

# Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas

ธรรวัช วุฒธนานนท์\*  
อภิเชษฐ์ ศิรินวาสถิตย์\*  
กวี รัตนชอุก\*\*

\*กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

\*\*กลุ่มงานศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

## คำจำกัดความของโรค

Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN) ถูกรายงานขึ้นครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นโดย Ohashi และคณะในปี 1982 ซึ่งได้อธิบายว่าเป็นก้อนเนื้องอกชนิดถุงน้ำของตับอ่อน (cystic neoplasm of the pancreas) ชนิด mucinous secreting cancer<sup>1</sup>

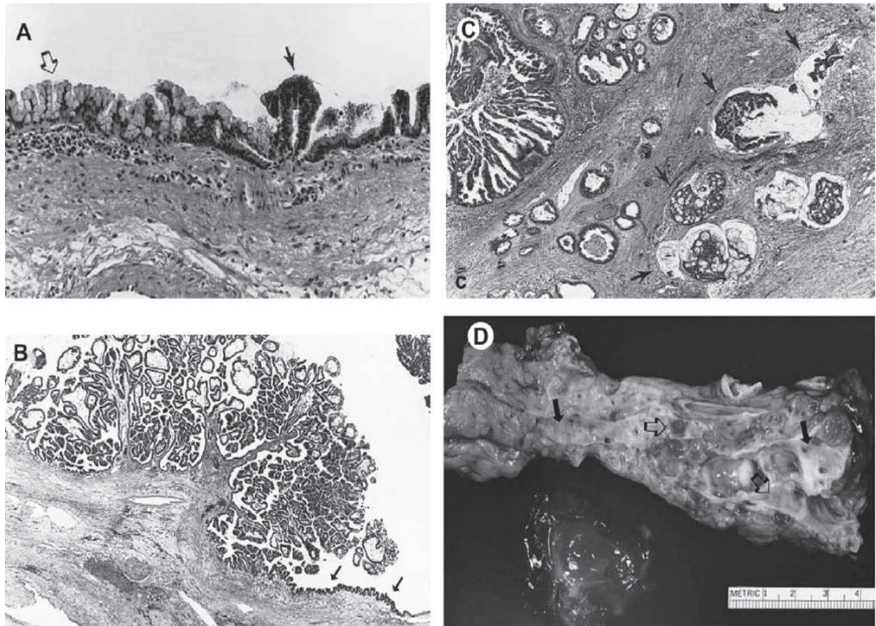
ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการตั้งชื่อเนื้องอกชนิดนี้ว่า primary pancreatic cystic neoplasm (PPCN)<sup>2</sup> และต่อมาในปี 1996 องค์การอนามัยโลกให้ชื่อใหม่เป็น intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN) ซึ่งหมายถึง intraductal mucin-producing neoplasm เนื้องอกประกอบด้วย tall columnar, mucin-containing epithelium (อาจมีหรือไม่มี papillary projections) รอยโรคเกิดที่ main pancreatic duct และ/หรือ major side branches และต้องไม่พบ ovarian stroma ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของเนื้องอกชนิด mucinous cystic neoplasms (MCN)<sup>3</sup>

มีรายงานความชุกของ IPMNs ประมาณร้อยละ 25 ของเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน<sup>2,4,5</sup> พบมากในเพศชาย และในกลุ่มอายุเฉลี่ย 60-70 ปี<sup>2,5,6</sup> ส่วนใหญ่มักพบ

เนื้องอกชนิดนี้ที่ตำแหน่ง head of pancreas แต่ก็สามารถพบได้ในตำแหน่งอื่นๆ ของระบบท่อทางเดินตับอ่อน<sup>5</sup>

## พยาธิกำเนิด

โรคนี้มีลักษณะจำเพาะคือ intraductal proliferation of neoplastic mucinous cells เกิดการสร้าง micro- and macropapillae และทำให้เกิดภาวะ cystic dilatation ในตำแหน่งของ main pancreatic duct และ/หรือ secondary branches (branch ducts) (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 Histopathology of IPMN. A) Ductal epithelium showing nondysplastic micropapillary mucinous hyperplasia (open arrow) and micropapillary dysplasia (solid arrow). B) Gross papillomatous change associated with the micropapillary dysplasia change associated with flat micropapillary dysplasia (arrows). C) Invasive adenocarcinoma (arrows). D) Gross findings of main pancreatic duct dilation with copious intraductal mucin and ductal adenomas



ภาวะ dysplasia สามารถเกิดขึ้นได้ในตำแหน่งเดียวหรือเป็นแบบ multifocal ก็ได้ โดยเฉพาะเมื่อพบว่ารอยโรคเกิดที่ branched ducts

เราสามารถพบการไหลซึมของเมือก (mucin) ออกจาก bulging papilla of Vater โดยการส่องกล้องได้หนึ่งในสามของผู้ป่วย ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิดรอยโรคที่ main pancreatic duct

## การแยกชนิดของโรค

แบ่งตามลักษณะทางพยาธิสภาพได้ 3 ชนิด คือ<sup>1,7,8</sup>

### 1. Main-duct IPMN

รอยโรคเกิดที่ main pancreatic duct และทำให้มีการขยาย (dilatation) ของ main pancreatic duct สามารถพบได้ทั้งแบบ diffuse หรือ segmental โดยมักพบที่ส่วน body หรือ tail

การที่มี pancreatic duct dilatation เกิดจากเนื้องอกหรือเมือกที่ถูกหลั่งออกมาปริมาณมากไปอุดตัน แต่ใน rare subtype เช่น diffuse main pancreatic duct ectasia นั้นเกิดจาก complete filling neoplasm

### 2. Branch-Duct IPMN

พบลักษณะ cystic dilatation ในส่วน sided branch ของ main pancreatic ductal system มักพบที่บริเวณ head หรือ uncinata process ของตับอ่อน พบในผู้ป่วยอายุน้อยและมักไม่มีอาการ บางครั้งสามารถพบเป็นแบบ multi-centric, branch-duct IPMN ได้<sup>9</sup>

### 3. Mixed-type IPMN

พบรอยโรคทั้งที่ main pancreatic duct และ side branches ความสำคัญของ IPMN ชนิดนี้คือ อาจพบภาวะ carcinoma in-situ หรือ invasive carcinoma ได้ จึงเป็นสาเหตุของการแนะนำให้ผ่าตัดแบบ extent resection



รูปแบบของ duct dilatation ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของเนื้องอก การสร้างเมือก และการเกิดการอุดตันของ pancreatic duct

Main-duct IPMNs มักมีขนาดใหญ่ พบ prominent intraductal, papillary projections ส่วน branch-duct IPMNs ขนาดเล็กกว่า อาจไม่สามารถเห็น proliferative epithelial lining ได้ และบางครั้งก็มองเห็นทางเชื่อมต่อกับ main pancreatic duct ได้ยาก ตัวโรคมีการเจริญช้ากว่า (more indolent) เมื่อเทียบกับ main-duct IPMN<sup>5</sup>

ประมาณร้อยละ 30 ของ branch-duct IPMN พบเป็น multifocal และ cystic dilatation ของ small branch มากกว่า 2 ตำแหน่งของ pancreatic parenchyma<sup>10</sup> และร้อยละ 25 ของผู้ป่วย branch-duct IPMN ที่ได้รับการผ่าตัด จะพบ histologic change ใน main pancreatic duct ด้วย ซึ่งแสดงว่าที่จริงแล้วเป็นชนิด mixed type IPMN นั่นเอง

การจำแนกลักษณะทาง histology ของ cystic neoplasm of pancreas ทั้งชนิด serous, mucinous และ IPMN ตาม WHO classification<sup>11</sup> สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อย (ตารางที่ 1) ได้แก่

**ตารางที่ 1** World health organization (WHO) classification of cystic neoplasms of the pancreas

---

Serous microcystic adenoma
Serous oligocystic adenoma
Serous cystadenocarcinoma
Mucinous cystadenoma
Mucinous cystic neoplasm–borderline
Mucinous cystadenocarcinoma
Noninvasive
Invasive
Intraductal papillary mucinous adenoma
Intraductal papillary mucinous neoplasm–borderline
Intraductal papillary mucinous carcinoma
Noninvasive
Invasive

---

- a) Benign (adenoma without dysplasia)
- b) Borderline (adenoma with mild to moderate dysplasia)
- c) Carcinoma (either non-invasive or invasive)

โดยการจำแนกนี้ ถ้าเป็นชนิด combined IPMN ที่ประกอบด้วย carcinoma in-situ และ invasive IPMN ให้เรียกเป็น carcinoma

Hyperplastic หรือ dysplastic epithelium ใน IPMN พบรอยโรคมีลักษณะ flat, micropapillary หรือ grossly papillary<sup>2</sup> (ภาพที่ 1) หลายครั้งที่พบ epithelial change ตั้งแต่ normal, hyperplasia, dysplasia และ carcinoma

IPMN สามารถพบ histomorphologic pattern หลายแบบ อาทิ gastric (พบได้บ่อยใน branch-duct IPMN), intestinal (พบใน main-duct IPMN), pancreatobiliary, oncocytic และ null<sup>12,13</sup>

พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับชนิดของ histomorphologic pattern เช่น ใน intestinal-type IPMN ซึ่งส่วนมากตรวจพบ MUC2 (marker of differentiation) ให้ผลบวก เชื่อว่าสามารถพัฒนาไปเป็น invasive colloid carcinoma ซึ่งมีพยากรณ์โรคดี แต่ใน pancreatobiliary type ให้ผล MUC1 เป็นบวก สามารถพัฒนาไปเป็น invasive ductal/tubular adenocarcinomas ซึ่งมีพยากรณ์โรคไม่ดี<sup>12,14,15</sup>

ร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วย IPMN พบการกลายพันธุ์ของ K-ras ซึ่งเป็น marker ของการเกิด pancreatic ductal adenocarcinoma ส่วนการเกิด malignant degeneration พบการขาดหายของ heterozygosity ในตำแหน่ง 9p21 (p16) และ 17p13 (p53) และพบการเพิ่มขึ้นของ expression of cyclooxygenase-2 และ up regulation ของยีน claudin และ mesothelin การเพิ่มขึ้นของ telomerase activity การเพิ่มขึ้นของ expression of matrix metalloproteinase-7 และ proliferating-cell nuclear antigen รวมทั้ง vascular endothelial growth factor<sup>16-19</sup>

Telomerase ถูกกระตุ้นในสภาวะที่เกิดมะเร็งในร่างกายมนุษย์ สามารถนำมาใช้ในการแยกภาวะ adenoma กับ intraductal carcinoma ใน IPMN

ได้<sup>17,20,21</sup> ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่มี malignant change พบ upregulation ของ telomerase activity

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย IPMN มักพบ invasive malignancy โดยเฉพาะในชนิด main-duct type<sup>22,23</sup> ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งมีดังต่อไปนี้<sup>2,5,24,25,26</sup>

a) Main-duct disease หรือ Mixed type มีโอกาสเกิดมะเร็ง (carcinoma-in-situ และ invasive cancer) ประมาณร้อยละ 50-60<sup>16,27-30</sup> ความเสี่ยงจะมากขึ้นเมื่อ main pancreatic duct โตมากกว่า 1 ซม. และ mural nodule ขนาดมากกว่า 1 ซม.<sup>10,17</sup> ในทางกลับกัน โอกาสเกิดมะเร็งใน branch-duct IPMN ต่ำกว่า (ร้อยละ 6-46, เฉลี่ยร้อยละ 25)<sup>16,24,31</sup> และโอกาสเกิด invasive carcinoma น้อยกว่าร้อยละ 30 แต่เนื่องจากการรักษาในกรณี branch-duct IPMN นั้นไม่จำเป็นต้องผ่าตัดทำให้ข้อมูลเรื่องโอกาสเกิดมะเร็งอาจยังไม่แน่ชัด<sup>16,27,32,33</sup> ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ branch-duct IPMN จะเกิดมะเร็ง ได้แก่ มีอาการแสดงของโรค พบ mural nodule (โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 2 ซม.) ขนาดของ cyst มากกว่า 3 ซม. และการพบร่วมกับ main-duct dilatation<sup>10,24</sup>

b) Branch-duct dilatation มากกว่า 3 ซม.

c) Mural nodule

d) อายุมากกว่า 70 ปี

e) มีอาการแสดงของโรค โดยมักพบเมื่ออยู่ในระยะ invasive carcinoma อาการที่พบ ได้แก่ อาการปวด (เป็นผลมาจาก pancreatitis) น้ำหนักลดลง อ่อนเพลีย และตัวเหลืองตาเหลือง หากพบอาการเหล่านี้จะเป็นพยากรณ์ที่ไม่ดีใน invasive carcinoma แต่ในทางกลับกัน ร้อยละ 30 ของ malignant IPMN ไม่พบอาการแสดงของโรค<sup>10</sup>

f) พบการเพิ่มขึ้นของ telomerase activity ใน pancreatic cystic fluid<sup>20,24</sup> มี histologic change (atypia, dysplasia หรือ frank carcinoma in-situ) ซึ่งอาจพบเพียงบางตำแหน่ง พบ pancreatic intraepithelial neoplasia (panIN) ซึ่งเป็น precursor lesion ของ ductal adenocarcinoma ซึ่งอาจพบ

จากภาพถ่ายรังสีได้เป็น gross detection หรือบางครั้งอาจพบเพียงการเปลี่ยนแปลงทาง microscopic detection ก็ได้<sup>34</sup>

## แนวทางการวินิจฉัยโรค

### อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วย IPMN มักมาด้วย recurrent episode ของ pancreatitis หรือ idiopathic chronic pancreatitis พบ mucus or papillary projection จาก pancreatic duct เป็นสาเหตุทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดี

ผู้ป่วย branch-duct IPMN มักไม่แสดงอาการ โดยเฉพาะในกรณีขนาด cyst น้อยกว่า 3 ซม.

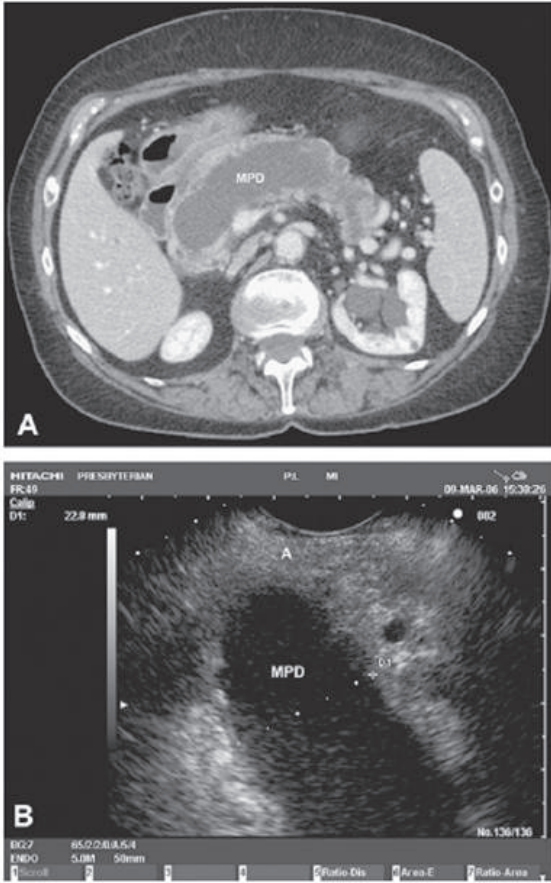
ผู้ป่วยที่เป็น pancreatic adenocarcinoma มักมาด้วยอาการ painless jaundice น้ำหนักลด มี new onset diabetes เป็นต้น<sup>16,28,35</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรส่งตรวจ liver function tests, serum amylase และ lipase ซึ่งมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงเล็กน้อย การตรวจระดับ tumor marker เช่น CA19-9, CEA และ CA125 ยังมีข้อจำกัดในการวินิจฉัย

### Cross-sectional imaging (ultrasonography [US], computed tomography [CT], magnetic resonance imaging [MRI])

ในรายที่สงสัย IPMN ควรเริ่มต้นการตรวจพิเศษ ชนิด non-invasive test เช่น US, CT หรือ MRI ของช่องท้อง และพิจารณาตรวจตำแหน่งอื่นร่วมด้วยเพื่อการ staging ในกรณี invasive case โดยเฉพาะในตำแหน่งตับและปอดซึ่งมักพบการลุกลามของมะเร็ง

ลักษณะจำเพาะทางภาพรังสีของ IPMN คือ พบ cystic dilatation ของ main pancreatic duct ใน main-duct IPMN (ภาพที่ 2) และของ segmental side branch ใน branch-duct IPMN ซึ่งกรณีหลังนี้มักพบในส่วน uncinata lobe (ภาพที่ 3)

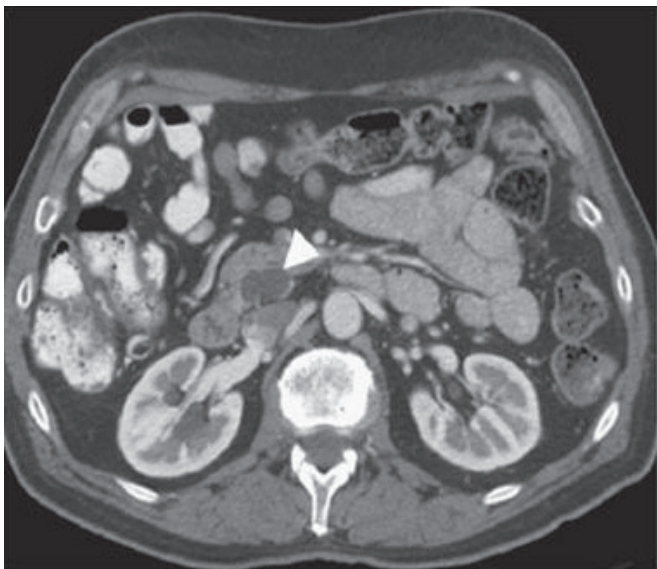


**ภาพที่ 2** Main-duct IPMN. **A)** CT showing marked dilatation of pancreatic duct. **B)** EUS of the main pancreatic duct (MPD) of patient in A.

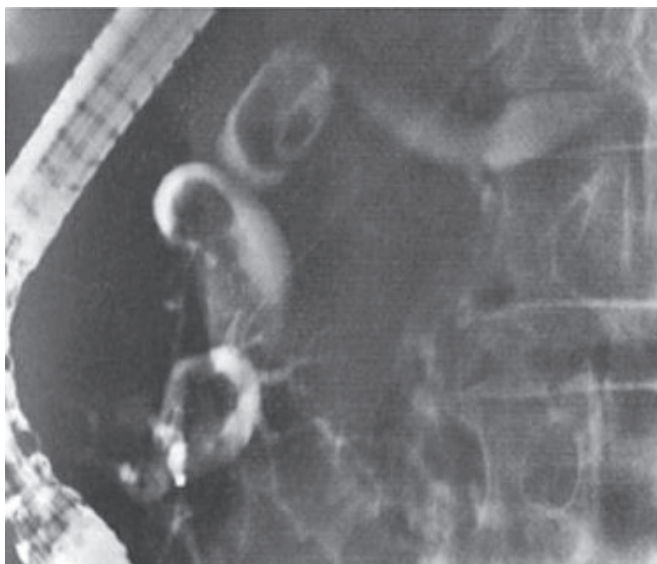
Serial section ของ pancreatic specimen และ 3-D reconstruction ช่วยในการวินิจฉัยขอบเขตของ IPMNs ได้อย่างชัดเจน mucinous globules และ ตำแหน่งของการเกิด malignant transformation จะสามารถเห็นได้จากภาพรังสี ในลักษณะ filling defects อยู่ใน ductal system (**ภาพที่ 4**)

CT (หรือ MRI/MRCP) สามารถแสดงตำแหน่งและ degree ของ pancreatic duct dilatation และสามารถแยกสาเหตุอื่นๆ ที่พบ duct dilatation ได้ อาทิ chronic pancreatitis หรือ obstructive neoplasm ออกไปได้






ภาพที่ 3 Branch-duct IPMN. CT shows a 2.5 cm cystic mass in the uncinus process



ภาพที่ 4 Imaging of intraductal “masses”. ERCP of main-duct IPMN with multiple filling defects secondary to mucinous globules.



MRI มีประสิทธิภาพเหนือกว่า CT เนื่องจากสามารถแสดงให้เห็นตำแหน่งของ cyst ที่ต่อเข้ากับ duct ได้ดีกว่า<sup>36,37</sup> ใน main-duct IPMN เมื่อพบลักษณะ markedly dilated main pancreatic duct (>1 ซม.) หรือพบ mural nodules หรือมี dilatation ของ biliary tree ด้วยจากภาพถ่ายรังสี จะมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดมะเร็ง<sup>10,12,34,38</sup>

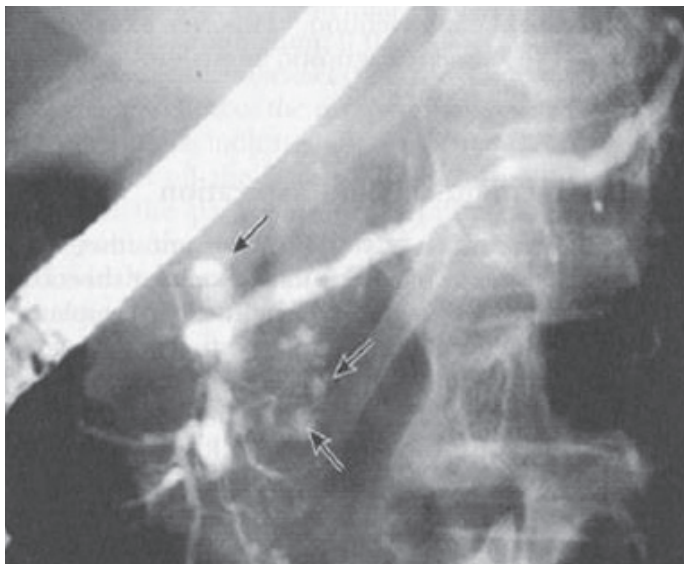
### **Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)**

ERCP มีความสำคัญใน IPMN เพื่อศึกษาตำแหน่งของรอยต่อระหว่าง cystic dilatation (or side branch dilatation) และ main pancreatic duct (ภาพที่ 5) และแสดงให้เห็น markedly dilated main pancreatic duct ซึ่งเกิดจาก mucinous concretion และ papillary growth (intraductal papillomas) หรือตำแหน่งที่มี malignant degeneration/invasion (ภาพที่ 4)<sup>38,39</sup> อย่างไรก็ตาม intraductal mural nodules (adenomas หรือ carcinoma) อาจถูกบดบังโดย mucus และในบางครั้ง mucous globule อาจคล้ายคลึงกับ ductal nodule ซึ่งอาจสับสนในการบรรยายได้

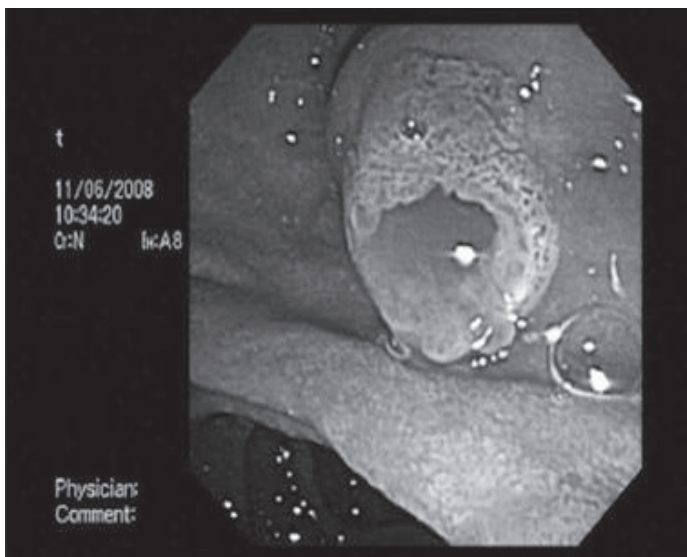
ใน main- หรือ mixed-duct IPMN สามารถพบ bulging papilla จากการทำ ERCP ซึ่งเป็น pathognomonic endoscopic finding ในการวินิจฉัย IPMN (ภาพที่ 6)<sup>6</sup> ERCP ยังสามารถช่วยแยกโรคระหว่าง branch-duct IPMN และ MCN ซึ่งแยกจากภาพถ่ายรังสี<sup>30,40</sup> ควรมีการเก็บ pancreatic juice เพื่อตรวจทาง cytology และ fluid analysis การทำ ERCP ยังเป็นการให้การรักษาในรายที่มีอาการเหลือง ทั้งในรายก่อนผ่าตัดและในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้ทำ ERCP ทุกรายที่สงสัย IPMN ควรพิจารณาทำเป็นรายๆ ไป

### **Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)**

MRCP เป็น non-invasive test และบางครั้งคุณภาพเหนือกว่า ERCP โดยเฉพาะ pancreatic duct anatomy เพราะในตำแหน่งของ side-branch duct การทำ ERCP อาจพลาดการวินิจฉัยเนื่องจากถูกบดบังโดย intraductal plugs of



ภาพที่ 5 ERCPs showing communication with cystic area - branch-duct IPMN. Uncinate and head of pancreas.



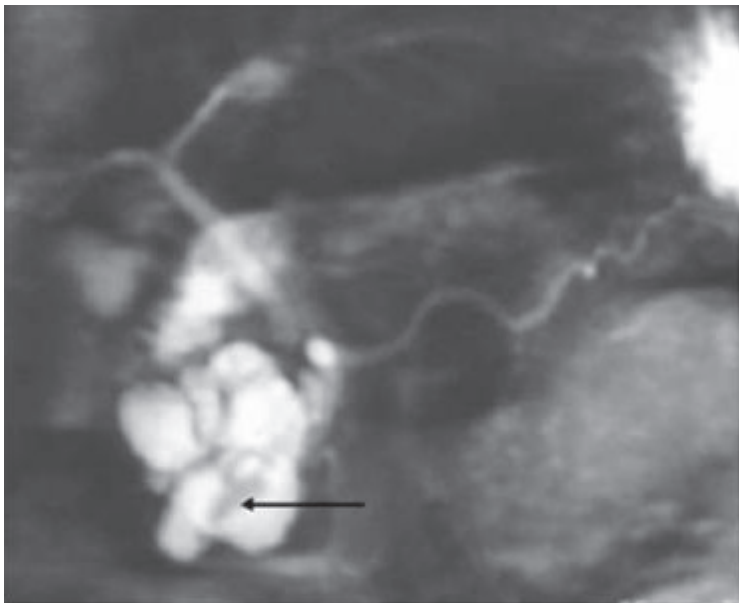
ภาพที่ 6 Endoscopic view of bulging papilla of Vater with egress of copious mucous

mucus<sup>38,41</sup> นอกจากนี้ MRCP ยังช่วยให้เห็น lesion ในตำแหน่งที่ไม่เชื่อมต่อกับ pancreatic duct อีกด้วย

การพบลักษณะ mural nodules (ภาพที่ 7) หรือ excrescences หรือ main-duct IPMNs ที่ขนาด pancreatic duct มากกว่า 10 มม. หรือ common bile duct dilatation จาก MRCP ทำให้นึกถึงมะเร็งได้ แต่อย่างไรก็ตาม หากไม่พบลักษณะข้างต้นดังกล่าวก็ไม่สามารถแยกภาวะมะเร็งออกไปได้

### Positron emission tomography (PET)

PET-CT ถูกเสนอให้เป็นวิทยาการใหม่เพื่อวินิจฉัย Malignant lesion ซึ่งมี sensitivity 92% และ specificity 95%<sup>42</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ และไม่มีอาการ เพื่อ operative treatment หรือ non-operative surveillance<sup>42</sup> แต่ก็ยังเป็นข้อถกเถียงกันในการใช้ PET มาช่วยในการวินิจฉัย IPMN เนื่องจากยัง



ภาพที่ 7 MRCP of IPMN. Branch-duct IPMN with mural nodule (arrow)



มีข้อจำกัด และการแยกระหว่าง benign และ malignant ของ pancreatic cystic lesion ยังไม่เที่ยงตรงพอ<sup>42,43</sup>

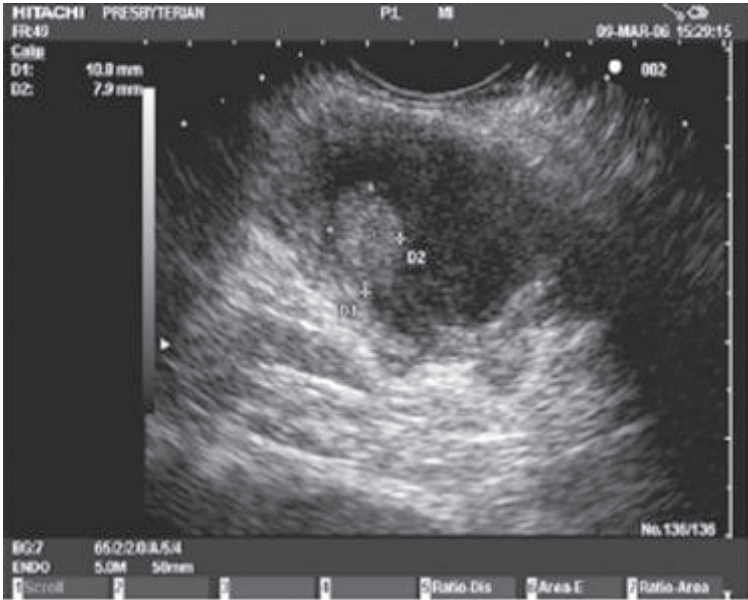
### **Intraductal pancreatoscopy and Intraductal ultrasonography**

Intraductal pancreatoscopy โดยการใช้ small-diameter video scope และ narrow-band imaging<sup>44</sup> ซึ่งสามารถเห็น ductal epithelium เพื่อช่วยในการประเมิน IPMN ว่าเป็น benign หรือ malignant lesion<sup>44</sup> นักวิจัยชาวญี่ปุ่นมีการกล่าวถึง virtual pancreatoscopy โดยการนำ multidetector row CT เพื่อช่วยวินิจฉัย ซึ่ง invasive น้อยกว่า ทำได้อย่างรวดเร็ว และราคาไม่แพง ซึ่งในอนาคตอาจจะนำมาทดแทนการทำ ERCP ได้<sup>45</sup>

Intraductal ultrasonography เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง โดยร่วมกับการทำ ERCP เพื่อช่วยบอกชนิด และ extension ของรอยโรคก่อนการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน main-duct IPMN<sup>46</sup> แต่ยังมีข้อจำกัดเพราะยังมีข้อมูลการศึกษาน้อย

### **Endoscopic ultrasonography (EUS)**

ลักษณะสำคัญทาง EUS ของ IPMN สามารถพบการ dilatation ของ main pancreatic duct (or its branches) และอาจมีหรือไม่มี mural ductal nodules และ intraluminal content<sup>31,47,48</sup> (ภาพที่ 2 และ 8) การพบ multiple cysts ติดต่อกับ ductal system เป็นลักษณะของ branch-duct IPMN เมื่อไม่พบการโตขึ้นของ main pancreatic duct (< 6 มม.) EUS เป็นทางเลือกที่ดีในการแสดงลักษณะทางเชื่อมต่อระหว่าง cystic lesion กับ pancreatic ductal system ที่ไม่เห็นใน CT หรือ MRI แต่ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ทำ EUS ด้วยเช่นกัน<sup>20,49</sup> ในกรณีที่สงสัยมะเร็งมักพบ solid lesion, mural nodule(s), dilatation ของ main pancreatic duct, ductal filling defects และ thickened septa 50 และเพิ่มประสิทธิภาพสูงขึ้นหากทำ FNA เพื่อการตรวจ cystic fluid หรือ trucut biopsy ร่วมด้วย แต่บาง investigator มีการกล่าวถึง peritoneal dissemination ตามหลังการทำ EUS-guided FNA



ภาพที่ 8 EUS image of main-duct IPMN with a mural nodule measuring 11x18 mm.

### FNA cytology

พบลักษณะของ papillary clusters บูดด้วย mucin-containing columnar cells มักพบ atypia อยู่บ้าง<sup>51</sup> ความแม่นยำของการตรวจโดย FNA cytology จะมี sensitivity 75%, specificity 91%, accuracy 86%<sup>50</sup>

การทำ mini-biopsy (trucut หรือ core biopsy) ใน lesion ที่เป็น solid component ของ cystic neoplasm หรือที่ wall ของ cyst ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย<sup>52</sup> แต่ข้อจำกัดคือ ขณะทำการเจาะอาจมีการปะปนของเนื้อเยื่อปกติ หรือ mucus-producing epithelium ของระบบทางเดินอาหาร

### Analysis of cystic fluid

#### 1) Mucin

การย้อม mucin ให้ผลลบวก หรือการที่พบว่าน้ำที่เจาะดูตได้นั้นมีความ



หนืด (viscosity) สูง มีความจำเพาะเจาะจงสูงในการวินิจฉัย mucinous neoplasms (เช่น MCN หรือ IPMN) ช่วยแยกโรคจาก SCN และ Pseudocysts<sup>40</sup>

## 2) CEA

พบว่าระดับ CEA ใน cystic fluid สูงขึ้นเมื่อมีการ differentiation ของ mucinous PPCN (อาทิ MCN หรือ IPMN) ทำให้สามารถแยกจากโรค SCN ได้ ปัจจุบันยังไม่มี standard cut-off level แต่นิยมใช้เกณฑ์ 192 ng/mL ในการวินิจฉัย ซึ่งจะมี sensitivity 75% และ specificity 84%<sup>25</sup> หากค่า CEA <5 ng/mL สามารถแยกโรคกลุ่ม mucinous neoplasm ออกไปได้<sup>2,18,38</sup>

## 3) Amylase

ยังมีข้อจำกัดในการช่วยวินิจฉัย หากแต่จะพบ high amylase activity (>5 serum activity) อธิบายว่า cyst ที่พบติดต่อกับ pancreatic duct system ช่วยแยกโรค SCN และ MCN ได้<sup>53</sup>

## 4) อื่นๆ

ได้แก่ tumor markers อื่น เช่น CA 19-9, CA 72-4, CA 125 และ CA 15-3 ซึ่งยังมีข้อจำกัดในการช่วยวินิจฉัย ส่วนการตรวจ telomerase activity, DNA quality และ panel mutation ใน cystic fluid ยังคงต้องติดตามต่อไป และการตรวจ K-ras mutation ก็สามารถพบความผิดพลาดได้ เพราะสามารถตรวจพบในเนื้อเยื่อปกติหรือเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบได้<sup>54,55</sup>

## การรักษา

ผู้ป่วย branch-duct IPMN ที่ไม่มีอาการ ขนาด cyst ไม่เกิน 3 ซม. และไม่พบ mural nodule หรือ main duct dilatation ควรใช้วิธี “watchful waiting” แต่จำเป็นต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ร่วมกับการตรวจทางรังสี หากพบการเปลี่ยนแปลงในทางที่เลวลง ก็มีข้อบ่งชี้เพื่อนำผู้ป่วยไปผ่าตัดต่อไป<sup>5,10,21,27,33,56-59</sup>

## การผ่าตัด

เนื่องจาก IPMN มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของตับอ่อน การรักษาที่ได้

ผลในปัจจุบันคือการผ่าตัด โดยวัตถุประสงค์มุ่งหวังเพื่อตัด adenomatous หรือ malignant ductal epithelium ออก และลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ

แต่ปัญหาในปัจจุบันคือ มีคำถามเกิดขึ้นว่า รอยโรคนั้นๆ เป็นเฉพาะส่วน (localized) หรือเป็นโดยทั้งหมด (global) เพราะมีความสำคัญในการเลือกวิธีการผ่าตัดว่าจะทำ segmental หรือ total pancreatectomy<sup>2</sup> เนื่องจากการผ่าตัด total pancreatectomy อาจนำมาซึ่งผลข้างเคียงในอนาคต เช่น brittle diabetes, exocrine insufficiency

วิธีการผ่าตัดยังขึ้นอยู่กับชนิดของรอยโรคด้วยว่าเป็น main- หรือ mixed- หรือ branch-duct IPMN สำหรับใน localized branch-duct IPMN (ที่มีขนาดของ cyst >3 ซม. มี mural nodule หรือพบ main duct dilatation ร่วมด้วย หรือมีอาการ) นิยมทำ oncologic pancreatectomy คือ 1) ทำ pancreatoduodenectomy-preferentially of the pylorus-preserving type สำหรับรอยโรคที่อยู่ในตำแหน่ง pancreatic head หรือ uncinata process 2) ทำ central pancreatectomy สำหรับรอยโรคบริเวณ neck และ proximal body และ 3) ทำ distal pancreatectomy สำหรับรอยโรคบริเวณ body และ tail<sup>24</sup>

ในรายที่เป็น multifocal branch-duct IPMN ควรเลือกวิธี total pancreatectomy ซึ่งเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าวิธีอื่น<sup>24,33</sup>

การดูแลผู้ป่วย main-duct IPMN นั้นไม่ค่อยมีข้อถกเถียงมากนัก เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูง (carcinoma in-situ 30%, invasive carcinoma 40%) การผ่าตัดจึงเป็นวิธีที่เหมาะสม<sup>2,10,18,24,38</sup>

หาก lesion อยู่ในตำแหน่ง pancreatic body หรือ tail (10-25% ของผู้ป่วย) ควรทำการผ่าตัด distal pancreatectomy including splenectomy ร่วมกับทำ frozen-section analysis ในส่วนบริเวณ proximal pancreatic margin ด้วย<sup>2,24</sup> ถ้าพบว่า margin positive (invasive หรือ non-invasive malignant IPMN) ควรทำ creeping resection 2 ครั้ง หาก margin ยังคง positive อีก ให้ทำ total pancreatectomy ต่อไป<sup>10,18,24,38</sup>

กรณีผู้ป่วยที่พบ diffusely dilated pancreatic duct ให้ถือว่าเป็นการอุด





ต้นบริเวณ pancreatic head เนื่องจากการเติบโตของก้อนเนื้อ และ/หรือ mucous production ควรทำการผ่าตัด pancreatoduodenectomy ร่วมกับทำ frozen section analysis ในส่วนบริเวณ distal margin ถ้าพบว่า margin positive ให้ทำ creeping resection 2 ครั้ง หาก margin ยังคง positive อีก ให้เลือกทำ total pancreatectomy<sup>10,24,33</sup>

อย่างไรก็ตาม การทำ frozen section analysis ก็ไม่สามารถแน่ใจได้ว่าเนื้อตับอ่อนส่วนที่เหลือไม่มีส่วนที่ผิดปกติอยู่แล้ว จึงควรมีการติดตามอาการ และตรวจพิเศษทางรังสีอย่างใกล้ชิดหลังผ่าตัด ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ทำ prophylactic total pancreatectomy ในผู้ป่วยทั้งหมด<sup>33</sup> และยังไม่มีความชัดเจนของการทำ extended lymphadenectomy เพื่อการรักษา malignant IPMN

### เคมีบำบัด (Adjuvant/Neoadjuvant chemotherapy)

มีการศึกษาถึงการให้ adjuvant chemotherapy อยู่บ้างตามหลัง curative resection ที่มี nodal metastasis พบว่า ลด relative risk of mortality ได้ร้อยละ 42<sup>60</sup> แต่ยังมีข้อมูลจำกัดและคงต้องติดตามข้อมูลต่อไป

### พยากรณ์โรคและการติดตาม

พบว่า dysplastic component ใน IPMN จะอยู่ในภาวะ in-situ ได้เป็นเวลาหลายปี สำหรับใน branch-duct IPMN การผ่าตัด local anatomic resection มีความสำคัญต่อการหาย (curative) ของโรค ส่วนใน non-invasive main-duct IPMN มีการรายงานการเกิด remnant gland ได้ร้อยละ 0-10 ถึงแม้ผล frozen-section margin ให้ผลเป็นลบ<sup>2,10</sup> ซึ่งมักเกิดในตำแหน่ง peripancreatic หรือ extrapancreatic sites และร้อยละ 50-90 กลายเป็น invasive IPMN และ aggressive malignancy ในที่สุด<sup>5,23,59,61</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive disease มักสัมพันธ์กับ multifocal disease<sup>33</sup> แต่เมื่อเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดระหว่างการทำ total pancreatectomy และ partial pancreatectomy นั้น ปรากฏว่าเทียบเท่ากันคือ ร้อยละ 62 และ 67 ตามลำดับ<sup>59</sup>

ในผู้ป่วย IPMN ที่ไม่พบ invasive cancer จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี หลังการผ่าตัดมากกว่าร้อยละ 70<sup>59,62</sup> ส่วนผู้ป่วย invasive IPMN ที่มี negative margin จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังการผ่าตัดร้อยละ 30-50<sup>23,59,61</sup> และอัตราการรอดชีวิตลดลงเมื่อพบการลุกลามของมะเร็ง ซึ่งหากเป็นมะเร็งระยะลุกลามแล้ว ให้การดูแลรักษาเหมือนมะเร็งตับอ่อนชนิดอื่นๆ

การติดตามผู้ป่วยโดยการตรวจ non-invasive imaging มีประโยชน์เพื่อ ฝ้าระวังการเกิดซ้ำของโรค<sup>10</sup> ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางชัดเจนทั้งในแง่เวลาที่ควรเริ่ม ตรวจและความถี่ในการตรวจ แนะนำให้ตรวจติดตามอาการร่วมกับตรวจภาพรังสี abdominal CT scan หรือ MRI ทุก 1 ปี และห่างออกมากกว่านั้นหากการตรวจไม่ พบการเปลี่ยนแปลง<sup>10</sup> แต่สำหรับรายที่เป็น invasive IPMN จำเป็นต้องประเมินการ ติดตามทุก 6 เดือนด้วย abdominal CT scan หรือ MRI

สำหรับผู้ป่วย branch-type IPMN ซึ่งไม่มีอาการ และไม่พบ mural nodule, main duct <6 มม. ขนาดของ cyst <3 ซม. ความถี่ในการติดตามขึ้นอยู่กับ ขนาดของ cyst คือถ้าน้อยกว่า 1 ซม. ให้ติดตามทุก 1 ปี ถ้าขนาด 1-2 ซม. ให้ ติดตามทุก 6-12 เดือน และขนาด 2-3 ซม. ให้ติดตามทุก 3-6 เดือน

## เอกสารอ้างอิง

1. Ohhashi K, Murakami Y, Murayama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohhashi I, et al. Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc.* 1982;20:348-51.
2. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillo C, Hawes RH, et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance-current state of the art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:417-28.
3. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DC. *Histological typing of tumors of the exocrine pancreas.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1996.
4. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Luttges J, Kremer B, et al. Cystic



- neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch.* 2004;445:168-78.
5. Fasanella KE, McGrath K. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:35-48.
  6. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, Ahrens WA, Unni KK, Que FG. Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted county, Minnesota, 1984-2005: a population study. *Pancreas.* 2008;37:139-44.
  7. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas: new clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg.* 1990;212:432-45.
  8. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:977-87.
  9. Chiang KC, Hsu JT, ChenHY, JwoSC, Hwang TL, Jan YY, et al. Multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a case report. *World J Gastroenterol.* 2009;15:628-32.
  10. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinouscystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol.* 2006;6:17-32.
  11. Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Kloppel G. Intraductalpapillarymucinous neoplasms of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000. p. 237-41.
  12. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:839-48.
  13. Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, Sakurai T, Kuroda M, Koyama I, et al.



- Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1561-9.
14. Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, Nagata K, Sakoda K, Takao S, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression: its relationship with potential for malignancy. *J Pathol.* 2002;197:201-10.
  15. Furukawa T, Klöppel G, VolkanAdsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005;447:794-9.
  16. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239:788-97.
  17. Jeurnink SM, Vleggaar FP, Siersema PD. Overview of the clinical problem: facts and current issues of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2008;40:837- 46.
  18. Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas: what a clinician should know. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:507-35.
  19. Nishikawa N, Kimura Y, Okita K, Zembutsu H, Furuhashi T, Katsuramaki T, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of protein expression and clinical features. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:327-35.
  20. Inoue H, Tsuchida A, Kawasaki Y, Fujimoto Y, Yamasaki S, Kajiyama G. Preoperative diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas with attention to telomerase activity. *Cancer.* 2001;91:35-41.
  21. Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K. Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Treatment strategy based on morphologic classification. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:856-62.
  22. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): an analysis of in-situ and invasive carcinomas associated with 23 cases. *Mod Pathol.* 1997;10:143A.
  23. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary



- mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer*. 2002;94:62-77.
24. Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:414-6.
  25. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szyldo T, Regan S. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126:1330-6.
  26. Brugge WR. Management and outcomes of pancreatic cystic lesions. *Dig Liver Dis*. 2008;40:854-9.
  27. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg*. 2003;90:1244-9.
  28. Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*. 2004;239:678-87.
  29. Luttges J, Kloppel G. Update on the pathology and genetics of exocrine pancreatic tumors with ductal phenotype: precursor lesions and new tumor entities. *Dig Dis*. 2001;19:15-23.
  30. Ng DZ, Goh BK, Tham EH, Young SM, Ooi LL. Cystic neoplasms of the pancreas: current diagnostic modalities and management. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:251-9.
  31. Katz MH, Mortenson MM, Wang H, Hwang R, Tamm EP, Staerckel G, et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence based approach. *J Am Coll Surg*. 2008;207:106-20.
  32. Hutchins GF, Draganov PV. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol*. 2009;15:48-54.
  33. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology* 2008; 8:236-51.



34. Basturk O, Coban I, Adsay VN. Pancreatic cysts. Pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:423-38.
35. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg.* 2004;239:400-8.
36. Song SJ, Lee JM, Kim YJ, Kim SH, Lee JY, Han JK, et al. Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses; comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:86-93.
37. Sahani DV, Kadavigere R, Blake M, Fernandez-Del Castillo C, Lauwers GY, Hahn PF. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: multidetector row CT with 2D curved reformations - correlation with MRCP. *Radiology.* 2006;238:560-9.
38. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2001;81:497-509.
39. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000;231:205-12.
40. Ceppa EP, De la Fuente SG, Reddy SK, Stinnett SS, Clary BM, Tyler DS, et al. Defining criteria for selective operative management of pancreatic cystic lesions: does size really matter? *J Gastrointest Surg.* 2010;14:236-44.
41. Scheiman JM. Management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:405-7.
42. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, et al. 18-FDG positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant IPMNs of the pancreas. *Ann Surg.* 2007;246:932-9.
43. Baiocchi GL, Portolani N, Bertagna F, Gheza F, Pizzocaro C, Giubbini R, et al. Possible additional value of 18FDG-PET in managing pancreas IPMNs: prelimi-



- nary results. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:10.
44. Miura T, Igarashi Y, Okano N, Miki K, Okubo Y. Endoscopic diagnosis of IPMN of the pancreas by means of peroral pancreatoscopy using a small-diameter video scope and narrow-band imaging. *Dig Endosc.* 2010;22:119-23.
  45. Sata N, Kurihara K, Koizumi M, Tsukahara M, Yoshizawa K, Nagai H. CT virtual pancreatoscopy: a new method for diagnosing IPMN of the pancreas. *Abdom Imaging.* 2006;31:326-31.
  46. Cheon YK, Cho YD, Jeon SR, Moon JH, Jeong SW, Hur KY, et al. Pancreatic resection guided by preoperative intraductal ultrasonography for IPMN. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1963-9.
  47. Papanikolaou IS, Adler A, Neumann U, Neuhaus P, Rösch T. Endoscopic ultrasound in pancreatic disease e its influence on surgical decision-making. *Pancreatology.* 2009;9:55-65.
  48. Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, et al. Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2009;41:684-9.
  49. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. IPMN of the pancreas: differential diagnosis by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1429-34.
  50. Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK, Sherman S, Schmidt CM, DeWitt J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of IPMN: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:489-95.
  51. Recine M, Kaw M, Evans DB. Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas. *Cancer.* 2004;102:92-9.
  52. Guidelines ASGE. The role of endoscopy in the diagnosis and management of cystic lesions and inflammatory fluid collection of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:363-70.
  53. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: Part I: Serous cystic neoplasms. *Surg Oncol.* 2011; Jan 12 [Epub ahead of print].