

## เซลล์วิทยาน้ำดีของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

จงรักษ์ ศรีภา, บรรจบ ศรีภา, วุชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์<sup>1</sup>, สิริ เชื้ออินทร์<sup>1</sup>,

อนุชา พัวไพโรจน์, จุไรรัตน์ กุหลาบแก้ว

ภาควิชาพยาธิวิทยา และ <sup>1</sup>ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

## Biliary Cytology of Patients with Cholangiocarcinoma in Northeast Thailand

Chongrak Sripa, Banchob Sripa, Vajarabhongsa Bhudhisawasdi<sup>1</sup>, Siri Chau-in<sup>1</sup>,

Anucha Puapairoj, Jurairat Kularbkaew

Department of Pathology, <sup>1</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine

Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand.

**หลักการและเหตุผล:** มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร่วมกับการได้รับสารก่อมะเร็งในอาหาร การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีในทางปฏิบัติส่วนใหญ่ได้จากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ อย่างไรก็ตามการตรวจร่วมกับวิธีอื่นสามารถช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยได้ เช่น การตรวจทางเซลล์วิทยาน้ำดี ซึ่งมีรายงานในมะเร็งกลุ่มท่อน้ำดีและตับอ่อนชนิดอื่นๆ แต่ยังไม่เคยมีรายงานในมะเร็งท่อน้ำดีที่เป็นระบบ คณะผู้วิจัยจึงต้องการที่จะศึกษาเบื้องต้นในน้ำดีที่ได้จากการผ่าตัด หากได้ผลดีก็จะนำไปใช้ในการศึกษาและวินิจฉัยต่อไป

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาเซลล์วิทยาและไข่พยาธิใบไม้ตับในน้ำดีในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

**ผู้ป่วยและวิธีการ:** คณะผู้วิจัยทำการศึกษาน้ำดีในผู้ป่วยผ่าตัด ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จำนวน 100 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยทำการศึกษาในสเมียร์น้ำดีทั้งจากถุงน้ำดีและ/หรือน้ำดีจากตับที่ข้อมด้วยสี Papanicolaou ผู้ป่วยที่ให้ผลเป็นบวกสำหรับมะเร็งจะพบเซลล์มะเร็งซึ่งอาจจะอยู่เดี่ยวๆ กระจายจำนวนมาก และ/หรือ อยู่เป็นกลุ่ม ส่วนผู้ป่วยที่มีผลลบสำหรับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจะพบไข่พยาธิซึ่งมีผนัง 2 ชั้นและมีป้าหรือไหล่ (shoulder) ชัดเจน

**ผลการศึกษา:** จากการศึกษาโดยรวมพบว่าตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีทั้งสิ้น 51 รายใน 100 ราย (51%) และพบไข่พยาธิ 27 รายใน 100 ราย (27%) มี 5 รายที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทั้งน้ำดีจากถุงน้ำดีและน้ำดีจากตับ จำนวน 32 ราย พบว่าตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีจากตับมากกว่าจากถุงน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญ ( $\chi^2$ -test,  $p < .01$ ) น้ำดีจากผู้ป่วยโรคนี้ถุงน้ำดีจำนวน 5 รายตรวจไม่พบเซลล์มะเร็ง

**Background:** Cholangiocarcinoma, the cancer of biliary epithelium, is highly prevalent in Northeast Thailand and is associated with the liver fluke, *Opisthorchis viverrini*, infection and the consumption of carcinogen contaminated daily food. Diagnosis of this cancer is practically based on clinical and ultrasonography. However, several markers can be used in conjunction with the standard procedure to increase diagnosis accuracy including biliary cytology as described in carcinoma of other pancreatobiliary diseases. On the basis of cancer cells can be exfoliated into the bile and they can be detected by routine Papanicolaou staining. In endemic areas of cholangiocarcinoma and opisthorchiasis, there is no report about biliary cytology and percentage of positive malignant cells presented in the bile, here we examined biliary cytology of the gallbladder and/or hepatic bile to clarify its usefulness potential for using in diagnosis.

**Objective:** To study biliary cytology and examine *Opisthorchis-ova* in the gallbladder/hepatic bile in patients with cholangiocarcinoma in Northeast Thailand.

**Patients and Methods:** Aspirated gallbladder and/or hepatic bile from 100 histological proven cholangiocarcinoma cases who admitted to Srinagarind Hospital during December 1996 to July 1998 were studied. Four Papanicolaou's stained smears per bile sample per case were examined for the presence of malignant or atypical cells and *O. viverrini* ova. Positive specimens for malignancy contained singly, numerous malignant cells and/or in three dimensional clusters. Liver fluke positive cases contained ova with distinct bilaminar walls and prominent shoulder.

**สรุป:** จากข้อมูลในครั้งนี้นำมาแสดงให้เห็นว่าสามารถตรวจพบเซลล์มะเร็งได้บ่อยในน้ำดีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและน่าจะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีในการตรวจน้ำดีจากการทำ ERCP หรือ duodenal drainage ซึ่งเป็นวิธีที่มีอันตรายน้อยกว่า ร่วมกับการวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นในผู้ป่วยในภูมิภาคนี้

**Results:** Overall, the positivity for malignant cells and *O. viverrini* ova was 51 % (51/100) and 27 % (27/100), respectively. Five cases were suspicious for malignancy. Paired gallbladder and hepatic bile specimens were obtained in 32 cases. Of these, the positivity for cancer cells was significantly higher in the hepatic bile than in the gallbladder bile ( $\chi^2$ -test,  $p < .01$ ). Five cases with gallstone were negative for malignant cells.

**Conclusion:** The results indicate that cancer cells are frequently detected in the bile, particularly in hepatic bile from patients with cholangiocarcinoma. This study implicates the potential application of biliary cytology in diagnosis of this cancer, i.e. in the bile from ERCP or duodenal drainage which is less invasive, in conjunction with other investigations in endemic areas.

**Keywords:** (1) Biliary Cytology  
(2) Cholangiocarcinoma

ศรีนครินทร์เวชสาร 2542; 14(2), 84-89 • Srinagarind Med J 1999; 14(2), 84-89

## บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงในประเทศไทยโดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประมาณกันว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีในประชากรในภูมิภาคนี้โดยเฉพาะจังหวัดขอนแก่นมีมากถึง 39.4 และ 94.8 คน ต่อประชากร 100,000 คน ในผู้หญิงและผู้ชายตามลำดับ<sup>1</sup> และจากสถิติล่าสุดพบมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นถึง 97.4 คน ต่อประชากร 100,000 คน ในผู้ชาย<sup>2</sup> ในขณะที่อุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้ในประเทศตะวันตกมีเพียง 0.5-2 คน ต่อประชากร 100,000 คน ความแตกต่างระหว่างอุบัติการณ์มะเร็งชนิดต่างๆ ในโลกนี้มีปัจจัยหลายอย่าง สำหรับในประเทศไทยจากหลักฐานทั้งทางระบาดวิทยาและการศึกษาในสัตว์ทดลอง เชื่อว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และการได้รับสารก่อมะเร็ง โดยเฉพาะกลุ่ม N-nitroso compounds ทั้งในอาหารและ endogenous nitrosamine ที่เชื่อว่าจะเกิดจากการอักเสบจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีนี้<sup>1-7</sup>

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูง และ มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อัตราการอยู่รอด 5 ปีต่ำ บางรายงานอาจต่ำถึง 0 เปอร์เซ็นต์<sup>8</sup> เนื่องจากผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่อการดำเนินโรคอยู่ระยะท้ายๆ แล้ว ดังนั้นการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีในระยะแรกได้จะช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ในทางปฏิบัติส่วนใหญ่การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีได้จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับอาการทางคลินิกและ/หรือการตรวจหาตัวบ่งชี้มะเร็ง (tumor markers)

อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโดยตรวจหาเซลล์มะเร็งในน้ำดีจากการทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หรือ duodenal drainage ก็เคยมีรายงานในต่างประเทศและมีความไวในการตรวจได้สูงถึง 86.4 เปอร์เซ็นต์ในบางรายงาน<sup>9-11</sup> สำหรับในประเทศไทยโดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงแต่ยังไม่เคยมีรายงานการตรวจเซลล์มะเร็งในน้ำดีในลักษณะดังกล่าวเลย คณะผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะตรวจหาเซลล์มะเร็งในน้ำดีทั้งจากถุงน้ำดีและ/หรือน้ำดีจากตับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการผ่าตัด เพื่อจะได้ทราบข้อมูลเบื้องต้นและหากมีการตรวจพบเซลล์มะเร็งในเปอร์เซ็นต์ที่สูงก็จะเป็นประโยชน์ที่จะนำไปใช้ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีจาก ERCP หรือ duodenal drainage ต่อไป และ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังต้องการทราบสภาวะการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือในปัจจุบันด้วย

## ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

### ผู้ป่วย

ตัวอย่างน้ำดีจากถุงน้ำดีและ/หรือท่อน้ำดีในตับได้จากผู้ป่วยขณะผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 100 ราย และผู้ป่วยนี้วในถุงน้ำดีจำนวน 5 ราย ที่เข้ารับการผ่าตัด ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในช่วงเวลาตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2539 ถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2541 โดยในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีแบ่งเป็นผู้หญิง 37 ราย และชาย 63 ราย และ

มีอายุระหว่าง 30-75 ปี

**การเตรียมตัวอย่างน้ำดี**

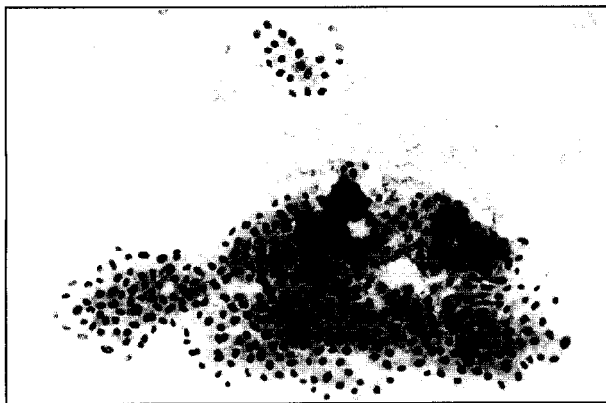
น้ำดีที่ได้นำมาปั่น 3,000 รอบ/นาที แล้วนำเอาตะกอน มาสเมียร์บนสไลด์แก้ว 4 แผ่น ต่อราย และดองใน 95% ethanol และย้อมด้วยสี Papanicolaou ตามวิธีการมาตรฐาน แล้วดูด้วยกล้องจุลทรรศน์เพื่อตรวจหาเซลล์มะเร็งและไขพยาธิใบไม้ตับ

**การทดสอบทางสถิติ**

การหาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเซลล์มะเร็งใน น้ำดีจากถุงน้ำดี และน้ำดีจากตับ ทำการตรวจสอบโดยใช้ Chi-square test

**ผลการศึกษา**

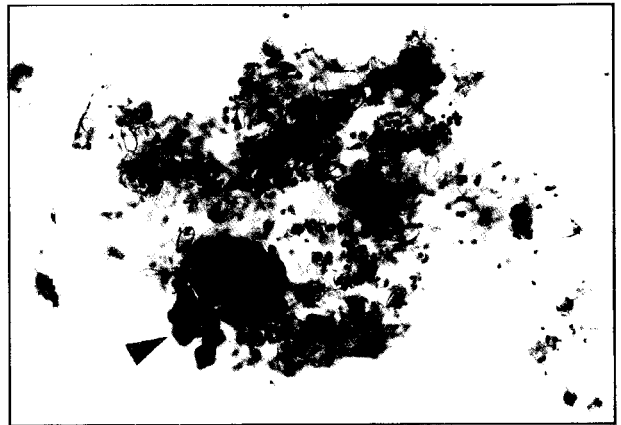
ผลจากการศึกษาพบว่าน้ำดีจากถุงน้ำดีจะมีเมือก (mucus), bile pigment และ debris มากกว่าน้ำดีจากท่อน้ำดีจาก ตับ negative bile sample จะพบ normal cuboidal หรือ low columnar epithelial cells เรียงเป็น honeycomb pattern (**รูปที่ 1**) ส่วนรายที่ให้ผลเป็นบวกจะพบเซลล์มะเร็งซึ่งมี ลักษณะเฉพาะของ adenocarcinoma ทั่วไปซึ่งมีหลากหลาย รูปแบบ คือ นิวเคลียสมี irregular borders และ irregular coarse granular chromatin with/without prominent nucleoli อาจ พบเป็นกลุ่มเดี่ยวๆ (**รูปที่ 2**) หรือ หลายๆ กลุ่มขนาดใหญ่ (**รูปที่ 3**) บางรายพบ mucin production ภายในเซลล์ชัดเจน ในจำนวนน้ำดีจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 100 ราย พบว่าให้ผล positive ไม่ว่าจะ เป็นในน้ำดีจากถุงน้ำดีและ/หรือน้ำดีจากตับ จำนวน 51 ราย (51%) รายที่ให้ผลเป็นบวก 51 รายพบว่า 19 รายมีลักษณะเป็น papillary adenocarcinoma (**รูปที่ 4**)



**รูปที่ 1** สเมียร์น้ำดีจากถุงน้ำดีแสดงเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดี ปกติเรียงตัวเป็น honeycomb pattern (Papanicolaou stain, original magnification, x 100)



**รูปที่ 2** สเมียร์น้ำดีจากท่อน้ำดีแสดงกลุ่มเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี เดี่ยวๆ (Papanicolaou stain, original magnification, x 400)

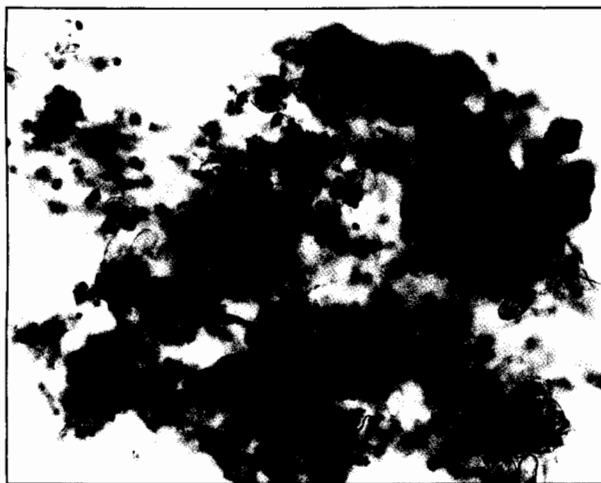


**รูปที่ 3** สเมียร์น้ำดีจากท่อน้ำดีแสดงกลุ่มเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ขนาดใหญ่ ซึ่งติดสี hyperchromatic ในภาพยังพบไขพยาธิใบไม้ตับด้วย (Papanicolaou stain, original magnification, x 100)

สำหรับในรายที่มีทั้งน้ำดีจากถุงน้ำดีและน้ำดีจากตับจำนวน 32 ราย พบว่ามีอัตราการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีจากตับ สูงกว่าจากถุงน้ำดี (Chi-square, p<.05) (**ตารางที่ 1**) ส่วน 5 รายที่ให้ผลเป็น suspicious นั้นพบว่ามีปริมาณเซลล์ที่จะใช้ในการวินิจฉัยค่อนข้างน้อยและเซลล์ที่พบก็เป็น atypical epithelial cells สำหรับไขพยาธิใบไม้ตับพบใน 27 ราย (27%) และส่วนใหญ่มักจะพบใกล้กับบริเวณที่มี mucus ปะปนรวม กับเซลล์มะเร็ง (**รูปที่ 5**)



รูปที่ 4 สเมียร์น้ำดีจากท่อน้ำดีแสดงกลุ่มเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีชนิด Papillary adenocarcinoma ซึ่งติดสี hyperchromatic (Papanicolaou stain, original magnification, x 100)



รูปที่ 5 สเมียร์น้ำดีจากท่อน้ำดีแสดงกลุ่มเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีที่พบร่วมกับไซตอปาทิโอบีไม้ดับ (Papanicolaou stain, original magnification, x 200)

ตารางที่ 1 แสดงการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีจากถุงน้ำดีและจากตับ

แหล่งน้ำดี	ถุงน้ำดี negative	ถุงน้ำดี positive	รวม
ตับ negative	7	2	9
ตับ positive	5	18	23
รวม	12	20	32

## วิจารณ์และสรุปผล

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย การวินิจฉัยมะเร็งชนิดนี้ได้ในระยะแรกจะเป็นประโยชน์ยิ่งในด้านการรักษา และหนึ่งในวิธีการที่สามารถจะช่วยวินิจฉัยก็คือ การตรวจหาเซลล์มะเร็งในน้ำดีที่ได้จากการทำ ERCP หรือ duodenal drainage โดยเฉพาะในรายที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีชนิด central type และ extrahepatic type ซึ่งรวมแล้วพบมากที่สุดของผู้ป่วยในภูมิภาคนี้<sup>12</sup> จากรายงานต่างๆ ในต่างประเทศมีการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีในโรคกลุ่มมะเร็งท่อน้ำดีและตับอ่อนตั้งแต่ 38-86.4 เปอร์เซ็นต์<sup>10,11,13</sup> อย่างไรก็ตามรายงานเหล่านี้ก็มีตัวอย่างมะเร็งท่อน้ำดีที่ใช้ในการศึกษาน้อย และการศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยยังไม่เคยมีรายงาน และคณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเบื้องต้นในน้ำดีจากถุงน้ำดีและ/หรือ น้ำดีจากตับในครั้งนี้ พบว่าตรวจพบเซลล์มะเร็งได้ถึง 51 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสูงพอสมควรและใกล้เคียงกับรายงานก่อนๆ ดังกล่าว

เซลล์มะเร็งที่หลุดลอกออกมาจากทางเดินท่อน้ำดี อาจเกิดจากการที่มีมะเร็งเกิดบริเวณท่อน้ำดีโดยตรง หรือเซลล์มะเร็งแบ่งตัวและแทรกทะลุผ่านชั้นเยื่อบุของท่อน้ำดี และทำให้ตรวจพบได้ในน้ำดี นอกจากมะเร็งแล้วโรคอื่นๆ เช่น วัณโรคของตับหรือทางเดินน้ำดี การอักเสบของท่อน้ำดีจากสาเหตุต่างๆ ก็สามารถตรวจพบเซลล์อักเสบที่จำเพาะได้<sup>13-15</sup> ในการศึกษาครั้งนี้จำนวน 19 รายพบว่าเป็นชนิด papillary adenocarcinoma ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในมะเร็งท่อน้ำดีที่พบบริเวณท่อน้ำดีขนาดใหญ่ ส่วนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีอีกจำนวน 49 ราย ที่ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งในน้ำดี อาจมีสาเหตุได้หลายทาง เช่น 1) autolysis ของเซลล์มะเร็ง ซึ่งพบว่าน้ำดีที่ทิ้งไว้เป็นเวลานานก่อนการเตรียมตัวอย่างจะมีการย่อยสลายตัวเองสูง 2) มะเร็งท่อน้ำดีบางครั้งอยู่ในชั้น submucosa จึงยังไม่สามารถหลุดลอกออกมาในท่อน้ำดีได้ 3) มีการกีดกันหรืออุดกั้นทางเดินน้ำดีจนเซลล์มะเร็งไม่สามารถหลุดลงมาตามท่อน้ำดีได้ และ 4) ตำแหน่งของก้อนมะเร็งอาจจะอยู่ไกลจากถุงน้ำดีหรือตำแหน่งที่เก็บน้ำดี<sup>10,11,14</sup> ข้อเสนอแนะในส่วนของการดำเนินงานของมะเร็ง และ autolysis ในการศึกษาครั้งนี้ คือ การที่สามารถตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีจากตับมากกว่าน้ำดีจากถุงน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญ ขณะนี้คณะผู้วิจัยกำลังดำเนินการตรวจสอบลักษณะลักษณะทาง gross pathology และ histopathology และตำแหน่งของมะเร็งที่แน่ชัด เพื่อหาความสัมพันธ์กับการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำดีดังกล่าว

นอกจากนี้ในการศึกษาค้นคว้านี้ยังพบว่าในน้ำดีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 5 ราย ให้การวินิจฉัยเป็น atypical cells (dysplasia) ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีความผิดปกติแต่ไม่ถึงขั้นเป็นเซลล์มะเร็ง ตามลักษณะรูปร่าง ลักษณะเช่นนี้พบได้ทั้งในสภาวะไม่ใช่โรคมะเร็ง (benign diseases) และมะเร็ง (malignant neoplasm) ของโรคทางเดินน้ำดี และในการศึกษาค้นคว้านี้พบว่าในผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มีปริมาณเซลล์ที่จะใช้ในการวินิจฉัยได้น้อย และ/หรือ เป็นไปได้ว่ามี การหลุดลอกของ atypical hyperplastic epithelium ของท่อน้ำดีที่อยู่ใกล้เคียงก่อนมะเร็ง ซึ่งอยู่ในชั้นลึกลงไป Layfield et al.<sup>16</sup> ได้ศึกษาเซลล์วิทยาในน้ำดีผู้ป่วย 180 ราย พบมี reactive cells 9 ราย และ dysplasia 6 ราย ในจำนวนนี้ ผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม reactive cells และ 3 ราย ในกลุ่ม dysplasia ให้การวินิจฉัยสุดท้ายเป็นมะเร็ง ดังนั้นการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาในน้ำดีของ exfoliated cells เพียงอย่างเดียวจึงอาจจะไม่เพียงพอ Mansfield et al.<sup>17</sup> ได้ทำการประเมินผลการศึกษาเซลล์วิทยาในน้ำดีในผู้ป่วยท่อน้ำดีเดินน้ำดีอุดตันหลาย ๆ วิธี และ พบว่า brush cytology ได้ปริมาณเซลล์เพียงพอถึง 87 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ exfoliated cells ในน้ำดีให้ปริมาณเซลล์ที่เพียงพอเพียง 44 เปอร์เซ็นต์ และจากการศึกษา ทั้งวิธี brushing, Soehendra stent retriever, biliary stent และ bile specimen พบว่าให้ผลการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีได้มากที่สุดถึง 75 เปอร์เซ็นต์<sup>17</sup> อย่างไรก็ตาม brush cytology แม้จะมีรายงานความไวในการตรวจมะเร็งท่อน้ำดีได้ตั้งแต่ 20 ถึง 100 เปอร์เซ็นต์<sup>18-26</sup> แต่ก็มีข้อจำกัดที่สามารถกระทำได้ดีที่สุดในส่วนของมะเร็ง extrahepatic cholangiocarcinoma เท่านั้น คณะผู้วิจัยจึงกำลังศึกษาเซลล์ในน้ำดีกลุ่มนี้เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องโดยใช้ molecular technique คือ ตรวจหา telomerase activity, gene alterations<sup>27, 28</sup>

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี เป็นที่ทราบกันดีและมีหลักฐานสนับสนุนทั้งจากการศึกษาทางระบาดวิทยาและการทดลองในสัตว์ทดลอง<sup>1,3-7</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชาวลาเวทอพยพไปอยู่อเมริกา ยังมีรายงานการตรวจพบไข่พยาธิใบไม้ตับในน้ำดีด้วย<sup>29</sup> สำหรับอุบัติการณ์ของการตรวจพบไข่พยาธิใบไม้ตับในน้ำดีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในครั้งนี้ 27 เปอร์เซ็นต์ ใกล้เคียงกับรายงานอุบัติการณ์ของการตรวจพบผู้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (24 เปอร์เซ็นต์)<sup>30</sup> ซึ่งลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อหลายปีก่อนซึ่งเคยมีรายงานการตรวจพบพยาธิใบไม้ตับร่วมมะเร็งท่อน้ำดี 44-75 เปอร์เซ็นต์ จากการศึกษาในผู้ป่วยและการตรวจศพ ตามลำดับ<sup>31,32</sup> และในช่วงเวลาที่ผ่านมา บางพื้นที่ในภูมิภาคนี้ก็มี ความชุกของของโรคพยาธิใบไม้ตับสูงถึง 100 เปอร์เซ็นต์<sup>33,34</sup>

สรุปผลจากการศึกษาค้นคว้านี้พบว่าในน้ำดีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีสามารถตรวจพบเซลล์มะเร็งได้บ่อยและมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีจากการตรวจน้ำดีจาก ERCP/duodenal drainage รวมทั้งอาจสามารถใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีในระยะแรกได้ คณะผู้วิจัยกำลังศึกษา molecular markers ในน้ำดีเพื่อจะ ช่วยในการวินิจฉัยในรายที่ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งหรือใน รายที่เป็น atypical epithelial cells

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยกลุ่มวิจัยมะเร็งท่อน้ำดี คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนโครงการนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Vatanasapt V, Tangvoraphonkchai V, Titapant V, Pipitgool V, Viriyapap D, Sriamporn S. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health* 1990; 21: 489-94.
2. Parkin DM, Whelan S.L, Ferlay J, Raymon L, Young J. eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume VII.* (IARC Scientific Publications No. 143), Lyon, IARC, 1997.
3. Thamavit W, Bhamarapavati N, Sahaphong S, Vajrasthira S, Angsubhakorn S. Effects of dimethyl nitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini* infected Syrian golden hamsters. *Cancer Res.* 1978; 38: 4634-9.
4. Parkin DM, Srivatanakul P, Khlait M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int. J. Cancer* 1991; 48: 323-8.
5. Haswell-Elkins MR, Satarug S, Tsuda M, Mairiang E, Esumi H, Sithithaworn P, et al. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: model of endogenous nitric oxide and extrahepatic nitrosation in human carcinogenesis. *Mut. Res.* 1994; 305: 241-52.
6. IARC. Infection with liver flukes (*Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus* and *Clonorchis sinensis*). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs, V. 61, Lyon, 1994; pp. 121-75.
7. Satarug S, Haswell-Elkins MR, Tsuda M, Mairiang P, Sithithaworn P, Mairiang E, et al. Thiocyanate, independent nitrosation in humans with carcinogenic parasite infection. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1075-81.

8. Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br. J. Surg.* 1996; 83: 1062-4.
9. Kline TS, Joshi LP, Goldstein F. Preoperative diagnosis of pancreatic malignancy by the cytologic examination of duodenal secretions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 70: 851-4.
10. Cobb CJ, Floyd WN, jr. Usefulness of biliary cytology in the diagnostic management of patients with biliary tract obstruction. *Acta Cytol.* 1985; 29: 93-100.
11. Nakajima T, Tajima Y, Sugano I, Nagao K, Sakuma A, Koyama Y, Kondo Y. Multivariate statistical analysis of bile cytology. *Acta Cytol.* 1994; 38: 51-5.
12. Uttaravichien T, Buddhisawasdi V, Pairojkul C. Bile duct cancer and the liver fluke: pathology, presentation and surgical management. *Asian J. Surg.* 1996; 19: 267-70.
13. Nilsson B, Wee A, Yap I. Bile cytology: Diagnostic role in the management of biliary obstruction. *Acta Cytol.* 1995; 39: 746-52.
14. Zipser RD, Rau JE, Ricketts RR, Blevans LC. Tuberculous psuedotumors of the liver. *Am. J. Med.* 1976; 61: 946-51.
15. Alvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dig. Dis. Sci.* 1983; 28: 193-200.
16. Layfield LJ, Wax TD, Lee JG, Cotton PB. Accuracy and morphologic aspects of pancreatic and biliary duct brushings. *Acta Cytol.* 1995; 39: 11-8.
17. Mannsfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Mathewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997; 40: 671-7.
18. Venu RP, Geenen JE, Kini M, Hogan WJ, Payne M, Johnson K, Schmalz MJ. Endoscopic retrograde brush cytology: a new technique. *Gastroenterology* 1990; 99: 1475-9.
19. Foutch PG, Kerr D, Harlan JR, Manne JR, Kummet TD, Sanowski RA. Endoscopic retrograde wire-guided brush cytology for diagnosis of patients with malignant obstruction of the bile duct. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 791-5.
20. Ferrari AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, Carr-Lokke DL. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest. Endosc.* 1994; 40: 140-5.
21. Ryan ME. Cytologic brushings of ductal lesions during ERCP. *Gastrointest. Endosc.* 1991; 37: 139-42.
22. Foutch PG, Kerr D, Harlan JR, Kummet TD. A prospective, controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 86: 577-80.
23. Rupp M, Hawthorne CM, Ehya H. Brush cytology in biliary tract obstruction. *Acta Cytol.* 1990; 34: 221-6.
24. Scudera PL, Koizumi J, Jacobson IM. Brush cytology evaluation of lesions encountered during ERCP. *Gastrointest. Endosc.* 1990; 36: 281-284.
25. Howell DA, Beveridge RP, Bosco J, Jones M. Endoscopic needle aspiration biopsy at ERCP in the diagnosis of biliary strictures. *Gastrointest. Endosc.* 1992; 38: 531-5.
26. Kurzawinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hopps KEF, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1993; 18: 1399-403.
27. Shay JW, Gazdar AF. Telomerase in the early detection of cancer. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 106-9.
28. Tahara, E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers: The application in molecular diagnosis. *Cancer* 1995; 75 (Suppl.): 1410-7.
29. Papillo JL, Leslie KO, Dean RA. Cytologic diagnosis of liver fluke infestation in a patient with subsequently documented cholangiocarcinoma. *Acta Cytol.* 1989; 33: 865-9.
30. Jongsuksuntigul P, Chaeychomsri W, Techamontrigul P, Jeradit P, Suratanavanit, P. Study on the prevalence and intensity of intestinal helminthiasis and opisthorchiasis in Thailand. *J. Trop. Med. Parasitol.* 1992; 15: 80-95. (in Thai)
31. Plengvanit U, Viranuvatti V, Stitnimankarn T, Kalayasiri C, Hitanant S, Chearanai O, Tuchinda S. Relationship of primary carcinoma of the liver and cirrhosis in Thailand. A clinical study of 324 patients. *Proc. 3rd Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Melbourne, Australia, 1968, p. 5.*
32. Stitnimankan T. Primary hepatic carcinoma at the Siriraj Hospital, Bangkok. *Proc. 3rd Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Melbourne, Australia, 1968, p. 10.*
33. Sadun EH *Opisthorchis viverrini* in Thailand. *Am. J. Med.* 1953; 62: 81-115.
34. Upatham ES, Brockelman WY, Viyanant V, Lee P, Kaengraeng R, Prayoonwiwat B. Incidence of endemic *Opisthorchis viverrini* infection in a village in northeast Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1985; 34: 903-6.