

# Combined Hepatocholangiocarcinoma

ธราธิป ประคองวงษ์  
ธีรณันท์ สรรพจิต

แผนกทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## บทนำ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่หนึ่งในผู้ชายและอันดับที่สามในผู้หญิงในประเทศไทย<sup>1</sup> เกือบทั้งหมดของมะเร็งที่เกิดจากตับเอง (primary hepatic tumor) ได้แก่มะเร็ง 2 ชนิด คือ hepatocellular carcinoma (HCC) ซึ่งมีเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ตับ (hepatocyte) และ cholangiocarcinoma (CC) ซึ่งมีเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์เยื่ออุทกทางเดินน้ำดี (cholangiocyte)

อย่างไรก็ตามมีรายงานของมะเร็งที่เกิดจากตับเองที่มีทั้งส่วนของ hepatocellular และ cholangiocellular ในมะเร็งก้อนเดียวกัน โดยเรียกว่า combined hepatocholangiocarcinoma (CHCC) ซึ่งเกิดขึ้นได้ถึง 1-4.7% ของมะเร็งที่เกิดจากตับเองทั้งหมด<sup>2-8</sup>

CHCC ได้ถูกรายงานครั้งแรกในปี 1903 โดย Wells<sup>9</sup> และต่อมาในปี 1949 Allen และ Lisa<sup>2</sup> ได้ทำการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเหล่านี้โดยแบ่งเนื้องอกออกเป็นสามชนิด และได้รายงานเกี่ยวกับมะเร็งชนิดนี้ไว้ หลังจากนั้น Goodman<sup>4</sup> ทำการรวบรวมผู้ป่วยได้จำนวนมากขึ้นและจัดหมวดหมู่เสียใหม่ โดยการจัดหมวดหมู่ของ Allen และ Goodman ได้แสดงไว้ใน**ตารางที่ 1**

ต่อมาในปี 1978 องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคนี้ไว้ ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดต่อไป



**ตารางที่ 1** การจัดหมวดหมู่ของ combined hepatocellular and cholangiocarcinoma<sup>18</sup>

	<b>Allen</b>		<b>Goodman</b>
Type I	HCC and CC are present at different sites within the same liver (double tumor)	Type I	“Collision tumor” or an apparently coincidental occurrence of HCC and CC within the same liver
Type II	HCC and CC are present at adjacent sites and mingle with continued growth (combined type)	Type II	“Transitional tumor” in which there is transition from elements of HCC to elements typical of CC
Type III	HCC and CC are combined within the same tumor (mixed type)	Type III	“Fibrolamellar type” which resembles the fibrolamellar subtype of HCC but which contains mucin-producing pseudoglands

การวินิจฉัยโรค CHCC บางครั้งอาจทำได้ยาก ต้องอาศัยความรู้ทางด้านรังสีวิทยาและพยาธิวิทยาพร้อมด้วย บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ อาการแสดง ลักษณะของภาพรังสี ลักษณะทางพยาธิวิทยา การรักษา และการพยากรณ์โรค สำหรับโรค CHCC เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและแยกแยะภาวะโรคนี้จากโรคอื่น โดยจะเน้นถึง CHCC ตามการจัดกลุ่มของ Allen type II, III และ Goodman type II (มีเซลล์ทั้งสองชนิดอยู่ในก้อนเดียวกัน) เป็นหลัก จะไม่ขอกล่าวถึง fibrolamellar HCC (Good man type III) ซึ่งจะมีลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างออกไป

## กลไกการเกิดโรค

กลไกการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ใน CHCC เป็นไปได้ 2 รูปแบบ<sup>10</sup> คือ 1) ส่วนของ CC มีการเปลี่ยนแปลงมาจาก HCC 2) เนื่องจากทั้งหมดมีการเปลี่ยนแปลงมาจาก stem cell ที่สามารถเปลี่ยนไปเป็น hepatocyte หรือ bile duct epithelium ได้ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลในขณะนี้ยังไม่ชัดเจน

ผู้วิจัยบางกลุ่มคาดว่า ส่วนที่เป็น CC ในเนื้องอก CHCC มีการเปลี่ยนแปลงแบบ metaplasia มาจาก HCC เนื่องจากความคล้ายคลึงทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา เช่น อายุ เพศ วัณโรคตับอักเสบเรื้อรัง ระดับ AFP และภาวะตับแข็งนั้นใกล้เคียงกับผู้ป่วย HCC<sup>3,4,6,10</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบ mutation ของยีนส์ที่บริเวณ P53 และมีการแบ่งตัวผิดปกติที่ตำแหน่ง Rb-1 locus เหมือนกันของทั้งส่วนที่เป็น HCC และ CC<sup>11</sup> จากข้อมูลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของทั้งสองส่วนมาจากต้นกำเนิดเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่กล่าวถึงข้างต้นเป็นการศึกษาจากประเทศในแถบเอเชีย ซึ่งมีความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบริื้อรังอันเป็นสาเหตุของโรคตับแข็งและ HCC

ในขณะที่ข้อมูลจากการศึกษาทางฝั่งตะวันตกมีความแตกต่างออกไป การศึกษาเกี่ยวกับ CHCC ในอเมริกาเหนือ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับโรคตับเรื้อรังและคาดว่าเกิดการเกิด CHCC ในประเทศแถบตะวันตกมีกลไกการเกิดที่ต่างกับของเอเชีย<sup>8</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่ามะเร็งที่เกิดจากเนื้อตับเอง เกิดจาก immature cell ที่อาจเจริญเติบโตไปเป็น hepatocyte หรือ bile duct epithelial cell ได้<sup>12</sup> ซึ่งสนับสนุนว่า CHCC อาจเกิดจาก stem cell ในตับเอง

## ปัจจัยเสี่ยง

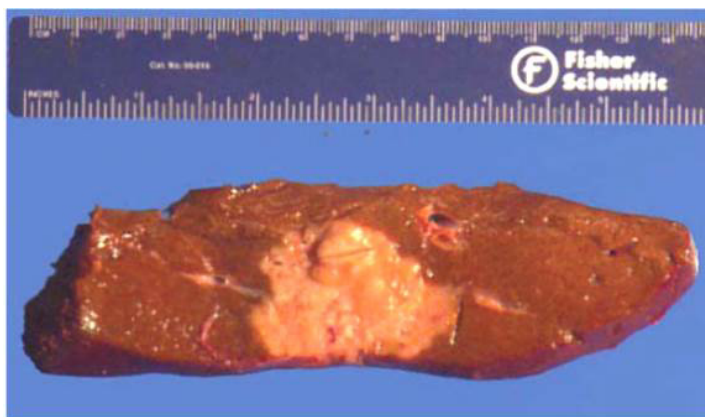
จากหลายรายงานที่ผ่านมาพบว่า CHCC ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกมักพบร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง และตับแข็ง 15-70%<sup>7,8,13</sup> การใช้สารเคมีบางอย่าง เช่น nitrotoluene (สำหรับสังเคราะห์ยาฆ่าแมลง และผลิตภัณฑ์ยาง) หรือการใช้ methyl eugenol (ส่วนผสมของน้ำหอม) สามารถทำให้เกิด CHCC ในหนูได้<sup>14,15</sup> นอกจากนี้ ยังมีการกล่าวถึงปัจจัยทางพันธุกรรมอื่นๆ ตัวอย่างเช่น พบว่า 20% ของ CHCC สัมพันธ์กับยีนส์ที่ถ่ายทอดโรค hemochromatosis<sup>16</sup> และ 30% ของ CHCC สัมพันธ์กับ PiZ alpha-1- antitrypsin deficiency<sup>17</sup> รวมถึงยังพบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* อีกด้วย

## ลักษณะทางพยาธิวิทยา

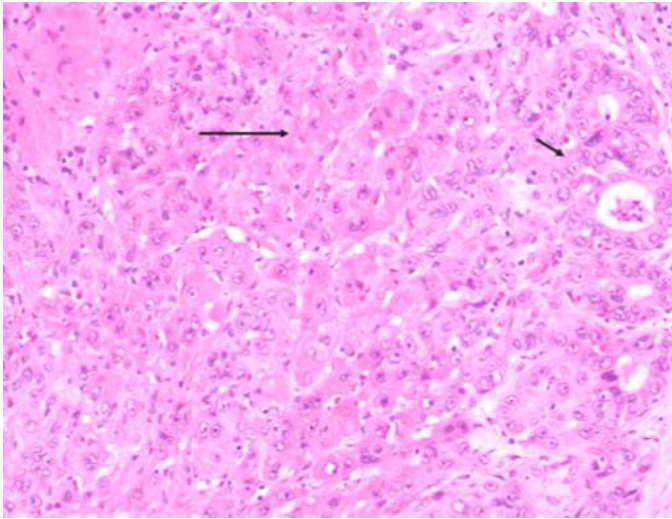
ลักษณะก้อนเนื้อของ CHCC จะมีสีขาว ขอบเขตไม่เรียบ (ภาพที่ 1)<sup>18</sup> ส่วนลักษณะทางพยาธิวิทยาตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลกคือ เนื้องอกที่มีส่วนประกอบของ hepatocellular และ cholangiocellular โดยส่วนของ hepatocellular จะมีการผลิตน้ำดีและพบ intercellular bile canaliculus หรือการเจริญเติบโตแบบ trabecular ในส่วนของ cholangiocellular จะพบการผลิต mucin (ตรวจโดยการย้อม periodic acid-Schiff หรือ Alcian blue stain) หรือมีการสร้าง gland ที่ชัดเจน

อาจใช้การย้อมทางอิมมูโนเคมีช่วยวินิจฉัยได้โดยการติด carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) และ cytotokeratin (CK7 และ CK20) เพื่อยืนยันส่วนที่เป็น CC และ AFP เพื่อยืนยันส่วนที่เป็น HCC

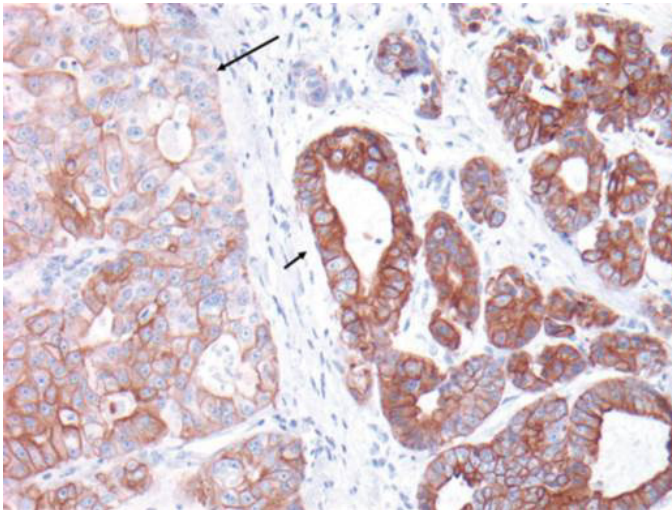
การวินิจฉัย CHCC ต้องมีปริมาณของส่วนที่เป็น HCC และ CC มากกว่า 10% ในก้อนเนื้องอกนั้น<sup>19</sup> ส่วนลักษณะอื่นๆ ที่อาจช่วยวินิจฉัยในส่วนของ CC คือ การพบ fibrous stroma และนิวเคลียสมีลักษณะกลม ส่วนที่เป็น glandular ย้อมติดสี cytotokeratin AE1/AE3, CAM 5.2, CK7, CK 19 ในขณะที่ส่วนของ HCC จะมีการย้อมติดสี Hep Par 1 และ glypican 3<sup>18</sup>



ภาพที่ 1 ลักษณะชิ้นเนื้อของ CHCC เป็นก้อนสีขาวที่ไม่สแคปซูล และขอบเขตไม่เรียบ<sup>18</sup>



ภาพที่ 2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ CHCC แสดงส่วนที่เป็น hepatocellular carcinoma-like trabecular (ลูกศรยาว) และ cholangiocarcinoma-like glandular (ลูกศรสั้น)<sup>18</sup>



ภาพที่ 3 CHCC ย้อมด้วย CK7 บริเวณ glandular CC ติดสีเข้ม (ลูกศรสั้น) ขณะที่บริเวณ trabecular HCC ติดสีอ่อนกว่า (ลูกศรยาว)<sup>18</sup>

อย่างไรก็ตามยังคงมีข้อโต้แย้งเกี่ยวกับการวินิจฉัยที่แน่นอนทางพยาธิวิทยา ในส่วนที่เป็น cholangiocarcinoma ของ CHCC โดยบางรายงานได้กล่าวว่าจะต้องพบทั้งการสร้าง mucin ที่intraglandular หรือ intracellular จึงเป็นการวินิจฉัยที่แน่นอน<sup>20</sup> ในขณะที่บางรายงานได้กล่าวว่าการติดสี CK 19 ในส่วน gland-like structure ไม่ว่าจะมีการผลิต mucin หรือไม่ เป็นการบ่งชี้ถึง cholangiocarcinoma<sup>21</sup>

จากการศึกษาของ Yano และคณะพบว่าลักษณะก้อนของ CHCC มีขนาดเฉลี่ย 6 เซนติเมตร มักมีหลายก้อนอยู่ในเนื้อตับใกล้เคียงกัน สามารถพบการลุกลามสู่ portal vein ได้ถึง 58% ลุกลามสู่ bile duct ได้ 27% พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 8% และมีการสร้าง capsule 46% เมื่อเปรียบเทียบกับ HCC แล้ว CHCC มีการกระจายของก้อนอยู่ในตับใกล้เคียงกันมากกว่า มีการลุกลามสู่ portal vein น้อยกว่า มีการลุกลามสู่ bile duct มากกว่า และกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>22</sup> (ตารางที่ 2)

## ความชุกของโรคและอาการวิทยา

CHCC พบได้ถึง 1-4.7% ของมะเร็งที่เกิดจากตับเองทั้งหมด<sup>2-8</sup> ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (88%) เกิดขึ้นร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 27% ไวรัสตับอักเสบบีซี (38%) และเกิดร่วมกับตับแข็งได้ถึง 54%<sup>22</sup>

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการปวดท้อง อาการอื่นๆ ที่พบร่วมได้ เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด หรืออาจไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ตรวจร่างกายอาจพบ ตับโต และภาวะท้องมาน ส่วนอาการไข้หนาวสั่นและตัวเหลืองพบได้น้อย การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอาจพบการเพิ่มขึ้นของ AST, ALT, alkaline phosphatase และ prothrombin time<sup>23</sup>

Bhagat และคณะได้แสดงลักษณะทางคลินิกของ CHCC โดยรวบรวมศึกษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 8 คน ดังแสดงไว้ใน ตารางที่ 2 และ 3

## การวินิจฉัย

มาตรฐานการวินิจฉัย CHCC (gold standard) คือ การตรวจลักษณะ

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาของ CHCC, HCC, CC<sup>22</sup>

Factors	CHCC (n=26)	HCC (n=1093)	CC (n=53)	P
Age (yrs) (median, range)	57 (27-74)	61 (16-84)	63 (40-81)	
Sex				1-2) 0.60
<i>Male</i>	23 (88%)	902 (83%)	35 (66%)	2-3) 0.002
<i>Female</i>	3 (12%)	191 (17%)	18 (34%)	1-3) 0.06
Viral infection				
<i>Negative</i>	3 (12%)	152 (14%)	32 (60%)	
<i>Hepatitis B</i>	7 (27%)	172 (16%)	9 (17%)	
<i>Hepatitis C</i>	10 (38%)	526 (48%)	5 (9%)	1-2) 0.44
<i>B &amp; C</i>	0 (0%)	16 (1%)	1 (2%)	2-3) <0.0001
<i>Unknown</i>	8 (23%)	227 (21%)	6 (11%)	1-3) 0.0002
AFP (ng/mL) (median, range)	75.5 (0-3 366 600)	44.1 (0-749 626)	4.0 (10-369)	
<20	8 (31%)	411 (38%)	37 (86%)	1-2) 0.09
20-200	13 (50%)	323 (30%)	4 (9%)	2-3) <0.0001
≥200	5 (19%)	335 (31%)	2 (5%)	1-3) <0.0001
CEA (ng/mL) (median, range)	3.6 (0.8-12.8)	2.9 (0-214)	2.8 (4.0-479)	1-2) 0.21
<5	18 (69%)	815 (79%)	39 (74%)	2-3) 0.31
≥5	8 (31%)	211 (21%)	14 (26%)	1-3) 0.69
Noncancerous liver parenchyma				
<i>Normal</i>	6 (23%)	68 (6%)	47 (89%)	1-2) 0.002
<i>Chronic hepatitis</i>	6 (23%)	432 (40%)	5 (9%)	2-3) <0.0001
<i>Cirrhosis</i>	14 (54%)	593 (54%)	1 (2%)	1-3) <0.0001
Tumor number				1-2) 0.04
Solitary	8 (31%)	565 (52%)	28 (53%)	2-3) 0.87
Multiple	18 (69%)	528 (48%)	25 (47%)	1-3) 0.06
Tumor size (cm) (mean±SD)	6.0 ± 4.4	4.5 ± 3.3	5.7 ± 3.0	
<3	3 (11%)	404 (37%)	2 (4%)	1-2) 0.03
3-6	14 (54%)	438 (40%)	33 (62%)	2-3) <0.0001
≥6	9 (35%)	251 (23%)	18 (34%)	1-3) 0.39
Intrahepatic distribution				1-2) 0.002
<i>Unilobar</i>	15 (58%)	891 (82%)	47 (89%)	2-3) 0.19
<i>Bilobar</i>	11 (42%)	202 (18%)	6 (11%)	1-3) 0.002
Portal vein invasion				
<i>Absent</i>	11 (42%)	630 (58%)	17 (32%)	
<i>Present</i>	15 (58%)	463 (42%)	36 (68%)	1-2) 0.02
<i>Microscopic</i>	10 (39%)	398 (36%)	26 (49%)	2-3) <0.0001
<i>Macroscopic</i>	5 (19%)	65 (6%)	10 (19%)	1-3) 0.62
Bile duct invasion				1-2) <0.0001
<i>Absent</i>	19 (73%)	1011 (97%)	19 (36%)	2-3) <0.0001
<i>Present</i>	7 (27%)	30 (3%)	34 (64%)	1-3) 0.002
Lymph node metastases				1-2) 0.01
<i>Absent</i>	24 (92%)	1077 (99%)	35 (66%)	2-3) <0.0001
<i>Present</i>	2 (8%)	9 (1%)	18 (34%)	1-3) 0.02
Capsule formation				1-2) <0.0001
<i>Absent</i>	14 (54%)	187 (17%)	49 (92%)	2-3) <0.0001
<i>Present</i>	12 (46%)	906 (83%)	4 (8%)	1-3) 0.0002

1-2), 2-3) และ 1-3) หมายถึงการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม CHCC กับ HCC, กลุ่ม HCC กับ CC และกลุ่ม CHCC กับ CC, a= standard error

ทางพยาธิวิทยา เนื่องจาก CHCC ประกอบไปด้วยเซลล์สองชนิด การย้อมพิเศษต่างๆ จึงช่วยในการแยกแยะเซลล์แต่ละชนิดและช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ รายละเอียดดังได้กล่าวไว้ในส่วนของลักษณะทางพยาธิวิทยาข้างต้นแล้ว

การส่งตรวจอื่นๆ ที่มีส่วนช่วยทำให้นักถึงและสนับสนุนการวินิจฉัย CHCC ได้แก่

### การตรวจเลือด

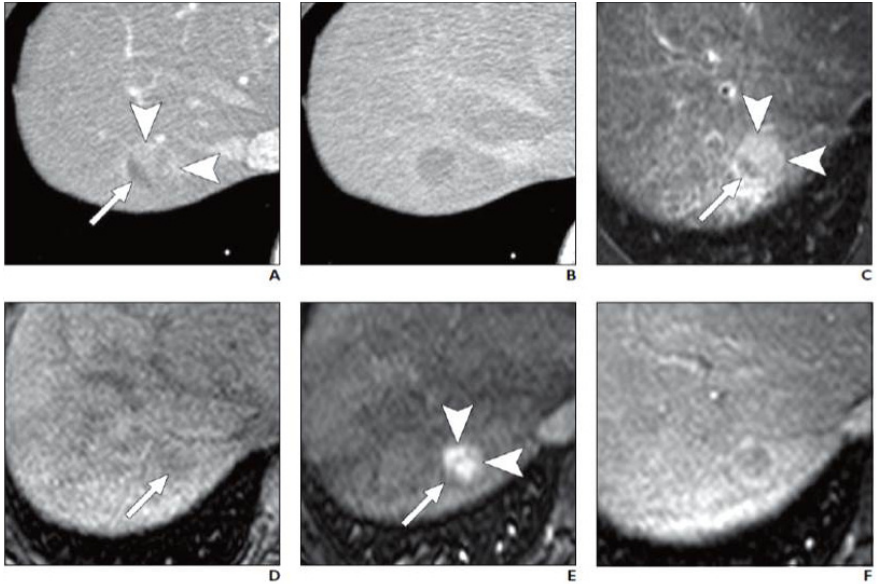
ระดับของ AFP และ CA19-9 อาจปกติหรือมีค่าเพิ่มขึ้นก็ได้ ถึงแม้ว่าระดับ tumor marker จะไม่มีความจำเพาะเจาะจงมากนัก แต่หากมีการเพิ่มขึ้นของทั้ง CA19-9 และ AFP พร้อมกันในผู้ป่วยที่มีก้อนในตับจะทำให้นักถึง CHCC มากขึ้น ส่วนการตรวจอื่นๆ เช่น alpha-1 antitrypsin, fibrinogen, IgG หรือ CEA พบว่าสูงขึ้นได้ทั้ง HCC, CC และ CHCC ดังนั้นจึงไม่ช่วยในการวินิจฉัย

จากการศึกษาของ yano และคณะ ได้แสดงถึงร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า AFP และ CEA ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย CHCC (n=8)<sup>23</sup>

Symptoms/Signs/Laboratory findings	Number of patients (n, %)
Abdominal pain	6 (75)
Fatigue/ weakness	4 (50)
Nausea/vomiting	4 (50)
Weight loss	4 (50)
Hepatomegaly	4 (50)
Jaundice	2 (25)
Palpable mass	2 (25)
Asymptomatic	1 (12.5)
Ascites detected clinically	1 (12.5)
Elevated transaminases (ALT and/or AST)	5 (62.5)
Elevated alkaline phosphatase	6 (75)
Elevated prothrombin time	2 (25)





ภาพที่ 4 CT scan และ MRI ของ CHCC26

- A. ภาพ CT scan ใน axial arterial phase พบว่ามี enhancement ของก้อน (หัวลูกศรใหญ่) ในขณะที่มีบางส่วนของก้อนไม่ enhancement (ลูกศรเล็ก) และมี hyperenhancing capsule รอบ ๆ ก้อน
- B. ภาพ CT scan ใน portovenous phase แสดงถึง hypoenhancement ของก้อน เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ เนื่องจากมีการ wash out ของ contrast
- C. ภาพ T2W MRI พบว่าก้อนมีลักษณะ high signal intensity (หัวลูกศรใหญ่) และมีบางส่วนของก้อนที่เป็น low signal intensity (ลูกศรเล็ก)
- D. ภาพ T1W MRI ก้อนมีลักษณะ low signal intensity เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ
- E. Contrast enhance arterial phase T1W MRI เห็นก้อนส่วนที่มี high signal intensity ใน T2 มี strong enhancement (หัวลูกศรใหญ่) ในขณะที่ส่วน low-intensity จาก T2 weight MRI ไม่ enhancement (ลูกศรเล็ก) ภายหลังผ่าตัดก้อนนี้ออก ลักษณะทางพยาธิวิทยายืนยันว่าส่วนที่มี enhancement คือส่วนของ HCC ในขณะที่ส่วนที่ไม่มี enhancement คือส่วนที่เป็น CC
- F. MRI ใน equilibrium phase พบว่าก้อนเนื้ออกมี low signal intensity เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ บ่งบอกถึงการที่ contrast ถูก wash out ออกจากก้อน และเรายังเห็นส่วนที่ enhancement ของแคปซูลรอบ ๆ ก้อน

## ลักษณะทางรังสีวินิจฉัย

CHCC เป็นเนื้องอกที่ประกอบไปด้วยเซลล์สองชนิด ลักษณะของก้อนที่เห็นจากการฉีดสารทึบรังสีจึงขึ้นกับสัดส่วนของเซลล์แต่ละชนิด โดยจากการทำ CT และ MRI (ภาพที่ 4) พบว่า ก้อนที่เป็นเซลล์ชนิด HCC เด่น จะมี enhancement ใน early phase และ wash out ใน late phase ส่วนก้อนที่เป็นเซลล์ชนิด CC เด่นจะพบลักษณะ peripheral enhancement และ delayed enhancement<sup>24,25</sup>

บางครั้งอาจพบลักษณะ heterogeneous enhancement ใน CT scan เนื่องจากส่วนที่เป็น HCC มีลักษณะ hyperenhancement ในขณะที่ส่วนที่เป็น CC มีลักษณะ hypoenhancement ใน arterial phase (เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ)

ส่วนภาพทางจาก MRI จะพบลักษณะ hypointensity ใน T1 และ heterogeneously hyperintensity ใน T2<sup>26</sup>

จากการศึกษาของ Park และคณะ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CHCC (โดยทางพยาธิวิทยา) พบว่า CT scan มีลักษณะคล้าย HCC และ CC อยู่ 65.1% และ 27.9% ตามลำดับ โดยมีเพียง 7% เท่านั้นที่เป็น mixed pattern<sup>27</sup> ดังนั้นจึงควรนึกถึงโรคนี้ไว้เสมอในผู้ป่วยที่ CT scan มีลักษณะทางรังสีเข้ากับ HCC แต่มีลักษณะบางอย่างที่ไม่เหมือน HCC ชัดเจน เช่น delayed enhancement หรือมีลักษณะ heterogeneous enhancement

## การประเมินระยะ: CHCC

ในปี 2010 AJCC (American Joint Committee on Cancer) staging ได้มีการจัดหมวดหมู่ให้ CHCC มีการแบ่งระยะของโรคตาม intrahepatic bile duct cancer (ตารางที่ 4)

## การรักษา

เนื่องจาก CHCC เป็นโรคที่พบได้น้อย ข้อมูลทางคลินิกยังไม่เพียงพอที่จะเขียนเป็นแนวทางการรักษาที่ชัดเจน ดังนั้นข้อมูลที่ได้จึงมาจากการศึกษาที่ผ่านมา ผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณารักษาด้วยวิธีการผ่าตัดก่อนเป็นอันดับแรกโดยศัลยแพทย์



**ตารางที่ 4** การประเมินระยะของ CHCC ตาม AJCC staging 7<sup>th</sup> edition<sup>28</sup>

Primary Tumor (T)		Anatomic Stage/Prognostic Groups			
TX	Primary tumor cannot be assessed	Stage	Tumor	Node	Metastasis
T0	No evidence of primary tumor	0	Tis	N0	M0
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intraductal tumor)	I	T1	N0	M0
T1	Solitary tumor without vascular invasion	II	T2	N0	M0
T2a	Solitary tumor with vascular invasion	III	T3	N0	M0
T2b	Multiple tumors, with or without vascular invasion	IVA	T4	N0	M0
T3	Multiple perforating the visceral peritoneum or involving the local extra hepatic structures by direct invasion	IVB	Any T	N1	M0
T4	Tumor with periductal invasion		Any T	Any N	M1
Regional Lymph Node(N)		Histologic Grading (G)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	G1	Well differentiated		
N0	No regional lymph node metastasis	G2	Moderately differentiated		
N1	Regional lymph node metastasis	G3	Poorly differentiated		
Distant Metastasis (M)		G4	Undifferentiated		
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis present				

ซึ่งจะต้องไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด เช่น มีการกระจายของมะเร็งไปนอกตับ (distance metastasis) มีการลุกลามเข้า portal vein, hepatic vein หรือ hepatic artery มีการลุกลามไปท่อน้ำดีของตับทั้งสองข้าง หรือมีตับกลีบตรงข้ามฝ่อ นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องแข็งแรงเพียงพอสำหรับการผ่าตัด และมีปริมาณเนื้อตับหลังการผ่าตัดเพียงพอ<sup>29</sup>

การประเมินระยะของโรคมักอาจต้องใช้การทำ laparoscopy เพื่อความถูกต้องแม่นยำ เนื่องจากผู้ป่วยมีพื้นฐานเป็นตับแข็งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ HCC



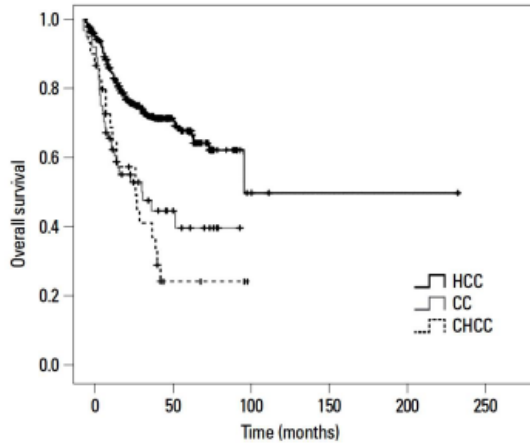
การผ่าตัดทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ หากผู้ป่วยมีการกลับมาของโรคหลังการผ่าตัดอาจให้การรักษาโดยการให้เคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม อัตราการตอบสนองต่อเคมีบำบัดของมะเร็งชนิดนี้ค่อนข้างน้อย ส่วนทางเลือกอื่นในการรักษา ได้แก่ การทำ transcatheter arterial chemoembolization (TACE) ซึ่งจะเลือกในกรณีที่เนื้องอกมีลักษณะมีเลือดมาเลี้ยงมาก แต่หากก้อนเนื้องอกมีลักษณะมีเลือดมาเลี้ยงน้อยหรือมี fibrotic tissue มาก ควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย TACE หรือ การฉีด ethanol อย่างไรก็ตาม สามารถให้การรักษาด้วย radiofrequency ablation หรือ cryoablation ได้<sup>8</sup>

## การพยากรณ์โรค

ข้อมูลเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค ของ CHCC นั้นมีความแตกต่างกันตามภูมิภาคที่ทำการศึกษาวิจัย จากการศึกษาในอเมริกาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CHCC มักมีขนาดก้อนที่ใหญ่กว่าจากการศึกษาในเอเชียจึงทำให้ยากต่อการรักษาด้วยการผ่าตัด และมักพบการรุกรานของก้อนเข้าหลอดเลือดเล็กๆ และมีการกระจายของก้อนในตับมากกว่า ในขณะที่ข้อมูลจากทางเอเชียพบว่าส่วนใหญ่ออกมีขนาดเล็กลงกว่า 5 ซม. เหตุผลนั้นอาจเนื่องมาจากการตรวจคัดกรองมะเร็งตับอย่างแพร่หลายทำให้ตรวจพบเร็วกว่า

อัตราการรอดชีวิตของ CHCC หลังผ่าตัดจะต่ำกว่า HCC แต่ดีกว่า CC โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของ HCC, CHCC และ CC อยู่ที่ 37%, 33% และ 24% ตามลำดับ แต่หากไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดได้ จะไม่พบผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดเกิน 18 เดือน<sup>9</sup>

แต่จากการศึกษาของ Park ซึ่งทำในประเทศเกาหลีพบว่า หลังจากการผ่าตัดแล้ว ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิต ที่ 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับ 76.6%, 52.7% และ 39.5% ตามลำดับ (ภาพที่ 5) โดย median survival ของ CHCC (34 เดือน) สั้นกว่า HCC (103 เดือน) และ CC (38.9 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการเป็นซ้ำสูงถึง 84.4% ระหว่างการติดตามอาการ



ภาพที่ 5 กราฟ Kaplan–Meier ที่แสดงอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย HCC, CC และ CHCC<sup>27</sup>

## สรุป

ก้อนเนื้องอก CHCC เป็น primary hepatic tumor ที่พบได้น้อย ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดท้อง อ่อนเพลีย เป็นหลัก โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือโรคตับอักเสบเรื้อรัง การทำ CT scan มีลักษณะจำเพาะ ควรนึกถึงโรคนี้นเสมอในผู้ป่วยที่ภาพถ่ายทางรังสีสงสัย HCC แต่มีบางส่วนที่ไม่มี arterial enhancement หรือ มี delayed wash out ร่วมด้วย และควรส่งทำ liver biopsy เพื่อยืนยันภาวะนี้ ซึ่งการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry จะช่วยยืนยันความแตกต่างระหว่างเซลล์สองชนิดได้

การรักษาควรเลือกการผ่าตัดเป็นอันดับแรก เพราะสามารถทำให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม โรคนี้อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดได้สูง จึงทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี โดยมี median survival เพียง 23-34 เดือน<sup>23,27</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Vatanasapt V, Sriamporn S, Vatanasapt P. Cancer control in Thailand. Jpn J Clin Oncol. 2002;32:(Suppl 1) S82-91.



2. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol.* 1949;25:647-55.
3. Edmondson H, Peters RL. Neoplasms of the liver. Disease of the liver, 5th Ed. In: L. Schiff and E. Schiff, editors. Philadelphia, PA: Lippincott 1982.
4. Goodman Z, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer.* 1985;55:124-35.
5. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Ann Surg.* 1990;211:277-87.
6. Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: proposed criteria according to cytokeratin expression and analysis of clinicopathologic features. *Human Pathol.* 1995;26:956-64.
7. Ng IO, Shek TW, Nicholls J, Ma LT. Combined Hepatocellular-cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:34-40.
8. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer.* 2002;94:2040-6.
9. Wells HG. Primary carcinoma of the liver. *Am J Sci.* 1903;126:403-17.
10. Kojiro M. Pathomorphology of advanced hepatocellular carcinoma. Primary liver cancer in Japan. In: T. Tobe, et al. editors. Tokyo: Springer-Verlag. 1992;31-7.
11. Imai Y, Oda H, Arai M, Shimizu S, Nakatsuru Y, Inoue T, et al. Mutational analysis of the p53 and K-ras genes and allelotype study of the Rb-1 gene for investigating the pathogenesis of combined hepatocellular-cholangiocellular carcinomas. *JJCR.* 1996;87:1056-62.
12. Robrechts C, De Vos R, Van den Heuvel M, Van Cutsem E, Van Damme B, Desmet V, et al. Primary liver tumor of intermediate (hepatocyte-bile duct cell) phenotype: a progenitor cell tumor? *Liver.* 1998;18:288-93.
13. Haratake J, Hashimoto H. An immunohistochemical analysis of 13 cases with combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Liver.* 1995;15:9-15.



14. National Toxicology Program, Public Health Service, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Service. Toxicology and carcinogenesis studies of o-nitrotoluene sulfone (CAS no. 88-72-2) in F344/N rats and B6CF(1) mice (feed studies). Natl toxicol Program Tech Rep Ser. 2002;504:1-357.
15. Johnson JD, Ryan MJ, Toft JD II, Graves SW, Hejtmancik MR, Cunningham ML, et al. Two-year toxicity and carcinogenicity study of methyl eugenol in F344/N rats and B6C3F(1) mice. J Agric Food Chem. 2000;48:3620-32.
16. Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic Hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. Am J Clin Pathol. 2001;116:738-43.
17. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Surg Pathol. 1998;22:742-8.
18. Jakate S, Giusto D. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma, In: Linda DF, Kakar S, editors. Liver Pathology. 4th ed. New York: Demos Medical; 2011. p. 419-20.
19. Gibson J (1978) Histological typing of tumors of the liver, biliary tract, and pancreas. World Health Organization, Geneva.
20. Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Shuto T, Ogawa M, Tanaka S, et al. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. Cancer Sci. 2003;94:851-7.
21. Zhuang PY, Zhang JB, Zhu XD, Zhang W, Wu WZ, Tan YS, et al. Two pathologic types of hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis with distinct prognosis on the basis of CK19 expression in tumor. Cancer. 2008;112:2740-8.
22. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, Sakamoto Y, Yamasaki S, Shimada K, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. Jpn J Clin Oncol. 2003;33:283-7.
23. Bhagat V, Javle M, Yu J, Agrawal A, Gibbs JF, Kuvshinoff B, et al. Combined hepatocholangiocarcinoma: case-series and review of literature. Int J Gastrointest Cancer. 2006;37:27-34.



24. Fukukura Y, Taguchi J, Nakashima O, Wada Y, Kojiro M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: correlation between CT findings and clinicopathological features. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:52-8.
25. Murakami T, Kim T, Tomoda K, Narumi Y, Sakon M, Wakasa K, et al. Combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Radiat Med.* 1997;15:243-6.
26. Chung YE, Park MS, Park YN, Lee HJ, Seok JY, Yu JS, et al. Hepatocellular carcinoma variants: radiologic-pathologic correlation. *AJR AM J Roentgenol.* 2009;193:W7-13. doi: 10.2214/AJR.07.3947.
27. Park H, Choi KH, Choi SB, Choi JW, Kim do Y, Ahn SH, et al. Clinicopathological characteristics in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a single center study in Korea. *Yonsei Med J.* 2011;52:753-60. doi: 10.3349/ymj.2011.52.5.753.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancer version 2.2012 [<http://www.nccn.org>] website 2012.
29. Adrian M, Di Bisceglie, Alex SB. Tumor and cysts of the liver. In: Feldman M, Lawrence SJ, Lawrence JB, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1569-92.