

โรคมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma)

ณรงค์ ขันดีแก้ว

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Current Concept in Management of Cholangiocarcinoma

Narong Khuntikao

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

ความหมาย คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อเมือกของท่อน้ำดีในท่อน้ำดีซึ่งรวมถึงท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อเมือกของถุงน้ำดีและ Papilla of Vater แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic cholangiocarcinoma หรือ peripheral type cholangiocarcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic type cholangiocarcinoma)¹⁻⁶ ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตรวิเชียร และรองศาสตราจารย์นายแพทย์วัชรพงศ์พิทธิสวัสดิ์ได้เป็นผู้เริ่มศึกษาเกี่ยวกับโรคมะเร็งท่อน้ำดีมากกว่า 30 ปีพบว่าโรคนี้อาจเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงคือ 135.4 ต่อ 100,000 ในชายและ 43.0 ต่อ 100,000 ในหญิง⁷ ซึ่งถือว่ามากที่สุดในโลก มะเร็งท่อน้ำดีเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย สาเหตุของมะเร็งชนิดนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับ การรับประทานปลาน้ำจืดที่มีเกล็ดแบบดิบๆ ซึ่งจะทำให้ได้รับตัวอ่อนของพยาธิใบไม้ตับ (Metacercaria of Opisthorchis viverrini) ซึ่งจะเจริญเติบโตอยู่ในท่อน้ำดีและพบว่าการรับประทานอาหารหมักดองของชาวอีสานเช่นปลาร้า ปลาเจ่า ปลาจ่อม รวมทั้งปลาส้มซึ่งมีสาร N-Nitrosocompound และ Nitrosamines จะเร่งให้เกิดมะเร็งได้เร็วขึ้น⁸⁻¹² (ดูบทบาทของพยาธิใบไม้ตับต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีในสถานการณ์ปัจจุบันในฉบับเดียวกัน)

• อาการและอาการแสดง

เมื่อ พ.ศ.2528 ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตรวิเชียร ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 150 ราย พบว่าผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการสำคัญ 2 แบบคือมาด้วยอาการตัวเหลืองตาเหลืองรุนแรง (Malignant obstructive jaundice) และอีกแบบไม่มีตัวเหลืองตาเหลือง (Non-jaundice) โดยพบร้อยละ 70 และ 30 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบแยก

ย่อยลงไปอีกว่าร้อยละ 14 มาด้วยพบก้อนในตับ (liver mass), ร้อยละ 6.7 คล้ำถุงน้ำดีได้ (hydrops of gallbladder), ร้อยละ 7 มาด้วยอาการถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลันแบบไม่มีนิ่วในถุงน้ำดี (acute acalculous cholecystitis) ส่วนที่เหลือมาด้วยอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุและพบขณะที่ผ่าตัดโรคอื่น แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ไม่มีตัวเหลืองตาเหลืองมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ในปี 2529 ผู้ป่วย 182 รายที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี ร้อยละ 60 เป็นแบบตัวเหลืองตาเหลือง ร้อยละ 40 มาด้วยไม่มีตัวเหลือง และในปี 2547 อัตราส่วนประมาณครึ่งต่อครึ่ง

อาการส่วนใหญ่ที่มากพบแพทย์มักจะมีก้อนที่ตับ, ปวดท้องส่วนบน, ตัวเหลืองตาเหลืองและมีไข้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยคือพบว่าค่า Alkaline phosphatase จะสูงทั้งในผู้ป่วยที่ตาเหลืองและที่ตาไม่เหลืองและยังพบว่าค่า tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) สูงถึงร้อยละ 90 แต่ค่า Alpha-fetoprotein (AFP) ไม่สูง

• การตรวจคัดกรอง

การตรวจคัดกรองที่สำคัญในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงคือการใช้อัลตราซาวด์ และ alkaline phosphatase อย่างน้อยปีละครั้งซึ่งราคาถูกและมีความแม่นยำสูง การใช้ CT และ MRI จะใช้ในรายที่จำเป็นสำหรับการวางแผนการรักษาและการผ่าตัดหรือในรายที่สงสัยว่ามะเร็งลุกลามเข้าไปในอวัยวะที่สำคัญเช่นเส้นเลือดดำที่มาเลี้ยงตับ (Portal vein) หรือเส้นเลือดแดงที่มาเลี้ยงตับ (hepatic artery) เป็นต้น

• พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพส่วนใหญ่ที่พบขณะผ่าตัดมักจะเป็นระยะที่โรคลุกลามแล้ว แต่อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพของมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดภายในตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC)

เมื่อตัดก้อนเนื้อออกเบาะออกจะพบว่าหน้าตัดมีสีชาวมืดเทาและค่อนข้างจะสะท้อนแสงแวววาวเนื่องจากการหลังน้ำเมือกจากก้อนมะเร็ง อาจพบเป็นก้อนเดี่ยวๆ หรือหลายก้อนก็ได้ และอาจพบข้างเดียวหรือจากดับทั้งสองข้างก็ได้ ซึ่งพยาธิสภาพอย่างนี้อาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นก้อนมะเร็งที่กระจาย (Metastasis) มาจากที่อื่นก็ได้ ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดภายนอกตับ (extrahepatic cholangiocarcinoma : ECC) จะพบว่าเกิดอยู่ในท่อน้ำดี 3 ระดับ คือ ระดับสูงใกล้กับตัวตับ โดยเกิดอยู่ในท่อน้ำดีตั้งแต่ต้นจนถึงท่อน้ำดีตัวร่วม (upper third from hepatic duct to common hepatic duct) หรือ hilar cholangiocarcinoma ร้อยละ 60, พบที่ท่อน้ำดีส่วนกลาง (middle third from distal common duct, cystic duct and its confluence to proximal common bile duct) ร้อยละ 20, และพบที่ท่อน้ำดีส่วนล่าง (lower third from distal common bile duct to periampullary region) ร้อยละ 20 พยาธิสภาพที่พบบริเวณ Hilar เนื้อมะเร็งจะแข็งมากทำให้ท่อน้ำดีตีบแคบ (scirrhous and stenotic type) แต่บางครั้งก็อาจพบว่าเป็นแบบอื่น เช่น papillary หรือ nodular type เป็นต้น ส่วนที่พบในท่อน้ำดีส่วนกลางและส่วนล่าง มักจะเป็น nodular และ papillary type ตามลำดับ

พยาธิสภาพที่พบทั้งชนิดที่เกิดในท่อน้ำดีภายในตับและภายนอกตับนั้นอาจพบหลายๆ ที่ (multifocal) ในมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับอาจพบว่าเป็นอยู่หลายระดับ (skip lesions) พบร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังพบว่ามีตับข้างใดข้างหนึ่งมีขนาดเล็กกว่าปกติ หรือมีการฝ่อของตับข้างที่มีพยาธิสภาพ ทั้งนี้อาจเกิดจากการอุดตันท่อน้ำดีเป็นเวลานานหรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าไปในเส้นเลือดที่มาเลี้ยงตับส่วนนั้นแล้วทำให้เส้นเลือดอุดตันและทำให้ตับข้างนั้นฝ่อในที่สุดจากการศึกษาของรองศาสตราจารย์นายแพทย์วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์ ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มาด้วยอาการเหลืองจำนวน 125 ราย เมื่อ พ.ศ. 2531 พบตับฝ่อ 14 ราย (ร้อยละ 11.2) เป็นตับข้างขวา 9 ราย ข้างซ้าย 5 ราย

นอกจากนี้ยังมีพยาธิสภาพที่สำคัญที่พบได้ประมาณร้อยละ 5 ก็คือมะเร็งท่อน้ำดีเกิดตลอดทั้งทางเดินน้ำดีภายนอกตับและภายในตับ ลักษณะเช่นนี้ทำให้การตัดสินใจรักษาเกิดความยากลำบาก และส่วนใหญ่จะสามารถทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น มีน้อยมากที่สามารถทำการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ทั้งหมด (intention for cure)

• **จุลพยาธิวิทยา**

พบว่าเนื้อมะเร็งประกอบด้วยโครงสร้างของต่อมและล้อมรอบด้วยส่วนพุง (stroma) ที่เป็นพังผืดแข็งจำนวนมาก

และมีการเรียงตัวเป็นท่อน้ำดีในรูปแบบธรรมดาโดยอาจจะสามารถแยกแยะได้ดี, ปานกลางหรือแยกยาก (simple ductular arrangement of well or moderately differentiated collumnar or cuboidal epithelium) มะเร็งจะหลังน้ำเมือก (mucin) แต่จะไม่สร้างน้ำดี การย้อมสีพิเศษจะพบเมือกใน cytoplasm ของเซลล์และพบอยู่นอกเซลล์ซึ่งล้อมรอบด้วยส่วนพุง การพบเช่นนี้นับว่ามีความสำคัญมากเพราะทำให้สามารถแยกมะเร็งที่เกิดจากอวัยวะที่มีเนื้อเยื่อเป็นต่อมได้ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น

• **การกระจายของมะเร็งท่อน้ำดี**

มะเร็งชนิดนี้ถือว่าเป็นมะเร็งที่มีการเจริญเติบโตช้า แต่ก็พบว่ามีกรลุกลามไปสู่อวัยวะอื่นได้โดยเฉพาะอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้ๆ ทั้งๆ ที่ตัวก้อนมะเร็งนั้นอยู่ในระยะสุดท้ายแล้วก็ตาม เราพบปรากฏการณ์เช่นนี้ประมาณร้อยละ 85 ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 15 นั้นตัวมะเร็งเองอยู่ในระยะแรกๆ แต่พบว่ามีกรลุกลามไปสู่อวัยวะข้างเคียงแล้ว นอกจากนี้ยังลุกลามไปยังเส้นประสาท (perineural invasion) ที่อยู่ใกล้ๆ และพบว่าได้มีการกระจายไปที่อื่นๆ เช่น กระดูกซี่โครง กระดูกสันหลัง กระดูกอื่นๆ สมอง ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังก็พบได้บ้าง แต่เป็นจำนวนน้อย เป็นที่น่าสังเกตว่ามะเร็งชนิดนี้กระจายไปทางกระแสเลือดน้อย

มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ

(Intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma)

เป็นโรคที่มักเข้าใจผิดว่าเป็นมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma: HCC) เพราะตับโตและมีก้อนที่ตับ แต่มะเร็งท่อน้ำดี ICC เกิดจากเซลล์ของเยื่อท่อน้ำดีในตับ พบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้หญิง โดยเฉพาะประชาชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยจะมีอุบัติการณ์สูงกว่าทุกๆ ภาคของประเทศไทยและมากที่สุดในโลก จากการศึกษาร่วมกันของหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, เชียงใหม่, สงขลาและสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ในกรุงเทพฯ มหานคร) ระหว่าง พ.ศ. 2531-2534 สถิติของมะเร็งตับเมื่อปรับให้เข้ากับกลุ่มประชากรมาตรฐานโลกแล้ว พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งตับจังหวัดขอนแก่นในผู้ชายและผู้หญิงเป็น 94.8 และ 39.4 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ และคาดว่า จะมีผู้ป่วยใหม่ราว 8,000 รายต่อปี ในขอนแก่นพบร้อยละ 89 เป็นมะเร็งท่อน้ำดี เปรียบเทียบกับร้อยละ 2 ในสงขลา ซึ่งพบ HCC ถึงร้อยละ 96 และในกรุงเทพฯพบ HCC ร้อยละ 71.13

สาเหตุของ ICC ในทางยุโรปไม่ทราบแน่ชัดว่าสารก่อมะเร็งเป็นอะไรเพียงแต่สันนิษฐานว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับโรคของระบบทางเดินน้ำดี, นิ่วในตับ (hepatoolithiasis), Caroli's

disease, primary sclerosing cholangitis หรือ biliary dysplasia แต่สาเหตุของ ICC ในประเทศไทยมีการศึกษาที่ชี้ชัดว่าพยาธิใบไม้ตับร่วมกับ N-Nitrosocompound มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี

• **อาการและอาการแสดง**

ส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการไม่สบายในท้อง (abdominal discomfort หรือ dyspepsia) ปวดใต้ชายโครงขวา ปวดหลัง และไหล หรือมีไข้ เหนื่อยอ่อนเพลีย (fatigue), เบื่ออาหาร, น้ำหนักลดหรือคลื่นไส้ อาการแสดงได้แก่ ตับโต, ผอม

Surgical pathology ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตริเชียร ได้แบ่ง ICC เป็น 4 แบบ¹⁴

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 without or with 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.

การวินิจฉัย

โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายพบอาการและอาการแสดงดังกล่าว เนื่องจากโรคนี้นี้ไม่ค่อยมีอาการและอาการแสดงให้เห็นมากนักจนกว่าโรคจะลุกลามเป็นระยะท้ายๆ แล้วไม่เหมือนมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ ECC ที่มีติชานหรือใช้น้ำมาก่อน ผู้ป่วยอดีต แน่นท้องและเบื่ออาหารร่วมกับน้ำหนักลด อาจต้องพิจารณาตรวจอัลตราซาวด์ตับและช่องท้องส่วนบน ซึ่งจะสามารถตรวจพบได้ค่อนข้างแม่นยำ การตรวจการทำงานของตับโดยเฉพาะอย่างยิ่ง alkaline phosphatase จะมีค่าสูง ค่า AFP มักจะปกติ แต่ CA 19-9 และ CEA ค่ามักจะสูง การทำ spiral CT หรือ MRI จะช่วยในการวินิจฉัยและช่วยในการทำแผนรักษา

• **ระยะของโรค** (Staging โดย TNM; American Joint Committee on Cancer : AJCC,2002) ดังนี้

TNM classification (*Intrahepatic cholangiocarcinoma*)

Stage	Tumor	Node	Metastasis
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Any T	N1	M0
IV	Any T	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.

• **การรักษา**

การรักษาเพื่อให้หายขาดทำได้ด้วยการผ่าตัดเท่านั้น การผ่าตัดเนื้องอกออกและพบว่าตัดได้หมด (negative margin) เป็นโอกาสเดียวที่จะรักษาให้หายขาดได้ ควรจะติดตามผลการรักษาโดยวิธีสังเกตอาการและทำอัลตราซาวด์ หรือ CT ทุก 3 เดือน จนครบ 2 ปี ในปัจจุบันยังไม่มี definitive adjuvant regimen ที่จะทำให้อัตราการรอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น การให้ adjuvant chemotherapy อาจจะทำได้ ถ้าเป็นการศึกษา clinical trial ที่เหมาะสม

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วแต่ตัดออกไม่หมด (R1: positive margin) ควรได้รับการดูแลแบบสหสาขา เป็นราย ๆ ไป เช่น การตัดเนื้องอกออก (additional resection), ablative therapy, หรือการใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษา clinical trial ที่มีข้อมูลพอที่จะยืนยันผลการรักษาในแต่ละแบบที่กล่าวมาแล้วได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตัดเนื้องอกออกได้ทั้งหมดอาจมีแนวทางการรักษาดังนี้ เช่น การผ่าตัดตัดเนื้องอกออกบางส่วน (R2 resection) การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care), ablative therapy ร่วมกับ cryotherapy, radiofrequency หรือ microwave ส่วนการให้การรักษาด้วยรังสีรักษา ร่วมกับ ให้เคมีบำบัด หรือการให้เคมีบำบัด¹⁵ ยังคง เป็นเพียง clinical trial

ส่วนผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจาย (metastatic disease) การรักษาโดยวิธีประคับประคองยังคงเป็นวิธีที่ปลอดภัยและเหมาะสมโดยอาจให้รักษาได้ด้วยการผ่าตัดเนื้องอกปฐมภูมิ ออก (expert opinion cat2b) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากเนื้องอกปฐมภูมิ หรือ อาจจะให้เคมีบำบัดได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เหมาะสม การทำ clinical trial ยังมีความจำเป็น

• การติดตามผลการรักษา

การติดตามผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดและหรือมีการรักษาอื่น ๆ ให้พิจารณาตามอาการ

• การพยากรณ์โรค

โดยทั่วไปแล้วการรักษามะเร็งแทบจะทุกชนิดนั้นการผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกจะเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุด และในกรณีโรคนี้อีกเช่นกัน จากการศึกษาของศาสตราจารย์นายแพทย์ทองอวบ อุตรวิเชียร พบว่าผู้ป่วย Stage III หลังการผ่าตัดปีที่ 1 และปีที่ 3 มีอัตราการอยู่รอด 100 และ 33 ตามลำดับ และมีผู้ป่วย 3 รายที่อยู่รอดได้เกิน 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 นี้ผลการรักษาไม่ค่อยดีทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยมักจะพบในระยะท้าย ๆ ดังนั้นการให้การวินิจฉัยให้ได้ผู้ป่วยในระยะแรกของโรคจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง การป้องกันไม่ให้เกิดโรคโดยการให้การศึกษาและ สุขศึกษาแก่ประชากรก็นับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่ง

มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ

(Extrahepatic cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนี้มักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองแล้วเป็นส่วนใหญ่ เพราะถ้าเป็นระยะแรกๆ จะไม่มีอาการอะไรเนื่องจากมีขนาดเล็ก แต่เมื่อมีขนาดโตขึ้นจนทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีก็จะทำให้เกิดอาการตาเหลือง เป็นเหตุให้ผู้ป่วยไปพบแพทย์ แต่ขณะ

เดียวกันนั้นมะเร็งได้ลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงและต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ท่อน้ำดีแล้ว ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบจึงเป็นระยะที่ III-IV ซึ่งทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่ากับการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตามแต่การรักษาผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นระยะใดของโรคก็ยังคงดีกว่าการที่ไม่ทำอะไรเลย ดังจะกล่าวเหตุผลต่อไป

ดังที่ได้กล่าวไว้ตั้งแต่ต้นแล้วว่ามะเร็งท่อน้ำดีชนิดที่อยู่ภายนอกตับนี้ส่วนใหญ่จะอยู่ที่ท่อน้ำดีที่ใกล้ๆ กับตับ (porta hepatis) ซึ่งมักจะเกิดในท่อน้ำดีตับข้างใดข้างหนึ่งหรือท่อน้ำดีตับร่วม (right or left hepatic or common hepatic bile duct) เนื่องจากลักษณะทางกายวิภาคของบริเวณนี้เป็นที่ที่ท่อน้ำดี, เส้นเลือดดำ และเส้นเลือดแดงที่มาเลี้ยงตับมาอยู่ใกล้ชิดกัน แพทย์บางท่านจึงเรียกบริเวณนี้ว่าเป็นขั้วตับ ส่วนภาษาอังกฤษเรียกว่า Hilar หรือ Hilus ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ Hilar cholangiocarcinoma ต่อไปนี้จะเรียกมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดขึ้นในบริเวณนี้ว่า hilar cholangiocarcinoma

• พยาธิวิทยา

เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า แบ่งได้เป็น 4 ชนิด¹⁶ 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 classification¹⁷ ซึ่งเป็นการอธิบายถึงการลุกลามของเนื้องอกไปตามท่อน้ำดี เพื่อประโยชน์ในการพิจารณาให้การรักษาและติดตามผลการรักษา ซึ่งได้มีการกล่าวถึงและใช้กันอย่างมาก และได้มีความพยายามที่จะดัดแปลงการแบ่งแบบนี้บ้าง แต่ก็ยังไม่แพร่หลาย การแบ่งแบบเดิมจึงยังเป็นที่ยอมรับอยู่ (ได้ให้รายละเอียดของการแบ่งอยู่ข้างล่าง)

การแบ่งชนิดของเนื้องอกตามที่เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Histologic Grade) ตามที่ AJCC แบ่ง มี 5 แบบคือ

1. Grade cannot be assessed
2. Well differentiated
3. Moderately differentiated

4. Poorly differentiated
5. Undifferentiated

Staging TNM classification

American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002

TMN classification of extrahepatic CCA

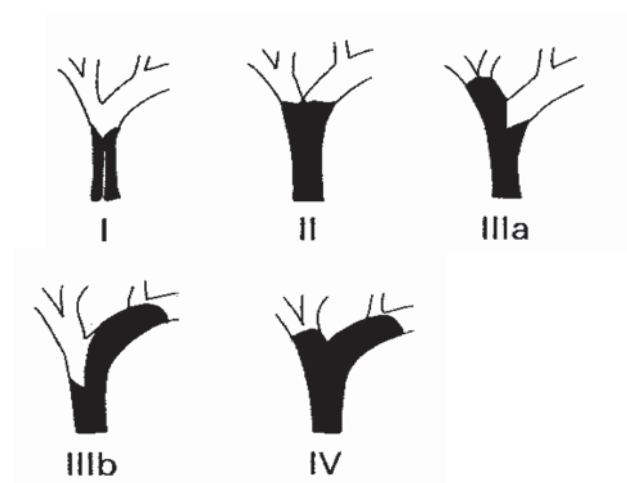
Stage	Tumor	Node	Metastasis
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1 to T3	N1	M0
III	T4	Any N	M0
IV	Any T	Any N	M1

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.

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.

• 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 ก็แนะนำให้ทำเป็นอย่างยิ่ง เพราะจะทำให้ผลการรักษาดีกว่าไม่ทำ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำ resection ได้จากสาเหตุต่างๆ เช่น โรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease; primary sclerosing cholangitis) หรือมีการลุกลามที่ตับทั้ง 2 ข้าง (bilobar extension) อาจพิจารณาทำการเปลี่ยนตับ¹⁸⁻¹⁹

ในบางกรณีที่ต้องตัดตับผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองมาก และเป็นมานานอาจพิจารณาทำการระบายน้ำดีผ่านทางผิวหนังก่อนการผ่าตัด (PTBD)

ในกรณีที่คาดว่าจะมีเนื้อตับเหลืออยู่น้อยหลังจากการผ่าตัดตับ ให้พิจารณาทำ Portal vein embolization เพื่อเพิ่มขนาดเนื้อตับที่เหลืออยู่ให้เพียงพอ(Future liver remnant ;FLR)

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 การให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดหรือการให้เคมีบำบัดแต่เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามแล้วแต่ยังไม่มีการศึกษาแบบ clinical trial ใดๆ ที่จะยืนยันวิธีการรักษาต่างๆ ที่กล่าว ฉะนั้นจึงต้องพิจารณาให้การรักษาเป็นรายๆ ไป

ผู้ป่วยที่ negative margin อาจให้การดูแลโดยการสังเกตอาการและติดตามเฝ้าระวังเป็นระยะ การพิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ต้องพิจารณาเป็นรายๆ เช่นกัน

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตัดเนื้องอกได้ในขณะที่ผ่าตัด ควรทำ surgical bypassหรือ stent²⁰⁻²¹ หลังจากนั้นอาจพิจารณาให้การรักษาโดย เคมีบำบัด หรืออื่นๆ ตามที่กล่าวมาแล้ว แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาแบบ clinical trial อยู่ การให้การดูแลแบบประคับประคองหรือรักษาตามอาการยังนับว่ามีประโยชน์ และอาจจะดีกว่าให้การรักษาอย่างอื่น ๆ ด้วย

ในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในขั้นลุกลาม (metastatic disease) ควรได้รับการระบายน้ำดีโดยการใส่ stent การให้การรักษาอื่นๆ ยังต้องทำ clinical trial และรักษาแบบประคับประคองอย่างดีที่สุด ส่วนการให้เคมีบำบัดนั้นยังไม่มีสูตรการรักษาที่เป็นมาตรฐานถึงแม้จะมีวิธีการที่กำลังได้รับการยอมรับอยู่บ้างก็ตาม^{15,22-23}

• การติดตามผลการรักษา

ติดตามผลโดยการทำอัลตราซาวด์ หรือ CT ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ถ้าพบว่าโรคกำเริบก็ให้ทำการสืบค้นอย่างละเอียดเหมือนกับตอนที่พบโรคใหม่ และให้การรักษาตามที่กล่าวมาแล้ว

เอกสารอ้างอิง

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, Kozuch P. Gallbladder and biliary tract carcinoma:a comprehensive update, Part 1. *Oncology* 2004;18:889-96.
3. Vogt DP. Current management of cholangiocarcinoma. *Oncology* 1988;2:37-43.
4. Altaee MY,Johnson PJ, Farrant JM, Williams R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 1991;68:2051-5.
5. Pitt HA, Dooley WC,Yeo CJ, Cameron JL. Malignancy of the biliary tree. *Curr probl Surg* 1995;32:1.
6. Burke EC,Jarnagin WR,Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart H. Hilar cholangiocarcinoma:Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228:385-94.
7. Green A,Uttaravichien T,Bhudhisawasdi V, Chartbanchai W, Elkins DB, Mairiang EO, et al. Cholangiocarcinoma in North East Thailand: a hospital-based study. *Trop Geogr Med* 1991;43:193-8.
8. Bhamarapavati N, Thammavit W, Vajrasthira S. Liver changes in hamsters infected with a liver fluke of man, *Opisthorchis Viverrini*. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:787-94.
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. Thammavit W,Bhamarapavati N,Sahaphong S,Vasrasthira S,Angsubhakorn S. Effects of Dimethylnitrosamine on Induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis Viverrini*-Infected Syrian golden Hamsters. *Cancer Res* 1978;38:4634-9.
11. Thammavit W, Kongkanunt R, Tiwwech D, Moore MA. Level of *Opisthorchis* infestation and carcinogen dose-dependence of cholangiocarcinoma induction in Syrian golden hamsters. *Virchows Arch B* 1978;54:52-8.
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;7:538-48.

13. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung S, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn S, et al. Cancer incidence in Thailand 1988-1991. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4: 475-83.
14. Uttaravichien T, Bhuddhisawasdi V, Pairojgul C, Pugkhem A. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:128-35.
15. Kubicka S, Rudolph K, Tieze M, Lorenz M, Manns M. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2001;39: 783-9.
16. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nogino M, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998;227:405-11.
17. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:170-8.
18. Sudan D, Deroover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr, McCashland T. Radiochemo-therapy and transplantation allow long-term survival for non resectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2:774-9.
19. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:s65-8.
20. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tygat GN, Huibregtse, K. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-92.
21. Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, 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, LEE JR, RYU MH, Ahn JH, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1115-20.
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.

