดดำพอดัล (portal vein) ได้บ่อยๆ ด้วย ได้พบว่ามะเร็งแสดงการกระจายไปยังเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบริเวณรอบๆ หลอดเลือดแดงนี้ การตัดเส้นเลือดแฉนี้ร่วมไปกับการตัดเอาตับข้างขวา (right hepatectomy) เป็นสิ่งที่จำเป็น เราพบว่าการกระจายไปที่หลอดเลือดดำพอดัล ไม่ว่าจะเห็นก่อนจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือจากการตรวจพบขณะผ่าตัดก็ตาม ก็จำเป็นต้องตัดหลอดเลือดดำพอดัลออกพร้อมกับการตัดตับ และต่อหลอดเลือด (reconstruction) ค้นเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้สามารถผ่าตัดเอามะเร็งออกได้หมด (R0)<sup>14</sup>

##### การตัดตับ (liver resection) ร่วมกับการตัด caudate lobe

เมื่อมะเร็งท่อน้ำดีขั้วตับลุกลามที่ hepatic confluence มะเร็งมีโอกาสกระจายได้ทั้งท่อน้ำดีตับข้างซ้ายและขวานอกจากนี้ ยังสามารถกระจายขึ้นบนและบริเวณรอบๆ ท่อน้ำดีได้ ดังนั้น การที่จะตัดมะเร็งนี้เพื่อให้ได้ขอบที่ไม่มีมะเร็งหลงเหลืออยู่ (R0) จึงมีวิธีปฏิบัติอยู่ 2 แบบ คือ **แบบที่หนึ่ง**เป็นการตัดตับข้างที่มะเร็งท่อน้ำดีกระจายไป เช่น right hepatectomy หรือ left hepatectomy ร่วมกับการตัดเอา hilar plate ออกด้วย เพื่อที่จะเอามะเร็งทั้งหมดออก ดังนั้น การทำ extended right หรือ left hepatectomy จึงเป็นสิ่งจำเป็น ส่วน**แบบที่สอง**คือ การตัดเอา caudate lobe (segment I) และส่วนล่างของ segment IV ออกด้วย เพื่อที่จะเอามะเร็งออกให้หมด

ความจำเป็นของการตัดเอา caudate lobe ออก ได้มีการรายงานในญี่ปุ่นซึ่ง Nimura และคณะ<sup>15</sup> ได้รายงานเป็นครั้งแรก Sugiura และคณะ<sup>16</sup> ได้รายงานถึงประสิทธิภาพของการตัด caudate lobe ออก โดยพบว่าอัตราการรอดชีพ 5 ปี ในผู้ป่วยที่ตัด caudate lobe ออก มีถึงร้อยละ 46 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัด caudate lobe ออก มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี ร้อยละ 12 เท่านั้น

### การวินิจฉัย

การตัดเอามะเร็งออกได้หรือไม่ได้ สามารถประเมินได้จากภาพของอัลตราซาวด์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพรังสีฉีดสารทึบแสงเอกซเรย์ของท่อน้ำดี (direct cholangiography) หรือภาพจาก MRCP ผู้ป่วยที่พบว่ามียีนต่อมน้ำเหลืองรอบๆ เส้นเลือดแดงใหญ่ aorta และการกระจายไปอวัยวะอื่นๆ (para -aortic lymph nodes) ไม่ใช่ผู้ป่วยที่จะนำมาผ่าตัดเพื่อการรักษาแบบหายขาด การทำ direct cholangiography โดยผ่านทางกระเพาะปัสสาวะผ่านทางผิวหนัง (PTBD) หรือผ่านทางท่อตรวจด้วยกล้อง ERCP จะเป็นประโยชน์ เพื่อที่จะดูรายละเอียดการลุกลามของมะเร็ง แต่มีข้อเสียคือเรื่องการติดเชื้อและทำให้ท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ท่อน้ำดีตีบตันและขวาไม่ติดต่อกัน เนื่องจากการอุดตันของมะเร็งที่ตีบตัน การฉีดสารทึบแสงเข้าไปจะทำให้ท่อน้ำดีที่ไม่สามารถระบายได้ จะเกิดการติดเชื้อภายใน 3 วัน ดังนั้น การฉีดสารทึบแสงจะสามารถทำได้ในการทำระบายน้ำดีครั้งแรก และวันก่อนที่จะผ่าตัด การทำ MRCP จะสามารถบอกกายวิภาคของท่อน้ำดีทั้งหมดได้และไม่จำเป็นต้องทำ direct cholangiography

Helical contrast CT angiography สามารถบอกการลุกลามของมะเร็งได้ และยังสามารถบอกความผิดปกติของเส้นเลือดต่างๆ ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดแดงตับ เช่น หลอดเลือดแดงตับข้างขวาที่ขึ้นมาจาก superior mesenteric artery และหลอดเลือดแดงตับข้างซ้ายที่มาจาก left gastric artery ซึ่งถ้าพบเส้นเลือดที่ออกมาผิดปกติแบบนี้ จะช่วยในการวางแผนการผ่าตัดได้ดี เพราะมะเร็งมักจะไม่สามารถลุกลามมายังเส้นเลือดเหล่านี้ได้ง่ายๆ ดังนั้น การผ่าตัดเนื้อตับที่มากขึ้น เช่น extended left hepatectomy หรือ extended right hepatectomy จึงสามารถทำได้อย่างปลอดภัย

บางครั้งการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ ก็ไม่สามารถทำได้ง่ายๆ การส่องกล้องและใช้แปรงเล็กๆ ขูดเอาเยื่อบุทางเดินน้ำดีตรวจหามะเร็งก็อาจจะเป็นทางออกหนึ่ง แต่ความแม่นยำในการแปลผลยังต่ำอยู่ ภาวะท่อน้ำดีตีบตันที่

ไม่ใช่มะเร็งมีประมาณร้อยละ 8-15<sup>17</sup> ดังนั้นศัลยแพทย์จึงต้องคิดถึงภาวะท่อน้ำดีตีบตันที่ไม่ใช่มะเร็งด้วยการทำผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical surgery) เหมือนการผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการตีบตันของท่อน้ำดีที่ไม่ใช่มะเร็งสามารถทำได้ภายใต้เงื่อนไขที่อัตราการตายหลังผ่าตัดต้องต่ำ

### การรักษาก่อนการผ่าตัด (preoperative treatment)

การระบายน้ำดี (preoperative biliary drainage) จุดมุ่งหมายของการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัดก็เพื่อที่จะทำให้การทำงานของตับดีขึ้น เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคน (radical surgery) ที่ตัดเอาเนื้อตับออกมาก เช่น การตัดตับออกมากกว่า 3 segment ของตับ<sup>18</sup> แต่การระบายน้ำดีก็มีข้อเสียอยู่ เช่น การติดเชื้อในทางเดินน้ำดี และมีปัญหาการกระจายของมะเร็งตามรูของท่อน้ำดี Sewnath และคณะ<sup>19</sup> ได้ทบทวนวรรณกรรมและได้วิเคราะห์ผลของการวิจัยแบบ randomized controlled และ comparative cohort studies เปรียบเทียบการผ่าตัดที่มีและไม่มีการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัด พบว่าการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัดไม่ได้มีประโยชน์ แต่ก็มีข้อสังเกตในการศึกษาเหล่านี้อยู่บ้าง คือ ไม่มีการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคนหรือการผ่าตัดตับออกมากพอ ที่จะให้ได้ผลของการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัดได้ อัตราการตัดตับใน randomized controlled studies มีเพียงร้อยละ 15 เท่านั้น อัตราที่ตัดมะเร็งออกได้มีร้อยละ 90 ใน comparative cohort studies แต่เป็นการผ่าตัด pancreatoduodenectomy ถึงร้อยละ 90 และมีการผ่าตัดตัด hemihepatectomy เพียงร้อยละ 2 เท่านั้น การผ่าตัดตับในผู้ป่วยที่มีดีซ่าน เป็นอันตรายและมีโอกาสเกิดตับวาย (liver failure) สูงมาก และอีกอย่างหนึ่ง การระบายน้ำดีในการศึกษาเหล่านั้น ยังไม่เพียงพอที่จะทำให้การทำงานของตับดีขึ้น เพราะทำเพียง 10-14 วันเท่านั้นก็ผ่าตัดแล้ว และระดับบิลิลูบินในเส้นเลือดก็อยู่ที่ระดับสูงถึง 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การศึกษาในญี่ปุ่นยืนยันให้ทำการผ่าตัดตับหลังจากที่ระดับบิลิลูบินลดลงน้อยกว่า 2.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และใช้เวลาในการระบายน้ำดี 4-6 สัปดาห์<sup>20</sup> เพื่อให้การทำงานของตับหลังการระบายน้ำดีเข้าสู่ภาวะปกติ นอกจากนี้ปัญหาของท่อน้ำดี (biliary catheter) ก็เป็นสิ่งสำคัญในแง่ของทักษะในการระบายน้ำดี การดูแลรักษารวมทั้งการทำ cholangiogram โดยไม่จำเป็น ก็เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีได้ ปัญหาท่อน้ำดีหลุดออกจากท่อน้ำดี สามารถแก้ไขได้โดยให้สายที่มีลูกโป่ง (balloon catheter) หรือท่อชนิด Pig-tail catheter เนื่องจากการเกิดการอักเสบติดเชื้อทางเดินน้ำดีเป็นหนองอย่างรุนแรง (suppurative cholangitis) ภายหลังการระบายน้ำดี (biliary

drainage) พบได้พอสมควรจากหลายๆ การศึกษาพบว่า การปนเปื้อนของน้ำดี ทำให้เกิดการติดเชื้อหลังการผ่าตัด และเพิ่มอัตราการตายหลังผ่าตัด จึงให้หลีกเลี่ยงการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัด แต่สาเหตุที่สำคัญในการเกิดติดเชื้อในทางเดินน้ำดีก็คือในระหว่างการฉีดสีเพื่อดูกายวิภาคของทางเดินน้ำดี (cholangiography) ทำให้มีการดันจากแรงฉีดสีให้น้ำดีที่ปนเปื้อนเชื้อโรคเข้าไปในบริเวณที่ทางเดินน้ำดีอุดตันอยู่และไม่มีทางออกและเกิดจากการอุดตันของท่อระบาย ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อที่สำคัญที่สุดคือการงดการฉีดสีหลังการทำการระบายทางเดินน้ำดีก่อนการผ่าตัด (PTBD) ในผู้ป่วยที่ท่อน้ำดีตีบข้างซ้ายและขวาไม่เชื่อมกันเนื่องจากมีมะเร็งก้อนอยู่ การฉีดสีควรจะจำกัดให้ทำเฉพาะวันที่ทำ PTBD และวันก่อนผ่าตัดเท่านั้น เพราะน้ำดีจะติดเชื้อหลังการปนเปื้อนภายใน 3 วัน หลัง PTBD

เมื่อเกิดการอักเสบของท่อน้ำดี (cholangitis) ขึ้นไม่ว่าจะจากสาเหตุใดก็ตาม การรักษาที่เหมาะสมก็คือการระบายน้ำดีไม่ว่าจะเป็นผ่านทางผิวหนัง (PTBD) หรือจากการส่องกล้อง (endoscopic route) น้ำดีจากการระบายควรจะส่งเพาะเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะตามผลการเพาะเชื้อและในตอนที่ผ่าตัดควรใส่ยาปฏิชีวนะที่จำเพาะต่อเชื้อใส่ลงไปในช่องท้องเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัด

การระบายน้ำดีทำได้ 2 ทางคือผ่านทางผิวหนังและตับ (percutaneous transhepatic route) และการระบายผ่านกล้อง (endoscopic retrograde route) ซึ่งข้อเสียของการระบายน้ำดีผ่านทางผิวหนังและตับก็คือการ seeding ตาม catheter tract ส่วนปัญหาของการระบายน้ำดีผ่านกล้องก็คือการเกิด retrograde infection ทำให้ไม่แนะนำให้ทำการระบายน้ำดีแบบนี้ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันที่ขั้วตับ ( hilar obstruction) แต่ถ้าหากระบายน้ำดีแบบนี้แล้วก็ควรที่จะเปลี่ยนท่อระบาย (biliary stent) ทุกๆ 2 สัปดาห์เพื่อหลีกเลี่ยงท่อตัน

ข้อควรคำนึงในการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัดที่เสนอโดย Prof.Makuuchi มีดังนี้คือ (1) ควรได้รับเกลือแร่เพื่อชดเชยน้ำดีที่ระบายเพื่อป้องกัน fluid electrolytes imbalance (2) การผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคนควรจะทำภายหลังการระบายน้ำดีภายหลังการทำงานของตับได้ฟื้นเป็นปกติดีแล้ว (3) ควรระบายน้ำดีถ้าหากจะต้องทำการผ่าตัดตับ (4) ท่อระบายน้ำดีที่ใส่ผ่านกล้องควรจะเปลี่ยนทุก 2 สัปดาห์ (5) ควรทำการเพาะเชื้อทุกครั้งที่มีการระบายน้ำดีและให้ทำ sensitivity ด้วยเสมอ

สำหรับการอุดตันทางเดินน้ำดีที่ขั้วตับ ( hilar obstruction) และมีการปิดกั้นระหว่างท่อน้ำดีตีบข้างซ้ายและข้างขวาจาก

มะเร็งนั้น ควรพิจารณาข้อต่อไปนี (1) ควรระบายน้ำดีตีบข้างที่จะเก็บไว้เป็นข้อแรก (2) ควรหลีกเลี่ยงการระบายน้ำดีผ่านทางกล้อง (3) การฉีดสารทึบแสงเพื่อศึกษากายวิภาคของทางเดินน้ำดีก่อนการผ่าตัด (preoperative cholangiography) ควรทำในตอนเย็นก่อนวันทำการผ่าตัด เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดการอักเสบของท่อน้ำดี (cholangitis)

ในกรณีของ catheter tract seeding เป็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการระบายน้ำดีทางผิวหนัง เกิดได้ประมาณร้อยละ 5-10 การระบายน้ำดีโดยใช้ catheter หลายๆ อันจะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงอันนี้ ดังนั้นจึงควรที่จะใส่ท่อระบายเฉพาะในส่วนองตับที่ต้องการจะเก็บไว้เท่านั้นและให้ใช้ท่อระบายจำนวนน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ การเกิด tract seeding ไม่ได้เปลี่ยนผลของการผ่าตัด ทั้งนี้เพราะว่าส่วนใหญ่แล้วมะเร็งอยู่ในระยะที่ค่อนข้างจะลุกลามอยู่แล้ว การเกิด tract seeding ไม่ใช่ rare complication ในการรักษามะเร็งที่ทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินน้ำดีเช่นนี้แต่เป็นอุบัติเหตุที่ยอมรับได้

#### Portal vein embolization (PVE)

คือการทำให้หลอดเลือดดำ portal เกิดการอุดตันเพื่อไม่ให้เลือดไปเลี้ยงที่ตับข้างเดียวกันกับเส้นเลือดที่เกิดการอุดตันนั้นและทำให้ตับอีกข้างหนึ่งเพิ่มขนาดใหญ่ขึ้น เป็นการเพิ่มเนื้อตับข้างที่จะเก็บไว้หลังการตัดตับออกแล้ว ซึ่ง Makuuchi และคณะ<sup>21</sup> ในปี ค.ศ.1982 ได้ดัดแปลงใช้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับก่อนที่จะทำการผ่าตัดตับออก ทั้งนี้เพื่อเป็นการป้องกันไม่ให้เกิดตับวายจากการตัดเนื้อตับออกมากเกินไป การทำ major hepatectomy จะทำให้มีการสูญเสียเนื้อตับมาก ขณะเดียวกันก็ทำให้ความดันภายในระบบหลอดเลือดดำ portal สูงขึ้นอีกด้วย การทำ PVE ก่อนการผ่าตัดตับจะทำให้ร่างกายปรับตัวทนกับสภาวะความดันในระบบ portal สูงได้ (portal hypertension) มีหลายรายงานที่ยืนยันความปลอดภัยในการทำผ่าตัด major liver resection ภายหลังจากการทำ PVE ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่อุดตันที่ขั้วตับ ( hilar cholangiocarcinoma and obstructive jaundice) ส่วนอัตราการเพิ่มของปริมาตรเนื้อตับนั้นเพิ่มประมาณร้อยละ 8-12 ใน 2 สัปดาห์ภายหลังการทำ PVE

#### มาตรการเพื่อความปลอดภัยในการผ่าตัด major hepatectomy ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีอุดตันที่ขั้วตับ

ได้มีการนำเสนอมาตรการเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการผ่าตัดที่ต้องเอาเนื้อตับออกมาก (major liver resection) โดย Seyama และคณะ<sup>22</sup> โดยการนำเอาเรื่องของการทำการ

ระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัด (BD) และการทำ PVE มาพิจารณา โดยมีรายละเอียดดังนี้คือ ถ้าผู้ป่วยมาด้วยอาการดีซ่านและมีท่อน้ำดีภายในตับข้างที่จะเก็บไว้ขยายใหญ่ขึ้น (intrahepatic bile duct dilatation) ให้ทำ BD ในตับข้างที่จะเก็บไว้นั้น ส่วนการพิจารณาว่าควรจะทำ PVE ด้วยหรือไม่ให้คำนวณเนื้อตับที่จะเก็บไว้โดยใช้การคำนวณปริมาตรจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT volumetry) ถ้าการทำงานของตับของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติ (วัดจากค่า ICG R15 มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 10) และปริมาตรเนื้อตับที่จะเก็บไว้น้อยกว่าร้อยละ 40 ให้ทำ PVE ส่วนในรายที่การทำงานของตับไม่ค่อยดีคือมีค่า ICG R15 มากกว่าร้อยละ 10 และเนื้อตับที่จะเก็บไว้ในอนาคต (future liver remnant) น้อยกว่าร้อยละ 50 ให้พิจารณาทำ PVE ที่ต้องทำเช่นนั้นก็เพราะว่าการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับนั้นต้องทำ extended hemihepatectomy ร่วมกับการตัด segment 1 ออกด้วย ปริมาตรตับที่เหลืออยู่ต้องอยู่ในเกณฑ์ที่ปลอดภัยเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะตับวายจากการผ่าตัดเนื้อตับออกมากเกินไป

#### วิธีการผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (surgical treatment for extrahepatic cholangiocarcinoma)

ถ้าดูจากวิธีการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ (modes and patterns of infiltration) วิธีการรักษาที่ดีที่สุดของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับ (hilar cholangiocarcinoma) ก็คือการตัดท่อน้ำดีนอกตับร่วมกับการตัดตับและการเลาะต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ท่อน้ำดีออก (regional lymphadenectomy) ส่วนการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับมะเร็งท่อน้ำดีที่อยู่ท่อน้ำดีร่วมส่วนกลางและท่อน้ำดีร่วมส่วนปลาย (middle and distal cholangiocarcinoma) ก็คือการผ่าตัด pancreatoduodenectomy การเลาะต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ท่อน้ำดีหมายถึงต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ภายใน hepatoduodenal ligament ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่หลังส่วนหัวของตับอ่อน (behind the pancreatic head) และต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ตาม common hepatic artery อย่างไรก็ตามแล้วยังมีรายงานการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ไกลออกไป (extended lymphadenectomy) เช่นต่อมน้ำเหลืองที่อยู่รอบๆ หลอดเลือดแดง aorta (para-aortic lymph nodes) แต่เนื่องจากอุบัติการณ์ของการกระจายของมะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้ไปยังต่อมน้ำเหลือง para-aortic lymph node นี้มีน้อยกว่ามะเร็งของตับอ่อน และยังไม่มีความชัดเจนว่าการเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบนี้จะได้ประโยชน์มากกว่าไม่ก็ได้ การทำ extended lymphadenectomy จึงไม่จำเป็น

#### Extended hemihepatectomy for hilar cholangiocarcinoma

การผ่าตัดที่เป็นมาตรฐานสำหรับโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับ (hilar cholangiocarcinoma) นี้ก็คือ การทำ extended hepatectomy ซึ่งมีอยู่ 2 วิธีคือ การทำ extended right hepatectomy ซึ่งประกอบด้วย การผ่าตัดเอาตับข้างขวาออกตัดส่วนล่างของ Couinaud's segment IV และ caudate lobe ทั้งหมด ส่วนวิธีที่ 2 ก็คือการทำ extended left hepatectomy ซึ่งประกอบด้วย การตัดตับซีกซ้ายออก ร่วมกับ hilar part of anterior segment และเก็บทั้งหมดของ caudate lobe วิธีการผ่าตัดแบบ extended hemihepatectomy นี้ยังสามารถใช้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับแบบ Bismuth type I หรือ type II ด้วย การที่ต้องทำเช่นนั้นก็เพื่อที่จะทำให้เป็นการผ่าตัดเพื่อการหายขาดอย่างแท้จริง (curative resection) ซึ่งเป็นการพิจารณาจาก mode of tumor extension ในการพิจารณาว่ากรณีใดจะตัดข้างขวา หรือข้างซ้าย พอลงกล่าวได้ดังนี้คือ ถ้าหากพบว่าก้อนมะเร็งค่อนข้างไปทางด้านขวาหรือว่าอยู่ตรงกลางให้เลือกทำ extended right hepatectomy ซึ่ง Kawasaki และคณะ<sup>23</sup> ได้อธิบายถึงเหตุผลที่การตัดตับข้างขวาแบบนี้ทำให้ได้ผลดีกว่าข้างซ้ายเพราะอะไร โดยได้อธิบายเกี่ยวกับกายวิภาคของตับ เช่น ความยาวของท่อน้ำดีนอกตับ ตำแหน่งของท่อน้ำดีร่วม (common hepatic duct) ที่วางตัวอยู่ใน hepatoduodenal ligament ความสามารถในการตัด caudate lobe และความยากง่ายในการตัดต่อ portal vein (portal vein resection and reconstruction) การทำ extended left hepatectomy นั้นมีข้อบ่งชี้เฉพาะในกรณีที่มะเร็งอยู่ที่ท่อน้ำดีตับข้างซ้ายเท่านั้น ในกรณีที่มะเร็งกระจายเข้าไปในท่อน้ำดีส่วนปลายที่อยู่ในเนื้อของตับอ่อนด้วย ให้ทำผ่าตัด pancreatoduodenectomy ไปพร้อมกับ การตัดตับเลย (HPD)

#### การผ่าตัดตับแบบ right or left trisectoriectomy

เป็นการผ่าตัดที่สูญเสียเนื้อตับออกมาก มะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับสามารถลุกลามได้ค่อนข้างมากจนทำให้เกิดอาการดีซ่านจากการอุดตันทางเดินน้ำดีโดยมะเร็ง ทำให้บางครั้งก็มีความจำเป็นที่จะต้องทำการผ่าตัดแบบนี้ การผ่าตัด trisectoriectomy (หรือ trisectionectomy) นั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะตัดเอามะเร็งออกให้หมด (cancer-free margin) การผ่าตัด left trisectoriectomy จะได้ negative hepatic margin ร้อยละ 75 ส่วนการผ่าตัด right trisectoriectomy จะได้ negative margin ร้อยละ 87.5 ซึ่งมากกว่าการผ่าตัดแบบ extended hemihepatectomy การผ่าตัดแบบนี้มีข้อควรระวังก็คือความผิดปกติทางกายวิภาคของท่อน้ำดีตับ

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง right lateral branch ถ้ามีการแตกแขนงออกมาตามปกติ (ordinary bifurcation) การผ่าตัดที่เหมาะสมคือ extended right hepatectomy แต่ถ้า right lateral branch ออกมาจาก common hepatic duct ควรทำ left trisectoriectomy ซึ่งจะเก็บเอา right lateral branch ไว้ ในกรณีที่ right lateral branch ออกมาจาก left hepatic duct การทำ left trisectoriectomy จะทำให้ได้ bile duct margin มากกว่าการตัดแบบอื่นๆ ความผิดปกติของเส้นเลือดแดง right hepatic artery ที่แตกออกมาจาก SMA ที่วิ่งมาทางด้านหลังของ portal vein และอยู่ dorsal aspect ของ hepatoduodenal ligament โอกาสที่จะถูกลุกลามโดยมะเร็งมีน้อย จะได้ประโยชน์จากการผ่าตัด left trisectoriectomy เนื่องจากการผ่าตัด trisectoriectomy มีความเสี่ยงที่จะเกิดตับวายได้สูง ควรทำ BD และ PVE ก่อนการผ่าตัด Nagino และคณะ<sup>24</sup> ได้รายงานอัตราการตายจากการผ่าตัด right trisectoriectomy และทำ PVE ที่ร้อยละ 7.1 ส่วน Shimada และคณะ<sup>25</sup> รายงานการผ่าตัดผู้ป่วย 12 รายโดยทำ left trisectoriectomy ภายหลังจากการทำ BD และ PVE โดยไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตเลย อย่างไรก็ตามการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมและการจัดเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดที่ถูกต้องเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูงเช่นนี้

#### การผ่าตัดตับที่เอาเนื้อตับออกน้อย (limited resection for hilar cholangiocarcinoma)

การเลือกผ่าตัดที่สูญเสียเนื้อตับไม่มากย่อมเป็นสิ่งที่ต้องการ เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่างๆ จากการผ่าตัดตับ และการทำ limited resection ก็ invasive น้อยกว่าการทำ major liver resection แต่ก็มีข้อเสียของการผ่าตัดแบบ limited resection อยู่ข้อหนึ่งก็คือ โอกาสที่จะได้ positive margin สูงกว่าการทำ major resection การผ่าตัดมีหลายวิธีได้แก่ การตัด segment S4+S1, S4a+S5+S1, S1 และ extended hilar resection ปัญหาอื่นๆ เกี่ยวกับการทำผ่าตัดแบบ limited resection ได้แก่ เสียเวลามาก มีเลือดออกค่อนข้างมากและการต่อท่อน้ำดีลงลำไส้ยาก ท่อน้ำดีมีขนาดเล็กและอยู่ในพื้นที่ที่จำกัด ประโยชน์ของการผ่าตัดแบบนี้ก็คือเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง มีโรคประจำตัว และสภาพโดยทั่วไปของผู้ป่วยไม่ดี<sup>25, 26</sup>

การตัดท่อน้ำดีโดยไม่ต้องตัดตับออกเป็นการผ่าตัดที่น้อยที่สุด (the most minimal invasive) และเป็นการผ่าตัดที่หวังผลให้หายขาดได้น้อยที่สุด อาจจะมีข้อบ่งชี้ที่จำกัดเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มะเร็งอยู่บริเวณตรงกลางของท่อน้ำดีร่วม (middle of the common hepatic duct) โดยไม่มีการลุกลาม

หรือมีการกระจายของมะเร็งไปที่อื่น สุดท้ายแล้วการผ่าตัดแบบนี้อาจจะเหมาะกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงก็ได้

การผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ระดับที่มะเร็งอยู่ส่วนกลางของท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) และลุกลามถึงท่อน้ำดีร่วมส่วนปลาย (distal common bile)

ทางเลือกที่ดีที่สุดในการนี้คือการผ่าตัด pancreatoduodenectomy (PD) โดยรักษาสวนปลายของกระเพาะอาหารไว้ (pylorus preserving Whipple procedure) ในกรณีที่มะเร็งอยู่ตรงกลางของท่อน้ำดีร่วมการตัดสินใจว่าจะผ่าตัดแบบ extended hemihepatectomy หรือ PD ว่าจะทำแบบใด ต้องดูตำแหน่งและ extension ของมะเร็ง

#### ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด hepatopancreatoduodenectomy

การผ่าตัด hepatopancreatoduodenectomy (HPD) ได้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งของทางเดินน้ำดีมาก่อนแล้วและก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีนอกตับ ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดแบบนี้ก็คือมะเร็งกระจายจากท่อน้ำดีตับ (hepatic duct) ไปจนถึงท่อน้ำดีร่วมส่วนปลายที่อยู่ในเนื้อของตับอ่อน (intrapaneatic bile duct) และมะเร็งกระจายไปตามต่อมน้ำเหลืองของท่อน้ำดีและด้านหลังของส่วนหัวของตับอ่อน (retropancreatic head) แต่ข้อบ่งชี้หลังนี้ค่อนข้างที่จะเป็น negative prognostic factor อย่างไรก็ตามการผ่าตัดนี้มีอัตราการตายค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 35 และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 6 สาเหตุการเสียชีวิตคือเกิดตับวายและมีการรั่วของน้ำย่อยตับอ่อนทำให้เกิดเลือดออกตามมา การทำ BD ตามด้วย PVE เพื่อป้องกันตับวายหลังการผ่าตัดเป็นสิ่งจำเป็น การผ่าตัดแบบ two-stage operation โดยต่อท่อน้ำดีอ่อนในการผ่าตัดครั้งที่ 2 จะช่วยลดปัญหาการรั่วของน้ำย่อยตับอ่อนได้ Miyagawa และคณะ<sup>26</sup> ได้รายงานผลการผ่าตัด HPD 12 รายโดยการใช้น้ำย่อยตับอ่อน two-stage operation โดยไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายได้ทำ BD และ PVE และทำ stage reconstruction ของท่อน้ำดีอ่อน (pancreatic duct reconstruction)

#### การผ่าตัดตัดต่อเส้นเลือดร่วมกับการผ่าตัดตับ (combined vascular resection and reconstruction)

ประโยชน์ของการตัดต่อ portal vein ยังไม่มีข้อยุติ ก่อนหน้านั้นมะเร็งที่ลุกลามเส้นเลือดใหญ่แล้วถือว่าเป็นมะเร็งที่ไม่สามารถที่จะรักษาให้หายขาดโดยการผ่าตัดได้ (unresectable tumor) แต่จากหลายๆ รายงานเมื่อไม่นานมานี้ พบว่าการตัดต่อ portal vein ร่วมกับการตัดตับ (major

liver resection) ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตยืนยาวขึ้น โดยมีอัตราการรอดชีพ 5 ปี ได้ถึงร้อยละ 65 และอัตราเสียชีวิตหลังผ่าตัด (perioperative mortality) ร้อยละ 17 อย่างไรก็ตามแล้วแต่การตัดต่อ portal vein ทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น การทำ PVE อาจลดอัตราการตายได้

การตัดต่อเส้นเลือดแดงที่เลี้ยงตับ (hepatic artery of the remnant liver) ก็ยังเป็นเรื่องที่ยังหาข้อยุติไม่ได้ และการตัดต่อเส้นเลือดแดงนี้ก็มีการทำน้อยกว่าการตัดต่อ portal vein เพราะว่าในผู้ป่วยที่ต้องทำการตัดต่อเส้นเลือดแดงของตับส่วนที่เหลือนั้น มักจะเป็นมะเร็งที่อยู่ในระยะลุกลามค่อนข้างมากแล้ว (locally far advanced tumor) ถึงแม้ว่าจะมีรายงานเมื่อไม่นานมานี้ว่าการตัดต่อเส้นเลือดแดงตับร่วมกับการตัดตับจะมีอัตราการตายต่ำลง (ร้อยละ 0-8) แต่การผ่าตัดแบบนี้ก็เป็นอันตรายมากกว่าการผ่าตัดตับแต่เพียงอย่างเดียว ถ้าหากจะตัดต่อเส้นเลือดแดงของตับส่วนที่เหลือร่วมกับการตัดตับจะต้องมั่นใจว่าสามารถตัดมะเร็งออกได้หมดไม่มีหลงเหลืออยู่เลย

### ผลการรักษาทั้งระยะสั้นและระยะยาว (short-and long-term outcome)

การตัดตับ (major hepatectomy) เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานของมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับ (hilar cholangiocarcinoma) การตัดตับทำให้ respectability และ curability ของ surgical resection สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับดีขึ้น จากการศึกษาในช่วง 10 ปีมานี้ พบว่าการผ่าตัดรักษา hilar cholangiocarcinoma มีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 40

ข้อเสียของการผ่าตัดตับก็คือการเกิดตับวายหลังการผ่าตัด และทำให้อัตราตายสูงขึ้น การป้องกันความเสี่ยงเหล่านี้สามารถทำได้โดยการการทำ BD และ PVE อัตราของตับวายโดยที่ไม่ได้ทำ BD และ PVE สูงถึงร้อยละ 10-20 แต่ในกรณีที่ทำ BD และ PVE แล้ว การเกิดตับวายหลังการผ่าตัดอาจน้อยเป็นศูนย์

ปัจจัยที่เป็นพยากรณ์โรคที่ดีภายหลังการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับได้แก่ curative resection(R0), lymph node metastasis negative, tumor size smaller than 2 cm, well differentiated histology และเป็นมะเร็งระยะแรกๆ (earlier tumor stage) การตัดต่อเส้นเลือดไม่ใช่ prognostic factor ถ้าสามารถทำ curative resection ได้ การทำ PD ร่วมกับการตัดตับไม่ได้ทำให้เพิ่ม survival อย่างมีนัยสำคัญ<sup>15,16</sup> ดังนั้นการทำให้ extended radical resection สำหรับผู้ป่วยที่เป็นระยะ locally advanced จะสามารถทำได้ภายใต้เงื่อนไขว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำ

เท่านั้น และอีกอย่างหนึ่งก็คือผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้วถือว่าผลการรักษาในระยะยาวไม่ดี และแม้ว่าจะทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองมากขึ้น (extended lymph node dissection) โอกาสที่จะได้ long term survival ก็น้อยมาก

อัตราการรอดชีพ 5 ปีหลังทำ PD ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีบริเวณท่อน้ำดีร่วมส่วนกลางและส่วนปลาย อยู่ที่ร้อยละ 24-39<sup>27</sup> ปัจจัยที่ทำให้พยากรณ์โรคดี ได้แก่ curative resection, lymph node metastasis negative, intraoperative blood transfusion neagative, well differentiated histology และตำแหน่งของโรคว่าเป็น middle หรือ distal bile duct cancer ผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว อัตราการรอดชีพจะไม่ดี การทำ radical extended lymph node dissection ไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีพดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

โดยสรุป การผ่าตัด hemihepatectomy (อาจทำ pancreatoduodenectomy ร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม) บวกกับการตัดท่อน้ำดีนอกตับ (extrahepatic bile duct resection) และการเลาะต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ท่อน้ำดีออก (regional lymphadenectomy) สามารถทำได้อย่างปลอดภัยและให้โอกาสหายแก่ผู้ป่วยได้ ถ้าหากทำ BD และ PVE ก่อนการผ่าตัด การผ่าตัดตับ (major hepatectomy) ร่วมกับ PD และ/หรือตัดต่อเส้นเลือดร่วมด้วย สามารถทำได้โดยปราศจากการเสียชีวิตและเพิ่ม respectability, curability และอัตราการรอดชีพ 5 ปี ร้อยละ 40 การผ่าตัด PD เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับการรักษามะเร็งท่อน้ำดีร่วมส่วนกลางและส่วนปลาย ที่มีอัตราการรอดชีพ 5 ปีประมาณร้อยละ 30 และอัตราการตายที่ยอมรับได้ การรักษาแบบถอนรากถอนโคน (radical resection) จนสามารถเอามะเร็งออกได้หมด (negative margins) และไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตนับเป็นเป้าหมายที่สำคัญของศัลยแพทย์ อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้วไม่ดี ถึงแม้ว่าจะได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ไกลออกไปมาก (extended lymph node dissection) ก็ตาม การทำให้ผลการผ่าตัดในผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น เป็นเรื่องที่จะต้องทำอีกต่อไป

### สรุป

มะเร็งท่อน้ำดีพบน้อยในต่างประเทศทั่วโลก แต่พบได้สูงมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย โรคมะเร็งท่อน้ำดีนี้สามารถรักษาให้หายได้โดยการผ่าตัดเท่านั้น แต่ต้องเริ่มรักษาตั้งแต่ระยะยังอยู่ระยะแรกๆ การรักษาด้วยเคมีบำบัด รังสีรักษาและการรักษาอื่นๆ ยังไม่ค่อยได้ผลดี ต้องศึกษาเพิ่มเติม

## เอกสารอ้างอิง

1. Japan LCSGO. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 2nd English ed. Tokyo, Japan: Kanehara, 2003.
2. Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12:959-64.
3. Ebata T, Kamiya J, Nishio H, Nagasaka T, Nimura Y, Nagino M. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg* 2009; 96:926-34.
4. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248:84-96.
5. Choi SB, Kim KS, Choi JY, Park SW, Choi JS, Lee WJ, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3048-56.
6. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273-81.
7. Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, Boni C, Aitini E, Dealis C, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010; 102:68-72.
8. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, et al. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients. *Cancer J* 2006; 12:113-22.
9. Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, Rabbi C, Zamagni D, Caudana R, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 2005; 103:1402-1407.
10. Burger I, Hong K, Schulick R, Georgiades C, Thuluvath P, Choti M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:353-61.
11. Bengmark S, Ekberg H, Evander A, Kiofer-Stahl B, Tranberg KG. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1988; 207:120-5.
12. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Hayashi K, Harada H, Kitamura H, et al. Outcome of major hepatectomy with pancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies. *World J Surg [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 1996; 20:77-80.
13. Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Fukata S, Hayakawa N, et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:344-9.
14. Shimada H, Endo I, Sugita M, Masunari H, Fujii Y, Tanaka K, et al. Hepatic resection combined with portal vein or hepatic artery reconstruction for advanced carcinoma of the hilar bile duct and gallbladder. *World J Surg [Evaluation Studies]* 2003; 27:1137-42.
15. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14:535-43; discussion 544.
16. Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, Hosoda Y, Ikeuchi S, Mori S, et al. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery [Clinical Trial Multicenter Study]* 1994; 115:445-51.
17. Nakayama A, Imamura H, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Proximal bile duct stricture disguised as malignant neoplasm. *Surgery* 1999; 125:514-21.
18. Blamey SL, Fearon KC, Gilmour WH, Osborne DH, Carter DC. Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg* 1983; 70:535-8.
19. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236:17-27.
20. Singh V, Kapoor VK, Saxena R, Kaushik SP. Recovery of liver functions following surgical biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1075-81.
21. Liu CL, Lo CM, Lai EC, Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch Surg* 1998; 133:293-6.
22. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamasaki S, Hasegawa H, Nishiura S, et al. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J Jpn Surg Assoc* 1984; 1984:1558-64.

23. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238:73-83.
24. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238:84-92.
25. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:28-32.
26. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2005; 29:723-7.
27. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Ogiwara M. Second-stage pancreatojejunostomy following pancreatoduodenectomy in high-risk patients. *Am J Surg* 1994; 168:66-8.
28. Park SJ, Kim SW, Jang JY, Lee KU, Park YH. Intraoperative transfusion: is it a real prognostic factor of periampullary cancer following pancreatoduodenectomy? *World J Surg* 2002; 26:487-92.

