



รกระบบทางเดินอาหาร

Update in the management of GI and Liver Cancer

บรรณาธิการ

ทวีศักดิ์ แทนวันดี

สมชาย ลีลากุลสงศ์

สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

บัญชา โอวาทพารพร

ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

Update in the management of GI and Liver Cancer

บรรณาธิการ

นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี

นายแพทย์ปัญญา โอวาทพิรพร

นายแพทย์สมชาย ลีลากุลวงศ์

นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

Update in the management of GI and Liver Cancer

ISBN 974-9716-72-8

บรรณาธิการ นายแพทย์วิศักดิ์ แทนวันดี
นายแพทย์บัญญัติ โอวาทพิรพร
นายแพทย์สมชาย ลีลากุลสงวงศ์
นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ
นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

พิมพ์ครั้งที่ 1 : ธันวาคม 2547

จำนวนพิมพ์ 1,000 เล่ม

เจ้าของ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร
รพ.ศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

พิมพ์ที่ ศุภนิชการพิมพ์
767/3 ถนนอรุณอมรินทร์ บางกอกใหญ่ กรุงเทพมหานคร
โทร 02-4669253

ราคา 200 บาท

คำปรารภ

เรียน ท่านสมาชิกทุกท่าน

ในการประชุมวิชาการประจำปี 2547 นี้ได้มีการจัด Post graduate course เป็นครั้งที่สองในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา โดย theme ของ การประชุม Post graduate course ครั้งนี้เป็นเรื่องของการ manage cancer ของ GI tract เริ่มตั้งแต่ cancer ของ esophagus, stomach, hepatobiliary tract และ colorectal cancer ทั้งในด้านการป้องกัน การค้นหาและการรักษา โดยวิทยากรที่ทรงคุณวุฒิและได้รวบรวมเนื้อหาที่สำคัญใน Syllabus เล่มนี้ซึ่งเป็นสิ่งที่มีประโยชน์ในการนำประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งของทางเดินอาหารเกือบทั้งหมด

ผมขอขอบคุณวิทยากรที่เสียสละเวลาในการเขียนและเตรียมการบรรยาย รวมทั้งคณะผู้จัดทำได้แก่อาจารย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี ประธานฝ่ายวิชาการ, อาจารย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ ฝ่ายเลขานุการ และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่เกี่ยวข้องที่ได้สละทั้งแรงกายและเวลาเพื่อให้การประชุมวิชาการครั้งนี้เป็นไปตามเป้าหมายที่ต้องการ



รองศาสตราจารย์นายแพทย์บัญชา โอวาทพารพร
นายกสมาคมโรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

คำนำ

นับเป็นปีที่ 2 ของการจัดให้มี postgraduate Course ในสมัยของท่าน นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บัญชา โอวาทพารพร หลังจากการจัดในปี พ.ศ. 2546 ซึ่งได้รับความสนใจจากแพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์และแพทย์ระบบทางเดินอาหารเข้าร่วมประชุมจำนวนมากรวมถึงให้ความสนใจหนังสือ postgraduate course จนทำให้จำหน่ายหมดในเวลารวดเร็ว สำหรับปีนี้ทางสมาคมได้เล็งเห็นถึงความสำคัญในการจัดให้มี postgraduate course เพื่อเป็น intensive review สำหรับแพทย์ที่สนใจอีกเช่นเคย ในเรื่อง “ Update in the management of GI and Liver Cancer” ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยขึ้นเรื่อยๆ และเป็นที่น่าทึ่งกันว่าในปัจจุบันมีความก้าวหน้าไปอย่างมากทั้งในแง่การป้องกันและการรักษา โรคมะเร็งที่พบบ่อยในระบบทางเดินอาหาร ในการจัดทำหนังสือครั้งนี้สามารถสำเร็จได้ด้วยดีด้วยความร่วมมือจากคณาจารย์ทุกท่านที่เป็นวิทยากร และคุณพรทิพย์ จินแพทย์ ซึ่งได้กรุณาจัดเตรียมต้นฉบับได้ทันเวลา

คณะกรรมการหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือ “Update in the management of GI and Liver Cancer” นี้จะช่วยให้ท่านได้แนวความรู้ใหม่ๆ เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยได้เป็นอย่างดี หากมีข้อบกพร่องประการใด ทางคณะกรรมการต้องขอรับไว้เพื่อปรับปรุงแก้ไขต่อไป

คณะกรรมการ

สารบัญ

	หน้า
Risk factors and screening for esophageal cancer ศตวรรษ ทองสวัสดิ์	1
Update in treatment of esophageal cancer สุริยะ จักกะพาก	21
การตรวจรอกหาเนื้องอกและมะเร็งลำไส้ใหญ่ สำหรับประชากรไทย รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร	43
Overview in the management of colorectal cancer ปริญญา ทวีชัยการ	63
Risk Factors and Early Diagnosis of Pancreatic Cancer สุพจน์ พงษ์ประสพชัย	89
Risk factors and screening of hepatobiliary tract cancer พนิดา ทองอุทัยศรี	127
การผ่าตัดรักษามะเร็งตับอ่อน สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ	153
Metastatic Cancer of the liver พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	169



Risk factors and screening for esophageal cancer

นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

เมื่อกล่าวถึง esophageal cancer เราจะนึกถึงมะเร็งสำคัญ 2 ชนิด คือ squamous cell carcinoma (SCCA) กับ adenocarcinoma (AdenoCA) ซึ่งเป็น malignant epithelial tumor ทั้งคู่

แม้ว่าที่ esophagus จะมีมะเร็งอื่นๆ ทั้ง epithelial และ nonepithelial ก็ตาม แต่ก็พบน้อยมาก และไม่มีความสำคัญทางคลินิกในด้านระวังป้องกันแต่อย่างใด ในบทความนี้จึงจะขอพูดถึงเฉพาะ 2 ชนิดดังกล่าวเท่านั้น

ระบาดวิทยา

ในสองทศวรรษที่ผ่านมา โลกตะวันตกได้มีรายงานสังเกตการณ์ที่สำคัญว่าอุบัติการณ์ของ adenocarcinoma ของ lower esophagus และ gastroesophageal junction ได้เพิ่มขึ้นอย่างมากในอัตราเร็วที่น่าตกใจ แม้ยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าสาเหตุคืออะไรแน่ แต่ก็เชื่อกันทั่วไปว่า น่าจะสัมพันธ์กับ GERD และ Barrett's esophagus^{1,2} หากแต่ในซีกโลกตะวันออก สถานการณ์ยังคงเป็นเช่นเดิม คือ พบ squamous cell carcinoma มากกว่า

และส่วนใหญ่ก็มักเป็นที่กลางๆ (middle third) ของหลอดอาหาร³ ซึ่งในประเทศไทยเองก็ยังพบเป็นเช่นนี้เช่นกัน

ความแตกต่างกันอย่างมากในสองซีกโลกนี้ยังอธิบายได้ไม่ชัดเจนนัก แต่ถ้ามองดูโดยเอา GERD เป็นตัวตั้งต้นที่กล่าวข้างต้นก็อาจอนุมานต่อไปได้ว่า ทางเอเชียยังพบ GERD น้อย และพบ Barrett's esophagus น้อยมากอยู่⁴ รายงานความชุกของ GERD ที่วินิจฉัยจากอาการหรือ esophagitis จากการส่องตรวจพบราว 2.5% เท่านั้น. และ GERD ในคนเอเชียก็มักเป็นไม่มากนัก ถึงพบ esophagitis ก็พบเพียงแต่ LA classification grade A หรือ B เท่านั้น ดังนั้นเมื่อความชุกของ GERD ต่ำ ก็ทำให้ความชุกของ adenocarcinoma ต่ำตามไปด้วย

อีกประการหนึ่งทางเอเชียในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนายังคงพบการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในอัตราสูงอยู่ โดยพบได้ 30-60% แต่ในประเทศตะวันตกเชื้อ *H.pylori* พบน้อยอยู่แล้ว และในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา ก็ถูกกำจัดจนความชุกลดต่ำลงเรื่อยๆ เป็นส่วนผกผันกับ GERD และ esophageal adenocarcinoma (EAC) ที่เพิ่มมากขึ้นดูเหมือนว่า *H.pylori* จะสัมพันธ์กับ GERD ในทางปฏิบัตย์กัน และอาจเป็นไปได้ว่าการติดเชื้ออาจป้องกันไม่ให้เกิด reflux ด้วย ฉะนั้นคนเอเชียจึงไม่ค่อยเป็น GERD และ adeno carcinoma⁵

กระนั้นก็ตามเราพบว่ามีความโน้มที่ความชุกของ GERD กำลังเพิ่มขึ้นอย่างในประเทศไทยที่เราสำรวจในปี 2003 พบว่ามี GERD จากอาการถึง 9.8% และความชุกของ *H.pylori* ก็กำลังลดลงเช่นกัน สภาพการณ์เช่นนี้บ่งบอกว่าเราคงต้องเตรียมพร้อมรับผู้ป่วย GERD ที่มากขึ้น มองหา

complications of GERD (รวมทั้ง Barrett's esophagus) ที่อาจเพิ่มมากขึ้น และอุบัติการณ์ของ adenocarcinoma ที่อาจเพิ่มขึ้นเช่นกัน ความเข้าใจเรื่อง risk factors, surveillance program ที่เป็นรูปเป็นร่างมากขึ้นในประเทศทาง ตะวันตกจึงเป็นสิ่งที่เราควรให้ความสนใจเช่นกัน^{6,7}

Risk factors

Adenocarcinoma

ปัจจุบันถือว่า Barrett's esophagus เป็น risk factor ที่แน่นอนของ adenocarcinoma⁸ แต่ประเด็นการทำ surveillance ใน Barrett's esophagus เป็นเรื่องใหญ่จึงจะขอยกไปพูดไว้ต่างหากอีกตอนหนึ่งใน ภายหลัง

นอกจากนั้นก็มีผู้เสนอว่าแม้ GERD เองก็อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่เป็น อิศระไม่เกี่ยวข้องกับการชักนำให้เกิด Barrett's metaplasia⁹ โดยสัมภาษณ์ผู้ ที่เป็น esophageal adenocarcinoma พบมี symptomatic GERD ชัดเจน ขณะที่กลุ่ม control ที่เป็น gastric cardia adenocarcinoma ไม่พบ ความสัมพันธ์ดังกล่าว

ปัจจัยเสี่ยงอีกประการหนึ่งคือ Body mass index (BMI) ที่สูงขึ้น¹⁰ ซึ่ง odd ratio จะยิ่งสูงมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยและกลับไม่สูบบุหรี่ และ ยังพบว่า BMI ที่สูงสัมพันธ์กับ gastric cardia adenocarcinoma ด้วย แต่ odd ratio น้อยกว่า และ BMI ไม่สัมพันธ์เลยกับ noncardia gastric adenocarcinoma กับ squamous cell carcinoma

ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นก็เป็นที่ทราบกันดีและค่อนข้างตรงไปตรงมาคือ เพศชาย, อายุมาก สำหรับบุหรี่ยังอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงได้ แต่ผลการศึกษาระบาดวิทยาให้ข้อมูลไม่ตรงกันนัก ส่วนสุราก็ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงแต่อย่างใด

Squamous cell carcinoma

ปัจจัยเสี่ยงที่พบกันมาช้านานแล้วก็คือ บุหรี่ และสุรา กับอายุที่มากขึ้น สำหรับสุราก็พบว่ามีชนิดของสุราก็มีส่วนคือ สุรากลั่น (hard liquor) มีความเสี่ยงสูงกว่าพวกไวน์ หรือเบียร์¹¹ แต่กลไกที่สุราทำให้เกิดมะเร็งได้นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด สารที่เป็นพิษในสุราเองก็อาจมีบทบาทเช่นกัน เช่นพวก aflatoxin, tannins, หรือ nitrosamines

ยาสูบเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีการศึกษากันมานานแล้ว นอกจากนั้นพบว่าการสูบล้างและ ซิการ์ เพิ่มความเสี่ยงมากกว่าการสูบบุหรี่ ซิการ์เร็ด¹² คาดว่าเป็นเพราะไอควันถูกควบแน่นแล้วถูกกลืนลงไปบ่อยกว่า และเช่นเดียวกับสุราก็อยาสูบที่แรงกว่า เข้มข้นกว่า หรือยามวนเองก็มีความเสี่ยงสูงมากว่า นอกจากนั้นพบด้วยว่าหากหยุดสูบยามากกว่า 10 ปี ความเสี่ยงของ SCC ก็ลดลงเหมือนกับความเสี่ยงของมะเร็งปอดที่ลดลง

ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุเราพบว่ามักมีกลุ่มที่ทั้งสูบบุหรี่และดื่มสุรา ปัจจัยสองอย่างนี้จึงเกือหนุนให้ความเสี่ยงยิ่งเพิ่มทวีขึ้น

การศึกษาเชิงระบาดวิทยาพบว่าอุบัติการณ์ของ SCC ผันแปรมากในเขตต่างๆ ทั่วโลก แต่ดูเหมือนว่าจะพบ SCC มากในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา มีแนวเขตที่พบอุบัติการณ์ของ SCC มากในเอเชียที่เรียกว่า Asian

esophageal cancer belt ซึ่งพาดผ่านจีนตอนเหนือ, อินเดียตอนเหนือ, อิหร่านตอนเหนือ จรดฝั่งตะวันออกของทะเลสาบแคสเปียน อุบัติการณ์ในย่านนี้สูงมากกว่า 100/100,000-700/100,000 สูงมากมหาศาลกว่าอุบัติการณ์ทั่วไปของโลกคือ 2.5-5.0/100,000 ในผู้ชายและ 1.5-2.5/100,000 ในผู้หญิง

มีการศึกษาอุบัติการณ์ที่สูงมากนี้ และเชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับอาหารที่กิน โดยเฉพาะคือ nitrosamine และ precursors ซึ่งพบมากในผักดอง และเนื้อแปรรูปด้วยเกลืออันเป็นวิธินอมอาหารที่แพร่หลายในย่านดังกล่าว^{13,14}

ภาวะ nutrition ที่ไม่ดี การขาด vitamin และ trace minerals บางอย่างก็อาจจะเป็น risk factors ได้ เช่นขาดโปรตีน ขาด vitamins A, B₁₂, C, E, niacin, riboflavin, folic acid และสังกะสี ในทางตรงกันข้ามอาหารที่มี beta-carotene สูง และผลไม้ตระกูลส้มที่มีวิตามิน C สูง ก็มีบทบาทป้องกัน SCC ได้

ในเขตที่มีอุบัติการณ์ของ SCC สูงมีผู้ศึกษาว่าอาจมีความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสบางชนิดกับ SCC โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือ DNA tumor virus ซึ่งมี tropism กับ squamous epithelium ทั้งนี้เท่าที่มีการศึกษามากก็คือ human papilloma virus (HPV) และ Epstein-Barr virus (EBV) พบว่าประเทศจีนบริเวณที่มี SCC มาก ในผู้ป่วย 700 ราย พบมี 16.9% ที่มี HPV DNA sequencing โดยวิธี in situ hybridization³² การศึกษา in vitro และ in vivo ก็พบด้วยว่า HPV types 16 และ 18 มีคุณสมบัติ oncogenic โดยจะสร้าง

โปรตีนไปจับกับ tumor-suppressor gene p53 กระตุ้นให้เกิดการเสื่อมสลาย แต่กับ EBV นั้นไม่พบความสัมพันธ์แต่อย่างใด³³

Achalasia ซึ่งเป็นโรคที่พบไม่บ่อยก็เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญอีกประการหนึ่ง การศึกษาความชุกของ SCC ในผู้ป่วย achalasia พบความชุกตั้งแต่ 0.4-3.7% และคำนวณความเสี่ยงได้ว่าเพิ่มขึ้น 7-33 เท่า¹⁵ พบว่า SCC เกิดหลังจากการวินิจฉัย achalasia รว 15-20 ปี พบทั้งรายที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาแต่หากได้รับการรักษา ความเสี่ยงจะน้อยกว่า กล่าวคือ หากเทียบกับกลุ่มที่ได้ทำ surgical myotomy แล้ว กลุ่มที่ทำ pneumatic dilatation มีความเสี่ยงสูงกว่า 4.5 เท่าขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาเลยมีความเสี่ยงสูงกว่าถึง 8 เท่า

ภาวะที่คล้ายคลึงอีกอย่างคือ chronic lye stricture ผู้ป่วยที่เคยกลืนสารกัดกร่อนแล้วเกิด stricture จะเกิด SCC ได้ใน 40 ปีให้หลัง และมีความเสี่ยงสูงกว่า control ถึง 1,000 เท่า¹⁶

ยังมีภาวะและโรคปลีกย่อยอื่นๆ อีกซึ่งนับว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของ SCC เช่น Plummer-Vinson syndrome, celiac disease, tylosis, scleroderma, esophageal diverticula เป็นต้น

Screening

Squamous cell carcinoma

นโยบายการเฝ้าระวัง SCC จะแตกต่างกันไปตามพื้นที่แล้วแต่อุบัติการณ์ เช่นที่สหรัฐอเมริกา ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำ ASGE สนับสนุนให้ทำ

endoscopic surveillance เฉพาะในผู้ป่วย caustic ingestion และ tylosis เท่านั้น โดยถือว่าแม้ใน achalasia ก็ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนให้ทำ routine screening ในกรณี caustic ingestion แนะนำให้ทำ endoscopy หลังจากกินไปแล้ว 15-20 ปี โดยทำทุก 1-3 ปี ส่วน tylosis ให้เริ่มเมื่ออายุ 30 ปี และทำทุก 1-3 ปีเช่นกัน

ขณะนี้ยังไม่มี prospective surveillance program ยืนยันประโยชน์และความคุ้มค่าของ screening ใน achalasia มีผู้ศึกษาติดตามผู้ป่วย achalasia 1,062 ราย ในสวีเดนตั้งแต่ 1964-1988 รวม accumulated follow up year 9,864 ปี พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิด SCC 16.6 เท่า ซึ่งหากทำ annual surveillance หลังจากปีแรกก็ต้องทำ 406 ครั้งในผู้ชาย และ 2,220 ครั้งในผู้หญิงจึงจะพบ SCC 1 ราย¹⁸

ในทางตรงกันข้ามในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ SCC สูงมากอย่างในประเทศจีนการทำ mass screening มีความจำเป็นและสำคัญอย่างยิ่งยวด ปัจจุบันวิธีที่นิยมทำในกลุ่มที่ประชากรที่มีความเสี่ยงคือ การทำ balloon cytology ซึ่งหากพบ grade 2 dysplasia ขึ้นไปก็จะเอามาทำ endoscopy, biopsy หรือ brush cytology ต่อไป¹⁹ ในการศึกษาพบว่าในกลุ่มประชากรอายุ 35 ปีขึ้นไปรวม 20,049 ราย พบ grade 2 dysplasia ขึ้นไป 1,018 ราย ในจำนวนนี้มี invasive cancer 164 รายและ near cancer 169 ราย

ที่ญี่ปุ่นมีการศึกษาการทำ screening ในผู้ป่วย alcoholics ที่ไม่มีอาการ 629 ราย²⁰ พบว่า 21 ราย (3.3%) มี superficial SCC ซึ่งสามารถรักษาด้วย endoscopic mucosal resection ได้ 17 ราย ผู้ศึกษายอมรับว่า

อัตราการพบ SCC ค่อนข้างสูงมาก แต่เป็นก็ข้อคิดที่น่าสนใจพอสมควร สำหรับกลุ่มเสี่ยงเช่นนี้

สำหรับประเทศไทยเราถือว่าอุบัติการณ์ของ SCC ค่อนข้างต่ำ การพิจารณาจะทำหรือไม่ทำ screening คงต้องผ่านการศึกษาวินิจฉัยที่รอบคอบ รัดกุมก่อน

Adenocarcinoma

เรามีข้อมูลเกี่ยวกับด้านนี้ค่อนข้างมาก เพราะอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นในประเทศโลกตะวันตกดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น และพอจะสรุปได้ตรงไปตรงมาว่าผู้ป่วย GERD จำนวนน้อยจำนวนหนึ่งจะเกิด Barrett's esophagus ขึ้น และจากนั้นก็จะมีอีกจำนวนหนึ่งเกิด adenocarcinoma ตามมา Barrett's esophagus จึงเป็น precancerous lesion ที่สำคัญ ต้องป้องกันไม่ให้เกิด ต้องมองหา และหากพบก็ต้องเฝ้าระวังไม่ให้เกิดเป็นมะเร็งต่อไป

Barrett's esophagus

American collage of Gastroenterology ได้ตีพิมพ์ Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus เมื่อปี 2002⁶ ซึ่งบทความนี้จะใช้เป็นแกนในการบรรยายต่อไป และ จะเรียกสั้นๆ ต่อไปว่า Guidelines

นิยามของ Barrett's esophagus ตาม Guidelines คือ "Barrett's esophagus is a change in the esophageal epithelium of any length that can be recognized at endoscopy and is confirmed to have

intestinal metaplasia by biopsy of the tubular esophagus and excludes intestinal metaplasia of the cardia" ถ้าดูตามความหมายก็จะเห็นว่ามีการปรับนิยามนี้มาในช่วง 20 กว่าปีนี่จึงลงเอยว่าต้องมี intestinal metaplasia โดยไม่จำกัดความยาว

ผู้ป่วย GERD ราว 5-15% จะพบว่า BE ยิ่งเป็น GERD นานก็ยิ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิด BE และ BE เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิด esophageal adenocarcinoma (EAC) 30-120 เท่า²¹ ผู้ชายจะเกิด BE มากกว่าผู้หญิง 2 เท่า²² และอายุที่น่าจะเริ่มเกิดคือ 40 ปี แต่อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยคือ 60 ปี

ความชุกของ BE ในอเมริกาศึกษาในผู้ป่วยที่มาทำ endoscopy ด้วยสาเหตุใดก็ตามอยู่ราว 1%²² และจาก autopsy ก็พบในอัตราใกล้เคียงกัน ความชุกของ short-segment (SSBE) และ long-segment (LSBE) ที่ถือความยาว 3 เซนติเมตรเป็นเกณฑ์ก็ใกล้เคียงกันราว 10/100,000/ปี²³

ผู้ป่วย GERD ทุกรายไม่จำเป็นต้องต้องมี BE เกิดขึ้น ในทางกลับกันผู้ป่วย EAC ก็อาจไม่มี BE นำมาก่อน หรือไม่มี reflux symptom เลยก็ได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วย EAC ถ้ามี BE ก็จะมี ความชุกของ GERD มากกว่า²⁴ ผู้ป่วย BE ที่มี GERD มักเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุยังน้อย, เป็นมานาน, มักมีอาการตอนกลางคืน, และมี complication มากกว่า

แต่ในเมื่อ acid reflux อย่างเดียวอธิบายการเกิด BE ไม่ได้ ก็มีผู้พยายามศึกษาว่ามีปัจจัยอื่นใดอีกที่กระตุ้นให้เกิด BE ระยะเวลาหลังพบว่า duodeno-esophageal reflux ซึ่งทำให้ bile และ bile acid ไปสัมผัสที่ distal esophagus นั้นกระตุ้นให้เกิด overexpression of cyclooxygenase-2

(COX-2)²⁵ ซึ่งภาวะนี้ในผู้ป่วย BE พบว่าจะไปกระตุ้น proliferation, ลด apoptosis, และเพิ่ม metastatic potential ของ EAC

การเกิดขึ้นของ columnar epithelium ใน BE นั้น ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจาก undifferentiated cells ใน esophageal glands and ducts แบ่งตัวพัฒนาขึ้นมา²⁶ ไม่ใช่เกิดจากการเคลื่อนตัวขึ้นมาของ gastric columnar epithelium และเมื่อเกิดขึ้นแล้วก็มีขนาดคงตัวเต็มที่เท่าเดิมอยู่เช่นนั้น และด้วยเหตุนี้เราจึงไม่พบ transitional stage จากการทำ endoscopy เลย

ลักษณะทาง histology ของ BE นั้นคือ "specialized" intestinal metaplasia with goblet cells ซึ่งถ้าย้อมโดย histochemical แล้ว จะพบว่าใน goblet cell จะมี sialo- and/or sulphomucin อยู่ภายใน

การที่ BE เปลี่ยนไปเป็น EAC นั้นจะผ่านขั้นตอนของ dysplasia เป็นลำดับไป เราแบ่ง dysplasia ออกเป็น negative, indefinite, และ positive ซึ่งถ้าพบ positive ก็จะถูกแบ่งออกอีกเป็น low-grade และ high-grade พบว่าบางครั้งการแยกระหว่าง indefinite กับ low-grade ทำได้ค่อนข้างยาก แต่อันที่จริงแล้วความสำคัญอยู่ที่ high-grade dysplasia เพราะต้องทำ surveillance ต่างกันมาก โอกาสพบ EAC ใน high-grade dysplasia อาจสูงถึง 59%²⁷ ในขณะที่ low-grade อาจพบเพียงแค่ 2.1%²⁸

ในเมื่อ BE มีความสำคัญเช่นนี้ ปัญหาต่อมาก็คือเราจะ screening หา BE อย่างไร? ปัญหาที่ยิ่งดูซับซ้อนมากยิ่งขึ้นหากเราคิดว่า 40% ของผู้ป่วย BE ที่เกิด EAC ไม่เคยมีประวัติ reflux symptom มาก่อนเลย แต่ผู้ป่วยที่มีอาการของ reflux กลับมีอยู่ดาษดื่นทั่วไปหมด เราจะเลือกใครมาทำ screening ดี? ซึ่งใน Guidelines บอกว่า "Patients with chronic GERD

symptoms are those most likely to have Barrett's esophagus and should undergo upper endoscopy” ข้อแนะนำนี้ปรับปรุงจากของเดิมที่บอกว่าจะทำ upper endoscopy ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี โดยมีคำอธิบายว่า ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่อาจเกี่ยวข้องยังไม่มีผลการศึกษาที่ชัดเจนรองรับทั้งสิ้น ไม่ว่าจะเป็นอายุ (คือ 50 ปีตั้งข้างต้น), เพศ (เชื่อว่าเพศชายเสี่ยงมากกว่า), ระยะเวลาที่เคยมีอาการ GERD มา หรืออื่นๆ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาต่อไปเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงมาเป็นตัวช่วยเลือกประชากรที่ควรทำ screening เช่น nocturnal pain, odynophagia, more severe reflux, hiatal hernia, consumption of alcohol and tobacco เป็นต้น

จากข้อเสนอนี้ใน Guidelines ดังข้างต้นจึงมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านเสนอแนะว่าผู้ป่วย GERD ควรจะได้ทำ EGD อย่างน้อยครั้งหนึ่งในชีวิตเพื่อหาว่ามี BE หรือไม่

Surveillance of Barrett's esophagus

ใน Guidelines ได้ขยายความเพิ่มเติมละเอียดชัดเจนกว่าของเดิมไว้ดังนี้ “The grade of dysplasia determines the endoscopy interval, and an abnormal epithelial surface such as a nodule or ulcer requires special sampling attention. Surveillance endoscopy intervals are lengthening in the absence of dysplasia on two consecutive endoscopies with biopsy – a 3-year interval is appropriate.

จะเห็นได้ว่า Guidelines ระบุชัดเจนมากกว่าหากไม่พบ dysplasia จากการส่องตรวจและ biopsy 2 ครั้งติดต่อกันก็สามารถขยายช่วงเวลาที่จะทำ surveillance ออกไปเป็นทุก 3 ปีได้

ส่วนถ้าเกิดพบ dysplasia จะติดตามอย่างไร? Guidelines ได้ อรรถาธิบายเพิ่มเติมจากเดิมอย่างละเอียดและค่อนข้างยาวดังนี้ "In patients with low-grade dysplasia as the highest grade after a follow-up endoscopy with concentrated biopsies in the area of dysplasia, annual endoscopy is recommended until there is no dysplasia. The finding of high-grade dysplasia requires a repeat endoscopy with special attention to any mucosal irregularity potentially including endoscopic mucosal resection. An intensive biopsy protocol ideally with a therapeutic endoscopic and large capacity biopsy forceps should be performed. An expert pathologist should confirm the interpretation of high-grade dysplasia. Focal high-grade dysplasia (less than five crypts) may be followed with 3-month surveillance. Intervention may be considered in a patient with confirmed multifocal high-grade dysplasia."

โดยสรุปว่าจะติดตามทำ surveillance ในผู้ป่วย BE 3 กลุ่มนี้เช่นไรได้จากตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แนวทางการติดตามทำ surveillance ในผู้ป่วย Barrett's esophagus

Dysplasia	Documentation	Follow-up endoscopy
None	Two EGDs with biopsy	3 years
Low grade	Highest grade on repeat	1 year until no dysplasia
High grade	Repeat EGD with biopsy to rule out cancer/document high-grade dysplasia, expert pathologist confirmation	Focal-every 3 months Multifocal-intervention Mucosal irregularity- EMR

Modified from reference 8

EGD=esophagogastroduodenoscopy, EMR=endoscopic mucosal resection

อย่างไรก็ตามในส่วนของการทำงาน surveillance ใน dysplasia ยังมีรายละเอียดปลีกย่อยและข้อควรคำนึงหลายประการ เช่น

1. เมื่อพบ high-grade dysplasia แล้วจะรักษาอย่างไร? ประเด็นนี้ยังไม่มีข้อตกลงแน่นอน เพราะ high-grade dysplasia อาจหายไปเอง, เกิดขึ้นเป็นพักๆ, หรือถอยหลังกลับไปเป็น low-grade dysplasia ได้ในระหว่าง follow-up²⁷

แม้ทั่วไปจะแนะนำว่าควรทำ esophagectomy ไปเลยในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{29,30} แต่เนื่องด้วยการผ่าตัดนี้เป็นการผ่าตัดใหญ่และยากมาก มี morbidity และ mortality สูง โดยเฉพาะใน

สถาบันที่ทำรายผู้ป่วยไม่มาก ฉะนั้นแพทย์ผู้ดูแลต้องคิดให้รอบด้านเลือกตัดสินใจอย่างระมัดระวัง

2. รายละเอียดของการทำ surveillance endoscopy มีความสำคัญมาก ก่อนอื่นต้องรักษาผู้ป่วยให้พ้นจากภาวะ esophagitis ก่อนเพื่อป้องกัน atypia ที่เกิดจาก inflammation การทำ biopsy ต้องทำทั้ง 4 quadrants ทุกๆ 2 ซม. ของ BE ทำทั้งบริเวณที่ดูปกติและต้องทำเพิ่มเติมในบริเวณที่เปลี่ยนแปลงไปหรือ "ดูไม่ดี" ด้วย (เช่นที่มี erosion, ulcer, nodule, stricture)

ล่าสุดนี้มีผู้แนะนำว่าน่าจะทำ biopsy ให้ถี่ขึ้นเป็นทุก 1 ซม. ในผู้ป่วย high-grade dysplasia ซึ่งมีการศึกษาพบว่าถ้าทำทุก 2 ซม. อาจพลาด cancer ไปได้ถึง 50%³¹ แต่ปัญหาคือต้องทำ biopsy หลายชิ้นมาก (เฉลี่ย 35 ชิ้น) และอาจพบ cancer ในชิ้นเนื้อเพียงชิ้นเดียวจากทั้งหมดหลายสิบชิ้น นอกจากนั้นเมื่อส่งผู้ป่วยไปทำ esophagectomy พบว่ามี cancer อยู่เพียง 39% ของ specimen ดังนั้นวิธีนี้จึงถือกันว่าเป็นวิธีที่ทำกันในการวิจัยเท่านั้น มิใช่วิธีปฏิบัติทั่วไป

Tumor markers

ระยะใกล้นี้มีการศึกษาทยอยออกมามากมายเพื่อที่จะหา marker ที่จะช่วยบอก early cancer ใน high-grade dysplasia ไม่ว่าจะเป็น biological หรือ genetic markers มีความพยายามไปดู enzymes,

proliferation index, DNA content abnormality, genetic mutation, growth factors และ COX-2 overexpression ดังกล่าวมาข้างต้นแล้ว

แต่ในปัจจุบันอันโกลันนี้ยังไม่มีการตรวจใดๆ ที่มีการศึกษาอย่างดีและเป็นที่ยอมรับใช้กันทั่วไป ยังคงเป็นประเด็นที่จะต้องศึกษากันไปอีกยาวนาน

ที่สุดนี้ แม้ว่าทุกอย่างเกี่ยวกับ surveillance ของ BE จะดูเข้ารูปเข้ารอยมากขึ้นเรื่อยๆ แต่ก็ยังมีอีกหลายด้านที่รอการพัฒนาต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือความเข้าใจเรื่องพยาธิกำเนิดของ BE และที่สำคัญจะป้องกันไม่ให้เกิด BE ในผู้ป่วย GERD ได้อย่างไร ตลอดจนลดจำนวนผู้ป่วย GERD ลงหรือไปรักษา GERD ให้ดีที่สุด

References:

1. Blot WJ, Devesa SS, Kneller Rw, Fraumeni J. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265: 1287-9.
2. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Gastroenterology 1993;104: 510-3.
3. Law S, Wong J. Changing disease burden and management issues for esophageal cancer in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2002;17: 374-81.
4. Fock KM, Talley N, Hunt R, Fass R, Nandurka S, Lam SK et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of

- gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 357-67.
5. Sharma P. *Helicobacter pylori*: a debated factor in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2001;19: 127-33.
 6. Sampliner RE, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1188-95.
 7. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett's esophagus in high risk group: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138: 176-86.
 8. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus- fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000;231: 303-21.
 9. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340: 825-31.
 10. Chow WH, Blot WJ, Vaughn TL, Risch HA, Gammon JL, Stanford RD. Body mass index and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 150-5.
 11. Tuyns AJ, Pequinot G, Abbatucci JS. Esophageal cancer and alcohol consumption: importance of type and beverage. *Intl J Cancer* 1979;23: 443-7.

12. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990;50: 6502-7.
13. Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer RRes* 1980;40: 2633-44.
14. Khuroo MS, Zarga SA, Mahajan R, Banday MA. High incidence of esophageal and gastric cancer in Kashmir in a population with special personal and dietary habits. *Gut* 1992;23: 11-5.
15. Ribeiro U, Posner MC, Safatale-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1996;83: 1174-85.
16. Isolauri J, Markkuka H. Lye ingestion and carcinoma of the esophagus. *Acta Chir Scand* 1989;155: 269-71.
17. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1998;48: 663-8.
18. Sandler RS, Nyren O, Ekborn A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995;274: 1359-62.
19. Yang H, Berner A, Mei Q, Giercksky KE, Warloe T, Yang G, et al. Cytologic screening for esophageal cancer in a high-risk population in Anyang County, China. *Acta Cytol* 2002;46: 445-52.

20. Yokohama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi S, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995;76: 928-34.
21. Chang JT, Katzka DA. Gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Arch Intern Med* 2004;164: 1482-8.
22. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992;103: 1241-5.
23. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001;48: 304-9.
24. Incarbone R, Bonavina L, SAino G, Bona D, Parracchia A. Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2002;16: 263-6
25. Zhang F, Altorki NK, Wu YC, Soslow RA, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Duodenal reflux induces cyclooxygenase-2 in the esophageal mucosa of rats: evidence for involvement of the bile acids. *Gastroenterology* 2001;121: 1391-9.
26. Sawhney RA, Shields HM, Allan CH, Boch JA, Trier JS, Antonioli DA. Morphological characterization of the squamocolumnar junction of the esophagus in patients with and without Barrett's epithelium. *Dig Dis Sci* 1996;41: 1088-98.

27. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinaitch PS. Predictor of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 1669-76.
28. Sontag SJ, Schnell T, Chejfec G, et al. Yearly endoscopy is not justified: surveillance every 2-3 years detects all cancer early. *Gastroenterology* 1999;116: A316.
29. Gross CP, Canto MI, Hixson J, Powe NR. Management of Barrett's esophagus: a national study of practice patterns and their cost implications. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3440-7.
30. Falk G, Ours T, Richter J. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. *Gastrointest Endosc* 2000;52:197-203.
31. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 3089-96.
32. Chang F, Syrjanen S, Shen Q, Cintorino M, Santopietro R, Tosi P, et al. Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high-incidence area of China. A study of 700 cases by screening and type-specific in situ hybridization. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35: 123-30.

33. Chang F, Syrjanen S, Shen Q, Cintonino M, Santopietro R, Tosi P, et al. Evaluation of HPV, CMV, HSV and EBV in esophageal squamous cell carcinomas from a high-incidence area of China. *Anticancer Res* 2000;20: 3935-40.

Update in Treatment of Esophageal Cancer

นพ.สุริยะ จักกะพาก

มะเร็งหลอดอาหารเป็นโรคที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งหลอดอาหาร มีอัตราการอยู่รอดถึง 5 ปี เพียง 5 ถึง 20% เท่านั้น ในเวลาไม่นานนี้ มีความเข้าใจในแง่มุมต่าง ๆ ของมะเร็งหลอดอาหารโดยเฉพาะการปรับปรุงการวินิจฉัยทางรังสี (Imaging technique) ความเข้าใจในระดับ cell และลักษณะทางโมเลกุลของเซลล์มะเร็ง รวมถึงความก้าวหน้าในการตรวจหาโรคมะเร็งหลอดอาหาร (Screening) มาตรการในการป้องกันโรคและแนวทางการรักษามะเร็งหลอดอาหารที่ดีขึ้น

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

มะเร็งหลอดอาหารและมะเร็งกระเพาะอาหารส่วน cardia มีอุบัติการณ์เกิดโรคที่สูงขึ้นอย่างชัดเจนในประเทศที่พัฒนาแล้ว ชนิดของมะเร็งที่พบได้แก่ชนิด Squamous cell carcinoma และ Adenocarcinoma สาเหตุของการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์เกิดโรคเหล่านี้ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของมะเร็งหลอดอาหาร ชนิด Adenocarcinoma และ Gastric cardia adenocarcinoma โดยเฉพาะในคนผิวขาวชาวตะวันตก ขณะที่อุบัติการณ์

เกิดมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma (SCC) ค่อนข้างคงที่ มะเร็งทั้ง 2 ชนิด จะมีอุบัติการณ์เกิดโรคสูงขึ้น ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และเพิ่มมากขึ้น ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 35 ปี ขึ้นไป

ปัจจัยเสี่ยง Risk Factors

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของมะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma ได้แก่ความอ้วน อายุสูง ผู้ชายชาวตะวันตกผิวขาว การสูบบุหรี่ การเกิดภาวะกรดไหลย้อนเป็นเวลานานอาจกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อส่วนปลายหลอดอาหาร ให้กลายเป็น columnar epithelium หรือที่เรียกว่า Barrett's esophagus และกลายเป็นมะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma ต่อไป

ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ได้แก่การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ อายุสูง การติดเชื้อ Human papilloma virus ผู้ป่วย Achalasia การอักเสบของหลอดอาหารจากการถูกกรดหรือด่าง (corrosive esophagitis) ที่เป็นเวลานาน และในผู้ป่วยโรค Tylosis palmaris

มีหลักฐานบ่งชี้ว่าการรับประทานผักและผลไม้อาจช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งหลอดอาหารทั้ง 2 ชนิด ได้ การติดเชื้อ H. pylori อาจมีส่วนป้องกันการเกิดมะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma ได้ แต่ไม่มีผลต่อมะเร็งชนิด Squamous cell carcinoma ผู้ป่วยที่เคยเป็นมะเร็งบริเวณศีรษะและคอ มีอัตราการเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง ตำแหน่งที่ 2 ในระบบทางเดินอาหารส่วนต้นสูงขึ้น โดยเฉพาะมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหาร

อย่างเดียว ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำ screening ในการตรวจหามะเร็งหลอดอาหาร ในผู้ป่วยที่เคยเป็นมะเร็งบริเวณศีรษะและคอ มาก่อน

สาเหตุของการเพิ่มขึ้นของมะเร็งหลอดอาหารเช่น Adenocarcinoma และ Gastric cardia สาเหตุที่แน่ชัดยังไม่สามารถอธิบายได้ แต่เชื่อว่าน่าจะเกิดจากสาเหตุที่ได้รับมาในภายหลัง (Acquired) มากกว่าการเกิดจากทางพันธุกรรม ความเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ การเกิดกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease) ถึงแม้จะไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดถึงความสัมพันธ์ของทั้ง 2 อย่างก็ตาม ความอ้วนเป็นอีกสาเหตุหนึ่งของการเกิด GERD และอาจก่อให้เกิดมะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma เพิ่มขึ้นได้และอุบัติการณ์ การติดเชื้อ H.pylori ที่ลดลง อาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่ง

การวินิจฉัยและการแบ่งระยะของโรค (Diagnosis and staging)

การตรวจทางรังสีวิทยา (Morphological imaging techniques) ความก้าวหน้าของ CT และ MRI¹ ที่สูงขึ้นช่วยในการ staging ของมะเร็งหลอดอาหารและการประเมินถึงความสามารถในการผ่าตัด (Resectability) ได้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยการวางแผนการรักษาโดยการฉายรังสี และเคมีบำบัด และประเมินผลการรักษา ความแม่นยำของ multislice CT scan ในการวินิจฉัยความลึกของเนื้องอก (the depth of tumor penetration) สูงถึง 80-85% CT scan และยังมีความแม่นยำสูงในการตรวจพบ เนื้องอกที่กระจายไปยังเส้นเลือด และหลอดลมอีกด้วย ความเชื่อถือได้ในการวินิจฉัยมะเร็งที่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ที่แน่นอน ต่อมน้ำเหลืองต้องมีขนาดใหญ่

กว่า 10 มิลลิเมตรขึ้นไป มะเร็งที่ยังกระจายไปยังตับที่มีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร สามารถตรวจพบได้โดย CT scan

Pet scanning

การให้ neoadjuvant ด้วยยาเคมีบำบัดการฉายแสงหรือการให้ ร่วมกัน ทั้ง 2 ชนิด ก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารและ gastric cardia ชนิดลุกลาม (locally advanced cancer) สามารถลดขนาดของเนื้องอกมะเร็งลงได้ อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยเปอร์เซ็นต์สูง ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ ดังนั้น การเลือกผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการรักษา จึงมีความจำเป็น การใช้ Whole-body F-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) scanning จะช่วยในการแยกผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้² การทำ PET scanning ก่อนการผ่าตัด มีความไวสูงในการวินิจฉัยมะเร็งที่กระจายไปยังต่อมไทรอยด์ สูงกว่า CT scan และ endoscopic ultrasound และจากหลักฐานล่าสุดทางคลินิกสนับสนุนประโยชน์การใช้ PET scanning ในการทำนายผลการรักษาด้วย preoperative neoadjuvant³ นอกจากนี้การทำ PET scanning ก่อนและหลังการรักษายังสามารถประเมินผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายแสงได้ดี ถึงแม้ว่า complete pathological response จะไม่สามารถทำนายได้แน่นอนก็ตาม นอกจากนี้การทำ serial PET scan เพื่อดู metabolic response ต่อยาเคมีบำบัดและการฉายแสง ยังสามารถบอกถึงการพยากรณ์ของโรคได้ดีกว่าการตรวจพบต่อมไทรอยด์ที่มีการกระจายของมะเร็งก่อนรักษา

การทำ Diagnostic laparoscopy / thoracoscopy

วิธีการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหาร ทั้งในแง่ palliative และ curative ที่เพิ่มขึ้น ทำให้มีความจำเป็นในการเลือกผู้ป่วยเพื่อการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย การทำ diagnostic laparoscopy ให้การวินิจฉัยที่แน่นอนกว่า non-invasive imaging modalities ต่างๆ ในการวินิจฉัยการกระจายมะเร็งไปยังตับ ช่องท้อง ต่อม้ำเหลือง และเยื่อช่องท้อง โดยมี Diagnostic gain อยู่ระหว่าง 10-50% จากการศึกษาหลายสถาบัน (multicenter trial)⁴ พบว่าไม่มีความแตกต่างในการวินิจฉัยมะเร็งที่กระจายไปยังต่อม้ำเหลืองในตำแหน่งต่างๆ ด้วยการทำ combined thoracoscopy และ laparoscopy การทำ laparoscopy ร่วมกับการทำ laparoscopic ultrasound สามารถเพิ่ม diagnostic gain ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหาร ชนิด adenocarcinoma ที่เป็น locally advanced (T3-T4) มะเร็งของ gastric cardia และมะเร็งกระเพาะอาหาร ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในหลอดอาหาร ชนิด (SCC) และ loco regional disease (T1-T2) จะไม่มีผลต่อ diagnostic gain อย่างไรก็ตามการทำ Diagnostic laparoscopy / thoracoscopy ใช้เวลาและมีค่าใช้จ่ายสูงและก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนจากการตรวจได้ จึงควรพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

การวินิจฉัย Diagnosis and staging ในผู้ป่วยที่เป็น early disease

การใช้ methylene blue staining ร่วมกับการทำ endoscope สามารถเพิ่มการตรวจพบ dysplasia ใน Barrett's esophagus⁵ ได้ การใช้ high-resolution endoscopy ร่วมกับ contrast staining agents สามารถ

เพิ่มความไวในการตรวจพบความผิดปกติของ mucosa. ได้ เนื่องจากมีความสัมพันธ์ (positive association) ระหว่างความลึกของมะเร็ง (depth of tumor invasion) และ การกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง จึงมีผลต่อการพิจารณาเลือกวิธีการรักษา

การตรวจพบ Micrometastases in bone marrow

ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ตรวจไม่พบการกระจายของมะเร็งก่อนการรักษาจำนวนมากเสียชีวิตจาก metastases ของมะเร็ง การทำ Cytokeratin 18-positive micrometastases พบเซลล์มะเร็ง ใน bone marrow สูงถึง 80-90%⁶ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัด curative resection ทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มี การกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ทั้งชนิด adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma การตรวจพบนี้ บ่งชี้ว่า น่าจะมีการกระจายมะเร็งไปตามกระแสโลหิต (hematogenous dissemination) โดยไม่ขึ้นกับการกระจายทางน้ำเหลือง (lymphatic spread) และไม่ขึ้นกับการกระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลืองด้วย เซลล์มะเร็งที่ตรวจพบในไขกระดูก ยังเป็นเซลล์ที่ Viable on culture และบางครั้งยังมี tumorigenic ในหนูด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemoradiotherapy มีอัตราการตรวจพบเซลล์มะเร็งในไขกระดูกน้อยกว่า 40% แต่ภายหลังการทำ bone marrow culture พบ cytokeratin-positive cells เพิ่มขึ้นอีก 30% ของผู้ป่วย นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มี complete pathological responses จากการรักษา ด้วย neoadjuvant ยังสามารถตรวจพบเซลล์มะเร็งในไขกระดูกแสดงว่ามีการดื้อของเซลล์มะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา ดังนั้น การทำ bone

culture ภายหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด สามารถเพิ่ม diagnostic yield ในการวินิจฉัยผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Screening and prevention

Chemopreventive strategies

เป็นที่รู้กันมานานแล้วว่าการใช้ aspirin เป็นประจำสามารถลดอัตราเสี่ยงของการตายจากมะเร็งหลอดอาหารได้ และการใช้ aspirin เป็นครั้งคราวลดอัตราเสี่ยงของการเป็นมะเร็งหลอดอาหารได้ การศึกษาถึงการให้ B-carotene, vitamin A, retinoids และ antioxidants โดยเฉพาะ N-acetylcysteine ในการป้องกันมะเร็งหลอดอาหาร ผลการศึกษาส่วนใหญ่เป็นที่น่าผิดหวัง ปัจจุบันมีการศึกษาถึงการให้ COX-2 cyclooxygenase isoenzyme⁷ เนื่องจากในมะเร็งของทางเดินอาหารรวมถึงมะเร็งหลอดอาหาร และกระเพาะหลอดอาหาร พบว่า มะเร็งในระยะ preinvasive และ invasive มีการเพิ่มของ COX-2 expression

Acid suppression therapy and antireflux surgery

มีหลักฐานทั้งจากการทดลองและทางคลินิก บ่งชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ esophageal mucosa และ esophageal adenocarcinoma มีความสัมพันธ์โดยตรงกับสารที่ไหลย้อนจากกระเพาะ (กรด และน้ำดี)⁸ สามารถทำให้เกิดการทำลายของเยื่อผนังหลอดอาหารได้ โดยเฉพาะใน Barrette's esophagus เร็วๆ นี้พบว่า การที่กรดและน้ำดีกระตุ้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สามารถป้องกันได้ด้วย Protein kinase C or COX-2

การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ในปัจจุบันเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาและการผ่าตัด antireflux surgery⁹⁻¹⁰ ในผู้ป่วยที่มี อาการของ reflux ในแง่ของการควบคุมอาการและการอักเสบของหลอดอาหารพบว่าการใช้ยา PPI ไม่สามารถป้องกันการเกิด Barrette's esophagus ได้ทั้งหมด ผู้ป่วย 15% เกิด Barrette's esophagus ภายใน 2 ปี ส่วนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการผ่าตัดทั้ง complete หรือ partial fundoplication จะไม่มีอาการของ reflux และไม่มีหลอดอาหารอักเสบ และจากการติดตามผลการผ่าตัดเป็นเวลา 3.5 ปี ไม่พบ Barrette's esophagus และจากการศึกษาย้อนหลังพบว่าอัตราเสี่ยงของการเกิด intestinal metaplasia ของ esophagus ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเทียบกับผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา PPI หรือ H₂ receptor antagonists

จากการติดตามผลการรักษาในระยะยาว ไม่พบ High-grade dysplasia หรือ adenocarcinoma ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด effective antireflux surgery ดังนั้นหลักฐานต่างๆ สนับสนุนข้อสันนิษฐาน ที่ว่าการป้องกันการไหลย้อนของกรด และน้ำดี จากกระเพาะอาหารโดยการทำให้ successful antireflux surgery สามารถลดการเปลี่ยนแปลงจาก reflux esophagitis ไปเป็น Barrette's esophagus เช่นเดียวกับการเปลี่ยนแปลงของ Barrette's esophagus ไปเป็นมะเร็งหลอดอาหารได้ สาเหตุที่น่าเป็นไปได้ของ การรักษาโดยใช้ยาที่ไม่ได้ผลเต็มที่ อาจเกิดจากการมี acid break-through ในระหว่างการใช้ยา PPI และ การไหลย้อนของน้ำดีสามารถป้องกันได้ด้วย การทำผ่าตัดที่ได้ผล

Recent Advances in Surgery

การผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหารที่ทำมากที่สุดและนิยมมานานหลายศตวรรษ ได้แก่ การผ่าตัดแบบ LEWIS – TANNER OPERATION ซึ่งได้แก่การผ่าตัดเพื่อเอา ก้อนมะเร็ง และ Periesophageal Tissue รวมถึงต่อมน้ำเหลือง ที่อยู่ข้างเคียงออกทางแผลผ่าตัดทางช่องอก (Thoracotomy) รวมกับการผ่าตัดทางหน้าท้อง(Laparotomy)

ข้อเสียที่สำคัญในการผ่าตัดแบบนี้ ได้แก่ การมีอัตรา Morbidity และ Mortality rates สูง โดยมีอัตราการตาย (Mortality) จากการผ่าตัด 1-12% และ Morbidity rate 50-60% ขณะเดียวกัน อัตราการอยู่รอดระยะยาว (Long term survival) หลังผ่าตัดต่ำ ดังนั้นการผ่าตัดในสมัยใหม่มีวัตถุประสงค์ที่จะลด หรือยืดระยะเวลาของการเกิด local recurrence ให้ยาวขึ้น มีอัตราการอยู่รอดระยะยาวมากขึ้น และ ลด early postoperative morbidity และ mortality ลงโดยการผ่าตัด 2 วิธี วิธีแรกโดยการลดขนาดของการผ่าตัดลง อีกวิธีหนึ่งได้แก่การผ่าตัดที่เพิ่มการทำ radial local tumor resection ร่วมกับการทำ extended lymphadenectomy โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงผลการรักษา 2 วิธีนี้

การผ่าตัด Limited – extent surgery

การทำ systemic review ของ 50 วารสาร ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1990 ถึง 1999 สรุปว่า การทำผ่าตัด แบบ transthoracic esophagectomy(TTE) มีอัตราการเกิด morbidity และ mortality สูงกว่าการทำผ่าตัดแบบ transhiatal esophagectomy(THE) โดยที่มี 5 years survival ที่ใกล้เคียงกันที่ 21-22%¹¹ การศึกษา randomized trial¹² เปรียบเทียบการทำผ่าตัดแบบ THE กับการทำ

TTE with extended two-field Lymphadenectomy พบว่า early morbidity จากการผ่าตัดแบบ TTE สูงกว่าการผ่าตัดแบบ THE ส่วนใหญ่เกิดจาก Pulmonary complications ทำให้มี prolonged ventilation times, ระยะเวลาการอยู่ใน ICU / Step down ICU และ ระยะเวลาการอยู่ในโรงพยาบาลที่นานกว่า ในขณะที่ Hospital mortality ใกล้เคียงกัน (THE 2% Vs 4% ใน TTE) แนวโน้มที่สำคัญได้แก่อัตราการอยู่รอดนานกว่า 5 ปีที่น่าจะเหนือกว่าจากการผ่าตัดแบบ TTE (29% ใน THE, 39% ใน TTE) ดังนั้นการผ่าตัดแบบ THE น่าจะมีอัตราของ Early morbidity ที่ต่ำกว่าแต่การผ่าตัด TTE อาจมีโอกาสการอยู่รอดในระยะยาวที่นานกว่า โดยผู้เขียนแนะนำ ให้ทำผ่าตัดแบบ THE ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารบริเวณ Esophagus-gastric junction นอกจากนี้ผลการทำ Endoscopic ultrasound biopsy ของ ต่อม้ำเหลืองบริเวณ carina หรือ เหนือกว่า carina พบ cell มะเร็งใน ต่อม้ำเหลืองเหล่านี้ และควรทำผ่าตัดแบบ TTE สำหรับมะเร็งหลอดอาหารบริเวณ กลางและปลาย หลอดอาหารนอกจากสภาพผู้ป่วยไม่เหมาะสมในการผ่าตัดวิธีนี้

Extensive Lymphnodes Dissection in the Neck¹³

การศึกษาที่ผ่านมาโดยเฉพาะในประเทศญี่ปุ่น พบว่าภายหลังการทำผ่าตัด 3 Field lymphadenectomy ร่วมกับการทำ Esophagectomy สามารถพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อม้ำเหลืองบริเวณคอสูง และผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma จะได้รับประโยชน์จากการผ่าตัดแบบนี้ ในแง่ของ long-term survival ด้วย

การศึกษาที่ประเทศเบลเยียม ถึงการทำผ่าตัด 3 field lymphadenectomy ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งบริเวณ Esophagogastric junction 192 ราย พบ hospital mortality 1.5% morbidity 58% สามารถ ทำผ่าตัด complete resection หรือ Ro ได้ ในผู้ป่วย 174 ราย 25% ของผู้ป่วย จำนวนนี้พบเซลล์มะเร็ง ในต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้มีการตรวจพบก่อนผ่าตัด มีการเปลี่ยนแปลงของ TMN staging ถึง 15% ของผู้ป่วย overall 5 years survival ของผู้ป่วยกลุ่ม Ro resection 41.9% และในผู้ที่ทำ Ro resection แล้วพบเซลล์มะเร็งกระจายมายังต่อมน้ำเหลืองที่คอ จะมี 5 years survival 12.8%

ดังนั้นการเพิ่มการทำ lymphadenectomy ของต่อมน้ำเหลืองบริเวณ คอ น่าจะเพิ่มโอกาสของการทำ complete Ro Resection เพิ่มขึ้น และการพบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่คอ ไม่สมควรเป็น stage IV หรือ incurable disease อีกต่อไป อย่างไรก็ตามยังมีการโต้แย้งถึงประโยชน์ของการทำผ่าตัด 3 Field lymphadenectomy อยู่

Prognosis of resected Adenocarcinoma¹⁴

จากการศึกษา prospective study ล่าสุดพบว่า gene P53 mutation มีผลต่อ prognosis ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยที่มี P53 mutation จะมีผลด้านลบ ต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยที่ทำ Ro Resection เกือบ 3 เท่า โดยมีการอยู่รอด 5 ปี (cumulative 5 years survival) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็น P53 mutation negative 24.3% VS 68.8% ดังนั้น P 53 mutation จึงเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึง

อัตราการเสียชีวิตของการเกิด treatment failure ภายหลังจากการทำผ่าตัด Curative resection

ผู้ป่วย Type II cardia และ Type III subcardia carcinoma พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มี matrix metalloproteinase 2 expression จะมีผลดีต่อการอยู่รอดเกิน 3 ปี ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ และการให้ blood transfusion จำนวนมาก ขณะผ่าตัดมีผลเสียต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ได้รับการผ่าตัด esophagectomy

Endoscopic ablation and surgery of early malignancy¹⁵⁻¹⁶

การปรับปรุงเทคนิคต่างๆ ในการตรวจหามะเร็งหลอดอาหารในระยะเริ่มแรก ด้วยการใช้ High-resolution video-endoscopy, chromoendoscopy ทำให้สามารถตรวจพบมะเร็งหลอดอาหารระยะเริ่มแรก ที่มะเร็ง ยังอยู่ในชั้น mucosa ของหลอดอาหารได้ ทำให้มีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารกลุ่มนี้ ด้วยวิธีต่างๆ ดังนี้ endoscopic mucosal resection, photodynamic therapy และ thermal ablation การทำ endoscopic mucosectomy ในผู้ป่วยที่เป็น superficial esophageal squamous cell carcinoma จากรายงานส่วนใหญ่ในประเทศญี่ปุ่นพบว่าการทำ endoscopic mucosectomy ได้ผลเทียบเท่ากับการผ่าตัดโดยมีผลแทรกซ้อนต่ำกว่า จากการศึกษาจากทางประเทศตะวันตกให้ผลใกล้เคียงกัน ดังนั้น การทำ organ-preserving local endoscopic resection อาจเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่ง นอกเหนือจากการทำ radical esophageal resection

นอกจากนี้ ยังมีการทำผ่าตัด limited surgical resection ในผู้ป่วยที่เป็น high grade dysplasia หรือ T1 Barrett's adenocarcinoma ของ distal esophagus

Recent Advances in Chemotherapy และ Chemoradiotherapy

การศึกษาในปัจจุบันมุ่งเห็นการให้ neoadjuvant treatment ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่สามารถผ่าตัดได้ (Resectable cancer) ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นหลักได้แก่ กลุ่ม cytotoxic agents เช่น cisplatin และ 5-fluorouracil (5FU) โดยยาเคมีบำบัดตัวอื่น ยังอยู่ระหว่างการศึกษา

Neoadjuvant Chemotherapy¹⁷

การศึกษา Randomized trial ที่ผ่านมาไม่สามารถให้ผลดี ของการอยู่รอดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร ที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy ร่วมกับการผ่าตัด อย่างไรก็ตามการศึกษาที่เพิ่งจบลง ใน Large MRC OEO 2 trial ได้แสดงถึงประโยชน์ในแง่ของการอยู่รอดที่เพิ่มขึ้นจากการให้ preoperative chemotherapy เปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว จากการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาเดียวที่สามารถให้ประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในแง่ของการอยู่รอด เมื่อเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว โดยไม่เพิ่ม postoperative morbidity

Neoadjuvant Chemoradiotherapy. (CRT)¹⁸⁻²¹

จากการศึกษา 6 randomized phase III studies เปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของการให้ preoperative chemoradiotherapy 4 การศึกษาทำ ในผู้ป่วยที่เป็น squamous cell carcinoma 3 การศึกษาไม่พบการแตกต่าง การศึกษาที่ 4 ซึ่งเป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุด โดยใช้ยา cisplatin เป็นหลัก ในผู้ป่วย 297 ราย พบว่า มีการเพิ่มขึ้นอย่าง ชัดเจนใน rate of curative resection, longer local disease-free interval, lower rate of cancer-related deaths และ longer disease free survival ในผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant CRT เปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม incidence ของ distant metastases และ overall survival ไม่เปลี่ยนแปลง postoperative mortality สูงขึ้นชัดเจน ในกลุ่มนี้ได้ neoadjuvant CRT ส่วนใหญ่เกิด เนื่องจากมี acute respiratory distress syndrome และ infection ผู้ป่วยที่มี complete pathological response. Response สามารถมี overall 5 years survival เกือบ 60%

การให้ preoperative CRT ใน resectable esophageal adenocarcinoma กำลังอยู่ระหว่าง 2การศึกษาใน Phase III การศึกษาแรก ได้ผลของอัตราการอยู่รอด (survival rate) ที่ไม่แตกต่างจากการผ่าตัดอย่างเดียว ส่วนการศึกษาที่ 2 มี significant 3 years survival advantage ในกลุ่ม ที่ได้ neo adjuvant CRT 36% VS 6%, P = 0.01 แต่การศึกษานี้ กลุ่มผู้ป่วย ผ่าตัดอย่างเดียวที่อัตราการอยู่รอดที่ต่ำมากผิดปกติ

การให้ neoadjuvant ก่อนผ่าตัดแม้ว่าจะได้ประโยชน์ชัดเจน ในการรักษา local disease แต่ก็ยังถือว่าอยู่ในชั้นทดลอง ทั้งนี้การให้ neoadjuvant มี relative toxic effect ได้

ดังนั้นเพื่อเป็นการลดผลแทรกซ้อนหลังผ่าตัด จึงมีการใช้วิธีใหม่ๆ ในการฉายรังสี ได้แก่ การใช้ fractionated radiotherapy และเทคนิคพิเศษอื่น เช่น conformal radiotherapy เพื่อป้องกันการทำลายเนื้อเยื่อปกติ จากการฉายรังสี โดยเฉพาะปอด นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาเคมีบำบัดตัวใหม่ เช่น carboplatin และ paclitaxel ร่วมกับการฉายแสง ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาระดับ Phase II อยู่ขณะนี้

การใช้ Neoadjuvant Chemotherapy ร่วมกับการใช้ GM-CSF²²

มีการศึกษาการใช้ยาผสมระหว่าง cisplatin และ gemcitabine ร่วมกับ granulocyte macrophage colony stimulating growth factor (GM-CSF) โดยมีข้อสมมุติฐานว่าจะสามารถ Down-stage locally advanced tumor และ กำจัด micro-metastases ในผู้ป่วยที่สามารถทำ resectable esophageal cancer ได้ ผลการรักษาในผู้ป่วย 31 จาก 40 ราย ของจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการศึกษาพบว่า สามารถ down-stage tumor ได้ 50% ของผู้ป่วย แต่ไม่พบ complete pathological response จากการศึกษานี้

Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer²³⁻²⁴

วัตถุประสงค์หลักเพื่อให้ palliative treatment ของอาการกลืนลำบากของผู้ป่วย การให้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว (single agent) ได้ผลการรักษาต่ำระหว่าง 0-20% ส่วนการใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด ร่วมกัน เช่น 5 FU กับ cisplatin, cisplatin กับ paclitaxel หรือการให้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิด ร่วมกันด้วยยา epirubicin, 5 FU และ cisplatin สามารถให้ผลการรักษา (response rate) ที่สูงขึ้นระหว่าง 30-50% แต่มีผลน้อยในแง่ของ survival

Photodynamic Therapy²⁵

เป็นการรักษาแบบ minimally invasive organ preserving modality ใช้ได้ผลดี ใน high grade esophageal dysphasia และ early carcinoma ใน Barrett's esophagus และใน long segment Barrett's esophagus ที่มีการเปลี่ยนแปลง ทาง histology อย่างมาก ดังนั้นการทำ photodynamic therapy จึงเป็นทางเลือกที่ดีในการรักษาเฉพาะที่ (local therapy) ส่วนการใช้ photodynamic therapy ในการรักษา early esophageal squamous cell carcinoma ยังอยู่ระหว่างการศึกษาค

ข้อเสียที่สำคัญ ของการรักษาวิธีนี้ ได้แก่ การใช้สาร photofrin เป็น photosensitizer จะทำให้เกิด esophageal stricture ขึ้นได้เกือบ 50% ของผู้ป่วย ความลึกของเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายจากการรักษาวิธีนี้จะลึกไม่เกิน 2 mm. ซึ่งเพียงพอสำหรับการรักษา high-grade dysphasia. แต่อาจลึกไม่เพียงพอในการรักษา early carcinoma ได้

Palliative Modalities²⁶⁻²⁷

ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารมากกว่า 50% มักเป็นมะเร็งขั้นลุกลาม (advanced stage) หรือมีสภาพทั่วไปของร่างกาย ไม่เหมาะสมสำหรับการทำผ่าตัด ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการรักษาในระยะแรก ได้แก่การทำให้ผู้ป่วยสามารถทานอาหารทางปากได้เร็วที่สุด โดยมีผลแทรกซ้อนต่ำ วิธีการรักษาอาการกลืนลำบากของผู้ป่วย ทำได้หลายวิธีดังต่อไปนี้ การฉายแสงรังสีจากภายนอก (external beam radiation), intraluminal radiation (brachytherapy), dilation การใส่ self expandable metal stent, laser therapy, photodynamic therapy, การฉีด absolute alcohol เข้าไปในก้อนเนื้อออก การทำ endoscopic injection ของ cisplatin ร่วมกับ epinephrine ลงไปในก้อนเนื้อออก จะสามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดให้อยู่ในตำแหน่งที่ฉีดยาได้นาน และสามารถลด systemic side effect ของยา cisplatin ได้ การทำวิธีนี้ สามารถทำให้เกิด subjective และ objective improvement ในผู้ป่วยได้

จากรายงานการศึกษาหลายที่บ่งว่าการทำ laser therapy ร่วมกับ external beam radiation therapy หรือ การทำ laser therapy ร่วมกับ brachy therapy สามารถทำให้ผู้ป่วยสามารถทานอาหารทางปากได้เป็นเวลานาน อย่างไรก็ตาม การเลือกวิธีรักษานิตต่างๆ เหล่านี้ ควรพิจารณาว่าวิธีใดจะเหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละรายเป็นสำคัญ

การใส่ self expandable metal stent มีหลายชนิดซึ่งไม่แตกต่างกัน ในการ relief dysphagia ส่วนผลแทรกซ้อนจากการใส่ stents ได้แก่ aspiration pneumonia, chest pain, perforation และ bleeding, และ

delayed complications ได้แก่ bleeding, fistula, gastroesophageal reflux stent migration, food bolus obstruction และ tumor overgrowth ทั้ง 2 ข้าง ของ stent.

ผู้ป่วยที่เป็น unresectable esophageal cancer จากกรณีที่เนื้องอกลุกลาม ไปยังอวัยวะข้างเดียว การทำ external beam radiation ร่วมกับ brachy therapy เป็นทางเลือกที่ดี แต่ถ้าสภาพผู้ป่วยไม่เหมาะสมที่จะทำ external beam radiation การทำ brachy therapy อย่างเดียวสามารถให้ high dose ของ radiation ในช่วงเวลาสั้น และเกิดผลต่ออวัยวะข้างเคียงน้อย แต่อาการกลืนลำบากมักจะดีขึ้นภายหลังการรักษา อย่างน้อย 1 อาทิตย์ โดยสามารถลดอาการกลืนลำบากของผู้ป่วยลงได้ 70-80% ของผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร การให้ brachy therapy ภายหลังการให้ chemoradiotherapy จะเพิ่มอัตราการเกิด tracheobronchial fistula และ strictures มากขึ้น การศึกษา randomized multicenter trial เปรียบเทียบการรักษาโดยการใส่ stent กับการทำ brachy therapy ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (inoperable esophageal carcinoma) ในผู้ป่วย 209 ราย ผู้ป่วยที่รักษาโดยการใส่ stent สามารถ relief dysphagia ได้เร็วกว่า การทำ brachy therapy ซึ่งไม่สามารถ relief dysphagia ใน 18%ของผู้ป่วยในระยะแรก แต่ภายหลัง 4 อาทิตย์ของการรักษา ผลการ relief dysphagia ใกล้เคียงกันในทั้ง 2 กลุ่ม ผลแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ bleeding, perforation, fistula และ recurrence dysphagia พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่รักษาโดยการใส่ stent โดยที่ median survival และ quality of life ใกล้เคียง

กันในทุก 2 กลุ่ม ดังนั้นการทำ brachy therapy จึงเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่ง
ในการ palliation ของ malignant dysphagia

References:

1. Lees W R. CT and MRI in esophagogastric cancer. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S12).
2. Flamen P. PET scan to predict response in esophageal cancer. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S13).
3. Fregoire V, Lonnew M. The role of functional imaging for assessing treatment response in esophageal tumors. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S36).
4. Stein H J. Imaging and staging of esophageal cancer: diagnostic laparoscopy. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European cancer Centre, 2002 (abstract S15).
5. Inoue H. Detection and staging of early esophageal cancer – Japanese system. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S16).
6. O'Sullivan G C. Collins C. Detection of micrometastases in bone marrow. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S31).

7. Anderson W F, Umar A, Viner J L, Hawk E T. The role of cyclooxygenase inhibitors in cancer prevention. *Curr Pharm Des* 2002;8:1035-62.
8. Triadafilopoulos G. Role of acid/biliary reflux. *Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure*. Amsterdam: European Cancer Centre 2002 (abstract S6).
9. DeMeester T R. The role of acid suppression and antireflux surgery in columnar metaplasia. *Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure*. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S23).
10. Modlin I M. An integrated approach. *Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure*. Amsterdam: European Cancer Centre 2002 (abstract S24).
11. Hulscher J B, Tijssen J G, Obertop H, van Lanschot J J. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:306-13.
12. Hulscher J B, van Sandick J W, de Boer A G et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.
13. Lerut T. Role of lymph node dissection in the neck. *Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure*. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S44)
14. Holscher A H, Schneider P M, Bollschweiler E et al. Prognostic factors of resected adenocarcinoma. *Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure*. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S42).

15. Stein H J, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert J R. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2000;232:733-42.
16. Ell C. Local endoscopic therapy for intraepithelial high grade neoplasia and early carcinoma in Barrett's esophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Surgical therapy of early esophageal adenocarcinoma. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002(abstract S28).*
17. Clark P I., Neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer *proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S25).*
18. Bosset J F, Gignoux M, Triboulet J P et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7.
19. Bosset J F, Lorchel F, Manton G. Neoadjuvant treatment of early stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2002;15:117-20.
20. Bosset J F, Mercier M, Triboulet J P, Conroy T, Seitz J F. surgical resection with and without chemotherapy in esophageal cancer. *Lancet* 2002;360:1173-5.
21. Van der Gaast A. The role of neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S38).*
22. Peters GJ, Kroep J, De Lange S M et al. Novel chemotherapy regimens and neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced esophageal

- carcinoma: basic aspects and clinical results. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstracts S49-50).
23. Buter J, Pinedo H M. Neoadjuvant chemoimmunotherapy in locally advanced breast cancer: a new avenue to be explored. *Curr Oncol Rep* 2003;5:171-6.
 24. Van Cutsem E. New chemotherapeutic approaches in the treatment of gastric cancer. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S37).
 25. Gossner L, Photodynamic therapy. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S53).
 26. Siersema P D, Palliation of malignant dysphagia. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S51).
 27. Brown S G. Palliative modalities for treatment of advanced esophageal cancer; ablative therapies. Proceedings Cancer of Esophagus and Gastric Cardia: from Gene to Cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S52).

การตรวจกรองหาเนื้องอกและมะเร็งลำไส้ใหญ่ สำหรับประชากรไทย

(Thailand colorectal neoplasm screening and surveillance)

นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

บทนำ

ในสถานการณ์ปัจจุบันการตรวจกรองหามะเร็งชนิดต่างๆ ในบุคคลทั่วไป หรือบุคคลที่มีความเสี่ยง (Cancer Screening) ได้เริ่มเข้ามามีบทบาทมากขึ้นเรื่อยๆ ในโครงการตรวจสุขภาพประจำปี ซึ่งการตรวจกรองหาเนื้องอกและมะเร็งลำไส้ใหญ่ก็เป็นมะเร็งชนิดหนึ่ง ที่สถานบริการสุขภาพหลายสถาบันได้พยายามที่จะให้บริการตรวจค้น แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นก็ยังไม่ได้มีระบบการจัดตรวจที่เป็นมาตรฐานและกลุ่มประชากรเป้าหมายก็ยังไม่ชัดเจน โดยทั่วไปข้อบ่งชี้ของการที่จะตรวจในบุคคลทั่วไปนั้นยังไม่ชัดเจนนัก แต่ข้อมูลสนับสนุนว่าการจะต้องตรวจในปัจจุบันคือ อุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของประชากรในทวีปเอเชียได้สูงขึ้นเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับเมื่อ 30 ปี ที่ผ่านมา^{1,2} และมะเร็งชนิดนี้ โดยทั่วไปในระยะแรกผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงว่าการที่จะให้บริการตรวจมะเร็งชนิดนี้ ในทางปฏิบัติแก่คนไทยทั่วไปนั้น คงจะต้องประเมินถึงความคุ้มค่าในด้านค่าใช้จ่ายและความสามารถในการตรวจซึ่งถ้ามีความจำเป็นต้องทำ colonoscopy ทุกรายก็คงจะเป็นไปไม่ได้ในสถานการณ์ปัจจุบัน ส่วนการตรวจ stool occult blood นั้น

ในความเห็นส่วนตัวของผู้เขียนคิดว่าได้ประโยชน์น้อย เนื่องจากค่า Positive predictive value (PPV) จาก stool occult blood ในประชากรไทยน่าจะต่ำ (เพราะ incidence ของโรค ซึ่งเป็นตัวคูณในการคำนวณ PPV ในประเทศไทย น่าจะยังต่ำกว่าประชากรสหรัฐอเมริกา) อีกทั้งผลบวกหลง (false positive) จากโรคอื่น ๆ โดยเฉพาะกลุ่ม peptic ulcer ยังมีอยู่มาก

บทความนี้ จึงจะเน้นการตรวจหามะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มประชากร เสี่ยง (Cancer surveillance) เสี่ยงเป็นส่วนใหญ่

วิธีและอุปกรณ์ในการตรวจหามะเร็งลำไส้ใหญ่ (Methods and tools for surveillance and screening)

1. Stool occult blood

อย่างที่ได้อธิบายไว้ ในบทนำว่าการตรวจ Stool occult blood อาจจะไม่มีความเหมาะสมนักในการ Screening ในบุคคลทั่วไป แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้ ควรจะทำอย่างน้อยติดต่อกัน 3 วัน โดยไม่ใช้ rehydration เทคนิค (หยดน้ำเพิ่ม) เพราะการทำ rehydration จะลดความ specific ของ test นี้ลง ถึงแม้ว่าจะเพิ่ม sensitivity ก็ตาม นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับการตรวจควรจะต้องงดการบริโภคอาหารประเภทสัตว์เนื้อแดง; ผักที่มีผลต่อ peroxidase test และ Vitamin C 3 วันก่อนตรวจด้วย³ หลังจากนั้นถ้า stool occult blood test ให้ผลบวกผู้ป่วยควรจะได้รับ การทำ Colonoscopy เพื่อหารอยโรคที่ทำให้เลือดออกต่อไป

ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น โลหิตจาง, อาการถ่ายเป็นเลือด, bowel habit change ไปแล้ว ผู้ป่วยเหล่านี้ควรจะได้รับ การตรวจขั้นต่อไปเพื่อหาสาเหตุโดยตรงซึ่งก็ควรจะเป็น colonoscopy หรือ double contrast barium enema โดยไม่ต้องทำ stool occult blood test ส่วนในกรณีผู้ป่วยที่พบว่าเป็น high risk เช่น มีญาติหลายคนเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือผู้ป่วยเองมีประวัติว่าเป็น colonic polyp หรือ cancer มาอยู่ก่อนการตรวจ stool occult blood ก็ไม่ได้ช่วยอะไรเช่นกัน

2. Sigmoidoscopy

เป็นการตรวจทางทวารหนักและลำไส้ใหญ่บริเวณ sigmoid ที่ 60 เซนติเมตร จากข้อมูลต่างประเทศพบว่าการตรวจชนิดนี้ลดอุบัติการณ์การตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้⁴⁻⁷ แต่จากรายงานของ รพ.จุฬาลงกรณ์ เมื่อปี พ.ศ. 2545 พบว่าอุบัติการณ์ของเนื้องอกหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ในคนไทยในตำแหน่งที่ sigmoidoscopy อาจจะยังไม่ถึงมีถึง 70%⁸ ซึ่งโดยทั่วไปตามโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทยมีกล้องชนิดนี้น้อยมาก ส่วน rigid sigmoidoscopy ก็เป็นอุปกรณ์ที่มีการใช้น้อยลงเรื่อย เนื่องจากความสะดวกในการใช้อุปกรณ์ ดังนั้น ในทางปฏิบัติการตรวจชนิดนี้จึงไม่แนะนำสำหรับประชากรไทย

ส่วนถ้าจำเป็นต้องทำ sigmoidoscopy แล้วผลการตรวจพบว่ามีรอยโรค หรือปัจจัยเสี่ยงที่ชวนให้สงสัยว่าอาจจะมี proximal adenoma ก็ควรจะต้องทำ colonoscopy ต่อในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง หรือผลการตรวจพบมีข้อมูลที่จะช่วยพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยนั้นมี Proximal lesion ซึ่งก็ควรจะได้รับการทำ colonoscopy ต่อ ข้อบ่งชี้ดังกล่าวได้แก่⁹⁻¹¹

1. ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี
2. พบ adenoma ที่พบเป็น villous type
3. มี adenomatous polyp มากกว่า 2 ตำแหน่ง จาก sigmoidoscopy
4. adenoma มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม.
5. มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว

3. Colonoscopy

ถือเป็นการตรวจมาตรฐานในปัจจุบัน โดยมีข้อได้เปรียบตรงที่สามารถทำการตัดชิ้นเนื้อหรือตัด polyp ออกได้โดยตรง ส่วนข้อจำกัดนั้นอยู่ที่ผู้ป่วยต้องได้รับการเตรียมสวนล้างลำไส้ใหญ่มาอย่างดีและต้องทำการฉีดยาให้ผู้ป่วยหลับ (Sedation) อีกด้วยระหว่างทำ นอกจากนี้ก็ยังมีความเสี่ยงของการมีภาวะเลือดออกหลังการทำ polypectomy และในผู้ป่วยบางรายยังพบว่าโอกาสที่จะตรวจไม่พบก้อน polyp ที่สำคัญได้ซึ่งโอกาสพลาดก็อยู่ที่ 6%¹²

อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยไม่มีความเสี่ยงของมะเร็งและได้รับการทำ colonoscopy แล้วพบว่าปกติ นั้น ก็คงไม่มีความจำเป็นต้องทำอีกจนกระทั่ง 10 ปี ซึ่งข้อมูลนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาของ Rex และคณะ พบว่าการทำ Colonoscopy ซ้ำภายใน 5 ปี หลังจาก normal colonoscopy แล้ว โอกาสจะพบรอยโรคที่สำคัญน้อยมาก (<1%)¹³ และผลก็ไม่แตกต่างจากการทำที่ 10 ปี

4. Double Contract Barium Enema (DCBE)

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการจะส่องกล้อง การตรวจชนิดนี้อาจจะให้ข้อมูลได้พอสมควรนอกจากนี้ polyp ขนาดใหญ่พอสมควรหรือ cancer ก็สามารถจะตรวจพบได้ แต่ข้อจำกัดที่สำคัญ คือ ในกรณีที่ตรวจพบสิ่งผิดปกติแล้วผู้ป่วยก็ต้องเข้ารับการทำ colonoscopy อยู่ดีนั่นเอง โดยทั่วไป Sensitivity ของการตรวจวิธีนี้จะอยู่ที่ 85% ในขณะที่เมื่อเทียบกับ Colonoscopy ที่มี sensitivity ที่ 95%¹⁴ จาก guide line ที่กำหนดโดย AGA

(American Gastroenterological Association) ในปี 2004 นี้¹⁵ การตรวจด้วย DCBE ไม่จำเป็นต้องตามด้วย Flexible sigmoidoscopy เพราะประโยชน์ที่ได้ไม่ชัดเจน แต่ในความเห็นของผู้เขียนคิดว่ายังอาจจะสรุปไม่ได้ เพราะการตรวจด้วย sigmoidoscopy จะทำให้สามารถตรวจพบก้อนเนื้องอกที่อยู่ต่ำๆ เช่น บริเวณ rectum และ rectosigmoid ได้ ซึ่งทั้งนี้อุบัติการณ์ของ rectal cancer ของประเทศไทยเราก็ยังพบว่าสูงอยู่ จึงขอแนะนำว่าถ้าทำ DCBE ยังอาจจะต้องตามด้วย sigmoidoscopy อยู่

5. Virtual Colonoscopy

เป็นการตรวจชนิดใหม่ที่ให้ภาพคล้ายภาพที่เห็นจากการทำ endoscopy โดยใช้เทคนิคของการ reconstruction เป็น 2 มิติและ 3 มิติตามลำดับโดยสร้างภาพที่ได้จาก helical CT SCAN ทั้งนี้สถาบันที่สามารถให้บริการชนิดนี้ต้องมี CT SCAN ที่มีความไวพอสมควรร่วมกับ software ที่ช่วยสร้างภาพ ซึ่งปัจจุบันเวลาในการทำ reconstruction ของภาพเฉลี่ยอยู่ที่ 1 ชั่วโมงครึ่ง ผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจยังคงต้องได้รับการเตรียมสวนล้างลำไส้ใหญ่อยู่ (ซึ่งในอนาคตอาจมี program ช่วยทำ stool subtraction มาช่วยก็ได้) แต่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับ IV contrast

หลังจาก CT SCAN ให้ภาพ 3 มิติเป็นที่ละรูปออกมาแล้ว รูปเหล่านั้นก็จะนำมาเรียงต่อกัน ดังนั้นภาพที่สร้างได้จะออกมาเป็นภาพต่อเนื่อง โดยจะได้เป็นแบบภาพวิ่งไปข้างหน้าจาก rectum ถึง cecum หรือเป็นภาพย้อนหลังจาก cecum ถึง rectum ก็ได้ทำให้โอกาสเห็นรอยโรคที่อยู่หลัง fold ในลำไส้

ใหญ่มีสูงขึ้น โดยทั่วไป sensitivity ของวิธีนี้เทียบกับ colonoscopy อยู่ที่ 90% และ specificity อยู่ที่ 70-90%¹⁵

6. การตรวจ DNA จากอุจจาระ

การใช้อุจจาระมาตรวจหา genetic material ที่ผิดปกติสามารถบ่งบอกโอกาสที่จะมีเนื้องอกหรือมะเร็งได้ โดยปัจจุบันยังถือเป็นการตรวจเพื่อวิจัยศึกษาอยู่ แต่ก็มีรายงานว่า การตรวจที่นี้มีความไวถึง 70-90% ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกในลำไส้¹⁶

การตรวจกรองหามะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

(Colorectal cancer screening in patients at increased risk)

โดยทั่วไปแล้วการที่บุคคลใดมีญาติที่มีประวัติเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือแม้กระทั่งเนื้องอกก็ตีจะมีความเสี่ยงที่จะมีโอกาสเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้มากกว่าคนทั่วไป และโอกาสที่จะมีมะเร็งในตัวบุคคลดังกล่าวจะยิ่งมีสูงขึ้น ถ้า มีญาติหลายคนเป็น หรือญาติที่เป็นเกิดตรวจพบว่ามีก้อนเนื้องอกตั้งแต่อายุน้อย หรือญาติคนนั้นเป็นญาติที่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยมากหรือที่เรียกว่า First degree relative นั้นเอง

ก่อนอื่นคงจะต้องให้นิยามของการจัดลำดับญาติของบุคคลกลุ่มเสี่ยงก่อน

1. First degree relative คือ บิดา มารดา พี่น้อง ร่วมท้องเดียวกัน หรือ บุตรของบุคคลกลุ่มเสี่ยง

การตรวจกรองหาเนื้องอกและมะเร็งลำไส้ใหญ่สำหรับประชากรไทย

2. Second degree relative คือ ปู่, ย่า, ตา, ยาย, ลุง, ป้า, น้า, อา
ของบุคคลกลุ่มเสี่ยง

3. Third degree relative คือ ชวด, ปู่ทวด, ย่าทวด, ตาทวด, ยาย
ทวด และ ลูกพี่ลูกน้องของบุคคลกลุ่มเสี่ยง

ส่วนญาติพี่น้องที่ไม่ได้ร่วมสายเลือด หรือ ภาษาไทยเรียกว่าตองกัน
นั้นไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงให้คนไข้

ตารางที่ 1 แสดงถึงความเสี่ยงในตัวบุคคลกับบุคคลเหล่านี้มีญาติเป็นมะเร็ง (ดัดแปลง
จาก AGA guideline ปี 2004)

ลำดับญาติที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่	ความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ (เท่าของคนทั่วไป)
- First degree relative 1 คน	2-3 เท่า
- First degree relative 2 คน	3-4 เท่า
- First degree relative ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คน	3-4 เท่า
- Second หรือ third degree relative 1 คน	1.5 เท่า
- Second degree relative 2 คน	2-3 เท่า
- First degree relative มีเนื้องอก (adenoma) แต่ยังไม่ใช่มะเร็ง 1 คน	2 เท่า

คำแนะนำในการตรวจมะเร็งลำไส้ใหญ่ในท่านให้ใช้ colonoscopy
เป็นหลัก ส่วนการตรวจวิธีอื่นให้ถือว่าเป็นทางเลือกเท่านั้น ทั้งนี้ให้ใช้ดุลยพินิจ
ของแพทย์ผู้ดูแล ทั้งนี้ข้อมูลของประเทศไทยนั้นยังไม่มีแนวทางที่กำหนดอย่าง

ชัดเจน จึงให้ประยุกต์เอาของสหรัฐอเมริกามาใช้ ซึ่งในที่นี้จะทำให้มีโอกาสของได้ผิดพลาดหรือเกิดการตรวจซ้ำซ้อนหรือมากเกินไปอย่างไม่จำเป็นก็ได้ ข้อมูลดังต่อไปนี้จะนำมาใช้ในการพิจารณาของการตรวจกรองตามกรณีต่างๆ

กรณีที่ 1

First degree relative ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ตรวจพบว่ามีมะเร็งหรือเนื้องอก
คำแนะนำ - ทำ colonoscopy เริ่มที่อายุ 40 ปี ห่างกันทุก 10 ปี

กรณีที่ 2

Second degree relative อย่างน้อย 2 คน ตรวจพบว่ามีมะเร็งลำไส้ใหญ่
คำแนะนำ - ทำ colonoscopy เริ่มที่อายุ 40 ปี ห่างกันทุก 10 ปี

กรณีที่ 3

First degree relative อย่างน้อย 2 คน ตรวจพบว่ามีมะเร็งลำไส้ใหญ่
คำแนะนำ - ทำ colonoscopy เริ่มที่อายุ 40 ปี ทำทุก 5 ปี

กรณีที่ 4

First degree relative 1 คน พบว่ามีมะเร็งหรือเนื้องอกของลำไส้ใหญ่ตั้งแต่
อายุ น้อยกว่า 60 ปี

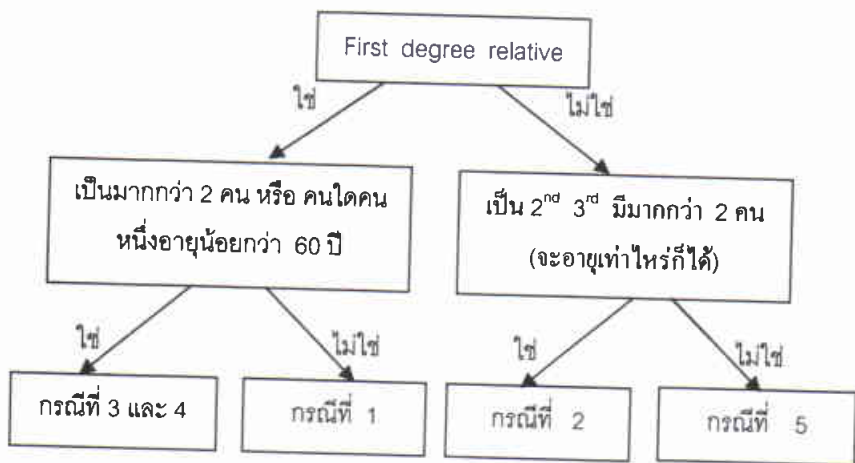
คำแนะนำ - ทำ colonoscopy เริ่มที่อายุ 40 ปี หรืออายุของคนที่เป็นลบด้วย
10 ถ้าน้อยกว่า 40 ปี ให้ใช้ตัวเลขหลัง และให้ทำไปตลอดทุกๆ 5 ปี

กรณีที่ 5

Second degree relative หรือ third degree relative 1 คน เป็นมะเร็งลำไส้
ใหญ่

คำแนะนำ-ให้ถือว่าเป็นคนปรกติที่ความเสี่ยงไม่มากนักอาจจะทำ
colonoscopy ที่อายุ 50 ก็ได้

Algorithm ช่วยจำในการให้การตรวจด้วย Colonoscopy แสดงถึงลำดับญาติที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือเนื้องอก



การตรวจกรองบุคคลในครอบครัวผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถ่ายทอดแบบกรรมพันธุ์ (Family screening for hereditary colon cancer) ในที่นี้จะแบ่งการตรวจไปในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ

1. Familial adenomatous polyp (FAP) และ attenuated FAP
2. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

1. FAP

โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมี polyp ในลำไส้โดยตรงตั้งแต่ rectum ขึ้นไปโดยมีจำนวนมากกว่า 100 polyp ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะเป็นแบบ autosomal dominant โดยทั่วไปจะเริ่มพบว่ามี adenoma ที่อายุเฉลี่ย

16 ปี และเริ่มเป็นมะเร็งที่อายุต่ำกว่า 40 ปี คำแนะนำการตรวจกรองในผู้ป่วยและญาติให้เริ่มต้นที่อายุ 10-12 ปี ด้วย sigmoidoscopy ทุกปี และเมื่อตรวจพบแล้วให้ทำ total colectomy นอกจากนี้ การทำ side view duodenoscopy ก็ยังจำเป็นเพราะอุบัติการณ์ของ ampullary adenoma นั้นสูงขึ้นอย่างชัดเจน ในกรณีที่ผู้ป่วยมี polyp มากกว่า 20 แต่น้อยกว่า 100 ผู้ป่วยจะจัดอยู่ในกลุ่ม attenuated APC (AAPC) โดยทั่วไป อายุของผู้ป่วยที่จะเริ่มพบเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่นั้นจะช้ากว่า FAP อยู่ ประมาณ 10 ปี ดังนั้นควรเริ่มตรวจผู้ป่วยเมื่ออายุประมาณ 20 ปี แต่ควรต้องเริ่มตรวจด้วย colonoscopy เพราะพบว่าเนื้องอกอยู่สูงกว่าบริเวณที่ sigmoidoscope เข้าถึงอยู่ค่อนข้างมาก

ในกรณีที่มีการ gene test ให้ตรวจโดยใช้การตรวจ DNA จากเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยที่เป็น FAP แล้วใช้การตรวจนี้ในญาติของผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีลงมาถ้าผู้ใดตรวจพบว่ามี DNA ชนิดนี้ให้ทำการตรวจด้วย sigmoidoscopy ที่อายุ 10-12 ปี ส่วนผู้ที่ตรวจพบว่าไม่มี DNA ชนิดนี้ก็ไม่ต้องมาตรวจอีกเลย

2. HNPCC

มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เช่นกัน แต่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีโอกาสที่จะเป็นมะเร็ง ของอวัยวะอื่นด้วย เช่น เยื่อบุมดลูก, ลำไส้เล็ก, ureter, renal pelvis, รังไข่ , กระเพาะอาหาร และ hepatobiliary ได้ด้วย

โดยทั่วไปเนื้องอกของลำไส้ใหญ่มักจะอยู่บริเวณด้านขวามากกว่า ดังนั้นการตรวจกรองจึงต้องใช้ colonoscopy โดยแนะนำให้ทำทุก 2 ปี โดยเริ่มหลังอายุ 20 ปี ส่วนการจะคัดเลือกบุคคลใดแล้วบอกว่ามีความเสี่ยงแล้ว นำเข้ามาตรวจนั้น ค่อนข้างจะยากอยู่พอสมควรเพราะข้อมูลยังไม่ชัดเจน ในปัจจุบันได้มีการแนะนำให้ใช้ Amsterdam criteria ทั้งแบบดั้งเดิมและเสริมรวมทั้ง Bethesda guideline มาใช้โดยรายละเอียดมีดังนี้

Amsterdam Criteria I

1. ต้องมีบุคคลอย่างน้อย 3 คน ในครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่
2. อย่างน้อย 1 คน ในนั้นต้องเป็น First degree relative ของคนที่เหลือ
3. อย่างน้อยต้องมีบุคคลในนั้นที่สามารถนับได้ 2 เป็น generation
4. 1 คน ในนั้นต้องอายุน้อยกว่า 50 ปี
5. ไม่ใช่ FAP

Amsterdam II

เหมือนกับ Amsterdam I ทุกอย่าง ยกเว้นชนิดของมะเร็งที่เพิ่มขึ้นมาให้ นับว่ามีความเสี่ยงเหมือนกับมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเหล่านี้ ได้แก่ endometrium, small bowel, ureter, renal pelvis ส่วนการตรวจทางพันธุศาสตร์นั้น ปัจจุบันพบความผิดปกติได้หลาย mutation ส่วนใหญ่เป็น mismatch repair (MMR) ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่อยู่ใน Amsterdam criteria ได้ ซึ่งถ้าตรวจพบ MMR gene บุคคลที่เหลือใน

ครอบครัวก็จะได้ประโยชน์จากการตรวจเลือดนี้ เช่น การตรวจ APC gene ใน FAP

ในกรณีที่ตรวจแล้วว่า มี gene ชนิดเดียวกับผู้ป่วยบุคคลเหล่านั้นก็ ต้องเข้าไปโปรแกรมตรวจด้วย colonoscopy ต่อไป ทุก 2 ปี โดยเริ่มที่อายุ 20 ปี ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่เข้า Amsterdam criteria การตรวจชิ้นเนื้องอกที่ได้จากการส่องกล้องหรือผ่าตัดเพื่อมาหา microsatellite instability (MSI) ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่ามะเร็งชนิดนั้นถ่ายทอดแบบ HNPCC ก็จะเป็นประโยชน์ในการคัดกรองญาติผู้ป่วยที่เหลือได้

นอกจากนี้ Bethesda guidelines ก็ยังใช้เป็นคำแนะนำในการเลือกกลุ่มผู้ป่วยเพื่อมาตรวจกรองหา MSI ได้ดี (ให้ใช้ชิ้นเนื้องอก polyp หรือมะเร็งของผู้ป่วยไปทำการหา MSI)

ตารางที่ 2 Bethesda guidelines ซึ่งถ้าได้เป็นผลบวกให้ใช้ผลการตรวจที่ได้ไปตรวจกรองในเลือดของญาติผู้ป่วย

- B₁- ผู้ป่วยที่เข้าได้กับ Amsterdam criteria
- B₂- ผู้ป่วยที่มีมะเร็งของลำไส้ใหญ่อยู่ 2 ตำแหน่ง แยกกันอย่างชัดเจนหรือมะเร็งอื่นที่เกี่ยวข้องบางสายมะเร็งลำไส้ใหญ่ดังได้ชี้แจงใน Amsterdam criteria II
- B₃- ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และ First degree relative ที่มีมะเร็งใน Amsterdam II ตั้งแต่อายุน้อยกว่า 45 ปี ; หรือมี colonic adenoma ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี
- B₄- ผู้ป่วยที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือเยื่อบุโพรงมดลูก ที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี
- B₅- ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมี Poorly undifferentiated colonic cancer
- B₆- ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมี signet ring type cell colonic cancer
- B₇- ผู้ป่วยที่มี adenoma ของลำไส้ใหญ่วินิจฉัยเมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี

การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีประวัติเนื้องอก หรือมะเร็งลำไส้ใหญ่
(The Surveillance of Patients with history of polyp or cancer of the
colon)

1. สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติเนื้องอกของลำไส้ใหญ่ (Colonic Polyp)

เนื่องจากข้อมูลในปัจจุบันของประเทศไทยยังคงไม่เพียงพอนำมา
สนับสนุนการติดตามเฝ้าระวังการเกิดซ้ำของเนื้องอกชนิด adenoma หลังการ
ทำ polypectomy ดังนั้นผู้เขียนจึงขอประยุกต์ข้อมูลและคำแนะนำของ AGA
ที่ให้ไว้ ณ ปี 2547 นี้ ทั้งนี้ข้อมูลเบื้องต้นคือ การทำ Colonoscopy ภายใน 1
ปี หลังจากทำ complete polypectomy แล้วนั้น ไม่ได้ดีกว่าการทำซ้ำอีก 3 ปี
แต่ทั้งนี้ก็มีข้อยกเว้นที่จะทำ Colonoscopy เร็วกว่า 1 ปี ในกรณีที่

1. เป็น incomplete colonoscopy
2. มี malignant adenoma หรือ invasive cancer ใน polyp ที่ตัดมา
3. ผู้ป่วยมี sessile polyp ขนาดใหญ่

นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการทำ colonoscopy ซ้ำที่ 3 ปี ก็ต่อเมื่อ

1. มี adenomatous polyp มากกว่า 3 ตำแหน่ง
2. มี Pedunculated polyp ขนาดใหญ่ กว้างกว่า 1 ซม.
3. มีพยาธิวิทยาของ polyp เป็น villous adenoma เป็นส่วนใหญ่
ที่เหลือนอกจากนี้ให้ทำ colonoscopy ซ้ำที่ 5 ปี ในกรณีที่ผู้ป่วยมี
polyp ที่เป็น adenoma เพียง 1-2 ตำแหน่ง การทำ colonoscopy ซ้ำก็
สามารถรอได้ถึง 5 ปี

2. สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colonic Cancer)

ในที่นี้ให้หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ complete resection ของมะเร็งเท่านั้นเพราะจากการศึกษาในอดีตพบว่าการติดตามผู้ป่วยด้วยการทำ colonoscopy ชำนาญโอกาสที่จะพบรอยโรค ณ ตำแหน่ง anastomosis แค่มิเพียง 2%¹⁷ และถึงแม้ว่าจะตรวจพบว่ามีก็ไม่สามารถทำการผ่าตัดซ้ำได้¹⁸ ซึ่งในที่นี้ก็หมายความว่ารอยโรคที่ได้ผ่าตัดไปแล้วเป็นรอยโรคที่ได้มีการลุกลามไปมากแล้ว และเข้าใจผิดว่าตัดเนื้อมะเร็งได้หมดมากกว่าที่โรคนั้นจะเกิดซ้ำ ณ ตำแหน่งเดิม

โดยทั่วไป ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจสอบลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมดก่อนผ่าตัดซึ่งก็อาจจะเป็นเนื่องจากภาวะ obstruction ของลำไส้ใหญ่ การตรวจหา synchronous polyp หรือ cancer ควรทำ complete exam ภายใน 6 เดือนหลังผ่าตัด ซึ่งถ้าพบว่ามีผิดปกติแล้วทำ polypectomy ไปด้วยก็ให้ทำ colonoscopy ซ้ำที่ 3 ปี และถ้ายังผิดปกติอีกก็ให้ทำซ้ำที่ 5 ปี

การติดตามเฝ้าระวังมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Colonoscopic surveillance in inflammatory bowel patients)

ในที่นี้ให้ปฏิบัติเหมือนกันทั้ง Crohn's disease และ Ulcerative Colitis ในกรณีที่ เป็น pancolitis ให้เริ่มทำการส่องกล้องตรวจด้วย colonoscopy ที่ 8 ปี โดยทำซ้ำทุก 1-2 ปี ส่วนในกรณีที่ เป็นแค่ left sided colitis การส่องกล้องอาจจะเริ่มช้ากว่านั้นก็ได้ โดยให้เริ่มทำที่ 15 ปี หลังเริ่มวินิจฉัยว่าเป็น IBD แต่ทั้งนี้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ทำการส่องกล้องไปเลยที่ 8 ปี ทุกสายเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็น pancolitis

มากกว่า เทคนิคการส่องกล้องให้ทำ random biopsy ที่ 4 มุมของลำไส้ใหญ่ ทุกๆ 10 ซม. ซึ่งโดยทั่วไปการทำครั้งหนึ่งต้องใช้เวลานานพอสมควรบางครั้งเกือบ 2 ชั่วโมง ในรายงานล่าสุดจากโรงพยาบาล St Mark ประเทศอังกฤษ ได้ศึกษาพบว่าการตัดชิ้นเนื้อจากเฉพาะจุดที่สงสัยในลำไส้ใหญ่ก็อาจจะเพียงพอ ซึ่งการทำเช่นนี้ก็สามารทำให้ประหยัดเวลาในการส่องกล้องได้ แต่ทั้งนี้คงยังต้องรอการยืนยันจากการศึกษาที่ใหม่ ๆ กว่านี้ก่อน¹⁹

ในกรณีที่ผลชิ้นเนื้อเป็น high grade dysplasia ผู้ป่วยก็ควรจะได้รับการทำ total colectomy เลยเพราะโอกาสมี cancer ซ่อนอยู่ค่อนข้างสูง แต่ในกรณีที่ เป็น Low grade dysplasia อาจจะรอ colonoscopy ซ้ำ ในกรณีที่พบว่า เป็นตุ่มก้อนเหมือน polyp ขึ้นมาในบริเวณที่เป็น colitis อยู่แก่ เรียกว่า Dysplasia associated lesion mass (DALM)

อันนี้คงจะต้องแยกให้ดีจาก sporadic polyp เพราะถ้าเป็น DALM ผู้ป่วยก็ควรจะได้ทำ total colectomy แต่ sporadic polyp ก็ใช้เพียง polypectomy อย่างเดียวก็ได้ ซึ่งจากรายงานเดียวกันจากประเทศอังกฤษ ฉบับเดียวกัน¹⁹ ก็แนะนำให้ทำการ remove DALM เหมือน polyp ทั่วไป โดยไม่ต้องทำ total colectomy ก็ได้

สรุป

ข้อมูลของการทำ screening และ surveillance ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนจากการมีการศึกษาจากประเทศเราเองอย่างชัดเจนมากนัก ดังนั้นการตรวจหามะเร็งลำไส้ใหญ่ยังคงต้องอาศัยการศึกษาและอ้างอิงจากข้อมูลต่างประเทศ ซึ่งก็ยังไม่แน่ใจว่าการนำมาประยุกต์ใช้จะคุ้มหรือไม่ เพราะอาจจะต้องใช้อุปกรณ์และบุคลากรทางการแพทย์ค่อนข้างมาก พอที่จะรองรับผู้ป่วยได้ทั่วประเทศ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติมจากประชากรในประเทศเราเองในอนาคต

References:

1. You WC, Jin F, Devesa S, et al. Rapid increase in colorectal cancer rates in Urban Shanghai. J Cancer Epidemiol Prev 2002; 7:143-6.
2. Takada H, Oshwa T, Iwamoto S, et al. Changing site distribution of colorectal cancer in Japan. Int J Cancer 2004; 109:777-81
3. Rozen P, Knaani J, Samuel Z, et al. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. Dig Dis Sci 1999;44:756-760.
4. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med 1992;326:653-657.

5. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572-1575.
6. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995;155:1741-1748.
7. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Colditz GA. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 1998;9:455-462.
8. Rerknimitr R, Veskitkul P, Kullavanijaya P. Clinical indications of patients with colorectal neoplasm who underwent colonoscopy at King Chulalongkorn Memorial Hospital (presentations of colorectal neoplasm from colonoscopy database). *J Med Assoc Thai.* 2003 ;86 Suppl 2:S459-64.
9. Levin TR, Palitz A, Grossman S, et al. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999;281:1611-1617.
10. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.
11. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-174.

12. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24–28.
13. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, et al. Five-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 1996;111:1178–1181.
14. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:17–23.
15. Winawer S, Fletcher D, Rex DK, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003, 124:544-60.
16. Dong SM, Traverso G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858–865.
17. Jahn H, Joergensen OD, Kronborg O, et al. Can Hemocult-II replace colonoscopy in surveillance after radical surgery for colorectal cancer and after polypectomy? *Dis Colon Rectum* 1992;35:253–256.
18. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7–14.

19. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:334-39

Overview in the management of colorectal Cancer

พ.อ.นพ.ปริญญา ทวีชัยการ

Colorectal Cancer (CRC) เป็นโรคหนึ่งที่มีอุบัติการณ์สูงขึ้นทุก ๆ ปี ในประเทศไทย จนกลายเป็นปัญหาสาธารณสุขอย่างหนึ่งของประเทศ จากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ.2546 พบว่ามีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 5,000 คนในปีนั้น¹ แต่ในประเทศตะวันตกมีอุบัติการณ์สูงกว่ามาก โดยรายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา พบผู้ป่วยใหม่ของโรคนี้ประมาณ 148,300 คนต่อปี และเป็นสาเหตุการตายถึง 56,600 คน ต่อปี โดยมีอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคนี้นั้นในประชาชนทั่วไปของ สหรัฐอเมริกา ประมาณ 5-6% และประมาณ 20% ของผู้ป่วย CRC ที่เกิดขึ้นเป็นแบบชนิดที่ถ่ายทอดทาง พันธุกรรม²

Carcinogenesis

เป็นที่แน่นอนแล้วว่า CRC เกิดจากการเปลี่ยนแปลงตั้งต้นที่ colonic mucosal cell 1 cell มีการเปลี่ยนแปลงเป็น cell มะเร็งและเนื้อมะเร็งที่มีการขยายจำนวนและเพิ่มขนาดนั้นเกิดจากการแบ่งตัว ไปจาก cell ตั้งต้น

(clone) ทั้งสิ้น โดยขบวนการที่ทำให้ cell ปกติกลายเป็นมะเร็งคือ gene mutation³

ถ้า gene mutation เกิดเฉพาะที่ colonic mucosal cell เท่านั้น โดยไม่เกิด gene mutation ที่ cell อื่นๆ ของร่างกาย รวมทั้ง germ cell ด้วย มะเร็งที่เกิดขึ้นก็จะไม่สามารถถ่ายทอดไปยังบุตรหลานของผู้ป่วยได้ อาจมีผู้ป่วยเพียงคนเดียวในสมาชิก ครอบครัวที่เกิด CRC ขึ้น เรียกว่า sporadic colon cancer ซึ่งจะพบเป็นส่วนใหญ่ถึง 80% ในผู้ป่วย CRC ทั้งหมด

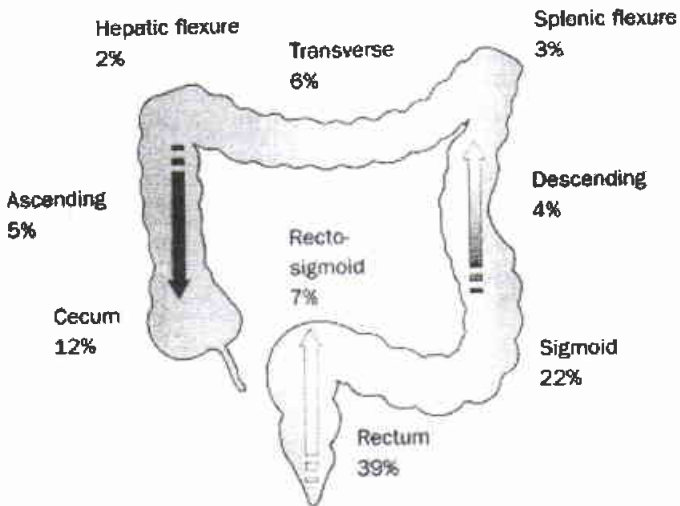
แต่ถ้า gene mutation นี้เกิดขึ้นทุกๆ cell ในร่างกายรวมทั้ง germ cell ด้วย ผู้ป่วยที่เกิด CRC ก็สามารถถ่ายทอดโรคนี้ไปสู่บุตรหลานได้ ทำให้มีผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด CRC ไป ตลอดชีวิตได้หลายคน ในครอบครัว เรียกผู้ป่วยในกลุ่มโรคพวกนี้ว่า Hereditary colon cancer syndrome ซึ่งพบได้ประมาณ 20% ของ CRC ทั้งหมด จะมีลักษณะของโรค การวินิจฉัยโรค การทำ Surveillance และการรักษา แตกต่างออกไปจาก sporadic colon cancer ตัวอย่างของโรคกลุ่มนี้ เช่น Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), Familial adenomatous polyposis (FAP), Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) เป็นต้น⁴

Gene mutation ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด CRC มี 2 กลุ่ม คือ⁵

1. Tumor suppressor gene เช่น adenomatous polyposis coli gene (APC), deleted colorectal cancer gene (DCC) และ P53 เป็นต้น โดยลักษณะ mutation ที่เกิดขึ้นมักเป็น loss of heterozygosity (LOH)
2. Mismatch repair gene (MMR) ลักษณะของ mutation ที่เกิดขึ้นคือ microsatellite instability (MSI)

ถ้า CRC เกิดจาก gene mutation แบบ LOH ซึ่งมักเป็นกลไกของการเกิด sporadic colon cancer เป็นส่วนใหญ่ พบว่ามักเป็นมะเร็งที่ left colon มี DNA เป็น aneuploid ผู้ป่วยมักอายุมากกว่า 60 ปี มีความรุนแรงของพยาธิสภาพมากกว่า เกิด metastasis ได้มากกว่า และตอบสนองต่อ chemotherapy ได้น้อยกว่า

แต่ถ้า CRC เกิดจาก gene mutation แบบ MSI จะพบว่าเป็นมะเร็งที่ right colon มากกว่า มี prognosis ดีกว่า และจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย chemotherapy ดีกว่า⁶



รูปที่ 1 Distribution ของ CRC ตามกลไกทาง Molecular Biology

ตารางที่ 1 การแบ่ง colorectal carcinoma ตาม Molecular Pathogenesis

Classification ของ Colorectal Carcinoma แบ่งตาม Molecular Pathogenesis, Genetic pattern และ Clinical Features⁵

Genetic Pattern	Total Colorectal Carcinoma (%)	Clinical Features
LOH		
Sporadic	35	Distal carcinomas (70%), aneuploid DNA, no family history of polyps or colorectal carcinoma, age of colorectal carcinoma older than 60 yr.
Familial	25	Distal carcinoma, aneuploid, family history of polyps or colorectal carcinoma in several relatives, age of colorectal carcinomas 50 to 60 yr.
Inherited (polyposis syndromes)	1 to 3	More than 100 polyps, early onset of disease (polyps, 10 to 25yr ; colorectal carcinoma, 30 to 40 yr) (except HFAS/AAPC)
FAP		Upper gastrointestinal polyps and carcinoma, retinal findings
Gardner's syndrome		Desmoid neoplasms, bone abnormalities
Turcot's syndrome		Medullolastoma
HFAS/AAPC		Small flat adenomas of proximal colon, usually fewer than 10, late age of onset (50 yr or older), gastric fundic polyps
RER		
Sporadic	20	Proximal carcinomas (70%) , diploid DNA, better prognosis than LOH carcinomas, age of

		colorectal carcinoma older than 60 yr.
Familial	6	Proximal carcinomas , diploid DNA, family history of colorectal carcinoma or polyps, age of colorectal carcinoma 50 to 60 yr
Inherited (HNPCC) Lynch syndrome I	10	Colorectal carcinoma only, proximal carcinomas (70%) , diploid, 40% have synchronous or metachronous colorectal carcinoma, age of colorectal carcinoma 40 to 45 yr.
Lynch syndrome II		Lynch I plus carcinoma of endometrium, ovaries, pancreas, stomach, larynx, urinary system, small bowel, bile ducts (vary with families)
Muir-Torre		Lynch syndromes plus skin lesions
Turcot's syndrome		Glioblastomas

DNA = Deoxyribonucleic acid, FAP = familial adenomatous polyposis, HFAS/AAPC = hereditary flat adenoma syndrome/attenuated adenomatous polyposis coli ; HNPCC = hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma; LOH = loss of heterozygosity;RER = replication error pathway

Screening⁷

การทำ population screening สำหรับประชากรทั่วประเทศนั้น การตรวจ fecal occult blood test 3 samples ทุกๆปี จะเป็นวิธีที่คุ้มค่าในด้านค่าใช้จ่ายมากที่สุดในขณะนี้ซึ่ง ถ้าได้ผลบวกต้องมีแนวทาง

ปฏิบัติต่อไป เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรค เช่นการทำ double contrast barium enema หรือ colonoscopy

แต่ถ้าไม่คำนึงถึงค่าใช้จ่ายแล้ว การทำ colonoscopy เป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยโรค prevention และ screening ที่ได้ผลดีที่สุด และปลอดภัย ในมือของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ Lieberman และคณะ⁸ ได้รายงานการทำ colonoscopy เพื่อ screening ในประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป พบว่า 3,121 คน (97.6%) สามารถทำ complete colonoscopy ได้โดยไม่เกิด perforation เลย แต่เกิด minor complication เพียง 0.3% เท่านั้น และตรวจพบ neoplastic lesion 37.5% แต่เป็น cancer เพียง 30 คนเท่านั้น ซึ่ง 80% เป็น early stage cancer รายงานนี้ได้แนะนำให้ทำ screening colonoscopy ทุก 5-10 ปีใน high-risk population

แต่ในผู้ป่วย CRC ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น HNPCC นั้น เนื่องจากเกิดภาวะ accelerated carcinogenesis ทำให้ benign polyp ใช้เวลาเพียง 2-3 ปีก็กลายเป็นมะเร็งได้ จึงแนะนำให้ทำ colonoscopy ทุกๆ ปี⁹

ในขณะนี้ได้มีการนำเอาการตรวจ APC gene mutation ในอุจจาระ มาเป็นวิธีการ screening แล้ว มีรายงานจาก Traverso และคณะ¹⁰ ตรวจ stool ในผู้ป่วย CRC 46 คน และ control patient 28 คน ปรากฏว่าพบ APC gene mutation ใน stool ของผู้ป่วย CRC จำนวน 26/46 คน ไม่พบใน control group เลย ซึ่งในอนาคตนี้การตรวจโดย molecular screening อาจเป็นสิ่งที่เข้ามาทดแทนวิธี FOBT ก็ได้

Carcinoembryonic Antigen (CEA)¹¹

CEA ซึ่งเป็น intracellular glycoprotein และมีค่าใน serum ที่สูงขึ้นในผู้ป่วย CRC นั้น ไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรค หรือการ screening ของโรคได้เลย เพราะไม่มีความจำเพาะ (specificity) ที่พอเพียง เนื่องจาก CEA จะมีระดับสูงขึ้นใน adenocarcinoma ของอวัยวะอย่างอื่นด้วยเช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร, ตับอ่อน, ปอด และเต้านม เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีระดับสูงใน benign condition อื่นๆ เช่น ผู้สูบบุหรี่จัด, liver cirrhosis, pancreatitis, peptic ulcer, ulcerative colitis เป็นต้น อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีค่า CEA สูงขึ้นเรื่อยๆจากการ follow up จะต้องได้รับการ investigate โดยละเอียดเพื่อหาว่าอาจมี disease ใดๆก็ได้ รวมทั้งอาจเป็น CRC ก็ได้

ในผู้ป่วย CRC นั้น ค่า CEA ที่สูงพบได้ประมาณ 40-70% ค่า CEA ที่สูงมากจะบ่งถึงว่า tumor มีการกระจายออกไปนอกผนังลำไส้ หรือมี invasion ไปถึงอวัยวะข้างเคียง ถ้าสูงเกินกว่า 20 ng/ml (ค่าปกติ 5-10 ng/ml) มักบ่งชี้ว่ามี liver metastasis เกิดขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูงก่อนผ่าตัดมีโอกาสเกิด recurrence ได้มากกว่า มีรายงานว่า ผู้ป่วย CRC stage III ที่ค่า CEA ก่อนผ่าตัดมากกว่า 10 ng/ml จะมี survival ลดลง ได้มีผู้แนะนำให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย colon cancer stage II ที่มีค่า CEA สูง ก่อนผ่าตัด และให้ adjuvant radiotherapy ใน rectal cancer stage II A ที่มีค่า CEA สูง ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้ CEA เป็น prognostic factor ตัวหนึ่งของ CRC

ระดับ CEA ที่สูงจะลดลงหลังทำ curative resection ภายใน 4-8 สัปดาห์ และไม่เกิน 16 สัปดาห์ ถ้าไม่ลดลงมักบ่งชี้ว่าผ่าตัดเอาออกไม่หมด หรือเกิด metastasis ตั้งแต่แรกแล้วโดยตรวจไม่พบ ถ้าหลังผ่าตัดแล้วค่า CEA ลดลงสู่ปกติและกลับสูงขึ้นมาอีกในระหว่าง follow up จะบ่งชี้ถึงการเกิด recurrence หรือ metastasis โดยมีความแม่นยำ 80-97% และจะมีระดับ CEA สูงขึ้นก่อนการ detect ได้ ทาง clinical หรือ investigation นานถึง 3 เดือน ดังนั้น American Society of Clinical Oncology (ASCO) จึงแนะนำให้ตรวจ CEA ทุก 2-3 เดือน ในระหว่างการ follow up โดยไม่แนะนำให้ investigation ด้วยวิธีอื่นเลย

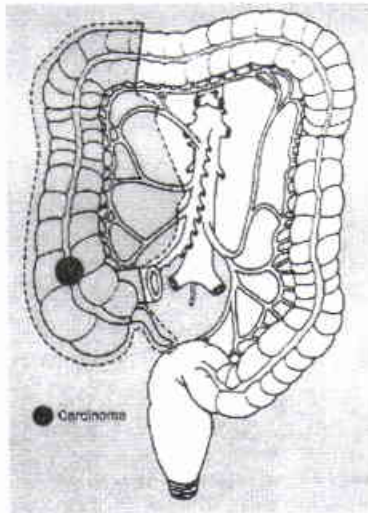
Treatment

ในปัจจุบันนี้การรักษา CRC เป็น multimodality approach โดยใช้การผ่าตัดเป็นหลัก และใช้ chemotherapy, radiotherapy เป็นการรักษาเสริม ถ้าผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดอย่างไม่ถูกต้องแล้วผลการรักษาจะเลวลงอย่างมาก ไม่ว่าจะรักษาเสริมด้วยวิธีใดๆ มีข้อมูลบ่งชี้อย่างชัดเจนว่าผู้ป่วย CRC ที่ผ่าตัดรักษาโดย Colorectal Surgeon จะมี outcome และ survival ดีกว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดโดย General Surgeon อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะใน rectal cancer¹²

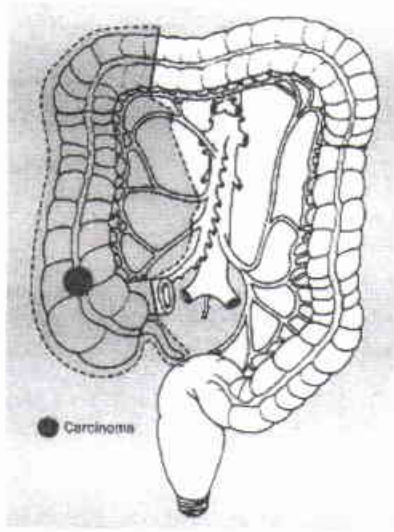
การผ่าตัด CRC นั้นมีเป้าหมายคือ curative resection โดยตัดเอาเนื้อมะเร็งออกให้หมด รวมทั้ง lymph node ใกล้เคียงที่เนื้อมะเร็ง มีโอกาสแพร่กระจายไปถึงและอวัยวะใกล้เคียงที่สงสัยว่าจะมีการกระจายของมะเร็งไป โดยเอาออกมาเป็นลักษณะของ en. bloc resection ไม่ตัดแยกออก

เป็นส่วนเพราะโอกาสที่เนื้อมะเร็งจะเกิดการหลุดร่วงและตกหล่นในช่องท้องมีสูงขึ้น

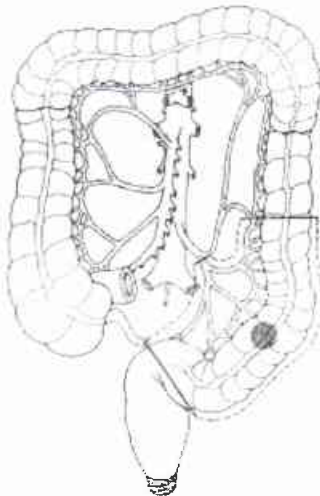
เพื่อให้ได้ตามวัตถุประสงค์ดังกล่าว จึงต้องตัด colon ทั้งด้าน distal และ proximal ห่างจาก tumor อย่างน้อย 5 ซม.¹³ เพื่อครอบคลุมถึง longitudinal intramural spread ของ cancer ตาม bowel wall และลด suture line recurrence ส่วน lymph nodes นั้นจะกระจายตาม vessels ที่มาเลี้ยง colon ส่วนนั้น การ remove เอา lymph nodes ออกให้มากที่สุด นั้นจำเป็นต้องตัด vessels ที่มา supply colon ส่วนนั้นๆ ที่ origin ดังรูป



รูปที่ 2 การผ่าตัด right hemicolectomy สำหรับ cancer ของ right colon



รูปที่ 3 การผ่าตัด left hemicolectomy สำหรับ left colon cancer



รูปที่ 4 การผ่าตัด Sigmoid colectomy

เป็นที่ทราบกันว่า CRC stage III หมายถึงการเกิด lymph node metastasis ดังนั้นจำนวน lymph node ที่ตัดออกมา จึงมีความสำคัญมาก เพราะถ้าตัด lymph node ออกมาได้ไม่กี่ node และตรวจทาง histology ได้ผลเป็น negative แล้ววินิจฉัยว่าเป็น stage II นั้นอาจไม่ถูกต้องและเป็น understaging เพราะ lymph node ที่เหลืออยู่อาจเป็น positive ก็ได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตัด lymph node ตัดออกมาพร้อมกับ specimen ตั้งแต่ 12 nodes ขึ้นไป จึงจะเพียงพอต่อการวินิจฉัย stage ของ CRC ได้อย่างถูกต้อง และจำนวน lymph nodes ที่บอก stage ของ CRC ได้ถึง 95% ควรมีจำนวนดังนี้¹⁴

20 nodes สำหรับ T1

17 nodes สำหรับ T2

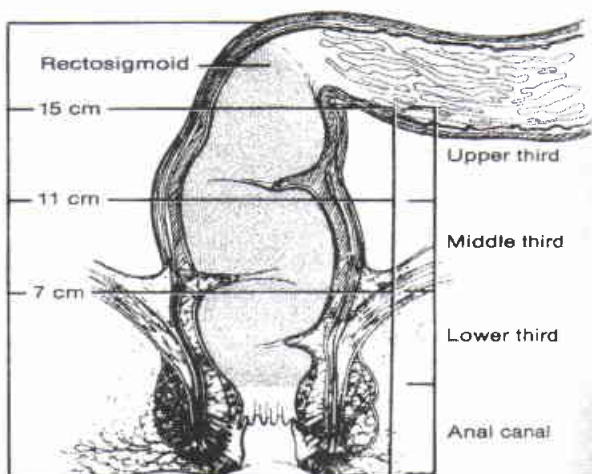
12 nodes สำหรับ T3

สำหรับ lymph node ที่ตรวจทาง histology ได้ผล negative นั้นมีผู้นำไปตรวจโดยวิธี PCR แล้วประมาณครึ่งหนึ่งจะตรวจพบว่าการเกิด micrometastasis แต่ก็ยังไม่มีการแปรผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิก¹⁵

Rectal Cancer Surgery

สำหรับ rectal cancer นั้นถ้าจะตัดให้ได้ distal margin 5 ซม. การผ่าตัดส่วนใหญ่จะเป็น abdomino-perineal resection (APR) ซึ่งผู้ป่วยต้องมี permanent colostomy เกิดขึ้น เพราะ ระยะต่ำสุดที่จะตัด rectum โดยสามารถ preserve sphincter เอาไว้ได้คือที่ระดับ anorectal junction ที่ levator ani muscle เข้ามาเกาะพอดี ซึ่งระยะนี้อยู่ประมาณ

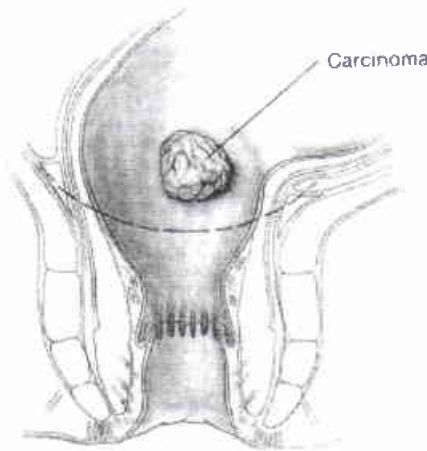
4 ซม. จาก anal verge และ tumor ต้องอยู่สูง 9 ซม. จาก anal verge พอดี จึงจะตัดให้ได้ distal margin 5 ซม. ตรงระดับ anorectal junction พอดี ซึ่งถ้าใช้ concept นี้ เฉพาะ tumor ที่ upper rectum เท่านั้น จึงสามารถทำ anastomosis ได้ ส่วน tumor ที่ mid และ low rectum ต้องทำ APR ทั้งหมด



รูปที่ 5 Anatomy ของ rectum

ต่อมามีการศึกษาทางพยาธิวิทยาของ specimen พบว่าการกระจายตาม bowel wall ของ rectal cancer ไปทาง distal นั้นจะไม่เกิน 12 มิลลิเมตร ใน tumor ที่เป็น well และ moderately differentiation ทำให้เกิดทฤษฎีของการตัดทาง distal end ห่างจาก tumor เพียง 2 เซนติเมตร ไม่ตัดห่าง 5 เซนติเมตรเหมือนเดิม¹⁶ ทำให้สามารถทำ anastomosis

ได้มากขึ้น โดยเทคนิคการผ่าตัดที่เรียกว่า low anterior resection แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าเกิด local recurrence สูงถึง 35-45%¹⁷ และจากการศึกษาพบว่าเทคนิคการทำผ่าตัด low anterior resection ไม่สามารถตัดเอา lymph node ออกไปได้มากพอเมื่อเทียบกับการทำ abdominoperineal resection¹⁸



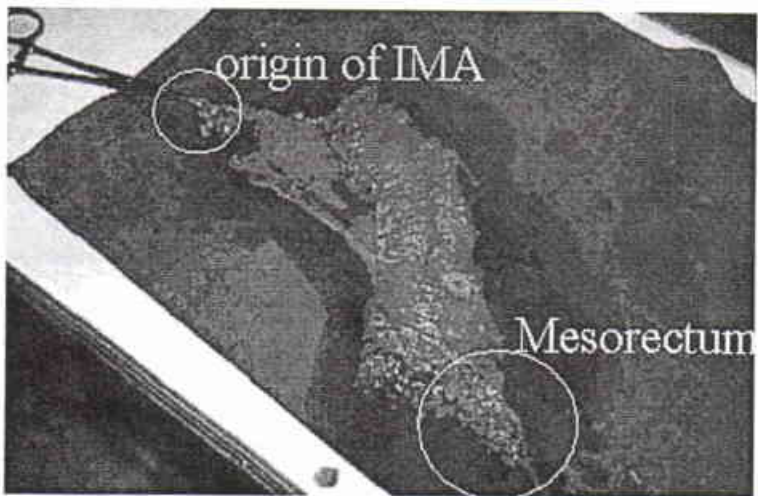
รูปที่ 6 Low anterior resection

Total Mesorectal Excision (TME)¹⁹

จากการศึกษา anatomy ของ rectum พบว่า rectum ถูกคลุมด้วย fatty tissue โดยรอบเรียกว่า mesorectum ซึ่งภายใน mesorectum จะมี lymph nodes กระจายอยู่ และ mesorectum ถูกหุ้มด้วย membrane บางๆ เรียกว่า rectal fascia propria

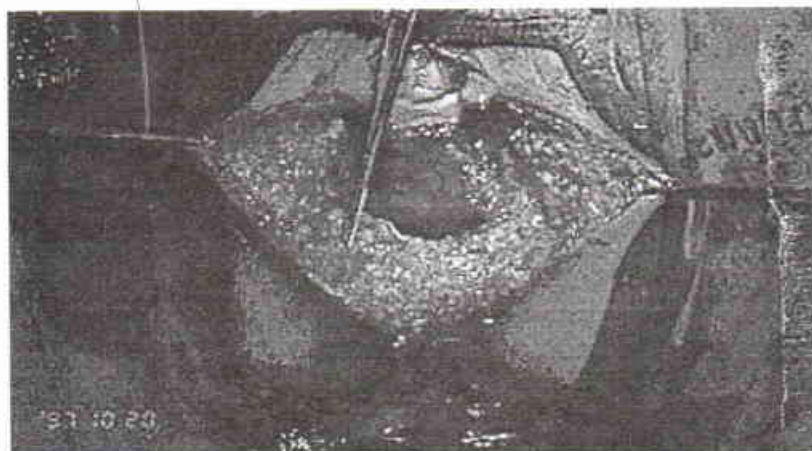
ดังนั้นถ้าทำผ่าตัดไปตาม plane นอกต่อ rectal fascia propria ก็จะสามารถตัดเอา tumor และ lymph node ออกไปได้หมด ซึ่งเมื่อตัดออกแล้ว พยาธิแพทย์ต้องรายงานถึงสภาพของ fascia ว่า intact โดยรอบ และมี circumferential mesorectum margin หนาอย่างน้อย 2 มิลลิเมตร โดยรอบ การตัด vessels นั้นต้องตัด inferior mesenteric artery ที่ origin จาก aorta และ vein ที่ระดับ D-J junction

ในผู้ป่วย low และ mid rectal cancer การผ่าตัดโดยเทคนิค TME นี้ มีรายงาน local recurrence ที่ต่ำมากถึง 2.6% แต่ในผู้ป่วย upper rectal cancer นั้นถ้าสามารถตัด distal margin ได้ยาว 5 เซนติเมตร ไม่จำเป็นต้องทำ TME ก็จะได้ outcome ที่เหมือนกัน เรียกรการตัดได้ distal margin 5 เซนติเมตรว่า adequate mesorectal excision



รูปที่ 7 Specimen of TME Surgery

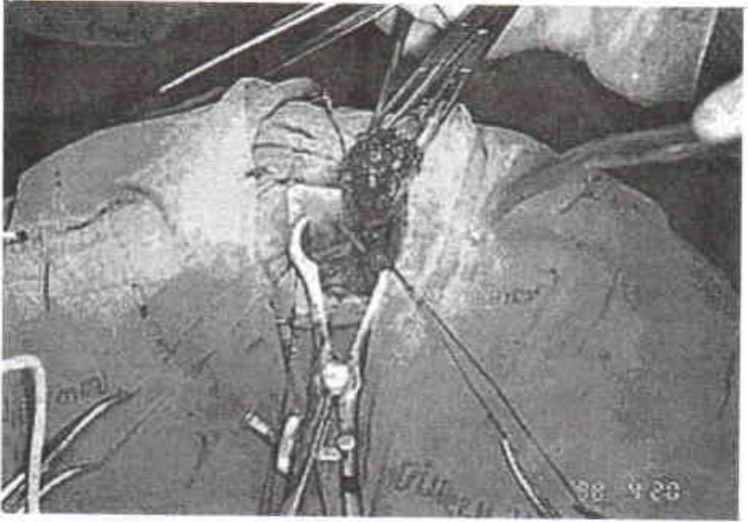
ดังนั้นการทำผ่าตัด rectal cancer โดยเทคนิคของ TME จึงเป็น standard ในการผ่าตัดขณะนี้ ถ้าพิจารณาดูแล้วว่าไม่สามารถทำ anastomosis ได้เนื่องจาก tumor อยู่ต่ำมากก็ต้องเปลี่ยนเป็นการผ่าตัด abdomino-perineal resection โดยต้องตัด perineal wound ให้กว้าง โดยรอบเพื่อให้ตัด tumor ที่กระจายไปออกได้หมด ในผู้หญิงแนะนำให้ตัด posterior vaginal wall อยู่ไปด้วยส่วนหนึ่ง²⁰



รูปที่ 8 Wide perineal excision with posterior wall vaginectomy

ใน rectal cancer ที่มีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร และอยู่บริเวณ low rectum ถ้าการตรวจทาง endorectal ultrasonogram บอกว่าเป็นระยะ T1 หรือ T2 หรือการทำ digital examination พบว่าเป็น mobile tumor ไม่เป็น ulcerated tumor อาจพิจารณาทำ total local excision โดยตัดรอบๆ tumor

ให้ได้ margin 1 เซนติเมตรโดยรอบและลึกตลอดความหนาของ rectal wall ก็เพียงพอแล้ว ถ้าเป็น T2 ต้องพิจารณาให้ adjuvant chemoradiation หลังผ่าตัด²¹

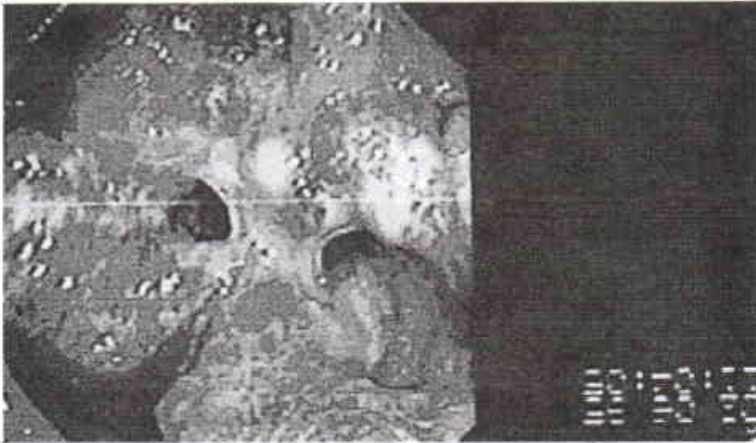


รูปที่ 9 Total Local excision for small rectal cancer

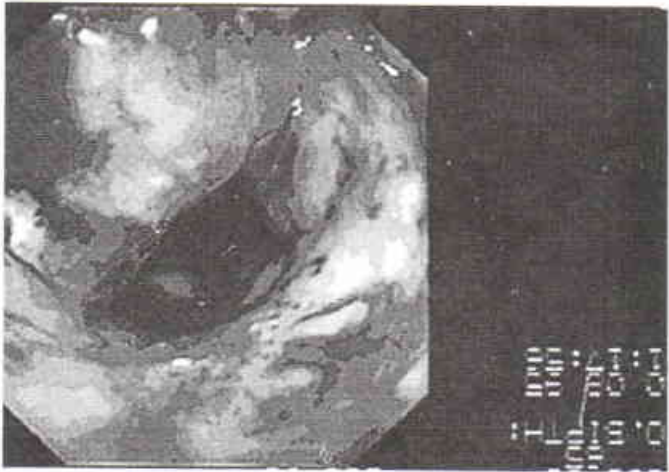
Radiotherapy

การให้ radiotherapy ได้ถูกนำมาใช้เป็น adjuvant หลังผ่าตัด สำหรับผู้ป่วย rectal cancer ตั้งแต่ Dukes' B₂ เป็นต้นไป รวมทั้งผู้ป่วยที่มีลักษณะของ histology บ่งบอกถึง bad prognosis เช่น poorly differentiation, signet ring cell และ mucin producing เป็นต้น²² โดยมีรายงานว่าได้ผลดีกว่าการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ทั้งในด้านของ local recurrence และ disease-free survival²³

ต่อมาได้มีรายงานศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ radiotherapy ก่อนและหลังผ่าตัดใน rectal carcinoma พบว่า preoperative radiation ให้ผลดีกว่าการให้ postoperative radiation โดยมี overall survival และ cancer-specific survival ดีกว่า และยังมีโอกาสทำผ่าตัด sphincter – saving surgery ได้มากกว่า จนบัดนี้การให้ radiation ก่อนผ่าตัด น่าจะเป็น standard สำหรับ rectal cancer treatment แล้ว²⁴



รูปที่ 10 Rectal carcinoma before radiotherapy



รูปที่ 11 After radiation 4500 rads.

Chemotherapy

ได้มีข้อแนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย colon cancer stage III (Dukes' c) และ ผู้ป่วย rectal cancer stage II B (Dukes' B2) เป็นต้นไป โดยพิจารณาให้ดังนี้²²

- เริ่มให้ภายใน 6-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด ถ้าหากว่านี่ผลการรักษาจะลดลง
- ไม่มีข้อจำกัดของอายุที่สูงวัยแต่ควรระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยสูงอายุ
- แนะนำให้ 5 Fu ร่วมกับ leucovorin ใน regimen ใดก็ได้ เช่น Mayo regimen, AIO regimen แนะนำให้ยาในผู้ป่วย colon cancer stage II ที่ลักษณะ histology มี bad prognosis เช่น perineural invasion , venous invasion , lymphatic invasion, poorly differentiation

ผู้ป่วยจะได้ benefit จากการให้ adjuvant chemotherapy แน่นนอนโดยมี disease free survival และ overall survival ที่ดีขึ้น

เนื่องจาก 5-FU มี plasma half life ที่สั้นมากเพียง 8-14 นาทีเท่านั้น ดังนั้นการฉีดแบบ continuous infusion จึงได้ผลดีกว่าการให้เป็น bolus dose²⁵ แต่ผู้ป่วยต้องนอนพักที่โรงพยาบาลตลอดเวลา และมีค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า ดังนั้นจึงมีแนวความคิดการให้ oral chemotherapy ซึ่งยาจะดูดซึมและ คงฤทธิ์ได้นานตลอดวัน ในขณะนี้ยา oral chemotherapy นี้ใช้ยามี 2 ตัวคือ tegafur ร่วมกับ uracil และ capecitabine

ได้มีรายงานว่าผลการรักษาด้วย capecitabine ให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ bolus 5FU+ leucovorin และยังมีผลข้างเคียงน้อยกว่า²⁶

จากรายงานของ MOSAIC trials พบว่าการให้ 5FU + leucovorin + Oxaliplatin (FOLFOX 4) เป็น adjuvant therapy ให้ผลดีกว่าการให้ 5FU + leucovorin เพียง 2 ตัว โดยเพิ่ม 3 years disease free survival ขึ้น 23% และกำลังรอผลรายงานที่ 5 ปี ถ้ายังได้ผลดี อาจจะต้องเปลี่ยนโฉมหน้าการให้ adjuvant chemotherapy ของ CRC ไปจากเดิม²⁷

ได้มีการศึกษาโดยให้ capecitabine กินร่วมกับ oxaliplatin ฉีด เป็น first และ second-line therapy ใน metastatic CRC และ adjuvant therapy ใน colon cancer เทียบกับ FOLFOX 4 ผลใน phase III study ได้ค่อนข้างใกล้เคียงกัน²⁶

Noadjuvant chemoradiation for Rectal Carcinoma

ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วย 260 คน ระหว่างการให้ preoperative radiation เพียงอย่างเดียว และ radiation ร่วมกับ 5 FU + leucovorin พบว่ากลุ่มที่ให้ chemoradiation มี tumor complete response ดีกว่า ,tumor มีขนาดเล็กลงมากกว่า แต่ก็เกิด toxicity สูงกว่า²⁷

จากรายงานหลายๆฉบับก็ยืนยันเช่นเดียวกันว่า การให้ neoadjuvant chemoradiation จะทำให้ขนาด tumor เล็กลง, down stage ของ tumor, โอกาสทำผ่าตัด sphincter preserving surgery มากขึ้น, เกิด local recurrence ลดลงและมี long term survival ที่ดีขึ้น

Liver metastasis^{28,29,30}

การผ่าตัดรักษา liver metastasis เป็นวิธีที่ให้ผลดีที่สุดขณะนี้ ถ้า tumor รวมกลุ่มอยู่ใน liver ข้างใดข้างหนึ่งก็อาจตัด liver ข้างนั้นออกไป แต่ถ้ากระจายไปทั่วๆ ไปอาจตัดเป็น excision ได้ margin 1 ซม. หรือทำเป็น segmental resection ก็ได้

การผ่าตัด liver metastasis อาจทำพร้อมไปกับการตัด primary tumor ถ้า condition ของผู้ป่วยดีพอหรืออาจตัดภายใน 6 สัปดาห์หลังการผ่าตัดครั้งแรก การให้ intraoperative ultrasonogram ดู lesion ในขณะที่ผ่าตัดมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะมีความแม่นยำสูงกว่า CT-scan มิฉะนั้นอาจตัดออกไม่หมดได้ถ้าบริเวณใดไม่สามารถทำผ่าตัดได้ อาจใช้ radio-frequency ablation ทำลาย tumor ไป ถ้าเกิดซ้ำใหม่ก็สามารถทำได้เรื่อยๆ โดยได้ผลดีระดับหนึ่ง

lesion ที่ขนาดใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้ การให้ neoadjuvant chemotherapy ด้วย 5 FU+leucovorin+oxaliplatin หรือ 5 FU+ leucovorin +irrinotecan ปรากฏว่า tumor มีขนาดเล็กลงจนผู้ป่วยบางคนสามารถนำไปผ่าตัดได้³¹

ผู้ป่วยที่มี liver metastasis ทั้ง 2 lobes จนผ่าตัดออกครั้งเดียวไม่ได้ อาจทำเป็น staged hepatectomy โดยตัดออกข้างหนึ่ง รอให้มี regeneration จึงตัดออกอีกส่วนหนึ่ง

Chemoprevention

เป็นที่ยอมรับว่ากลไกการเกิด CRC นั้น เกิดเป็น adenomatous polyp ก่อน แล้วจึงกลายเป็น cancer ภายหลัง ดังนั้นถ้าสามารถยับยั้งขบวนการเกิด adenomatous polyp หรือ ลดขนาดและจำนวนของ polyp ลงได้ก็จะช่วยป้องกัน CRC ได้

ยากลุ่ม aspirin และ NSAID ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง cyclooxygenase enzyme สามารถลด risk การเกิด CRC ลงได้³² โดยพบว่า cyclo oxygenase – 2 enzyme นั้นจะ inhibit cell apoptosis และ กระตุ้นให้เกิด angiogenesis มีรายงานว่าตรวจพบ COX 2 expression ใน colorectal cancer epithelium แต่ไม่พบใน normal epithelium³³

มีรายงานการใช้ COX 2 inhibitor คือยา celecoxib ในผู้ป่วย familial adenomatous polyposis นาน 6 เดือน พบว่าจำนวน polyp และ ขนาดของ polyp ลดลง³⁴

ส่วนกลุ่มพวก micronutrients เช่น calcium, vitamin C, vitamin D หรือกลุ่ม estrogen hormone ถึงแม้ว่ามีหลักฐานบ่งชี้ถึงกลไกการยับยั้งการเกิด CRC แต่ก็ยังไม่มี clinical trials ที่มายืนยันผลการให้เป็น chemoprevention อย่างชัดเจน

References:

1. สมยศ ตีร์คมี่, Cancer Control in Thailand, นำเสนอในการประชุมวิชาการประจำปีของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 12-14 พฤศจิกายน 2546 โรงแรมอิมพีเรียลคีนปาร์ค, กรุงเทพฯ ฯ abstract หน้า 35
2. Jemel A, Thomas A, Murraray T, et al. Cancer Statistics, 2002, CA. Cancer J clin 2002; 52:23-47
3. Kountouras T, Boura P, Lygidakis NJ., New Concepts of Molecular Biology for colon carcinogenesis. Hepato- gastroenterology 2000 ; 47: 129-7
4. Lynch HT, de la Chapelle A, Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet 1999 ; 36 : 801-8
5. ชนินทร์ ลิ้มวงศ์ The genesis basis of hereditary and sporadic colorectal cancer ใน ปรินญา ทวีชัยการ, อรุณ โรจนสกุล, ตรินทร์ โล่ห์สิริวัฒน์ บรรณาธิการ, ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 21, กรุงเทพฯ :กรุงเทพฯเวชสาร 2525 ; 1-23
6. Wanatabe T, Wu TT, Catalano P J, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2002 ; 344 : 1196 – 1206

7. ปรินญา ทวีชัยการ. Population Screening for colorectal cancer, ใน : นพดล วรอุไร, สุमित วงศ์เกียรติขจร, วิชัย วาสนศิริ และคณะ บรรณาธิการ, ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 22, กรุงเทพฯ : กรุงเทพฯเวชสาร ; 2545 : 141-485
8. Liebermann DA, Weiss DG, Bone JH, et al. Use of Colonoscopy to screen asymptomatic, adults for colorectal cancer. N Engl J Med 2000 ;343 :162-8
9. ปรินญา ทวีชัยการ. Hereditary Non-polyposis Colorectal cancer. ใน : จักรพันธ์ เอื้อนครเศรษฐ, วีรพัฒน์ สุวรรณธรรมา, อรุณ โรจนสกุล บรรณาธิการ. ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 26 กรุงเทพฯ : กรุงเทพฯเวชสาร 2547; 286-302
10. Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutation in fecal DNA from patients with colorectal tumors. N Engl J Med 2002; 346 : 311-320
11. ปรินญา ทวีชัยการ, Problem of Rising CEA, ใน : ปรินญา ทวีชัยการ, อรุณ โรจนสกุล, ดรินทร์ โล่ศิริวัฒน์ บรรณาธิการ ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 20, กรุงเทพฯ : กรุงเทพฯเวชสาร 2545 ;183-199
12. Porter GA, Soskolone CL, Yakimetes WW, et al. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. Am Surg 1996 ; 227: 157-67
13. Enker WE , Laffer UT, Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. Ann Surg 1979 ; 190:350-360

14. Esser S, Terence Reilly W, Riley LB, et al. The Role of Sentinel Lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 850-856
15. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J clin oncol* 2001 ; 19 : 1128-1136
16. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centrimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intratuminal spread and of patients survival. *Br J Surg* 1983;70:150-154
17. Nymonn T, Jess, P, Christiansem J. Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon rectum* 1995;38: 799-802
18. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancel* 1986 ; 2: 996-999
19. ปรินญา ทวีชัยการ. Total Mesorectal Excision ใน : จักรพันธ์ เอื้อนครเศรษฐ, วีรพัฒน์ สุวรรณธรรมา, อรุณ โรจนสกุล บรรณาธิการ. คัลยศาสตร์วิวัฒน์ 26 กรุงเทพ : กรุงเทพเวชสาร 2547; 382-399
20. ปรินญา ทวีชัยการ. Abdominoperineal resection how I do it. ใน : วินุลล์จักร, สรรชัย กาญจนลาภ, วัฒนา สุพรหมจักร คัลยศาสตร์วิวัฒน์ 17, กรุงเทพ : กรุงเทพเวชสาร 2542 ; 448-502

21. ปรินญา ทวีชัยการ. Total Local Excision for Rectal cancer. ใน : ธนิต วัชรพุกก์, จักรพันธ์ เอื้อนครเศรษฐ, ทองดี ชัยพานิช, บรรณาธิการ ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 18 กรุงเทพฯ: กรุงเทพฯเวชสาร 2543;117-144
22. Consensus Conference : Adjuvant therapy for patients with colon and rectal carcinoma. JAMA 1990;264:1444-1450
23. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg, et al. Postoperative radiation therapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Cancer 1986 ; 58:22-28
24. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer : A meta-analysis , JAMA 2000 ; 284:1008-1015
25. Meta-analysis Group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998 ;16:301-308
26. Rotheberg ML. Current status of capecitabine in the treatment of colorectal cancer. Oncology 2002 ; 16 : 16-22 supplement
27. Thierry A. Oxaliplatin , Fluorouracil and Lecovorin as Adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004 ; 23 : 2343-2351
28. ปรินญา ทวีชัยการ. Hepatic resection for colorectal metastasis. เวชสารแพทย์ทหารบก 2538;2 : 75-78
29. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2002 ; 6 : 643-650

30. Wood TF, Rose DM, Chung M, et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations and complications. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 :593-600
31. Richard M. Goldberg A. Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan and oxaliplatin combination in patients with previously untreated Metastatic Colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22
32. Janne PA, Mayer RJ. Primary care ; chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1960-1968
33. Yamanuchi T, Wanatabe M, Kubota T, et al. Cyclooxygenase-2 Expression as a new Marker for patients with colorectal cancer. *Dis Colon rectum* 2002 ; 45 : 98-103
34. Steinbach G, Lynch PM, Phillips PK, et al. The effect of cecocoxib, a cyclooxygenase -2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2002 ; 342 : 1976-1952
35. Gordon PH , Nivatongs S. Principles and practice of surgery for colon, Rectum and Anus. 2nd ed, St. Louis: Quality Medical Publishing, 1999

Risk Factors and Early Diagnosis of Pancreatic Cancer

นพ. สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

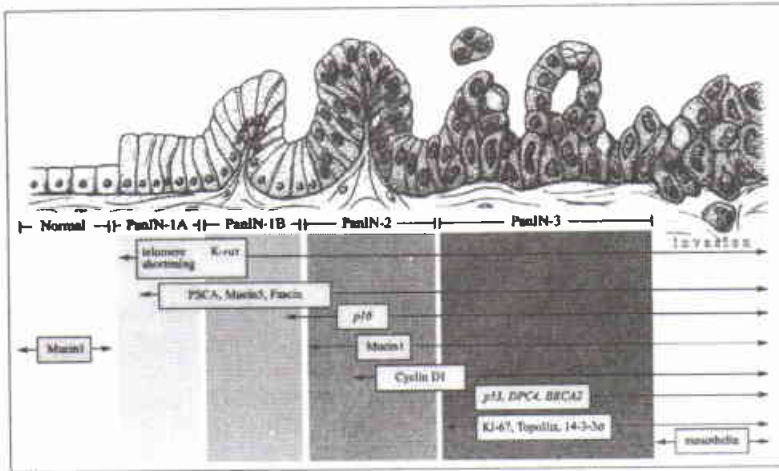
มะเร็งตับอ่อนเป็นมะเร็งที่มีความสำคัญในเวชปฏิบัติ แม้ว่าความชุกจะพบได้ไม่บ่อยมากเท่ากับมะเร็งทางเดินอาหารอื่นๆ แต่กลับมีพยากรณ์โรคเลวที่สุดในหมู่มะเร็งทางเดินอาหารทั้งหมด โดยมีอุบัติการณ์ของโรคเท่ากับอัตราการตายในแต่ละปี 5-year survival โดยรวมของมะเร็งตับอ่อนต่ำกว่า 5%¹ ผู้ป่วยที่มีอาการมาพบแพทย์โรคมักเป็นมากแล้ว และ 10-15% เท่านั้นที่มีโอกาสผ่าตัดได้ แต่ถึงแม้ผ่าตัดได้ 5-year survival จากการศึกษาส่วนใหญ่ยังคงน้อยกว่า 25%²

มะเร็งตับอ่อนระยะแรก (Early pancreatic cancer)

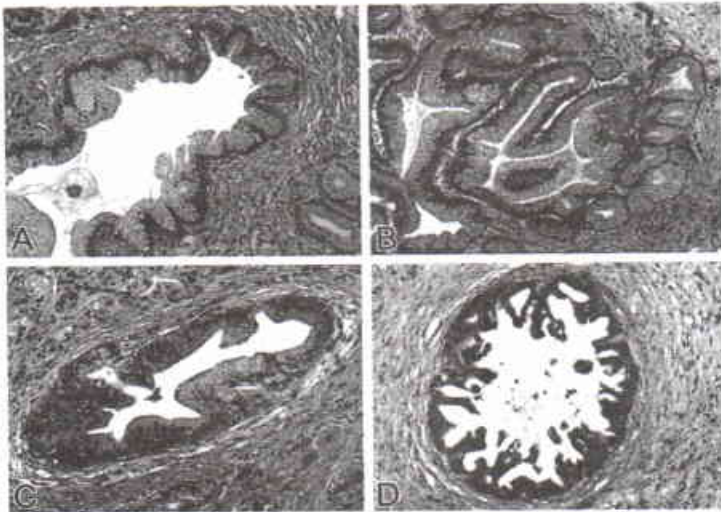
สำหรับมะเร็งโดยทั่วไป มะเร็งระยะแรกมักเป็นมะเร็งขนาดเล็ก แต่สำหรับมะเร็งตับอ่อนแล้วอาจไม่เป็นความจริง แม้จะมีข้อมูลว่ามะเร็งตับอ่อนถ้าได้รับการวินิจฉัยในระยะที่มีขนาดเล็ก จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าเช่น มะเร็งตับอ่อนขนาดเล็ก ≤ 2 ซม. (small pancreatic cancer) มี 5-year survival หลังผ่าตัด 30-40%^{3,4} และมะเร็งตับอ่อนขนาดเล็ก ≤ 1 cm (minute pancreatic cancer) มี 5-year survival หลังผ่าตัด 57%⁵ ซึ่งแม้จะดีกว่ามะเร็งตับอ่อน

ขนาดใหญ่ (15-20%)³ แต่ก็ยังคงต่ำมากเมื่อเทียบกับมะเร็งทางเดินอาหารอื่นๆที่มีขนาดเล็กๆ สาเหตุเพราะว่ามะเร็งตับอ่อนแม้จะวินิจฉัยได้ตั้งแต่มิขนาดเล็ก ≤ 2 ซม. แต่พบว่าเป็น stage I เพียง 36% และมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วถึง 40%³ ดังนั้นมะเร็งตับอ่อนขนาดเล็ก ไม่ใช่มะเร็งตับอ่อนระยะแรก ปัจจุบันเริ่มเป็นที่ยอมรับกันว่ามะเร็งตับอ่อนถ้าวินิจฉัยได้ในระยะที่มีอาการไม่ว่าจะเล็กหรือใหญ่ถือเป็น systemic disease แล้วดังนั้นการผ่าตัดอย่างเดียวอาจจะไม่ได้ผล

อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าถ้าวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนได้ในระยะ carcinoma in situ (ซึ่งยังไม่มีอาการ) มี 5-year survival หลังผ่าตัดได้ถึง 100%⁶ ปัจจุบันเชื่อว่า premalignant precursor ของมะเร็งตับอ่อนคือ pancreatic intraductal neoplasia (panIN) โดยเฉพาะ panIN-2 (low-grade dysplasia) และ panIN-3 (high-grade dysplasia หรือ carcinoma in situ หรือ intraductal cancer)⁷ (รูปที่ 1) ดังนั้นการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนตั้งแต่ไม่มีอาการในระยะที่เป็น panIN-2 หรือ panIN-3 (carcinoma in situ) โดยการ screening ในประชากรทั่วไป หรือ surveillance ในประชากรกลุ่มเสี่ยง น่าจะเป็นหนทางที่ดีที่สุดที่จะทำให้การรักษามะเร็งตับอ่อนได้ผลดี หรือถ้าเป็นไปได้ก็พยายามวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนในระยะที่มีอาการแล้วให้ได้เร็วที่สุดในขณะที่มะเร็งมีขนาดเล็กที่สุด



รูปที่ 1: แผนภูมิแสดง panINs และ immunohistochemical abnormalities ใน panIN lesions (จาก *Mod Pathol* 2000; 16: 902-912)



รูปที่ 2: พยาธิวิทยาของ panIN ระยะเวลาต่างๆ: A. panIN-1A B. panIN-1B C. panIN-2 D. panIN-3 หรือ carcinoma in situ (จาก Hruban RH, et al. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 977-987)

การตรวจ Screening มะเร็งตับอ่อนในประชากรทั่วไป

การตรวจ screening หามะเร็งตับอ่อนในประชากรทั่วไปในปัจจุบันยังไม่แนะนำเนื่องจากโรคมียุบัติการณ์ต่ำ (~10 ต่อ 100,000) และวิธีการตรวจทุกวิธีในปัจจุบันมีความไวและความจำเพาะไม่พอ ทำให้จะเกิดผลบวกลวงสูงมาก การศึกษา mass screening สำหรับมะเร็งตับอ่อนในประชากรทั่วไป 10,162 คนในประเทศญี่ปุ่นโดยใช้ transabdominal ultrasonography (US), serum CA 19-9 และ elastase-1 พบผลผิดปกติ 820 ราย (8%) แต่พบว่าเป็นมะเร็งตับอ่อนในที่สุดจริงเพียง 4 ราย (0.04%) ซึ่งผ่าตัดได้เพียง 1 ราย หมายความว่า positive predicted value (PPV) เพียง 0.5% แต่เป็นผลบวกลวงถึง 99.5%⁸ การศึกษาในลักษณะเดียวกันในประเทศเกาหลีโดยใช้ CA 19-9 ในประชากร 70,940 ราย พบ CA 19-9 ผิดปกติ (> 37 U/ml) 1,063 ราย (1.5%) แต่พบเป็นมะเร็งตับอ่อนจริงเพียง 4 ราย คิดเป็น PPV เพียง 0.9% แต่ผลบวกลวงถึง 99.1%⁹ มีการคำนวณว่าถ้าต้องการ screen มะเร็งตับอ่อนในประชากรทั่วไปโดยยอมให้มี PPV 50% (ผลบวกลวง 1 รายต่อทุกๆ ผลบวกจริง 1 ราย) ต้องใช้การทดสอบที่มีความจำเพาะมากกว่า 99.9%^{10, 11} ซึ่งเป็นไปไม่ได้เลยในปัจจุบัน ดังนั้นทางที่เหมาะสมกว่าคือการ surveillance ในประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนสูงแทน อย่างไรก็ตามด้วยเครื่องมือที่มีอยู่ในปัจจุบันซึ่งอย่างมากที่สุดอาจมีความไวในการตรวจหามะเร็งตับอ่อนได้ถึงกว่า 95% และความจำเพาะ 98% เรายังคงต้องการประชากรที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนมากกว่า 100 เท่า¹¹ ซึ่งกลุ่มเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนสูงสุดเท่าที่ทราบในขณะนี้คือ familial pancreatic cancer และ hereditary pancreatitis (HP) ซึ่งมีความเสี่ยงอย่างมากก็เพียง 50-70 เท่า^{12, 13}

ประชากรกลุ่มเสี่ยง (High-Risk) ของมะเร็งตับอ่อน

มีการค้นพบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อนอย่างมากภายในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา ที่สำคัญได้แก่ hereditary pancreatitis (HP), tropical pancreatitis (TCP), chronic pancreatitis (CP), familial pancreatic cancer (FPC) การมีประวัติมะเร็งตับอ่อนในครอบครัว และเบาหวาน (ตารางที่ 1)² ประวัติ gastrectomy และ cholecystectomy เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ยังเป็นที่ถกเถียงแต่ก็ไม่ได้มีความสำคัญทางคลินิกมากนัก โรคทางพันธุกรรมหลายอย่างเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อนได้ (ตารางที่ 2)² intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) เป็น premalignant lesion เพราะมีโอกาสเกิด invasive cancer ร่วมด้วยสูงถึงกว่า 50% แต่เชื่อว่าเป็นมะเร็งตับอ่อนชนิดที่แตกต่างไปจาก pancreatic ductal adenocarcinoma

Hereditary Pancreatitis (HP)

เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยจะมาด้วย recurrent acute pancreatitis หรือ chronic pancreatitis ในคนอายุน้อย 70% ของ HP เกิดจาก mutation ของ cationic trypsinogen gene (PRSS1) ผู้ป่วย HP มีความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนถึง 53-70 เท่า¹²⁻¹⁵ โดยเฉพาะหลังอายุ 40 ปี lifetime risk 30%

Tropical Chronic Pancreatitis (TCP)

เป็น idiopathic CP ที่พบใน tropical area เช่นอินเดีย แอฟริกา รวมทั้งเคยพบที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของบ้านเราในอดีต ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดท้อง intraductal calculi ขนาดใหญ่และเกิดเบาหวานในเด็กและวัยรุ่น TCP มีความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนได้สูงถึง 5-100 เท่า¹⁶

ตารางที่ 1: โรคหรือภาวะที่สำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อน (จาก: Pongprasobchai S, Chari ST. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2003; 6: 349-358)

Disorder or condition	PC Risk (fold)	Detail	Reference
Hereditary pancreatitis	53-70	Lifetime risk 30%, or up to 70% with paternal inheritance	12-15
Tropical pancreatitis	5-100	100 fold if included all cases suggestive of PC, 5 fold if restricted to only biopsy-proven cases	16
Chronic pancreatitis	13-26	16-26 fold for patients followed-up > 2 years and 13-14 fold for patients followed-up > 5 years, cumulative risk ~2% per decade	17-19
Family history of PC	3-5	Lifetime risk 5% for first-degree relatives of PC case	20-22
IPMN	Unknown	~40% has invasive cancer and ~20-40% has carcinoma in situ at operation	23,24
Long-standing diabetes	2	Patient with diabetes \geq 5 years	25
Recent-onset diabetes	10	Subjects > 50 year of age within 3 years of onset of diabetes	26

PC = Pancreatic cancer

IPMN = Intraductal papillary mucinous neoplasm

ตารางที่ 2: โรคหรือกลุ่มอาการทางพันธุกรรมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อน (จาก: Pongprasobchai S, Chari ST. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2003; 6: 349-358)

Disease or syndrome	Gene defect	Relative risk of PC (fold)	Lifetime risk of PC (%)
FAP (Gardner syndrome)	APC	4.5	<5
HNPCC (Lynch syndrome II)	hMLH1, hMSH2	Unknown	<5
Peutz-Jeghers syndrome	STK11, LKB1	Up to 132	12
Familial breast cancer	BRCA1	Unknown	Unknown
	BRCA2	3.5-10	3-10
Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome	CDKN2A, CDK4	13-65	15-20
Ataxia telangiectasia	ATM	Unknown	<5
Li-Fraumeni syndrome	TP53	Unknown	5

Chronic Pancreatitis (CP)

เป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนที่สำคัญ multicenter cohort study ของผู้ป่วย CP¹⁷ พบความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อน 14-16 เท่า คิดเป็น cumulative incidence ของมะเร็งตับอ่อน 2% ทุก 10 ปี ล่าสุด single-center cohort study จากอิตาลี¹⁸ และฝรั่งเศส¹⁹ ได้ผลใกล้เคียงกันว่าพบความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อน 13-18 เท่า และ 19-26 เท่าตามลำดับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย CP เพียง 1-2% เท่านั้นที่จะเกิดมะเร็งตับอ่อน¹⁷⁻¹⁹

Family History

ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน 5-10% จะมีประวัติมะเร็งตับอ่อนใน first-degree relative^{22, 27} ผู้ที่มีประวัติ first-degree relative 1 คนเป็นมะเร็งตับอ่อนจะเพิ่มความเสี่ยง 3-6 เท่า²⁰⁻²² คิดเป็น lifetime risk 5%²² familial pancreatic cancer (FPC) syndrome ใช้เรียกผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับอ่อนในครอบครัวหลายคนและมีแบบแผนการถ่ายทอดเป็นแบบ autosomal dominant นิยามที่นิยมใช้กันคือ²⁸

- An individual with ≥ 2 first-degree relatives with PC
- An individual with 1 first-degree relative diagnosed with PC at an early age (e.g. before age of 50)
- An individual with ≥ 2 second-degree relatives with PC, one of whom has PC at an early age

FPC syndrome มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อน 18-56 เท่าและ lifetime risk 20%^{29, 30}

Inherited Syndrome

กลุ่มโรคทางกรรมพันธุ์หลายกลุ่มโรคเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อน (ตารางที่ 2) แต่ส่วนใหญ่เป็นภาวะที่พบไม่บ่อย จึงจะไม่ลงรายละเอียดในที่นี้

Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)

IPMN เป็น intraductal pancreatic tumor ที่มีลักษณะ papillary proliferation ของ mucin-producing epithelial cells และอาจมี mucin hypersecretion ร่วมด้วย ปัจจุบันถือว่า IPMN เป็น pre-malignant lesion ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อนยังไม่ทราบ แต่ ~40% (15-63%) ของ

IPMN ที่ได้รับการผ่าตัดจะพบมะเร็งตับอ่อนร่วมด้วย^{23, 24} และอีก 20-40% จะพบ carcinoma in situ^{24, 31, 32} ความเสี่ยงนี้จะสูงใน main duct type-IPMN (57-92%) มากกว่า branch duct type-IPMN (15-29%)^{31, 33} ปัจจุบันนี้เชื่อว่ามะเร็งตับอ่อนที่เกิดกับ IPMN จะมีธรรมชาติที่รุนแรงน้อยกว่ามะเร็งตับอ่อนชนิด ductal adenocarcinoma ทั่วไป

เบาหวาน

มีการศึกษามากมายที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเบาหวานกับมะเร็งตับอ่อน แต่ยังมีข้อถกเถียงกันว่า เบาหวานเป็นสาเหตุหรือเป็นผลจากมะเร็งตับอ่อน³⁴ อย่างไรก็ตามเชื่อว่าเบาหวานน่าจะเป็นผลจากมะเร็งตับอ่อนมากกว่าเป็นสาเหตุเนื่องจากในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนพบอุบัติการณ์ของเบาหวานถึง ~50% (โดยครึ่งหนึ่งไม่มีอาการ) และ glucose intolerance อีก ~25%^{35, 36} ~50% ของเบาหวานถูกตรวจพบพร้อมกันหรือภายใน 1 เดือนก่อนพบมะเร็งตับอ่อน^{36, 37} และที่สำคัญที่สุดคือหลังจากผ่าตัดมะเร็งตับอ่อนออกแล้วพบว่าเบาหวานหายไปได้³⁸ อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาจำนวนมากพบว่าเบาหวานที่เป็นมานานๆ (long-standing diabetes) จะเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนได้เช่นกัน meta-analysis โดย Everhart²⁵ สรุปว่าการเป็นเบาหวาน ≥ 5 ปีจะเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อน 2 เท่า แต่ในทางตรงข้ามการมีเบาหวานเกิดขึ้นใหม่ (recent-onset diabetes) จะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งตับอ่อนได้สูง cohort study จาก Mayo Clinic พบว่าผู้ป่วยที่เพิ่งพบเบาหวานใหม่ถ้าติดตามไป 3 ปีจะเกิดมะเร็งตับอ่อนมากกว่าคนปกติถึง 10 เท่า²⁶ ซึ่งน่าจะอธิบายว่าเบาหวานนั้นเป็นผลจากมะเร็งตับอ่อน

การให้ Early Diagnosis ของมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยทั่วไป อาการและอาการแสดง

แพทย์ส่วนใหญ่มักนึกถึงมะเร็งตับอ่อนต่อเมื่อผู้ป่วยมาด้วย obstructive jaundice, อาการปวดท้องโดยเฉพาะท้องส่วนบนที่ร้าวไปหลัง และอาการน้ำหนักลด ซึ่งอาการเหล่านี้ (ยกเว้น jaundice) มักเป็นอาการของมะเร็งตับอ่อนที่เป็นมากแล้ว การศึกษาจาก Mayo Clinic โดย DiMagno³⁹ รวบรวมผู้ป่วย 70 รายที่อายุ ≥ 35 ปีและมีอาการเหล่านี้ ≥ 2 ข้อมาไม่เกิน 18 เดือนได้แก่ อาการปวดท้องส่วนบน, อาการปวดร้าวไปหลังหรือมีปวดกลางคืน, น้ำหนักลด $> 10\%$, obstructive jaundice และ acute pancreatitis ที่ไม่พบสาเหตุในผู้ป่วยอายุ > 50 ปี แล้วทำการผ่าตัด explore laparotomy ทุกราย พบว่า 43% เป็นมะเร็งตับอ่อนจริง แต่ 87% unresectable แสดงว่า ถ้าใช้อาการเหล่านี้ก็จะพบแต่มะเร็งตับอ่อนที่ advanced แล้ว ดังนั้นอาการและอาการแสดงที่อาจจะทำให้มีโอกาสพบมะเร็งตับอ่อนระยะแรกได้ ได้แก่

1. Obstructive jaundice

พบได้ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด โดยเป็นอาการนำ 60% ของมะเร็งตับอ่อนส่วน head แต่ $< 5\%$ ของมะเร็งส่วน body และ tail⁴⁰ ซึ่งกรณีหลังนี้มักเกิดจาก liver metastasis หรือ obstructive jaundice จากต่อมน้ำเหลืองที่ porta hepatis ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนส่วน head ที่มาด้วย obstructive jaundice มักมีพยากรณ์โรคดีกว่ามะเร็งส่วน body และ tail เพราะมักได้รับการวินิจฉัยเร็วเนื่องจากผู้ป่วยที่มี jaundice มักรีบมาพบแพทย์ มักได้รับการตรวจ imaging study เร็วทำให้วินิจฉัยโรคได้เร็ว การศึกษาของ

ผู้เขียนพบว่ามะเร็งตับอ่อนที่ถูกวินิจฉัยได้ที่ขนาด ≤ 2 ซม. และ resectable 98% จะพบอยู่ที่ head และมาด้วย obstructive jaundice³

ข้อผิดพลาดที่พบได้บ่อยที่ทำให้มะเร็งตับอ่อนส่วน head ที่มาด้วย obstructive jaundice ได้รับการวินิจฉัยล่าช้าได้แก่

1. ผู้ป่วยมีอาการ jaundice แต่มาพบแพทย์เร็วแต่ยังไม่มีอาการอุจจาระสีด หรือคัน (ซึ่งมักพบภายหลัง) แพทย์มักให้การสืบค้นแบบภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน โดยที่ไม่ได้ดู liver function test ว่าผู้ป่วยมีการเพิ่มของ alkaline phosphatase ไม่ใช่ AST/ALT
2. ผู้ป่วย obstructive jaundice ที่มาพบแพทย์เร็วอาจตรวจ ultrasonography (US) ไม่พบ dilated bile duct และถูกวินิจฉัยเป็น intrahepatic cholestasis การตรวจ US จะมีความแม่นยำสูงในการ exclude ภาวะ obstructive jaundice ต่อเมื่อระดับบิลิรูบินในเลือด ≥ 12 มก./ดล. ดังนั้นในบางรายอาจต้องมีการตรวจ US ซ้ำอีกครั้งใน 1-2 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยที่เป็น obstructive jaundice อาจถูกส่งไปทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) ก่อนเพื่อการวินิจฉัยและ biliary drainage โดยที่ยังไม่ได้ทำ imaging study เช่น CT scan ซึ่งบางครั้งอาจพบ resectable pancreatic mass ชัดเจน น่าจะผ่าตัดได้เลยโดยไม่ต้องทำ ERCP และ biliary drainage ก่อน เพราะขั้นตอนก่อนจะส่งตัวมาทำ ERCP อาจล่าช้าหลายสัปดาห์และข้อมูลจาก meta-analysis สรุปว่า preoperative biliary drainage

เพื่อลด jaundice ก่อนการผ่าตัดนั้นไม่มีความจำเป็น เพราะนอกจากทำให้ล่าช้าแล้วจะเพิ่ม morbidity ก่อนการผ่าตัดด้วย⁴¹

4. ผู้ป่วย obstructive jaundice ที่ไม่พบก้อนที่ pancreatic head จาก imaging study และ ERCP พบ pancreatic duct \pm distal CBD stricture โดยหาค่าอธิบายไม่ได้ brushing cytology แม้จะมีความจำเพาะต่อมะเร็งสูงมาก แต่มีความไวต่ำเพียง 40-50% ดังนั้นถึงไม่พบเซลล์มะเร็งก็ยังไม่ตัดภาวะมะเร็งตับอ่อนไม่ได้ ถ้าไม่สามารถทำ endoscopic ultrasonography ได้ ผู้ป่วยอายุมาก ไม่มีประวัติและลักษณะของ chronic pancreatitis จาก ERCP อาจต้องคิดถึงมะเร็งตับอ่อนและอาจต้องผ่าตัด⁴²

2. อาการปวดท้อง

อาการปวดท้องพบได้ถึง 70% ของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน⁴⁰ โดยพบ > 90% ของมะเร็งตับอ่อนส่วน body และ 60% ของมะเร็งตับอ่อนส่วน head และ tail ตำแหน่งปวดพบที่ midepigastic 46%, upper abdomen 23%, right upper quadrant 18%, left upper quadrant 13% และ lower abdomen 20%⁴³ อาการปวดหลังพบได้เพียง 30% ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์เท่านั้น อาการปวดท้องและปวดหลังมักสัมพันธ์กับ advanced disease และบอกว่าโรคมัก unresectable แล้ว^{40, 44} ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนส่วน body และ tail ที่มักมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดท้องปวดหลังจึงมัก unresectable

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อยคือแพทย์มักเริ่มสงสัยมะเร็งตับอ่อนต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดท้องที่ร้าวไปหลัง ซึ่งอาการปวดหลังพบเพียงร้อยละ 30

เท่านั้น และบอกว่าโรค advanced ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการปวดร้าวไปหลัง แพทย์ จึงมักไม่สงสัย และมักวินิจฉัยเป็นแผลในกระเพาะอาหาร, functional dyspepsia หรือนิวในถุงน้ำดีไป และมักสับสนโดยการตรวจส่องกล้องหรือ US ซึ่งอาจวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนไม่ได้ดี อย่างไรก็ตามการส่งตรวจ CT scan ในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการปวดท้องส่วนบนหรือ dyspepsia และส่องกล้อง หรือ US ปกติคงไม่ใช่วิธีที่ถูกต้องเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็มักไม่ใช่มะเร็งตับอ่อน แต่เป็นเพียง functional dyspepsia

3. Acute pancreatitis

Acute pancreatitis เป็นอาการนำของมะเร็งตับอ่อนได้ < 5%⁴⁰ โดยเฉพาะมะเร็งตับอ่อนส่วน head จึงแนะนำว่าควรทำ CT scan ในผู้ป่วยที่มี acute pancreatitis ที่หาสาเหตุไม่ได้ หรือเป็นซ้ำบ่อยๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วย อายุมากกว่า 50 ปี

4. เบาหวาน

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นถึงความสัมพันธ์ระหว่างเบาหวาน โดยเฉพาะ recent-onset กับมะเร็งตับอ่อน จึงมีข้อแนะนำว่าควรระวังมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่มีประวัติ recent onset มาไม่เกิน 3 ปี เป็นภายหลังอายุ 50 ปี ไม่มีประวัติครอบครัว ไม่อ้วน หรือมี rapid progression ของภาวะพึ่งอินซูลินขึ้นเรื่อยๆ⁴⁵

5. อาการอื่นๆ

Gullo⁴⁶ ทำการศึกษาเพื่อหาอาการและอาการแสดงที่จะบ่งชี้ถึงมะเร็งตับอ่อนก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดอาการ jaundice หรือปวดท้อง พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน 50% มีอาการบางอย่างบ่งชี้มาก่อน และ 14% มีอาการดังกล่าวมา > 6 เดือน ที่พบมากกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่

- เบาหวาน ที่เป็น recent-onset 5% (7-24 เดือน)
- Anorexia, early satiety, asthenia 5% (7-20 เดือน)
- เบื่อหรือไม่อยากกาแฟ บุหรี่ ไวน์ 4% (7-20 เดือน)
- Acute pancreatitis 2% (8-26 เดือน)

อาการเหล่านี้บางอย่างแม้จะไม่จำเพาะ แต่อาการบางอย่างเช่น เบาหวาน และ acute pancreatitis น่าจะทำให้แพทย์ต้องคิดถึงมะเร็งตับอ่อนไว้บ้าง

Tumor Marker

การตรวจ tumor marker โดยเฉพาะ CA 19-9 มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนโดยรวม โดยจาก meta-analysis พบว่ามีความไว 80-85% และความจำเพาะ 80-90% ที่ cut-off 37 U/ml^{10,47} แต่สำหรับมะเร็งตับอ่อนที่มีขนาด ≤ 2 ซม. CA 19-9 มีความไวเพียง <50%⁴⁸ ซึ่งไม่ไวพอที่จะใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนระยะแรกได้

Imaging Study

Imaging study ชนิดต่างๆที่มีอยู่ในปัจจุบันมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนโดยรวมดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ความไวและความจำเพาะของ imaging study ชนิดต่างๆและ molecular diagnosis ของ clinical sample ต่างๆในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน

การตรวจ	มะเร็งตับอ่อนทุกระยะ ^{11, 49, 50}		มะเร็งตับอ่อน ≤ 2 ซม. ⁵¹⁻⁵⁴	
	ความไว (%) [*]	ความจำเพาะ (%) [*]	ความไว (%) [#]	ความไว (%) [§]
US	56-97 (76)	50-90 (91)	64	23
CT scan	53-97 (83)	53-100 (93)	40-65	15
MRI / MRCP	83-87	81-100	33	Unknown
ERCP	70-97 (92)	81-100 (96)	93	91
EUS	86-100	69-100	74-100	Unknown
PJ or DA K-ras	63-100	50-100	-	-
PJ p53	42-67	59-100	-	-
Serum K-ras	27-81	95-100	-	-
Serum p53	22-28	96-100	-	-

PJ = pancreatic juice, DA = duodenal aspirate

^{*}ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย, ค่าในวงเล็บเป็นค่าเฉลี่ยจาก meta-analysis¹⁰

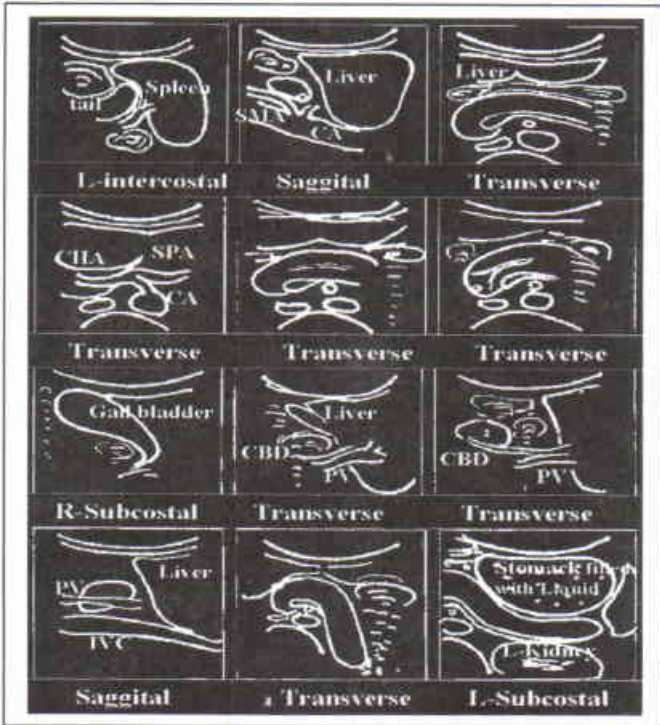
[#]ความไวในการตรวจพบ pancreatic mass

[§]ความไวในการตรวจพบ pancreatic mass (US/CT) หรือ filling defect / stenosis (ERCP)

Transabdominal Ultrasonography

Meta-analysis โดย Niederau สรุปว่า US มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนโดยรวม 76% และ 91% ตามลำดับ แต่ความไวอาจลดลงเหลือเพียง 50% สำหรับมะเร็งตับอ่อนขนาด < 3 ซม.¹⁰ US จึงไม่น่าเป็นตัวเลือกที่ดี แต่ในประเทศญี่ปุ่นพบว่า > 40% ของมะเร็งตับอ่อนที่ resectable นั้นได้รับการวินิจฉัยโดย US การศึกษาโดย Tanaka⁵⁵ พบว่า US สามารถดูตับอ่อนได้ครบถ้วน >93% ของผู้ป่วยและเมื่อใช้ทั้ง direct

signs (mass, abnormal echo) และ indirect signs (dilated pancreatic duct / common bile duct) พบว่า US มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน 98% และ 96% ตามลำดับ และ 8% ของมะเร็งตับอ่อนที่วินิจฉัยได้มีขนาด ≤ 1 ซม. ซึ่งปัจจัยที่ทำให้การตรวจ US มีความไวพอได้แก่การตรวจอย่างละเอียดถี่ถ้วน (เฉลี่ย > 15 นาทีต่อราย) ตรวจทั้งท่านอนและท่านั่ง⁵⁵ ตรวจในตำแหน่งมาตรฐานอย่างครบถ้วนรวมทั้งการดื่ม น้ำเพื่อ fill กระเพาะอาหาร⁵⁶ (รูปที่ 3)



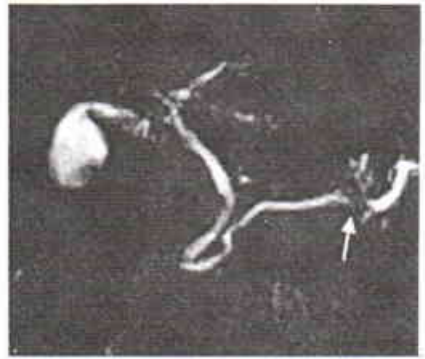
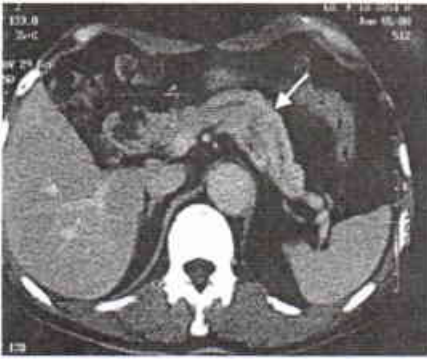
รูปที่ 3: ตำแหน่งมาตรฐานของการตรวจ transabdominal ultrasonography เพื่อหา มะเร็งตับอ่อน (จาก Tanaka S, et al. *Pancreas* 2004; 28: 268-272)

CT scan

เป็น imaging study ที่นิยมที่สุดในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อน (รูปที่ 4) เนื่องจากสามารถทั้งวินิจฉัยและ staging ได้พร้อมๆกัน meta-analysis โดย Niederau สรุปว่า CT มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนโดยรวม 83% และ 93% ตามลำดับ คือไวกว่า US $\sim 10\%$ ¹⁰ การศึกษาล่าสุดใช้ multidetector spiral CT พบว่ามีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนโดยรวม 86%⁵⁷ การศึกษายุคแรกๆพบว่า CT วินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนขนาด ≤ 2 ซม. และ ≤ 1 ซม. ได้ไม่ด้นักโดยมีความไว 40-65% และ 15% ตามลำดับเท่านั้น (ตารางที่ 3) แต่การศึกษาใหม่ๆโดยใช้ spiral CT พบความไวในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนขนาด ≤ 1.5 ซม. 67%⁵⁴ และถ้าเป็น multiphasic thin-slice spiral CT พบว่าวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนขนาด ≤ 2 ซม. ได้ถึง 97%⁵⁸

MRI และ MRCP

MRI/MRCP (รูปที่ 4) ยังมีบทบาทไม่ชัดเจนนักในปัจจุบัน เพราะมีการศึกษาน้อยกว่า CT และดูบทบาทไม่ได้เหนือกว่า CT ในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนเท่าใดนัก⁵⁹ แม้รายงานจะพบว่าเทคโนโลยีใหม่ๆของ MRI มีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนกว่า 90%⁶⁰ ประโยชน์ของ MRI ในอนาคตน่าจะเป็นความสามารถในการตรวจ "all in one" ทั้ง imaging, cholangio-pancreatography และ angiography ในครั้งเดียว



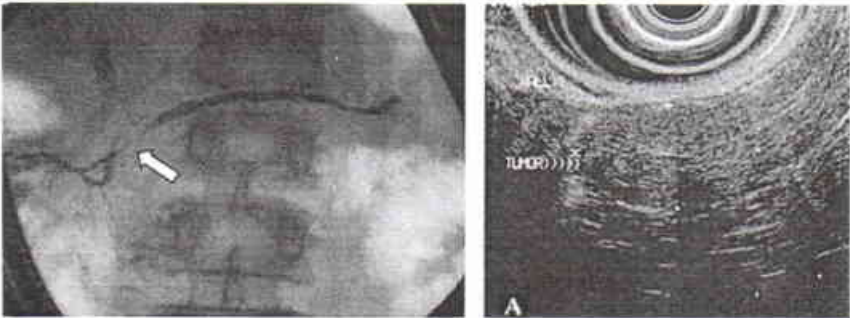
รูปที่ 4: CT และ MRCP แสดงมะเร็งตับอ่อนระยะแรก; ซ้าย: CT scan แสดงมะเร็งตับอ่อนขนาด < 2 ซม. ที่ pancreatic body และ MPD dilatation; ขวา: MRCP แสดง PD stricture ที่ตำแหน่งเดียวกับใน CT (จาก Saisho H. *Pancreas* 2004; 28: 273-278)

ERCP

ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนที่ advanced ERCP ไม่มีความจำเป็น แต่ ERCP มีความไวสูงมากในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนระยะแรกที่มีขนาดเล็กๆ (ตารางที่ 3) แม้ขณะนี้ MRCP เริ่มมีบทบาทมาทดแทน ERCP สำหรับการวินิจฉัยโรคทางเดินน้ำดี แต่ยังไม่อาจทดแทน ERCP ในการดู pancreatogram ได้ แต่เนื่องจากความเสี่ยง morbidity และ mortality ของ ERCP ประกอบกับ spiral CT และ EUS มีความสะดวกและแม่นยำมากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ปัจจุบัน ERCP น่าจะมีบทบาทเป็นตัวยืนยันเวลาพบความผิดปกติที่กำกวมจาก CT หรือ EUS และสงสัยว่าอาจเป็นมะเร็งตับอ่อนระยะแรก

EUS

การศึกษาจำนวนมากบ่งชี้ว่า EUS น่าจะเป็น imaging study ที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนระยะแรก โดยมีความไวมากกว่า 90-100% แม้มะเร็งตับอ่อนขนาดเล็กๆ และสามารถทำ EUS-FNA เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อได้ แต่เนื่องจาก EUS ยังคงต้องอาศัยการส่องกล้อง ยังไม่ available กว้างขวางนัก และ operator-dependent อย่างมาก จึงน่าจะใช้เป็นตัวเลือกต่อจาก spiral CT มากกว่า



รูปที่ 5: ERCP และ EUS แสดงมะเร็งตับอ่อนระยะแรก; ซ้าย: ERCP แสดง pancreas divisum และ pancreatic duct stricture จากมะเร็งตับอ่อน; ขวา: EUS แสดง mass ที่ pancreatic body จากมะเร็งตับอ่อน

Imaging Finding ที่พึงระวังมะเร็งตับอ่อนระยะแรก

ในการตรวจ imaging study ของช่องท้องเพื่อจุดประสงค์อื่นๆ บางครั้งอาจพบ finding บางประการที่ตับอ่อนโดยบังเอิญ ที่อาจบ่งชี้ถึงมะเร็งตับอ่อนระยะแรกที่ยังไม่มีอาการ ได้แก่

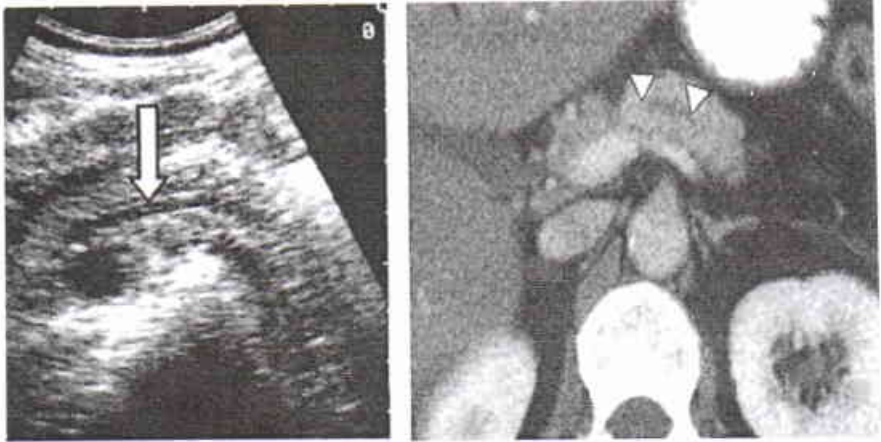
1. Main pancreatic duct (MPD) dilatation

ตรวจพบได้ทั้งจาก US และ CT scan การศึกษาโดย Tanaka⁶¹ พบว่า MPD dilatation ≥ 2 มม. จาก US (รูปที่ 6A) พบได้ 65% ของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนและพบได้ > 4 ปีก่อนการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน ซึ่งมากกว่าคนทั่วไป (5%) ถึง 32.5 เท่า การศึกษาโดยกลุ่ม Mayo Clinic⁶² พบว่า CT พบ MPD dilatation หรือ MPD cutoff ได้ 50% ของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน 2-18 เดือนก่อนการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนได้ (รูปที่ 6B) ดังนั้นการพบ MPD dilatation ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเช่น ERCP, EUS หรือต้องติดตามอย่างใกล้ชิด

2. Pancreatic Cyst

Incidental pancreatic cyst ที่พบโดยบังเอิญจากการตรวจ imaging ด้วยเรื่องอื่นๆ เป็นปัญหาที่พบได้ไม่น้อย simple cyst ของตับอ่อนพบได้น้อยมากและมักจะสัมพันธ์กับ cystic disease ของตับและไต หรือ von Hippel-Lindau Syndrome การศึกษาจาก Massachusetts General Hospital⁶³ พบว่า 78% ของ incidental pancreatic cyst ได้รับการผ่าตัดและพบเป็น serous cystadenoma 17%, mucinous cystic neoplasm (MCN) 28%, IPMN 27%, ductal adenocarcinoma 2.5%, cyst ชนิดอื่นๆ 10% และไม่ได้คำตอบ 12% จะเห็นได้ว่าเป็น lesion ที่เป็นหรือมีโอกาสเป็นมะเร็ง (MCN, IPMN และ ductal adenocarcinoma) ถึงเกือบ 60% ดังนั้นในปัจจุบันเมื่อพบ incidental pancreatic cyst จึงไม่ควรละเลยและวินิจฉัยเป็น simple cyst ควรสืบค้นเพิ่มเติมทั้งจากประวัติ, EUS, MRCP เป็นต้น ในรายที่ไม่มี

ประวัติ pancreatitis มาก่อน, cyst ขนาด ≥ 2 ซม. หรือมี solid component หรือมี MPD dilatation ร่วมด้วยควรผ่าตัดถ้าทำได้



รูปที่ 6: Main pancreatic duct dilatation; A: Transabdominal US แสดง MPD dilatation 2.5 มม. 2 ปีก่อนได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน (จาก Tanaka S, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(10): 407-411); B: CT scan แสดง MPD dilatation 1 ปีก่อนได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน (จาก Gangi S, et al. *AJR* 2004; 182: 897-903)

การป้องกันและ Surveillance ของมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง (High-risk groups)

การป้องกันทั่วไป

อาหารและการออกกำลังกาย

Epidemiologic study พบว่าอาหารที่มีแคลอรี ไขมัน และ คาร์โบไฮเดรตสูงจะเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนในขณะที่ผักและผลไม้ จะลดความเสี่ยง⁶⁴ Michaud ได้วิเคราะห์ cohort study ขนาดใหญ่ 2

การศึกษาเกี่ยวกับผลของน้ำหนักตัว และการออกกำลังกายต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อน⁶⁵ คนอ้วน (BMI > 30) มีโอกาสมากกว่าคนที่ BMI < 23 ที่จะเกิดมะเร็งตับอ่อน 72% แต่ถ้ามีการออกกำลังกาย ≥ 1.5 ชั่วโมงต่อสัปดาห์จะลดความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อน 50%

บุหรี่

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนที่สำคัญ ใน HP บุหรี่จะเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนขึ้นเท่าตัวเป็น 150 เท่า และเร่งการเกิดมะเร็งตับอ่อนให้เร็วขึ้น 20 ปี¹⁵ ในคนที่มีประวัติมะเร็งตับอ่อนในครอบครัว การสูบบุหรี่จะเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งตับอ่อนขึ้นอีก 3 เท่า⁶⁶ ดังนั้นประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนควรห้ามสูบบุหรี่เด็ดขาด

แอลกอฮอล์

การหยุดดื่มแอลกอฮอล์เป็นการป้องกันการกำเริบของ acute pancreatitis และเป็นการจัดสาเหตุหนึ่งของ acute pancreatitis ได้แต่จริงๆยังไม่มียืนยันว่าการป้องกัน acute flare ของ pancreatitis ในผู้ป่วยที่มี CP แล้วจะลดความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนได้

Chemoprophylaxis ของมะเร็งตับอ่อน

ผลการศึกษาจาก case-control และ cohort study ต่างๆยังได้ผลขัดแย้งกันว่าการใช้ยาแอสไพรินและ NSAIDs จะลด⁶⁷ หรือเพิ่ม⁶⁸ ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับอ่อน ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำการให้ chemoprophylaxis สำหรับมะเร็งตับอ่อน

Surveillance ของมะเร็งตับอ่อนในประชากรกลุ่มเสี่ยง

จุดประสงค์หลักของการ surveillance มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วย high-risk คือเพื่อวินิจฉัย pre-malignant lesions ได้แก่ panIN-2, panIN-3 (carcinoma in situ) หรือถ้าเป็น invasive cancer ก็เป็นในระยะแรกที่สุด

เนื่องจากวิธีที่ใช้วินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนทั่วไปเช่น tumor marker, US หรือ CT scan นั้นไม่มีความไวพอที่จะวินิจฉัย pre-malignant lesion หรือมะเร็งตับอ่อนขนาด ≤ 2 ซม.ได้ ดังนั้น ทางเลือกในการ surveillance ที่มีการแนะนำมากที่สุดจึงเป็น EUS, ERCP หรือการตรวจวินิจฉัยทาง molecular ของ pancreatic juice (PJ), duodenal aspirate หรือ serum (ตารางที่ 3)

เนื่องจาก ERCP เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยง ทำให้ EUS ได้รับการยอมรับเป็น first-line surveillance imaging มากที่สุดและสงวน ERCP ไว้สำหรับการยืนยันหลังจากพบความผิดปกติทาง EUS^{27, 28, 69} การตรวจวินิจฉัยทาง molecular ของ pre-malignant lesion หรือมะเร็งตับอ่อนระยะแรกนั้นสามารถตรวจจากเลือด PJ หรือ duodenal aspirate ที่ดูดเก็บจากขณะทำ ERCP หรือ EUS เนื่องจาก K-ras mutation เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นระยะแรกที่สุดของมะเร็งตับอ่อน และพบ > 95% ของมะเร็งตับอ่อน (รูปที่ 1) และพบว่าการตรวจหา K-ras mutation ใน PJ หรือ duodenal aspirate มีความไวสูงที่สุดแต่ไม่จำเพาะนัก โดยเฉพาะในผู้ป่วย chronic pancreatitis⁷⁰ ส่วน p53, CDKN2A (p16) และ SMAD4 (DPC4) มีความไวน้อยกว่า K-ras แต่จำเพาะกว่า (ตารางที่ 3) ดังนั้นบางสถาบันจึงแนะนำให้ตรวจ PJ K-ras mutation ก่อน ถ้าพบจึงค่อยยืนยันด้วย PJ p53, CDKN2A หรือ SMAD4¹¹

เนื่องจากแนวทางการ surveillance ข้างต้นส่วนใหญ่มีราคาแพง มีความเสี่ยง และต้องการผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ในปัจจุบันกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้ surveillance มะเร็งตับอ่อนที่เป็นที่ยอมรับกันมากที่สุดคือผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่สุด ได้แก่ FPC syndrome และ HP^{11, 27, 28} ส่วนการ surveillance ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอื่นๆยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน

Familial Pancreatic Cancer Syndrome

ใน FPC syndrome ถึงแม้ความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนในครอบครัวจะสูงมากแต่ไม่แนะนำให้ทำ prophylactic total pancreatectomy เพราะการผ่าตัดนี้มี morbidity และ mortality มาก และมีรายงานผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก prophylactic total pancreatectomy⁷¹ โดยสรุปแนวทาง surveillance ที่มีผู้เสนอไว้ได้แก่

แนวทางที่ 1 เสนอโดยกลุ่ม University of Washington โดยเริ่ม surveillance ที่อายุน้อยกว่า index case ที่อายุน้อยที่สุด 10 ปีหรือที่อายุ 50 ปีแล้วแต่ว่าอันใดน้อยกว่า หรือเมื่อมีอาการ โดยทำ EUS ถ้าผลปกติให้ทำซ้ำปีละ 1 ครั้ง ถ้า EUS ผิดปกติ เช่นพบ heterogeneous parenchyma, echogenic foci, nodules or mass, and echogenic main pancreatic duct wall (ลักษณะเหมือน CP) ให้ทำ ERCP ถ้า ERCP พบ irregular ectatic main duct หรือ side-branches (ลักษณะเหมือน CP) ให้สงสัย dysplasia ให้ทำ CT scan และแนะนำ total pancreatectomy ถ้า ERCP ปกติ ให้ทำ EUS ซ้ำที่ 6-12 เดือน ถ้าผู้ป่วยมีอาการหรือมีความผิดปกติของ EUS มากขึ้นให้ทำ ERCP ซ้ำ ในประสบการณ์ของกลุ่มผู้ศึกษาพบว่า

ผู้ป่วย 12 รายที่มี ERCP ผิดปกติได้รับการทำ total pancreatectomy และทุกรายพบ panIN-2 และ 3 โดยยังไม่มีผู้ใดเกิด invasive cancer^{28, 69, 71}

แนวทางที่ 2 เสนอโดย Lynch²⁷ แนวทางคล้ายกับแนวทางที่ 1 แต่แนะนำให้เก็บ PJ หรือ duodenal aspirate เพื่อตรวจ K-ras, telomerase และ cytology เป็น investigation protocol และแนะนำให้ตรวจ CA 19-9 ปีละ 1 ครั้งร่วมด้วยเนื่องจากทำได้ง่ายและราคาถูก

แนวทางที่ 3 เสนอโดยกลุ่ม EUROPAC¹¹ แนวทางของกลุ่มนี้ยอมรับทั้ง EUS, ERCP และ CT เป็น first-line imaging ขึ้นกับความชำนาญของแต่ละสถาบัน (แต่แนะนำการทำ EUS ร่วมกับ CT มากที่สุด) และให้ตรวจ PJ K-ras mutation เพื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม lower-risk ซึ่งแนวทาง surveillance จะไม่ aggressive มากและกลุ่ม higher-risk ซึ่งจะให้ aggressive surveillance ผู้ป่วยที่มี K-ras negative แนะนำให้ surveillance ทุก 3 ปีโดยใช้ EUS/CT หรือ ERCP และการตรวจ PJ study ผู้ป่วยที่มี K-ras positive จะตรวจยืนยันโดยดู p53/SMAD4 ซึ่งมีความจำเพาะมากขึ้น ถ้าผลยังเป็นบวกผู้ป่วยต้อง surveillance ทุกปีหรือแนะนำให้ทำ total pancreatectomy **ผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งตับอ่อนในครอบครัว**

ผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งตับอ่อนในครอบครัวแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของ FPC syndrome เนื่องจากความเสี่ยงของมะเร็งตับอ่อนในบุคคลกลุ่มนี้ไม่สูงมากนักจึงยังไม่แนะนำให้ทำการ surveillance

Hereditary Pancreatitis

Surveillance ของมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วย HP มีผู้เสนอไว้หลายแนวทาง^{11, 27, 49, 50, 72} กลุ่ม EUROPAC¹¹ และ Lynch และคณะ²⁷ ใช้แนวทางเดียวกับที่ใช้ใน FPC แต่ว่าการ surveillance ใน HP จะมีปัญหามากกว่าเพราะลักษณะที่สงสัย dysplasia จาก EUS หรือ ERCP ซึ่งเสนอโดย Brentnall และคณะ²⁸ มีความคล้ายคลึงกับลักษณะที่พบใน CP⁷³ และปัจจุบันยังไม่มี imaging study ใดที่สามารถวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน บน background ของ CP ได้ดี⁷²

Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, the Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group and the International Association of Pancreatology ได้มีการประชุมในปี 2001⁷² แม้จะไม่ได้ข้อสรุปถึงแนวทางการ surveillance แต่ได้ข้อตกลงบางประการได้แก่

- ควร surveillance ผู้ป่วย HP ที่มีอายุ ≥ 40 ปี และควรทำทุกปี
- ควรทำโดยสถาบันที่มีความเชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วย มี imaging technology เพียงพอและควรทำเป็น multi-center study protocol
- การ surveillance โดยใช้ CT/EUS/ERCP และการตรวจ PJ ในผู้ป่วย HP ที่อายุ > 40 ปีขณะนี้ถือว่าไม่ cost-effective
- การ surveillance โดย EUS ทุกปีและเก็บ serum และ PJ ไว้ (แต่ยังไม่ตรวจ) เป็น study protocol จะ cost-effective มากกว่า

ขณะนี้แนะนำให้แนะนำว่าการป้องกันมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วย HP ที่น่าจะดีที่สุดคือการลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของมะเร็งตับอ่อนและการป้องกัน recurrent pancreatitis⁷²

Tropical Pancreatitis

แม้ TCP จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนสูงมากเกือบเท่ากับ HP¹⁶ แต่แนวทางการ surveillance ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีการพูดถึงมากนักส่วนหนึ่งเนื่องจากแนวทางการ surveillance ส่วนใหญ่มีราคาสูงมากจึงมักทำไม่ได้ในประเทศที่มี TCP มาก

Chronic Pancreatitis

การ surveillance มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วย CP อาจไม่เหมาะสมนักเนื่องจากความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งตับอ่อนใน CP ไม่สูงเท่ากับใน HP และ TCP และผู้ป่วย CP 1-2% เท่านั้นที่จะเกิดมะเร็งตับอ่อน¹⁷⁻¹⁹ การใช้ EUS/ERCP เพื่อหามะเร็งตับอ่อนบน background ของ CP ก็มีความจำกัด และ PJ study เช่น K-ras mutations ก็พบได้ 13% ใน CP⁷⁰ ดังนั้นปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ surveillance หามะเร็งตับอ่อนใน CP แต่แนะนำให้ป้องกันโดยวิธีทั่วไปข้างต้นและมี high index of suspicion ว่าอาจมีมะเร็งตับอ่อนเกิดขึ้นแล้ว

การสงสัยว่ามีมะเร็งตับอ่อนเกิดขึ้นในผู้ป่วย CP มักค่อนข้างยากเพราะอาการของมะเร็งตับอ่อนเช่นอาการปวดท้องก็พบได้ใน CP อยู่แล้วแต่มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วย CP มักเกิดที่อายุน้อยกว่ามะเร็งตับอ่อนโดยทั่วไป 10-20 ปี (อายุเฉลี่ย 42-53 ปีเทียบกับ 65-70 ปีในประชากรทั่วไป)¹⁷⁻¹⁹ การที่

ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องที่แยลงหรือการกลับมามีอาการปวดท้องใหม่ในผู้ป่วย CP ที่อาการปวดหายไปแล้ว (burnt out) หรือในผู้ป่วย primary painless CP (~50% ของ late-onset idiopathic CP) ควรสงสัยมะเร็งตับอ่อน เช่นเดียวกับ การเกิด steatorrhea ขึ้นเร็ว, เบาหวานหรือน้ำหนักลด อาการ jaundice แม้ จะพบได้ใน CP แต่ไม่บ่อยนักดังนั้นถ้าพบก็ต้องระวังมะเร็งตับอ่อน เช่นเดียวกัน

IPMN

เนื่องจาก IPMN เป็น pre-malignant lesion หรืออาจมีมะเร็งร่วม ด้วยแล้ว จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยผ่าตัดทุกรายถ้าไม่มีข้อห้าม^{23, 74, 75} ปัจจุบัน เชื่อว่า IPMN เป็น field defect ของ ductal epithelium ทั่วตับอ่อนดังนั้นแม้ จะพบ lesion เฉพาะที่ในทางทฤษฎีก็ควรทำ total pancreatectomy แต่ เนื่องจากการผ่าตัด total pancreatectomy มี morbidity และ mortality recommendation ส่วนใหญ่จึงมักแนะนำให้ทำผ่าตัดเฉพาะส่วนที่เป็นโรค^{23, 74-76} แต่ต้องประเมิน free margin ให้ได้แม่นยำไม่ว่าจะเป็นการดู frozen section ของ resection margin, intraoperative pancreatoscopy หรือ intraductal EUS เป็นต้น ถ้า IPMN เป็นทั่วตับอ่อนหรือเป็น multi-focal ควร ทำ total pancreatectomy ถ้าผู้ป่วยไม่มีข้อห้าม^{23, 74, 75}

ผู้ป่วย IPMN ที่อาจเลือกวิธีติดตามโดยไม่ผ่าตัดได้แก่ ผู้ป่วยอายุมาก และไม่แข็งแรงพอที่จะผ่าตัด และผู้ป่วย side-branch IPMN ที่มีลักษณะ น่าจะเป็น benign ได้แก่ ขนาด < 2.5-3 ซม. thin wall, ไม่มี solid component และมี main pancreatic duct ปกติ⁷⁷

เบาหวาน

เนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานไม่ได้สูงมากและความชุกของโรคมะเร็งตับอ่อนน้อยกว่าเบาหวานอย่างมาก การ surveillance มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานทุกรายจึงไม่เหมาะสม แนวทางปฏิบัติจึงมีได้ 2 รูปแบบคือ:

- Surveillance เฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของมะเร็งตับอ่อนร่วมด้วยเช่น เบาหวานและสูบบุหรี่หรือเบาหวานและมีประวัติมะเร็งตับอ่อนในครอบครัวเป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งตับอ่อนขึ้นอีก ~2-3 เท่าเท่านั้นซึ่งก็ยังไม่ถึงตายไป
- Surveillance เฉพาะผู้ป่วยเบาหวาน type 2 ที่มี atypical presentation เช่น ไม่มีประวัติเบาหวานในครอบครัว ผอม หรือต้องใช้อินซูลินตั้งแต่วัยแรกของโรค⁷⁸ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาโดยกลุ่ม Mayo Clinic³⁷ และโดย Gullo³⁶ พบว่า 27-34% ของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มีเบาหวานจะมีประวัติของเบาหวานในครอบครัวด้วย ซึ่งไม่ต่างจากเบาหวาน type 2 ทั่วไปและการศึกษาโดยกลุ่ม Mayo Clinic ยังพบอีกว่า 75% ของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มีเบาหวานจะ overweight ก่อนจะเริ่มมีอาการ แต่ที่ผอมภายหลังเนื่องจากน้ำหนักลดมาก³⁷ ดังนั้นถ้า surveillance เฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่อ้วน มะเร็งตับอ่อนอาจเป็นมากแล้ว

การ surveillance มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานที่มีผู้เสนอไว้หลายแนวทาง เช่น Ogawa และคณะ⁷⁹ ทำ ERCP ในผู้ป่วยเบาหวาน 86 รายที่มีลักษณะที่น่าสงสัยเช่นนี้ onset ที่อายุ ≥ 55 ปี ไม่อ้วนและไม่มีประวัติครอบครัว (21%), เบาหวานที่มี deterioration (48%), น้ำหนักลด (8%), amylase ขึ้นสูง (12%) และ CA 19-9 ขึ้นสูง (13%) ผลพบเป็นมะเร็งตับอ่อน 6 ราย (7%) โดย 5 ราย (14%) เป็นเบาหวานมา < 3 ปีส่วนอีก 1 ราย (2%) เป็นมา > 3 ปีผู้ป่วยทั้ง 6 รายเป็นเบาหวานหลังอายุ 55 ปีหรือมี recent deterioration แต่ไม่เกี่ยวข้องกับ BMI หรือประวัติเบาหวานในครอบครัว ผู้ป่วย 4 รายมี CA 19-9 ผิดปกติ 4 รายมี US ผิดปกติ แต่ทุกรายวินิจฉัยได้ด้วย CT ผู้ป่วย 3 ใน 6 รายผ่าตัดได้ แม้ว่าในที่สุดผู้ป่วยทุกรายเสียชีวิต แต่ผู้ป่วย 2 รายได้รับการสืบค้นล่าช้าคือ 21-32 เดือนหลังจาก onset ของเบาหวาน

Islet amyloid polypeptide (IAPP) เดิมเชื่อว่าเป็น marker ที่มีความจำเพาะกับมะเร็งตับอ่อนที่มีเบาหวาน⁸⁰ แต่การศึกษาจาก Mayo Clinic พบว่า IAPP มีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนที่มีเบาหวานเพียง 50% ซึ่งต่ำกว่า CA 19-9 (77%)³⁷ ดังนั้น IAPP จึงไม่น่าจะมีประโยชน์มากนัก

ดังนั้นในขณะนี้แนวทางการ surveillance มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด แต่อาจจะเป็น EUS หรือ CT scan \pm CA 19-9 ทุกปีเป็นเวลา 3 ปีหลังจาก onset ของเบาหวานในผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปีหรือเมื่อเบาหวานแย่ลงโดยหาสาเหตุไม่ได้

References:

1. Gudjonsson B. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the west Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1996; 83:874.
2. Pongprasobchai S, Chari ST. Management of patients at high risk for pancreatic cancer. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2003; 6:349-358.
3. Pongprasobchai S, Pichumoni S, Smyrk TC, Chari ST. Small pancreatic cancer: A less aggressive cancer? *Pancreas* 2002; 45:445.
4. Tsunoda T, Yamamoto Y, Kimoto M, et al. Staging and treatment for patients with pancreatic cancer. How small is an early pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5:128-32.
5. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter-- collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:8-15.
6. Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Sai J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1998; 16:396-401.
7. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:579-86.
8. Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1991; 9:119-24.
9. Kim J, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:182-186.
10. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7:66-86.

11. Wong T, Howes N, Threadgold J, et al. Molecular diagnosis of early pancreatic ductal adenocarcinoma in high- risk patients. *Pancreatology* 2001; 1:486-509.
12. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6.
13. Howes N, Wong T, Greenhalf W, et al. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis in Europe. *Digestion* 2000; 61:300.
14. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84:565-73.
15. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *Jama* 2001; 286:169-70.
16. Chari ST, Mohan V, Pitchumoni CS, Viswanathan M, Madanagopalan N, Lowenfels AB. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. *Pancreas* 1994; 9:62-6.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433-7.
18. Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1253-60.
19. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51:849-852.
20. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:209-12.
21. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80:1830-7.

22. Ghadirian P, Liu G, Gallinger S, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 2002; 97:807-10.
23. Steinberg WM, Barkin J, Bradley EL, 3rd, DiMagno E, Layer P. Intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT): American Pancreatic Association Clinical Symposium. *Pancreas* 2002; 25:217-221.
24. Rivera JA, Fernandez-del Castillo C, Pins M, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997; 225:637-44; discussion 644-6.
25. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *Jama* 1995; 273:1605-9.
26. Chari ST, Leibson CL, Petersen. Probability of pancreatic cancer following diagnosis of diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122:A27.
27. Lynch HT, Brand RE, Lynch JF, Fusaro RM, Kern SE. Hereditary factors in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:12-31.
28. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131:247-55.
29. Goggins M, Canto MI, Hruban R. Can we screen high-risk individuals to detect early pancreatic carcinoma? *J Surg Oncol* 2000; 74:243-248.
30. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:738-44.
31. Terris B, Ponsot P, Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1372-7.

32. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001; 88:376-81.
33. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg* 1999; 134:1131-6.
34. Fisher WE. Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg* 2001; 25:503-8.
35. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159:101-7.
36. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:81-4.
37. Chari ST, Klee GG, Miller LJ, Raimondo M, DiMagno EP. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 121:640-5.
38. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80:1047-50.
39. DiMagno EP, Malagelada JR, W.P. T, al. e. A prospective comparison of current diagnostic tests in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1977; 297:737-742.
40. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317-25.

41. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJA, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumor causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236:17-27.
42. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:581-588.
43. Gambill EE. Pancreatic and ampullary carcinoma: diagnosis and prognosis in relationship to symptoms, physical findings, and elapse of time as observed in 255 patients. *South Med J* 1970; 63:1119-1122.
44. Ridder GJ, Klempnauer J. Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:1216-20.
45. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1998; 117:1464-1484.
46. Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas* 2001; 22:210-3.
47. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350-5.
48. Sawabu N, Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Motoo Y. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28:263-267.
49. Howes N, Greenhalf W, Neoptolemos J. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma in hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84:719-738.
50. Martin SP, Ulrich CD, 2nd. Pancreatic cancer surveillance in a high-risk cohort. Is it worth the cost? *Med Clin North Am* 2000; 84:739-47, xii-xiii.
51. Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT and MR imaging. *Radiology* 1994; 190:745-751.

52. Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 1996; 78:986-90.
53. Furukawa H, Okada S, Kakizoe T. Early diagnosis of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:4-7.
54. Legmann P, Vignaus O, Dousser B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998; 170:1315-1322.
55. Tanaka S, Kitamra T, Yamamoto K, et al. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26:422-7.
56. Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, et al. Periodic ultrasonography checkup for the early detection of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28:268-272.
57. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141:753-763.
58. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphase helical CT. *AJR* 2004; 182:619-623.
59. Saisho H, Yamaguchi T. Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Pancreas* 2004; 28:273-278.
60. Hanninen EL, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224:34-41.
61. Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, et al. Main pancreatic duct dilatation: a sign of high risk for pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32:407-411.
62. Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, et al. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR* 2004; 182:897-903.

63. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cyst: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003; 138:427-434.
64. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1710-9.
65. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama* 2001; 286:921-9.
66. Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:640-4.
67. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1168-1171.
68. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:22-28.
69. Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatol* 2001; 1:477-485.
70. Lohr M, Maisonneuve P, Lowenfels AB. K-ras mutations and benign pancreatic disease. *Int J Pancreatol* 2000; 27:93-103.
71. Brentnall TA. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds. *Med Clin North Am* 2000; 84:707-18.
72. Ulrich CD. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol* 2001; 1:416-22.
73. Steinberg WM, Barkin J, Bradley EL, 3rd, DiMagno E, Layer P. Workup of a patient with familial pancreatic cancer. *Pancreas* 1999; 18:219-24.

74. Fernandez-del Castillo C. Surgical treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: The conservative approach. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:660-661.
75. Traverso LW. Surgical treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: The aggressive approach. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:662-663.
76. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123:1500-7.
77. Farrell JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:701-14.
78. Noy A, Bilezikian JP. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1223-31.
79. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94:2344-9.
80. Permert J, Larsson J, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994; 330:313-8.

Risk factors and screening of hepatobiliary tract cancer

พญ.พนิดา ทองอุทัยศรี

Hepatobiliary tract cancer เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับ 5 ของโลก มะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับแรกคือมะเร็งปอด รองมาได้แก่มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับ และมะเร็งปากมดลูกตามลำดับ¹ จากรายงานของกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยปี 2542 พบว่าโรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจากสาเหตุการตายก่อนวัยอันควรเป็นอันดับ 4 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 3 ในผู้หญิงรองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งปากมดลูก

Hepatobiliary tract cancer แบ่งเป็น 2 ชนิด (ตารางที่ 1) ชนิดแรกเป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นจากตับหรือท่อน้ำดี ที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ได้แก่ มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) พบร้อยละ 85 และมะเร็งของท่อน้ำดี (cholangio-carcinoma) พบร้อยละ 10 และชนิดที่สองเป็นมะเร็งที่มาจากอวัยวะอื่นๆ (metastasis) ที่พบบ่อยมาจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ ปอด กระเพาะอาหาร ฯลฯ

ตารางที่ 1 ชนิดของ Hepatobiliary tract cancer

Primary

Hepatocellular carcinoma	Cholangiocarcinoma
Hepatoblastoma	Angiosarcoma
Haemangi endothelioma	Kaposi's sarcoma
Carcinoid	Teratoma
Malignant trophoblastic tumor	Leiomyosarcoma
Liposarcoma	Fibrosarcoma
Malignant fibrous histocytoma	Lymphoma
Undifferentiated (embryonal/mesenchymal) sarcoma	

Hepatic Metastases

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดี

1. **มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)** ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งตับ ได้แก่

โรคตับแข็ง cirrhosis เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดมะเร็งตับอุบัติการณ์ของมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งร้อยละ 2-6.6 ต่อปี²⁻³ จากการตรวจพิสูจน์ศพผู้ป่วยมะเร็งตับพบว่ามีโรคตับแข็งถึงร้อยละ 80-90⁴ อย่างไรก็ตามมะเร็งตับสามารถเกิดในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับแข็ง ซึ่งมีรายงานแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 7-54 ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างของประชากรที่ศึกษา ข้อมูลจากอายุรกรรมหรือศัลยกรรม และวิธีการตรวจวินิจฉัยต่างกันเช่น จากการตรวจชิ้นเนื้อตับ, การตรวจพิสูจน์ศพ, การผ่าตัด partial hepatectomies หรือการผ่าตัดเปลี่ยนตับ เป็นต้น⁵⁻⁷ ปัจจุบันยังสรุปไม่แน่ชัดว่าการเกิดมะเร็ง

ดับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแข็งเกิดจากความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตัวเองหรือจากสาเหตุของการเกิดโรคตับแข็งที่พบบ่อยมาจากไวรัสตับอักเสบบีและซี สุราและภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในตับ (hemochromatosis)

ไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 75-80 ของผู้ป่วยมะเร็งตับทั่วโลกเกิดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยร้อยละ 50-55 ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และร้อยละ 25-30 ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁸

ไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยเป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับสูง 100-400 เท่ามากกว่าคนที่ไม่เป็นพาหะ⁹ และสามารถเกิดได้ในทุกระยะของการดำเนินโรค หลังจากประเทศไต้หวันมีการรณรงค์ให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีทั่วประเทศปี ค.ศ.1984-1986 พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีในเด็กจากร้อยละ 15 เหลือร้อยละ 1 และอุบัติการณ์ของมะเร็งตับลดลงถึงร้อยละ 60 เทียบกับคนที่ไม่ได้รับวัคซีน¹⁰⁻¹¹ ประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูงเช่น ประเทศในทวีปเอเชีย (ยกเว้นญี่ปุ่น) และแอฟริกาใต้จะมีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับสูง โดยในกลุ่มพาหะที่ไม่มีอาการผิดปกติมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับร้อยละ 0.2 ต่อปี ในกลุ่มตับอักเสบริ่งพบร้อยละ 1.0 ต่อปี และโรคตับแข็งร้อยละ 3.2 ต่อปี ซึ่งมากกว่าประเทศทางยุโรปและอเมริกามีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในแต่ละกลุ่มร้อยละ 0.02, 0.1 และ 2.2 ต่อปีตามลำดับ¹²

กลไกของไวรัสตับอักเสบบีที่ทำให้เกิดมะเร็งตับอาจเป็นผลโดยตรงจากการที่ DNA ของไวรัสมีการสอดแทรกเข้ากับโครโมโซมทำให้เกิดการ

เปลี่ยนแปลงของ tumour-suppressor genes และการควบคุม cell cycle ต่างๆ นอกจากนี้ HBx protein จะทำปฏิกิริยากับ p53 ทำให้มีผลต่อ ขบวนการเกิดมะเร็ง, การเกิดapoptosis ของเซลล์, ยับยั้งการติดต่อของ nucleotide ตลอดจนการซ่อมแซมของ DNA และเป็นผลทางอ้อมจากการอักเสบหรือที่เรียกว่า 'inflammation-mediated' hepatocarcinogenesis

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่

Host-related factors กลุ่มที่มีความเสี่ยงได้แก่ อายุมาก พบว่าถ้า มากกว่า 50 ปี มีอัตราเสี่ยง 4 เท่า เพศชายและผู้ที่มีพังผืดในตับมากหรือมี ภาวะโรคตับแข็ง

Viral-related factors ได้แก่

- HBeAg status จากการศึกษาในประเทศไต้หวันในผู้ชาย 11,893 คน พบว่าผู้ที่มี HBeAg-positive มีความเสี่ยงต่อการเกิด HCC สูง กว่าผู้ที่มี HBeAg-negative โดยผู้ที่มี HBsAg-positive และ HBeAg-negative มีความเสี่ยงต่อการเกิด HCC 9.6 เท่า ในขณะที่ผู้ที่มีทั้ง HBsAg-positive และ HBeAg-positive มีความเสี่ยงต่อการเกิด HCC สูงถึง 60.2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีทั้ง HBsAg และ HBeAg¹³ ต่างจากการศึกษา ของ EUROHEP cohort พบว่าความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับไม่แตกต่างกันทั้งในผู้ที่มี HBeAg-positive และ HBeAg-negative¹⁴ ทั้งนี้อาจมาจาก ประชากรที่ศึกษามีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับต่ำและมีภาวะโรคตับแข็งไม่มาก

- ปริมาณและสายพันธุ์ของไวรัส ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสใน เลือดสูงมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่ากลุ่มที่มีปริมาณไวรัสต่ำ¹⁵

จากการศึกษาในประเทศใต้หวันพบมะเร็งตับใน HBV genotype B (HBV/B) ร้อยละ 61 มากกว่า genotype C (HBV/C) ซึ่งพบร้อยละ 31 ต่างจากในญี่ปุ่นพบมะเร็งตับใน HBV/C (ร้อยละ 86) มากกว่า HBV/B (ร้อยละ 13)¹⁶ มะเร็งตับที่พบใน HBV/C พบในผู้ป่วยอายุมากกว่า และมีโรคตับแข็ง ในขณะที่มะเร็งตับที่พบใน HBV/B พบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าและยังไม่เป็นโรคตับแข็ง

17-18

- Co-infection มีหลักฐานชัดเจนว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีจะมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับสูงขึ้น จาก meta-analysis ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 4,500 คนกับกลุ่มเปรียบเทียบ 9,000 คน พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสทั้งสองชนิดสูงถึง 135 เท่า ในขณะที่ถ้าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีอย่างเดียวจะมีความเสี่ยง 20 เท่าและ 24 เท่าตามลำดับ¹⁹ และในผู้ป่วยตับแข็งที่มีการติดเชื้อไวรัสทั้งสองชนิดจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าติดเชื้อไวรัสชนิดเดียว 2-6 เท่า²⁰⁻²¹ ถ้าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสตับอักเสบดีมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียว 3 เท่า²² สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ HIV ยังมีข้อมูลไม่มากนัก

External factors ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 60 กรัมต่อวัน เป็นเวลานานมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าผู้ไม่ดื่ม 2 เท่า²³ และใน compensated cirrhosis ที่ดื่มแอลกอฮอล์จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่ม²⁴ ผู้ป่วยไวรัสตับ

อักเสบปีที่สูบบุหรี่ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับเพิ่มขึ้น 1.5 เท่ามากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่¹³

ไวรัสตับอักเสบซี ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีจะแตกต่างกันตามความชุกของการติดเชื้อในแต่ละประเทศเช่น ประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสูงเช่น ญี่ปุ่น ประเทศในยุโรปและอเมริกา พบว่าไวรัสตับอักเสบซีเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับสูงถึง 31.2 เท่า อุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังร้อยละ 1.8 ต่อปีและในในระยะตับแข็งร้อยละ 7.1 ต่อปี ในขณะที่ประเทศแถบเอเชียและแอฟริกาซึ่งมีความชุกของไวรัสตับอักเสบซีต่ำ มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับจากเชื้อไวรัสตับอักเสบซี 11.5 เท่า²⁶

กลไกการเกิดมะเร็งตับจากไวรัสตับอักเสบซีจะแตกต่างจากไวรัสตับอักเสบบี เนื่องจากไวรัสตับอักเสบซีเป็น RNA virus จะไม่สอดแทรกเข้ากับ genome ของคน แต่เป็นปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนของไวรัสได้แก่ core, NS3 และ NS5A กับ p53 ซึ่งเป็น tumour-suppressor protein ในคน ทำให้มีผลต่อการควบคุม cell cycle, ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและการเกิดมะเร็งในที่สุด

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับไวรัสตับอักเสบซี ได้แก่

Host-related factors กลุ่มที่มีความเสี่ยงได้แก่ อายุมาก พบว่าถ้ามากกว่า 55 ปี มีความเสี่ยง 2-4 เท่า เพศชาย มีความเสี่ยง 2-4 เท่า, ระยะเวลารุนแรงของโรคตับเช่น ปริมาณพังผืดในตับและโรคตับแข็ง, ไขมันสะสมในตับ, มี porphyria cutanea tarda ร่วมมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2 เท่า และมีโรคเบาหวานร่วมด้วย

Viral-related factors ได้แก่

- ปริมาณและ genotype ของ HCV มีการศึกษาพบว่า HCV RNA >1 mEq/mL มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับเทียบกับผู้ที่มีปริมาณไวรัสน้อยกว่า²⁸ และ genotype 1 เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งตับต่อมากกว่า genotype 2²⁹ อย่างไรก็ตามคงต้องการการศึกษามากขึ้นเพื่อให้ผลสรุปได้ชัดเจน

- Co-infection ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ HIV จะเกิดมะเร็งตับในอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV³⁰

External factors ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 60-80 กรัมต่อวัน เป็นเวลานานมีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่ม 2-4 เท่า²³⁻³¹

แอลกอฮอล์ ทำให้เกิดมะเร็งตับโดยตรงหรือเป็นปัจจัยเสี่ยงร่วมกับสาเหตุอื่นเช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และการเกิดมะเร็งตับในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์สามารถเกิดได้แม้ยังไม่ได้เข้าสู่ระยะตับแข็ง ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าแอลกอฮอล์เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ 32-45 ของสาเหตุทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าดื่มมากกว่า 80 กรัมต่อวันนานกว่า 10 ปี มีการศึกษาปริมาณของการดื่มแอลกอฮอล์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ พบว่าถ้าดื่ม 41-80 กรัมต่อวัน มีความเสี่ยง 1.5 เท่า และถ้าดื่มมากกว่า 80 กรัมต่อวัน จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นเป็น 7.3 เท่า เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่มหรือดื่มน้อยกว่า 40 กรัมต่อวัน³² และความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับไม่ลดลงแม้ว่าจะหยุดดื่มแล้ว มีการศึกษาเปรียบเทียบ

ระหว่างผู้ที่ยังดื่มแอลกอฮอล์กับผู้ที่เคยดื่มและหยุดดื่มแล้ว พบว่ากลุ่มที่หยุดดื่ม 5 ปีและ 6-10 ปี พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ 5.0 และ 4.0 เท่าตามลำดับ²³ และเมื่อเข้าสู่ระยะ decompensated cirrhosis แล้วอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับร้อยละ 1 ต่อปี กลไกการเกิดมะเร็งตับจากแอลกอฮอล์ยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัยเช่น ทำให้เกิด chromosomal loss, oxidative stress, retinoic acid ในตับมีปริมาณต่ำ, มีการเปลี่ยนแปลงของ DNA methylation และ genetic susceptibility³³

Aflatoxin เป็นสารพิษซึ่งเกิดจากเชื้อราในกลุ่ม *Aspergillus flavus* และส่วนน้อยจาก *A. parasiticus* เชื้อราชนิดนี้ชอบเจริญเติบโตอยู่บนเมล็ดถั่วลิสง ข้าวโพด ข้าวโอ๊ต ข้าวสาลี มันสำปะหลัง หอม กระเทียม พริกแห้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีความชื้นอยู่ด้วย สังเกตได้ด้วยตาเปล่าจะมีสีเขียวอมเหลืองหรือสีเขียวเข้ม สามารถทนความร้อนได้ถึง 260⁰ซ. ดังนั้นการหุงต้มธรรมดาจึงไม่สามารถทำลายพิษได้ กระทรวงสาธารณสุข ได้กำหนดไว้ว่าห้ามมีปริมาณ aflatoxin ในอาหารเกิน 20 พีพีบี aflatoxin แบ่งออกได้หลายชนิด แต่ชนิดที่สำคัญคือ aflatoxin B1 และ B2 มีคุณสมบัติเรืองแสงในช่วงสีน้ำเงิน และ G1 และ G2 มีคุณสมบัติเรืองแสงในช่วงสีเขียว จากการศึกษาในประเทศจีนพบว่าผู้ที่ตรวจพบ metabolite ของ aflatoxin มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ 5.0-9.1 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ตรวจไม่พบ และ aflatoxin เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมทำให้ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเกิดมะเร็งตับมากขึ้น ถ้าตรวจพบ aflatoxin อย่างเดียวจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ 3.4 เท่า ถ้าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวมีความเสี่ยง 7.3 เท่าและถ้าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและตรวจพบ aflatoxin ด้วยจะมีความเสี่ยงสูงถึง 60 เท่า³⁴⁻³⁵ กลไก

ของ aflatoxin ที่ทำให้เกิดมะเร็งตับเกิดจาก aflatoxin ทำให้มีการกลายพันธุ์ที่ codon 249 ของ p53 ซึ่งเป็น tumor-suppressor gene

ภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในตับ (Hereditary hemochromatosis)
เดิมเชื่อว่าผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กสะสมในตับจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับสูงมากกว่า 20-200 เท่าของคนทั่วไป จากการศึกษาทางพันธุกรรมโดยการตรวจ HFE mutation analysis พบว่าผู้ที่มี C282Y mutation จะเกิดมะเร็งตับมากกว่าคนทั่วไป และในผู้ชายที่มี C282Y homozygote จะมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ 23 เท่า พบว่าถ้าวินิจฉัยภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมที่ตับได้เร็วและได้รับการรักษาโดยการทำ phlebotomy ก่อนเป็นโรคตับแข็ง ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างจากคนทั่วไป กลไกของธาตุเหล็กต่อการเกิดมะเร็งตับอาจเป็นผลโดยตรงต่อการแบ่งตัวของเซลล์, ทำลาย DNA โดย non-transferrin-bound iron และ inactivation ของ tumor suppressor gene เช่น p53 เป็นต้น และจาก reactive oxygen species นำให้เกิดขบวนการ peroxidation ของไขมัน และเร่งการเกิดพังผืด³⁶

ความอ้วน ปัจจุบันพบว่าความอ้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ จากการศึกษาในประชากร 19,271 คน พบว่าความอ้วนเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ 3.2 เท่าและในโรคตับแข็งที่ไม่มีทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis) 11.1 เท่า³⁷ เนื่องจากความอ้วนและเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคไขมันสะสมในตับ (non-alcoholic fatty liver disease) ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยในโรคตับแข็งที่ไม่มีทราบสาเหตุ คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมว่าการเกิดมะเร็งตับเกี่ยวข้องกับความอ้วนและเบาหวานโดยตรงหรือเป็นผลตามมาหลังจากการเกิดโรคไขมันสะสมในตับ³⁸

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่

- บุหรี่ ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับสูบบุหรี่จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับสูง จากการศึกษาโดยการวัดปริมาณ DNA adducts ของ 4-aminobiphenyl ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งในตับ พบว่าผู้ที่มีการดื่กล่าวปริมาณมากจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ 6.5 เท่ามากกว่าคนที่มีการดื่กล่าวในปริมาณน้อย³⁹
- ยาหรือสารอื่นๆ ได้แก่ arsenic,⁴⁰ vinyl chloride⁴¹ oral contraceptive และระดับของ antioxidant เช่น retinol และ selenium เป็นต้น⁴¹⁻⁴²

2. มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี⁴³⁻⁴⁶ ได้แก่

- Primary sclerosing cholangitis (PSC) ผู้ป่วย PSC ทั้งที่มีและไม่มี ulcerative colitis ร่วมด้วยมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 1-15⁴⁵⁻⁴⁶ ความชุกของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีใน PSC มีรายงานแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 5-36 ทั้งนี้ขึ้นกับวิธีในการวินิจฉัยและระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย⁴⁶

- liver fluke infestations ได้แก่

Opisthorchis viverrini (o.v.) ประเทศที่เป็น endemic area ได้แก่ ประเทศไทย ลาว กัมพูชาและประเทศในยุโรปตะวันออก⁴⁷ ในประเทศไทยพบว่า o.v. เป็นพยาธิที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจากพยาธิปากขอและเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี จากการศึกษาความสัมพันธ์ของ o.v. กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตั้งแต่ปี 1990-2001 ในประชากรในจังหวัดขอนแก่นซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีมากสุดในประเทศไทยจำนวน

24,723 คนจาก 20 ตำบล พบความชุกของการติดเชื้อ o.v. ประมาณร้อยละ 24.5 ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่โดยพบตั้งแต่ร้อยละ 2.1-70.8 พบว่ามีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีในช่วงเวลาเดียวกัน โดยพบตั้งแต่ 93.8 -317.6 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี⁴⁸ การติดเชื้อ o.v. ทำให้เกิด nitrosative และ oxidative stress ทำลาย nucleic acid ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นและส่งเสริมขบวนการเกิดมะเร็ง⁴⁹

Clonorchis sinensis พบที่ญี่ปุ่น เกาหลี จีน ไต้หวันและเวียดนาม ผู้ที่เคยติดเชื้อ *C. sinensis* มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี 2.7-6.5 เท่า กลไกการเกิดมะเร็งท่อน้ำดียังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าพยาธิทำให้เกิดของท่อน้ำดี hyperplasia ทำให้ susceptible ต่อ carcinogen ต่างๆ กลายเป็น dysplasia และมะเร็งท่อน้ำดีในที่สุด⁵⁰

Hepatolithiasis อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มี intrahepatic duct stone ร้อยละ 2-10 เชื่อว่านิ่วทำให้เกิด hyperplastic change ที่ท่อน้ำดีและ mural glands แล้วเกิด metaplasia-dysplasia-carcinoma ตามลำดับ⁵¹⁻⁵²

Thorotrast exposure เป็น radioactive compound ของ thorium dioxide สามารถอยู่ในร่างกายนานมี half-life ถึง 400 ปี ปัจจุบันเลิกใช้แล้ว เนื่องจากก่อให้เกิดมะเร็งหลายชนิด โดยมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับถึง 100 เท่า มักจะเกิดหลังได้รับการฉีดสารดังกล่าว 20-30 ปี

Choledochal cysts มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 14 ต่อปี พบว่าน้ำดีกระตุ้นให้เกิด proliferation ของ human

cholangiocarcinoma QBC939 cells โดยผ่านทาง COX-2 และ PGE(2) pathway⁵³

Caroli's disease เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มี intrahepatic cystic bile duct dilatation พบอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 7 ต่อปี⁵⁴⁻⁵⁵

3. Angiosarcomas เป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นจากเซลล์หลอดเลือดในตับ พบในผู้ป่วยที่สัมผัสสาร vinyl chloride และ thorium dioxide (Thorotrast)

การตรวจคัดกรอง (screening) หา hepatobiliary cancer

1. การตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ

เนื่องจากมะเร็งตับเป็นโรคที่มี morbidity และ mortality สูง จึงจำเป็นต้องตรวจคัดกรองในกลุ่มเป้าหมายที่มีความเสี่ยงสูง⁵⁶ ได้แก่ ผู้ป่วยโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี ซีและภาวะธาตุเหล็กสะสมในตับ ทั้งผู้ชายและผู้หญิง (evidence grade III, recommendation grade B) และผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์และ primary biliary cirrhosis (PBC) ในผู้ชาย (evidence grade III, recommendation grade B) ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำเช่น autoimmune hepatitis, PSC ทั้งชายและหญิง และผู้ป่วยหญิงที่เป็นตับแข็งจากแอลกอฮอล์และ PBC รวมถึงผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ยังไม่เป็นตับแข็งยังไม่มีการตรวจคัดกรองชัดเจน (evidence IIb)⁵⁷

Tests ที่ใช้ ได้แก่

- Alfa-fetoprotein (AFP) มีค่าปกติ 10-20 ng/ml และใช้วินิจฉัยมะเร็งตับ ถ้ามากกว่า 400 ng/ml พบว่า 2 ใน 3 ของมะเร็งตับ

ที่มีขนาดน้อยกว่า 4 เซนติเมตร มีค่า AFP น้อยกว่า 200 ng/mL และประมาณร้อยละ 20 ของมะเร็งตับมีค่า AFP ปกติ

- ultrasound (U/S) มี sensitivity มากกว่า 60% และ specificity มากกว่า 90% และ PPV 70 % แตกต่างกันขึ้นกับผู้ตรวจและ technology ที่ใช้ และมีข้อจำกัดถ้าก้อนมีขนาดเล็ก

ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ แนะนำให้ตรวจ AFP ร่วมกับ U/S (evidence IIa) จะทำให้มี sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัยสูงขึ้น โดยแนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือน⁵⁸ (แผนภูมิที่ 1)⁵⁹ เนื่องจาก median doubling time ของมะเร็งตับประมาณ 117 วัน (29-398 วัน) พบว่าถ้าวินิจฉัยมะเร็งตับได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปีตามลำดับ (evidence IIa) แต่ยังไม่มีความชัดเจนในระยะเวลา ส่วน cost-effectiveness ในการทำ screening ของมะเร็งตับยังขัดแย้ง (evidence IIa) ในประเทศที่มีความชุกของมะเร็งตับต่ำ อาจจะไม่ cost-effective เมื่อเทียบกับในประเทศที่มีความชุกของโรคนี้สูง⁶⁰

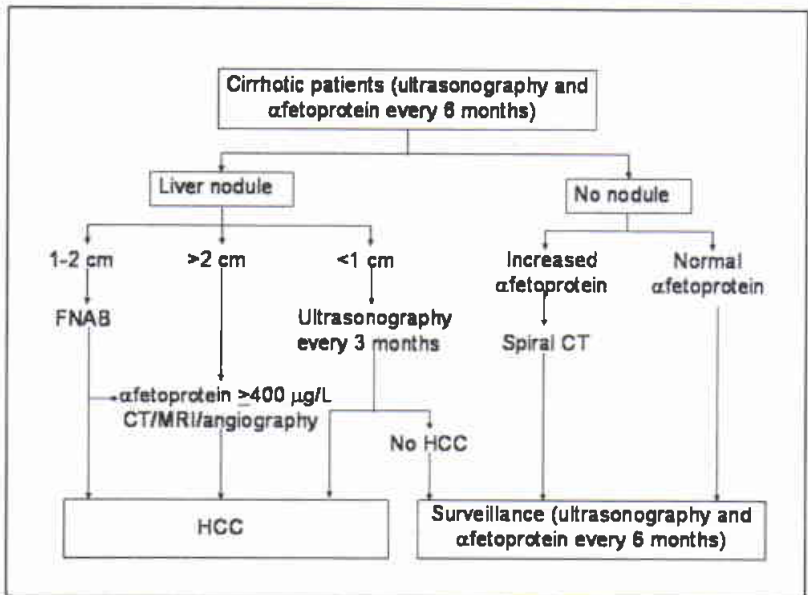
Newer markers และการตรวจทางรังสีอื่นๆสำหรับการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ

Ideal biomarker assay เพื่อใช้ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ ควรจะมีความไวและความจำเพาะที่ดี, noninvasive, reproducible, ราคาไม่แพงและผู้ป่วยยอมรับ ที่มีการศึกษาปัจจุบันที่มีแนวโน้มอาจจะช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับได้แก่ des-gamma carboxyprothrombin, lens culinaris

agglutinin-reactive AFP, human hepatocyte growth factor และ insulin-like growth factor-1 เป็นต้น⁶¹

การทำตรวจทางรังสีอื่นๆพบว่า helical CT และ MRI with contrast enhancement สามารถตรวจพบก้อนขนาดเล็กได้ดีโดยมี accuracy สูงถึง 80%⁶² สามารถใช้แทน angiography และ CT hepatic angiography ได้ การทำ MRI angiography สามารถตรวจพบก้อนขนาด 1-2 เซนติเมตรดีกว่า CT scan⁶³ อย่างไรก็ตามเนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจแต่ละวิธีมีราคาแพง และไม่สามารถทำได้ทุกที่ ตลอดจนไม่มีข้อมูลว่าจะมี cost-effectiveness มากน้อยแค่ไหน จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ

แผนภูมิที่ 1 แนวทางในการ screening หา HCC⁵⁹



2. การตรวจคัดกรองหามะเร็งท่อน้ำดี⁶⁴⁻⁶⁵

ปัจจุบันยังไม่มี recommendation ชัดเจนในการตรวจคัดกรองหามะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงแต่ยังไม่มีอาการผิดปกติ ตลอดจน test ที่จะเลือกใช้และ cost-effectiveness

Tumor markers ที่ใช้ในปัจจุบันในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีได้แก่ carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carcinoembryonic antigen (CEA) และ CA-125 ซึ่งมี sensitivity และ specificity ต่ำ จะใช้ร่วมกับการตรวจทางรังสีและ/หรือ histopathology

- CA19-9 ถ้ามีค่าสูงมากกว่า 100 U/L จะมี sensitivity 75% และ specificity 85% ในการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย PSC⁶⁵ จากการศึกษาในคนไทยซึ่งมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ o.v. พบว่าถ้าใช้ค่า CA19-9 มากกว่าหรือเท่ากับ 37 U/mL จะมี sensitivity 64.4% และ specificity 100 %⁶⁶ ค่า CA19-9 สูงได้ในภาวะอื่นๆเช่น gastric cancer, pancreatic cancer หรือใน severe hepatic injury
- CEA มีค่าสูงกว่าปกติเพียงร้อยละ 30 ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี และมีค่าสูงในโรคหรือภาวะอื่นๆเช่น มะเร็งของอวัยวะอื่น, inflammatory bowel disease, การอุดตันของท่อน้ำดี และ severe hepatic injury
- CA-125 ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 40-50 มีค่า CA-125 สูงกว่าปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามี peritoneal involvement

- Tumor markers อื่นๆที่อยู่ระหว่างการศึกษาคือ CA-195, CA-242, DU-PAN-2, IL-6 และ trypsinogen-2 เป็นต้น
- การตรวจทางรังสี ได้แก่
- U/S abdomen ถือว่าเป็น first-line investigation ในผู้ป่วยที่มีภาวะอุดตันของท่อน้ำดี (evidence level 4)
 - CT abdomen สามารถตรวจพบก้อนที่ตับ, dilated hepatic ducts และ ต่อม้ำเหลืองในช่องท้อง แต่ไม่บอก extent ของมะเร็งท่อน้ำดี (evidence level 4)
 - MRI abdomen เป็น investigation ที่ดีในผู้ป่วยที่สงสัย CCC และถ้าทำร่วมกับ MR cholangio-pancreatography (MRCP) สามารถบอก extent ของ lesion ได้ (evidence levels 2b และ 3a)
 - Cholangiography ได้แก่ MRCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หรือ percutaneous transhepatic cholangiography (PTC)
 - MRCP เป็น non-invasive บอก extent ของ lesion ได้ โดยไม่ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนอย่าง ERCP หรือ PTC แต่ข้อเสียคือไม่สามารถตรวจชิ้นเนื้อหรือทำ therapeutic ได้
 - ERCP หรือ PTC สามารถส่งตรวจ bile cytology จะ positive ประมาณ 30% และถ้าทำร่วมกับ biopsy ทำให้วินิจฉัยดีขึ้นถึง 40-70% และสามารถทำ palliative

treatment เช่นใส่ stent ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และช่วยวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่น ข้อเสียคือ invasive และเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

การตรวจอื่นๆ ได้แก่

- Endoscopic U/S สามารถตรวจท่อน้ำดีส่วนปลาย, ถุงน้ำดี, ต่อม้ำเหลืองและเส้นเลือดต่างๆได้ดี และสามารถทำ fine needle aspiration หรือ biopsy lesions ต่างๆรวมถึงต่อม้ำเหลืองได้
- Positron emission tomography (PET scan) ในต่างประเทศนำมาใช้ตรวจผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วย PSC และตรวจไม่พบจากวิธีอื่นๆ โดยอาศัยหลักการที่เซลล์ของมะเร็งท่อน้ำดีจะดูดซึมและใช้กลูโคสปริมาณมาก จึงมีการนำสาร [¹⁸F]-2-deoxy-D-glucose ซึ่งถูกดูดซึมโดยเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้เหมือนกลูโคสแต่ไม่สามารถนำไปใช้ได้ จึงสะสมที่เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี เมื่อทำ PET scan เห็นเป็น "hot spot"
- การตรวจอื่นๆ เช่น intraductal U/S, endoscopic/percutaneous flexible cholangioscopy และ radiolabelled ligand imaging⁴⁵

แนวทางในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งในท่อน้ำดีจะแตกต่างกันขึ้นกับตำแหน่งที่พบ ในรายที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีในตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) ผู้ป่วยจะมาด้วย

ปัญหาท่อน้ำดี ควรต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นๆเช่น มะเร็งตับ มะเร็งที่กระจายมาจากอวัยวะอื่นหรือเนื้องอกตับที่ไม่ใช่มะเร็ง โดยการตรวจหา tumor markers, การทางรังสีอื่นๆและการตรวจชิ้นเนื้อตับ ในรายที่เป็น extrahepatic cholangiocarcinoma ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือมีภาวะแทรกซ้อนเกิด ascending cholangitis ควรส่งตรวจ U/S abdomen ถ้าพบ dilated bile ducts และถ้ามีอาการทางคลินิกที่สงสัย มะเร็งท่อน้ำดี ควรตรวจ tumor markers ร่วมกับตรวจทางรังสีโดยการทำการ ERCP หรืออาจตรวจ MRCP ในที่ที่สามารถทำได้ และส่งตรวจ CT หรือ MRI abdomen เพื่อตรวจดูก้อนที่ตับหรือต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง เพื่อวางแผนในการรักษาต่อไป

สรุป Hepatobiliary tract cancer เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและมี morbidity และ mortality สูง ที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ได้แก่ มะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับที่สำคัญได้แก่ โรคตับแข็ง, ไวรัสตับอักเสบบีและซี, แอลกอฮอล์, ภาวะธาตุเหล็กสะสมในตับ, aflatoxin และความอ้วน ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้แก่ primary sclerosing cholangitis, liver fluke ได้แก่ *Opisthorchis viverrini* และ *Clonorchis sinensis*, hepatolithiasis, choledochal cysts, Caroli's disease และผู้ที่เคยได้รับสาร thorotrast ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ แนะนำให้ทำในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง โดยการตรวจเลือดหาค่า AFP ร่วมกับการทำ U/S upper abdomen ทุก 6 เดือน ส่วนการหาตรวจคัดกรองหามะเร็งท่อน้ำดี และมะเร็งตับชนิดอื่นๆในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงและไม่มีอาการยังไม่ชัดเจน

References:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Collier J. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
3. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, Christensen E, Krogsgaard K, Degos F, Carneiro de Moura M, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B: the EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.
4. Simonetti RS, Cammi C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma, A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-972.
5. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Pathol* 1996;105:65-75.
6. Bralet MP, Rgimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, Valla D, Belghiti J, Degott C, Terris B. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-204.
7. Chiesa R, Donato F, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Nardi G, Gelatti U, Bucella E, Tomasi E, Portolani N, Bonetti M, Bettini L, Pelizzari G, Salmi A, Savio A, Garatti M, Callea F. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:213-216.
8. Bosch F X, Ribes J. The epidemiology of primary liver cancer: global epidemiology. In: Tabor E, ed. *Viruses and Liver Cancer*. Amsterdam: Elsevier Science, 2002;1-16.

9. Arbuthnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2001;82:77-100.
10. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
11. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS; Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000; 284:3040-3042.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 2):S35-50.
13. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174
14. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
15. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:670-675.
16. Orito E, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology* 2003;46:408-412
17. Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology*. 2003;46:400-407.

18. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, Sung JJ. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-1498.
19. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
20. Benvegn L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, Alberti A. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
21. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1997;76:968-974.
22. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000;46:420-426.
23. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Travisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331.
24. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, Koida I, Arase Y, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998;82:827-835.
25. Anzola M. Hepatocellular Carcinoma: Role of Hepatitis B and Hepatitis C Viruses Proteins in Hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat* 2004;11:383-393.
26. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, Habu D, Tanaka T. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001;357:196-197.

27. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, Wu MH, Chen CJ. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157:674-682.
28. Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, et al.: Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, Sugahara S, Uehara K, Okoshi S, Asakura H. High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1274-1281.
29. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Tsubota A, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Influence of hepatitis C virus subtype on hepatocellular carcinogenesis: a multivariate analysis of a retrospective cohort of 593 patients with cirrhosis. *Intervirolgy* 2002;45:71-78.
30. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology* 2001;96:179-183.
31. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-1213.
32. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 2):S87-96
33. Tagger A, Donato F, Ribero ML, Chiesa R, Portera G, Gelatti U, Albertini A, Fasola M, Boffetta P, Nardi G. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Bresica HCC study. *Int J Cancer* 1999;81:695-699.
34. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2003;23:405-409

35. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:3-10.
36. Kowdley KV. Iron, Hemochromatosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S79-S86
37. Nair S, Mason A, Eason J, et al.: Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150-155.
38. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-140.
39. Wang LY, Chen CJ, Zhang YJ, Tsai WY, Lee PH, Feitelson MA, Lee CS, Santella RM. 4-Aminobiphenyl DNA damage in liver tissue of hepatocellular carcinoma patients and controls. *Am J Epidemiol* 1998;147:315-323.
40. Chiu HF, Ho SC, Wang LY, Wu TN, Yang CY. Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Environ Health A*. 2004;67:1491-1500.
41. Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnesi R, Magarotto G, Marchi T, Buda A, Pinzani M, Martines D. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect* 2004;112:1188-1192
42. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 2):S72-78.
43. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004;66:167-179.

44. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-25.
45. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document *Gut* 2002;51(Suppl VI):vi1-vi9
46. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523-526.
47. Sithithaworn P, Haswell-Elkins M. Epidemiology of *Opisthorchis viverrini*. *Acta Trop.* 2003; 88:187-194.
48. Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Parkin DM. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Trop Med Int Health* 2004;9:588-594.
49. Pinlaor S, Ma N, Hiraku Y, Yongvanit P, Semba R, Oikawa S, Murata M, Sripa B, Sithithaworn P, Kawanishi S. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis* 2004;25:1535-1542.
50. Choi BI, Han JK, Hong ST, Lee KH. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:540-552.
51. Chijiwa K, Ohtani K, Noshiro H, Yamasaki T, Shimizu S, Yamaguchi K, Tanaka M. Cholangiocellular carcinoma depending on the kind of intrahepatic calculi in patients with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:96-99.

52. Bae JY, Park YN, Nakanuma Y, Lee WJ, Kim JY, Park C. Intestinal type cholangiocarcinoma of intrahepatic large bile duct associated with hepatolithiasis--a new histologic subtype for further investigation. *Hepatogastroenterology* 2002;49:628-630.
53. Wu GS, Zou SQ, Luo XW, Wu JH, Liu ZR. Proliferative activity of bile from congenital choledochal cyst patients. *World J Gastroenterol* 2003;9:184-187.
54. Faria G, de Aretxabala X, Sierralta A, Flores P, Burgos L. Primary cholangiocarcinoma associated with Caroli disease. *Rev Med Chil* 2001;129:1433-1438.
55. Totkas S, Hohenberger P. Cholangiocellular carcinoma associated with segmental Caroli's disease. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:520-521.
56. Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 2):S104-107.
57. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52(Suppl III):iii1-iii.
58. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 2):S108-112.
59. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-1917.
60. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol* 2003;14:1463-1467.
61. Marrero JA, Lok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 2):S113-9.
62. Choi D, Kim SH, Lim JH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 777-850

63. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, Caralt T, Ayuso JR, Sole M, Sanchez M, Bru C, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-1042.
64. Gregory J. Gores. PERSPECTIVES IN CLINICAL HEPATOLOGY. Cholangiocarcinoma: Current Concepts and Insights. *Hepatology* 2003;37:961-969
65. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-869.
66. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theamboonlers A, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:15-9.

การผ่าตัดรักษามะเร็งตับอ่อน

นพ. สมชัย ลิ้มศิริจำเริญ

มะเร็งตับอ่อนเป็นโรคที่รุนแรง ผู้ป่วยส่วนมากมีการกระจายของโรคไปแล้วเมื่อมาพบแพทย์ มีเพียง 10-20% เท่านั้นที่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ การผ่าตัดรักษามะเร็งที่ส่วนหัวของตับอ่อนเริ่มมีการทำครั้งแรกโดย Walter Kausch ในปี ค.ศ. 1912 การผ่าตัดดังกล่าวได้รับความนิยมมากขึ้นโดย Whipple ในอดีตการผ่าตัดถือเป็นการผ่าตัดใหญ่ที่มีอันตรายมากในช่วงปีทศวรรษที่ 1960s การผ่าตัดมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 25% และอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนสูงถึง 60% ปัจจุบันนี้ในสถานที่ที่มีการผ่าตัดมากสามารถทำการผ่าตัดได้โดยมีอัตราตายหลังผ่าตัดต่ำกว่า 5% แต่อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนยังสูงอยู่ในช่วง 30%-60%

การผ่าตัด pancreaticoduodenectomy ถือเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐาน และเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวที่สามารถหวังผลการหายขาดจากโรคได้ แต่อัตราการรอด 5 ปี ของผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดก็ยังต่ำอยู่

Role of preoperative biliary drainage

การที่จะใส่ท่อระบายเพื่อทำการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัดหรือไม่นั้น ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ ข้อมูลที่มีการรายงานส่วนมากเป็นการศึกษาแบบ retrospective สำหรับการศึกษาแบบ prospective ที่มีนั้นมักเป็นการศึกษาที่นานมากมาแล้ว หรือเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนไม่มาก ข้อมูลที่มีส่วนมากแสดงว่าการระบายน้ำดีก่อนการผ่าตัดไม่มีประโยชน์ และทำให้มีการติดเชื้อหลังผ่าตัดสูงขึ้นดังข้อมูลที่สรุปในตาราง

Standard versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy

การผ่าตัด pancreaticoduodenectomy นอกจากจะเป็นการผ่าตัดใหญ่ที่มีอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดสูงแล้ว ในระยะยาวผู้ป่วยยังมีโอกาสเกิดความพิการได้มาก ซึ่งสาเหตุเกิดจาก dumping syndrome, marginal ulcer, bile reflux การดัดแปลงการผ่าตัดโดยการเก็บ pylorus ไว้ เป็นวิธีที่เชื่อว่าอาจช่วยทำให้ผู้ป่วยมีความพิการและภาวะโภชนาการหลังผ่าตัดดีขึ้น การศึกษาแบบ retrospective พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy มีคุณภาพชีวิตหลังผ่าตัดดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด standard Whipple operation^{10,11}

การศึกษาแบบ prospective randomized study เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัด pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy กับ standard Whipple operation มีเพียง 2 การศึกษา การศึกษาแรกโดย Lin¹² เปรียบเทียบผู้ป่วย standard 15 รายกับผู้ป่วย PPPD 16 ราย พบว่าเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด, การเสียเลือด และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดไม่แตกต่างกัน

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด PPPD มีโอกาสเกิด delayed gastric emptying สูงกว่ากลุ่ม standard (6 รายเทียบกับ 1 ราย) การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อยและไม่ได้มีการกล่าวถึงผลระยะยาว การศึกษาที่สองโดย Seiler¹³ เปรียบเทียบผู้ป่วย classical Whipple 40 รายกับผู้ป่วย pylorus-preserving Whipple 37 ราย พบว่ากลุ่ม PPPD ใช้เวลาในการผ่าตัดน้อยกว่า, มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดสูงกว่า, การเสียเลือดและการให้เลือดต่ำกว่ากลุ่ม classical Whipple อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดและเวลาที่อยู่โรงพยาบาลและการเกิดเป็นใหม่ของโรคไม่แตกต่างกัน

Standard versus extended lymphadenectomy

เนื้องอกที่กระจายไปที่เนื้อเยื่อและต่อมน้ำเหลืองรอบๆจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีความพยายามที่จะผ่าตัดเนื้อเยื่อและต่อมน้ำเหลืองบริเวณ retroperitoneum ออกด้วยโดยหวังจะให้ผลการรักษาดีขึ้น มีการศึกษาแบบ prospective randomized study 3 การศึกษาเพื่อพยายามหาคำตอบ การศึกษาหนึ่งเป็น multicenter trial เปรียบเทียบ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด standard 40 ราย เทียบกับ กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด extended lymphadenectomy 41 ราย พบว่า เวลาที่ใช้ในการผ่าตัด, การเสียเลือด, ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดและอัตราการอยู่รอดโดยรวมไม่แตกต่างกัน ส่วนอัตราการอยู่รอดหลังผ่าตัดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ในผู้ป่วย extended lymphadenectomy ดีกว่ากลุ่ม standard¹⁴ การศึกษาต่อมาจาก Johns Hopkins Hospital¹⁵ เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด standard 56 ราย เทียบกับ กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด

extended lymphadenectomy 58 ราย ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม การศึกษาต่อมาจากสถาบันเดิม¹⁶ รวบรวมผู้ป่วยได้ 294 ราย (standard 146 ราย, radical 148 ราย) พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด radical lymphadenectomy มีการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดสูงกว่า โดยที่อัตราการอยู่รอดที่ 1, 3 และ 5 ปีไม่แตกต่างกัน

Portal vein resection

ในอดีตมะเร็งตับอ่อนที่ลุกลามเข้าไปใน portal vein และ superior mesenteric vein ถือเป็นภาวะการกระจายของเนื้องอก มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเนื่องจากเป็นเนื้องอกที่ aggressive มาก และเป็นข้อห้ามในการผ่าตัด¹⁷ ในปัจจุบันเชื่อว่ามะเร็งตับอ่อนที่ลุกลามเข้าไปใน portal vein และ superior mesenteric vein มิได้เป็นมะเร็งที่ aggressive กว่ามะเร็งทั่วไป แต่เกิดจากการที่เนื้องอกอยู่ในตำแหน่งที่อยู่ใกล้เส้นเลือด¹⁸ ข้อมูลจาก retrospective study ในระยะหลัง พบว่า portal vein resection สามารถทำได้โดยไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด และควรทำในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มี isolated portal vein invasion โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น^{19,20}

Pancreaticoenteric anastomosis

ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาแก่ผู้ป่วยคือการเกิด pancreatic fistula จากที่มีการรั่วของ pancreatic-enteric anastomosis ความพยายามที่จะลดภาวะแทรกซ้อนนี้นำไปสู่การพัฒนาเทคนิคการต่อ pancreaticojejunal anastomosis แบบต่างๆ รวมถึง

pancreaticogastrostomy โดยหวังว่า gastric acid จะช่วยยับยั้งการทำงานของ pancreatic enzyme ซึ่งจะทำให้โอกาสรั่วลดลง มีการศึกษาแบบ prospective randomized study จาก Johns Hopkins Hospital²¹ เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการต่อ pancreaticojejunostomy (PJ) 72 ราย เทียบกับ pancreaticogastrostomy (PG) 73 ราย พบว่าผลไม่แตกต่างกัน อุบัติการณ์การเกิด pancreatic leakage 11% ในกลุ่มผู้ป่วย PJ และ 12% ในกลุ่มผู้ป่วย PG pancreatic fistula ที่เกิดขึ้นทั้งหมดปิดได้เองโดยไม่ต้องผ่าตัด

อีกการศึกษาหนึ่งเป็น prospective randomized study เปรียบเทียบการต่อ pancreaticojejunostomy แบบ end-to-end (invaginating/telescoping) 46 ราย กับการต่อแบบ end-to-side (duct-to-mucosa, using a stent) 47 ราย อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยรวมเท่ากับ 33% ในกลุ่ม end-to-end และ 21% ในกลุ่ม end-to-side (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) อัตราการเกิด pancreatic fistula หลังผ่าตัดเท่ากับ 15% ในกลุ่ม end-to-end และ 4% ในกลุ่ม end-to-side ($p=0.09$)²²

นอกจากการต่อแล้ว ยังมีการศึกษา prospective randomized study เปรียบเทียบ pancieaticojejunostomy ในผู้ป่วย 83 รายกับการอุดท่อตับอ่อน (pancreatic duct obliteration without anastomosis) ในผู้ป่วย 86 ราย²³ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ทำการอุดท่อตับอ่อน (pancreatic duct obliteration without anastomosis) มีการเกิด pancreatic fistula สูงกว่า (17% versus 5%, $p=.013$) มีโอกาสเกิดเบาหวานหลังผ่าตัดสูงกว่าอย่างมี

นัยสำคัญ (12% versus 26% at discharge, $p=.063$; 11% versus 34% at 3 months, $p=.001$; 14% versus 34% at 12 months, $p=.001$)

จากข้อมูลข้างต้นพอสรุปได้ว่าการต่อตับอ่อนกับกระเพาะอาหารหรือลำไส้ได้ผลไม่แตกต่างกัน ในกรณีที่ต้องกับลำไส้การต่อแบบ end-to-side, duct-to-mucosa อาจได้ผลดีกว่าการต่อแบบ end-to-end, invaginating/telescoping ส่วนการอุดท่อตับอ่อนนั้นมีข้อเสียมากกว่าจึงไม่ควรทำเป็นประจำ

Drainage versus no drainage of the pancreatic resection bed

โดยทั่วไปศัลยแพทย์จะใส่ท่อระบายบริเวณ biliary and pancreatic anastomosis ภายหลังจากผ่าตัด เพื่อระบายสารคัดหลั่งที่ออกมาหากมีการรั่วของรอยต่อ โดยหวังจะลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน หากมีการรั่วเกิดขึ้น จนปัจจุบันนี้มีการศึกษาจาก Memorial Sloan Kettering Cancer Center²⁴ เพียงการศึกษาเดียวที่เป็นแบบ prospective randomized study เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ใส่ท่อระบาย (88 ราย) กับผู้ป่วยที่ไม่ใส่ท่อระบาย (91 ราย) ภายหลังจากผ่าตัด pancreatic resection ผลการศึกษาพบว่าภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มที่ใส่ท่อระบายมีได้น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใส่ท่อระบาย (63% versus 57%) หากแยกดูเฉพาะการเกิด intraabdominal abscess/collection and fistulas กลับพบว่ากลุ่มที่ใส่ท่อระบายมีอุบัติการณ์สูงกว่าอย่างชัดเจน (22% versus 9%, $p<0.02$) ผู้ทำการศึกษานี้สรุปว่าการใส่ท่อระบายภายหลังจากผ่าตัดตับอ่อนไม่ช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน, ไม่

ลดความจำเป็นที่ต้องใช้ interventional radiology และการผ่าตัดซ้ำ จึงไม่จำเป็นต้องใส่ทวาร

Role of prophylactic octreotide after pancreatic resection

การเกิด pancreatic fistula เป็นภาวะแทรกซ้อนหลักที่พบภายหลังการผ่าตัด pancreaticoduodenectomy ซึ่งพบได้ 5%-35% ของผู้ป่วย ภาวะนี้เมื่อเกิดขึ้นแล้วทำให้เกิดความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วยและอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่รุนแรงกว่าเช่น intraabdominal sepsis and hemorrhage เป็นต้น ได้มีความพยายามลดภาวะแทรกซ้อนนี้ด้วยการให้ somatostatin and its analog เพื่อลดการหลั่ง pancreatic juice เพื่อที่จะลดการเกิด pancreatic fistula

มีการศึกษาแบบ prospective randomized study หลายการศึกษาเพื่อหาข้อสรุปถึงประโยชน์ของ somatostatin ในการลดการเกิด pancreatic fistula การศึกษาส่วนมากมักรวมผู้ป่วยหลายกลุ่มไว้ด้วยกันทั้งผู้ป่วยที่เป็น chronic pancreatitis และ pancreatic cancer และการผ่าตัดที่แตกต่างกัน ทั้ง pancreaticoduodenectomy และ distal pancreatectomy ทำให้ไม่สามารถหาข้อสรุปได้

จากข้อจำกัดดังกล่าวและความพยายามที่จะหาข้อสรุปถึงบทบาทของ somatostatin ในการป้องกันการเกิด pancreatic fistula ภายหลังการผ่าตัด pancreaticoduodenectomy จึงได้มีผู้ทำการศึกษา การศึกษาแรกโดย Lowy²⁵ และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 110 รายที่ได้รับการผ่าตัด pancreaticoduodenectomy และ pancreaticojejunostomy โดยให้

octreotide 150 microgram subcutaneously every 8 hours for 6 days ในผู้ป่วย 57 ราย และผู้ป่วย 53 ราย ได้รับ placebo ผู้ศึกษาแบ่ง pancreatic leak เป็น clinical leak ในกรณีที่มี amylase-rich fluid (มากกว่า 2.5 เท่า upper limit) ออกมาพร้อมกับการมีไข้, leukocytosis, sepsis, need for percutaneous drainage และกลุ่มที่เป็น biochemical leak ในกรณีที่มี amylase-rich fluid ออกมาอย่างน้อย 3 วัน โดยไม่มีอาการ ผลของการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างในอุบัติการณ์การเกิด clinical leak (15% placebo versus 16% octreotide) และ biochemical leak (6% placebo versus 12% octreotide)

อีกการศึกษาหนึ่งจาก Johns Hopkins Hospital²⁶ ศึกษาผู้ป่วย 211 รายที่ได้รับการผ่าตัด pancreaticoduodenectomy และ pancreatic-enteric anastomosis ผู้ป่วย 104 รายได้รับการสุ่มให้ได้รับ octreotide 250 microgram subcutaneously every 8 hours for 7 days และอีก 107 รายได้รับ normal saline ผลการศึกษาพบ pancreatic anastomotic leak 9% ในกลุ่มที่ได้รับ octreotide และ 11% ในกลุ่มที่ได้รับ normal saline ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

บทบาทของ octreotide ในการป้องกันการเกิด postoperative pancreatic leak ยังคงไม่ชัดเจน Li-Ling and Irving²⁷ ได้ทำการศึกษารวบรวมข้อมูลที่ได้มีการศึกษาไว้ พบว่ามีความแตกต่างกันมาก ในคำนิยามของภาวะแทรกซ้อน, ขนาดยา, ความถี่ของการให้ยาและระยะเวลาของการให้ยา โดยรวมแล้วพบว่า การให้ octreotide ไม่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด pancreatic anastomotic leak และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดได้

การผ่าตัดรักษามะเร็งตับอ่อน

Author/year	Total patients	Stent	Comments
Heslin ¹ /1998	74	39	Retrospective review of prospective collected series; increased risk of wound or abdominal complications on univariate ($p < 0.003$) and multivariate ($p < 0.02$) analysis
Povoski ² /1999	240	126	Retrospective review of prospective collected series; increased mortality ($p = 0.037$) and overall morbidity ($p = 0.025$); increased infectious complications ($p = 0.014$) and intra-abdominal abscess ($p = 0.022$)
Hochwald ³ /1999	71	41	Retrospective review of patients undergoing surgery for proximal cholangiocarcinoma; increased infectious complications; no increase in noninfectious complications, length of hospital stay, or mortality
Sohn ⁴ /2000	567	408	Retrospective review; patients who were stented were older and more likely to have jaundice and fever as presenting symptoms; overall complication rate

Author/year	Total patients	Stent	Comments
			similar; increased risk for pancreatic fistulas and wound infections; no increased mortality
Martignoni ⁵ /2001	257	99	Retrospective review of prospectively collected series; no increase in infectious complications, overall morbidity, mortality, or long-term survival ¹
Sewnath ⁶ /2001	290	232	Retrospective review of prospectively collected series; no increase in overall morbidity or mortality
Pisters ⁷ /2001	300	172	Retrospective review of prospectively collected series; no increase in overall morbidity, major complications, infectious complications, or mortality by multivariate analysis; wound infections more common
Hodul ⁸ /2003	212	154	Retrospective review; biliary drainage was associated with increased operative time, intraoperative blood loss, and incidence of wound infection.

สรุป

มะเร็งตับอ่อนเป็นโรคที่รุนแรง การผ่าตัด pancreaticoduodenectomy เป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวที่สามารถหวังผลการหายขาดจากโรคได้ การผ่าตัด pancreaticoduodenectomy เป็นการผ่าตัดใหญ่มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดสูง ผู้ป่วยส่วนมากมีการกระจายของโรคไปแล้วเมื่อมาพบแพทย์ มีเพียง 10-20% เท่านั้นที่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ มีความพยายามมากมายที่จะเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการรักษา ปัจจุบันผลการรักษาและอัตราการอยู่รอดระยะยาวยังไม่มีดี

References:

1. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complication after pancreaticoduodenectomy. Arch Surg 1998;133:149-54
2. Povoski SP, Karpeh MS Jr., Colon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with post-operative outcome following pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1999;230:131-42
3. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complication in proximal cholangiocarcinoma. Arch Surg;134:261-6

4. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complication? *J Gastrointest Surg* 2000;4:258-67.
5. Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2001;181:52-9
6. Sewnath ME, Birjmohun RS, Raus EAJ, et al. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2001;192:726-34.
7. Pisters PWT, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey J-N, Lahoti S, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234:47-55
8. Hodul P, Creech S, Pickleman J, et al. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2003;186:420-5.
9. Padillo J, Puente J, Gomez M, et al. Improved cardiac function in patients with obstructive jaundice after internal biliary drainage. *Ann Surg* 2001;234:652-6
10. Klinkenbijn JH, van der Schelling GP, Hop WC, et al. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in

- malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992 ; 216:142-5.
11. Kozuschek W, Reith HB, Waleczek H, et al. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1994;178:443-53.
 12. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-7.
 13. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, et al. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000;4:443-52.
 14. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228:508-17.
 15. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for

- periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229:613-22.
16. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al., Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, Part 2: Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355-68.
17. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:120-4.
18. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Ann Surg* 1996;223:154-62.
19. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001;182:120-9
20. Nakagohri T, Kinoshita T, Konoshi M, et al. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003;186:149-53
21. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al., A prospective randomized trial of pancreatico-gastrostomy and pancreatico-

- jejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580-88
22. Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, *et al.*, Postoperative morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *Eur J Surg* 1996;162:477-81
23. Tran K, van Eijck C, Di Carlo V, *et al.*, Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2002;236:422-28
24. Conlon KC, Labow D, Leung D *et al.*, Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234:487-94
25. Lowy AM, Lee JE, Pisters PWT *et al.*, Prospective randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226:632-41.
26. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, *et al.*, Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232:419-29.

27. Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: A systematic review of randomised trials. *Br J Surg* 2001;88:190–99.

Metastatic Cancer of the Liver

นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

ตับเป็นอวัยวะหนึ่งในร่างกายที่พบมีมะเร็งปฐมภูมิ (primary cancer) ของอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ตับแพร่กระจายมา ซึ่งเนื้องอกในตับจากภาวะดังกล่าวรวมเรียกว่า มะเร็งตับชนิดแพร่กระจาย (metastatic cancer of the liver) โดยพบว่ามะเร็งตับชนิดนี้เป็นสาเหตุสำคัญของเนื้องอกในตับ (liver tumor) รายงานการตรวจศพผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิของอวัยวะต่างๆ¹ พบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับเมื่อเสียชีวิตประมาณ ร้อยละ 50 ซึ่งสาเหตุที่ทำให้พบมะเร็งปฐมภูมิจากอวัยวะต่างๆแพร่กระจายไปตับได้บ่อย เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงปริมาณมากซึ่งไหลเวียนมาจากระบบเลือดปอร์ทัล (portal system) และระบบเลือดทั่วร่างกาย (systemic system) รวมทั้งคุณสมบัติการกรองสารผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (fenestration) ของ endothelial cell ที่อยู่ในบริเวณ sinusoid ภายในเนื้อตับ ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถแทรกซึมฝังตัวและเจริญเติบโตในเนื้อตับได้ง่าย² โดยอาศัยสารต่างๆ ที่เซลล์ตับสร้างขึ้นเช่น adhesion molecule และ humoral factor ต่างๆ ส่งเสริมให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตมากขึ้น^{3,4} มะเร็งตับชนิดแพร่กระจายในบางครั้งเกิดจากมะเร็งปฐมภูมิจากอวัยวะใกล้เคียงมีการลุกลามเข้าสู่เนื้อ

ดับโดยตรง ผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิเมื่อพบมีเนื้องอกแพร่กระจายมาที่ตับจะเป็น
 ดัชนีบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มนี้มีอัตราการอยู่รอดลดลง การศึกษาการดำ เนิน
 โรคในผู้ป่วย ocular melanoma พบว่าผู้ป่วยเมื่อมีเนื้องอกแพร่กระจาย
 มาที่ตับจะมีอัตราการอยู่รอดระหว่าง 2-7 เดือน^{5,6} ในขณะที่ผู้ป่วย colorectal
 cancer เมื่อมีเนื้องอกแพร่กระจายมาที่ตับจะมีอัตราการอยู่รอดลดลง
 เหลือประมาณ 12-24 เดือน⁷

มะเร็งปฐมภูมิจากระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะ colorectal
 cancer พบเป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ เนื่องจากเลือด
 จากอวัยวะต่างๆในระบบทางเดินอาหารมีการไหลเวียนผ่านระบบเลือด
 ปอร์ทัลซึ่งท้ายที่สุดจะไหลไปที่ตับ รายงานจากการศึกษาต่างๆแสดงให้เห็นว่า
 ผู้ป่วย colorectal cancer เมื่อมีอาการแสดงทางคลินิกของโรคครั้งแรก
 ประมาณร้อยละ 20 จะพบมีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับแล้ว ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่ง
 ไม่มีก้อนเนื้องอกที่ตับในครั้งแรกเมื่อติดตามต่อไปพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 60 จะมี
 มะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับในเวลาต่อมา⁸ มะเร็งปฐมภูมิของอวัยวะนอกช่อง
 ท้องที่พบมีการแพร่กระจายมาตับบ่อย ได้แก่ bronchogenic carcinoma,
 breast cancer และ malignant melanoma เป็นต้น⁹ นอกจากนั้นยังพบมีเนื้อง
 อกในตับแพร่กระจายมาจาก ovarian cancer, leiomyosarcoma และ
 renal cell carcinoma เป็นต้น รายงานการตรวจศพผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิจาก
 อวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ตับจำนวน 10,736 ราย พบผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 41 มีมะเร็ง
 แพร่กระจายไปที่ตับ⁹ โดยมีสาเหตุจากมะเร็งของอวัยวะต่างๆ ดังแสดงใน
 ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 มะเร็งปฐมภูมิของอวัยวะต่างๆที่มีการแพร่กระจายมาที่ตับ⁹

มะเร็งปฐมภูมิของอวัยวะ	ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่ตับและหรืออวัยวะอื่น (ราย)	ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่ตับ (%)
Lung	593	50
Breast	643	66
Colon/ rectum	383	73
Stomach	158	56
Pancreas	148	79
Uterus	200	43
Ovary	177	53
Skin	160	58

การดำเนินโรค (Natural history)

ข้อมูลการดำเนินโรคของผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ ส่วนใหญ่ได้มาจากรายงานต่างๆที่เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective) ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้รับการตรวจสืบค้นด้วยภาพรังสีเพื่อค้นหามะเร็งในระยะแรกของโรคเหมือนในปัจจุบัน จึงไม่สามารถบอกการดำเนินโรคของผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับในระยะยาวได้ ผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิในปัจจุบันจะได้รับการตรวจ computed tomography (CT scan) หรือ magnetic resonance imaging (MRI) หรือ somatostatin receptor scintigraphy ในกรณี neuroendocrine tumors เพื่อหาหลักฐานว่าผู้ป่วยมีมะเร็งแพร่กระจายหรือไม่อย่างไร จึงทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะแรกของ

โรค ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการอยู่รอดสูงกว่าผู้ป่วยในอดีตที่มาพบแพทย์ในระยะที่โรคมักมีการแพร่กระจายมากแล้ว รายงานการดำเนินโรคผู้ป่วย colorectal cancer จำนวน 30 ราย ที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไปที่ตับแล้วและไม่ได้รับการรักษาค่าเฉพาะใดๆ¹⁰ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีชีวิตอยู่รอดเฉลี่ย 16 เดือน (ระหว่าง 2 ถึง 58 เดือน) การศึกษาผู้ป่วย colorectal cancer จำนวน 125 รายในอดีต⁷ ซึ่งวินิจฉัยภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับโดยใช้การตรวจ technetium⁹⁹ sulfur colloid scan พบว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่รอดเฉลี่ย 12.5 เดือน โดยที่การแพร่กระจายของโรคและลักษณะทางพยาธิวิทยาของเซลล์มะเร็งจะเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งชี้ระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีตับโต เนื้องอกในตับที่จำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ก้อน หรือผลเลือดหน้าที่ตับผิดปกติ จะมีชีวิตอยู่รอดน้อยกว่า 12 เดือน โดยมีสาเหตุการตายหลักคือ ตับวาย (liver failure) ร้อยละ 90⁷ รายงานการศึกษาในปัจจุบันซึ่งให้การวินิจฉัยว่ามี colorectal cancer แพร่กระจายไปที่ตับโดยการผ่าตัดเปิดผนังท้องหรือ CT scan หรือ ultrasonography พบว่าปัจจัยสำคัญที่ใช้เป็นตัวพยากรณ์โรคคือ performance status จำนวน segment ของตับที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไป ตำแหน่งของ colorectal cancer รวมทั้งผลตรวจเลือดหน้าที่ตับผิดปกติเช่นระดับซีรัม alkaline phosphatase และ prothrombin time เป็นต้น โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี performance status ดีและผลเลือดหน้าที่ตับปกติ จะมีอัตราการอยู่รอด 1 ปี ร้อยละ 46

ผู้ป่วย neuroendocrine tumor เมื่อโรคมักมีการแพร่กระจายมาที่ตับ พบว่ายังมีการดำเนินโรคดีกว่ามะเร็งปฐมภูมิชนิดอื่น Sutliff และคณะ รายงานการดำเนินโรคผู้ป่วย gastrinoma ที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไปที่ตับ¹²

พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 26 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกในช่วงเวลาที่ติดตามโรคนาน 29 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 42 พบมีก้อนเนื้องอกโตขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะเวลาน้อยกว่า 1 ปี เนื้องอกที่โตขึ้นโดยเฉพาะในระดับจะเป็นตัวบ่งชี้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ ผู้ป่วย functional neuroendocrine tumors ที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไปที่ตับ พบมีสาเหตุการเสียชีวิตอันเป็นผลมาจากฮอร์โมนที่มะเร็งสร้างขึ้นปริมาณมากจนร่างกายไม่สามารถควบคุมอาการที่เกิดขึ้นตามมาได้¹³

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับส่วนใหญ่ไม่มีอาการทางคลินิก แต่บางรายพบมีอาการและอาการแสดงที่หลากหลายไม่ชัดเจนเช่น ปวดท้อง ดีซ่าน หรือคันตามผิวหนัง เป็นต้น ผู้ป่วย neuroendocrine tumor ที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับแล้ว จะมีอาการทางคลินิกที่เกิดจากฮอร์โมนที่เนื้องอกผลิตออกมาเช่น gastrointestinal carcinoid tumor จะมีการหลั่ง vasoactive peptides และ serotonin เข้าสู่กระแสเลือด ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของ carcinoid syndrome คือหน้าแดง เหงื่อออกและอุจจาระร่วง เป็นต้น การตรวจร่างกายผู้ป่วยอาจพบตับโต ฟังได้ยินเสียง friction rub เหนือบริเวณตับที่มีมะเร็งแพร่กระจายมา ท้องมานซึ่งเกิดจากการก้อนเนื้องอกไปอุดกั้นการไหลเวียนเลือดผ่าน hepatic vein หรือมะเร็งแพร่กระจายในช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis) เป็นต้น

การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ มักพบผลเลือดหน้าที่ตับปกติโดยเฉพาะในระยะแรกของโรค รายงานการศึกษาหนึ่งพบผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้้น้อยกว่าร้อยละ 10 ที่มีผลเลือดหน้าที่ตับผิดปกติ¹⁴ การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิของอวัยวะต่างๆที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับแล้ว พบผู้ป่วยมีระดับซีรั่ม alkaline phosphatase และ lactate dehydrogenase สูงผิดปกติได้บ่อย ในขณะที่ระดับซีรั่ม aminotransferase บิลิรูบินและprothrombin time ไม่ไวพอในการบ่งชี้ภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิของอวัยวะบางชนิดพบมีผลเลือดหน้าที่ตับผิดปกติ โดยไม่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับเช่น ผู้ป่วย renal cell carcinoma ซึ่งตรวจร่างกายพบตับโต มีระดับซีรั่ม alkaline phosphatase และบิลิรูบิน รวมทั้ง prothrombin time ผิดปกติ โดยไม่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับ เรียกกลุ่มอาการดังกล่าวว่า Stauffer's syndrome ซึ่งเป็นผลมาจาก interleukin 6 ที่หลั่งมาจากมะเร็งปฐมภูมิไปมีผลต่อการทำงานของตับ¹⁴ ปฏิกิริยาการณดังกล่าวยังสามารถพบได้ในผู้ป่วย leiomyosarcoma, angiosarcoma และ malignant histiocytoma เป็นต้น^{15,16} ภาวะนี้จะหายไปภายหลังให้การรักษามะเร็งปฐมภูมิแล้ว อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วย renal cell carcinoma 1 ราย ที่เกิด fulminant hepatic failure และเสียชีวิตจาก Stauffer's syndrome¹⁷

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆมักได้รับการตรวจวัดระดับซีรั่ม tumor marker เพื่อหวังช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งปฐมภูมิ การตรวจ epithelial tumor marker ชนิดต่างๆเช่น CEA, CA19-9 CA15-3

และ CA 125 เป็นต้น ยังไม่มีข้อพิสูจน์ถึงประโยชน์ของการตรวจเพื่อช่วยวินิจฉัยมะเร็งปรัสมภูมิและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁸ อย่างไรก็ตาม การตรวจระดับซีรัม β -HCG, alfa-fetoprotein (AFP) ในผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยเพื่อช่วยค้นหาผู้ป่วย extragonadal germ cell tumor ซึ่งยังผลตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ prostate specific antigen (PSA) ผู้ป่วยที่สงสัย prostate cancer ซึ่งยังสามารถให้การรักษาด้วยฮอร์โมนเพื่อควบคุมโรค

การตรวจทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิของเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ อาจมีลักษณะคล้ายคลึงกับเซลล์มะเร็งปรัสมภูมิแต่ส่วนใหญ่มีความแตกต่างกันมากพอสมควร ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากก้อนเนื้องอกในตับที่เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายมาเป็นกลุ่มเซลล์บางกลุ่มของมะเร็งปรัสมภูมิ ซึ่งเชื่อว่าเซลล์มะเร็งดังกล่าวจำนวนน้อยกว่า 1 ใน 1,000 เซลล์เท่านั้น ที่สามารถแพร่กระจายได้ดี โดยต้องมีคุณสมบัติเคลื่อนตัวได้เร็ว ตีต่อการถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกัน และเซลล์มะเร็งต้องมี matrix receptor หรือ matrix degrading enzyme ชนิดต่างๆ ในปริมาณมาก จึงสามารถทำให้เซลล์มะเร็งดำรงอยู่ในอวัยวะอื่นได้¹⁸ เนื่องจากเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายมาในตับมักไม่ได้แสดงลักษณะของมะเร็งปรัสมภูมิ จึงเป็นการยากที่จะใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาเพียงอย่างเดียวในการบอกแหล่งที่มาของก้อนเนื้องอกนั้น การตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกในตับเบื้องต้นด้วยวิธี light-microscopy ทำให้แพทย์สามารถแบ่งชนิดเนื้องอกออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ 1) poorly differentiated carcinoma หรือ

adenocarcinoma 2) well-differentiated adenocarcinoma และ 3) squamous cell carcinoma การศึกษาเนื้องอกทาง immunohistochemistry เพื่อบ่งชี้ที่มาของเซลล์มะเร็งโดยการค้นหาส่วนประกอบต่างๆของเซลล์ ได้แก่ hormone, hormonal receptor, enzyme, structural tissue component, oncofetal antigen และโปรตีนอื่นๆ เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยใช้ monoclonal หรือ polyclonal immunoperoxidase แอนติบอดี ชนิดต่างๆ ในการตรวจหา

เนื้อเยื่อต่างๆสามารถย้อมติด monoclonal แอนติบอดี ต่อ cytokeratin (CK) polypeptide ชนิดต่างๆ ซึ่งจะช่วยในการแยกชนิดเนื้องอกกลุ่ม epithelium ออกจาก non-epithelium โดยที่นิยมใช้ CK7 และ CK20 ในการตรวจย้อมเนื้อเยื่อเพื่อช่วยบ่งชี้กลุ่มเนื้องอกจากอวัยวะต่างๆ¹⁹ เช่น CK20 จะช่วยบ่งชี้ gastrointestinal adenocarcinoma ในขณะที่ CK7 จะช่วยบ่งชี้เนื้องอกจากระบบทางเดินหายใจหรืออวัยวะสืบพันธุ์เพศหญิง นอกจากนั้น การตรวจ CK7/CK20 phenotype จะช่วยในการวินิจฉัยกลุ่มเนื้องอกจากอวัยวะต่างๆได้^{20,21} ดังแสดงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวยังมีปัญหาผลบวกคลวงและผลลบคลวง จึงเป็นการยากที่จะใช้การตรวจวิธีนี้เพียงอย่างเดียวในการบ่งชี้ที่มาของมะเร็งที่แพร่กระจายมาดับ เนื้อเยื่อที่ย้อมติดแอนติบอดีต่อ common leukocyte antigen(CLA) จะช่วยบ่งชี้ว่าเนื้องอกนั้นมีต้นกำเนิดมาจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและเม็ดเลือด เนื้องอกจาก melanoma, neurogenic หรือcartilaginous sarcoma จะย้อมติด S-100 protein นอกจากนั้นยังมีการย้อมพิเศษด้วยวิธีทาง histochemical หรือ

immunohistology ต่อ α fetoprotein และ β HCG ซึ่งพบใน germ cell tumor การย้อมหา prostate specific antigen (PSA) และ prostate specific acid phosphatase ใน prostate carcinoma การย้อมหา chromogranin และ neuron specific enolase ใน neuroendocrine tumor การตรวจย้อมพิเศษต่างๆเหล่านี้ก็เพื่อค้นหามะเร็งชนิดที่ตอบสนองต่อการใช้ยาเคมีบำบัด ช่วยแพทย์ในการพิจารณาแนวทางดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่แพร่กระจายมาตับซึ่งมีสาเหตุมาจาก lymphoma และ germ cell neoplasm เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเหล่านี้มักมีพยากรณ์โรคและผลตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด²²

การตรวจ electron microscopy ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงและไม่มีใช้ทั่วไป จะพิจารณาให้ตรวจประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่อายุน้อยที่ผลพยาธิสภาพเบื้องต้นพบ poorly differentiated neoplasm ซึ่งไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจากมะเร็งปฐมภูมิชนิดใดด้วยการย้อม immunoperoxidase การตรวจ electron microscopy สามารถช่วยแยกชนิดเนื้องอก lymphoma ออกจาก carcinoma และยังสามารถช่วยแยก adenocarcinoma ออกจาก squamous cell carcinoma โดยการตรวจหา desmosome และ prekeratin filament ช่วยในการวินิจฉัย neuroendocrine tumor โดยการตรวจหา neurosecretory granule นอกจากนั้นยังช่วยในการวินิจฉัย melanoma โดยการตรวจหา premelanosome หรือบ่งชี้ poorly differentiate sarcoma เป็นต้น

ตารางที่ 2 Immunohistochemical antigens สำหรับค้นหามะเร็งปฐมภูมิ¹⁸

มะเร็ง	Antigen
Colonic adenocarcinoma	CEA
Pancreatic carcinoma	CEA, pancreatic carcinoma-associated antigen
Lung carcinoma	CEA, cytokeratin, neuron-specific endose
Breast carcinoma	CEA, milk-fat globulin, HCG
Thyroid carcinoma	Thyroglobulin
Prostate carcinoma	Prostate-specific acid phosphatase, PSA
Melanoma	S-100, vimentin, neuron-specific enolase
Carcinoid	Chromogranin, neuron-specific enolase
Lymphoma และ leukemia	CLA
Sarcoma	
Smooth muscle	Type IV collagen, vimentin, desmin
Skeletal muscle	Myoglobin, vimentin, desmin
Neurogenic	S-100, myelin basic protein
Cartilage	S-100, vimentin
Bone	Vimentin
Germ cell tumors	α fetoprotein, α 1-antitrypsin
Trophoblastic tumors	hCG, α fetoprotein

*CEA, carcinoembryonic antigen ; CLA, common leukocyte antigen ; hCG, human chorionic gonadotropin ; PSA, prostate-specific antigen

**ตารางที่ 3 Cytokeratin phenotype expression ใน adenocarcinoma จาก
อวัยวะต่างๆ^{20, 21}**

อวัยวะ	Cytokeratin
Colon	CK7-/CK20+
Stomach	CK7-/CK20+, CK7+/ CK20+
Biliary	CK7+/ CK20-, CK7+/ CK20+
Pancreas	CK7+/ CK20-, CK7+/ CK20+
Lung	CK7+/ CK20-
Ovarian, non-mucinous	CK7+/ CK20-
Ovarian, mucinous	CK7-/ CK20+, CK7+/ CK20+
Breast	CK7+/ CK20-
Urothelial	CK7+/ CK20+
Endometrium	CK7+/ CK20-
Prostate	CK7-/ CK20-
Renal	CK7-/ CK20-
Liver	CK7-/ CK20-

การตรวจทางพันธุศาสตร์

การตรวจทาง conventional หรือ molecular cytogenetic ยังมีข้อจำกัดในการค้นหาต้นกำเนิดของมะเร็งที่แพร่กระจายมา ปัจจุบันพบเนื้องอกบางชนิดที่มีความผิดปกติของโครโมโซม (chromosome) เช่น การพบความผิดปกติ isochromosome ของ short arm ของโครโมโซมคู่ที่ 12 i(12p) หรือการขาดหาย (deletion) ของ 12p ซึ่งเป็นลักษณะความผิดปกติที่พบได้

ใน testicular carcinoma หรือ germ cell tumor การศึกษาวิเคราะห์ทาง molecular genetic ในผู้ป่วยชายอายุน้อยที่มี poorly differentiated carcinoma และมีลักษณะทางคลินิกของ extragonadal germ cell tumor²⁴ พบว่ามีความผิดปกติของ i(12p) ร้อยละ 25 ความผิดปกติของโครโมโซมชนิดอื่นๆเช่น translocation t [11;22] [q24;q12] ในผู้ป่วย peripheral neuroectodermal tumor (PNET) และ Ewing's sarcoma t [8;14] [q24;q32] ในผู้ป่วย non-Hodgkin's lymphomas, t [3;13] ในผู้ป่วย alveolar rhabdomyosarcoma หรือ 3p deletion ในผู้ป่วย small cell lung carcinoma ซึ่งการวิเคราะห์ทาง cytogenetic เหล่านี้ จะทำการตรวจในผู้ป่วยชายอายุน้อยที่เนื้องอกพบลักษณะ poorly differentiated carcinoma หรือ undifferentiated carcinoma เพื่อช่วยค้นหาชนิดมะเร็งที่จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด²⁴⁻²⁶

การตรวจภาพรังสี

การตรวจภาพรังสีตับในผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายมา พบว่าไม่มีลักษณะจำเพาะโรคและมีความแตกต่างกันในชนิดของมะเร็งปฐมภูมิ โดยอาจตรวจพบลักษณะ solid, cystic, calcified, homogeneous, heterogeneous, hypovascular, hypervascular, diffuse, miliary หรือขอบเขตก่อนไม่ชัดเจน เป็นต้น จึงเป็นการยากที่จะใช้ลักษณะรอยโรคจากภาพรังสีเนื้องอกในตับช่วย เพื่อช่วยบ่งชี้ชนิดของมะเร็งปฐมภูมิ การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) บริเวณก้อนเนื้องอกเพื่อประเมินทางพยาธิวิทยา จึงยังมีความสำคัญในการวินิจฉัยมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ

Ultrasonography

การตรวจ ultrasonography ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับสามารถพบลักษณะต่างๆได้ดังต่อไปนี้คือ 1) hypoechoic mass 2) mixed echogenic mass 3) ก้อนที่มีลักษณะ target 4) uniformly echogenic mass 5) cystic mass หรือ 6) heterogeneous หรือ "coarse" echo texture โดยไม่มีรอยโรคที่เห็นเป็นก้อนเนื่องออกชัดเจน^{27,28}

รอยโรคส่วนใหญ่ของมะเร็งที่แพร่กระจายมาตับมักพบเป็น hypoechoic mass เมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อตับปกติและพบรอยโรคที่มีลักษณะ hypoechoic "halo" เชื่อว่าเกิดจากเนื้อตับปกติถูกกดเบียดและเกิดเนื้อตับบวมซึ่งเป็นผลจากเซลล์มะเร็งมีการแทรกซึมเข้าไป ทำให้มีหลอดเลือดมาเลี้ยงจำนวนมากขึ้นในบริเวณดังกล่าว นอกจากนี้ยังสามารถพบรอยโรคลักษณะ "target" หรือ "bull's-eye" ซึ่งพบเนื้อตับที่มีชั้น hyperechoic สลับกับ hypoechoic รอยโรคที่มีลักษณะ uniformly hyperechoic mass เป็นสิ่งที่พบบ่อยในเนื้องอกชนิด hemangioma²⁸ อย่างไรก็ตามรอยโรคในตับที่เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายมาอาจพบลักษณะดังกล่าวได้เช่นกัน ผู้ป่วยบางรายจึงต้องอาศัยการตรวจภาพรังสีอื่นเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค รอยโรคในตับที่มีลักษณะ hyperechoic มักเกิดจากเนื้องอกที่มีหลอดเลือดไปเลี้ยงจำนวนมาก (hypervascular) ซึ่งมักพบใน renal cell carcinoma, breast carcinoma และ islet cell tumor เป็นต้น รอยโรคลักษณะ cystic ที่เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายมาตับนี้จะมีลักษณะภายในคือ septation, debris, mural nodules หรือผนังหนา ซึ่งแตกต่างจาก simple cyst มะเร็งที่พบรอยโรคดังกล่าวได้แก่ sarcoma และ squamous cell carcinoma

นอกจากนั้นยังอาจพบในมะเร็งชนิดต่างๆภายหลังได้รับการรักษาแล้ว การพบแคลเซียมในบริเวณรอยโรค (calcification) อาจช่วยบ่งชี้ mucinous adenocarcinoma ซึ่งมาจาก colon, pancreas, ovary หรือ thyroid เป็นต้น

Computed tomography

ลักษณะที่พบจากการตรวจ computed tomography (CT scan) ในมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับมีความหลากหลายเช่นเดียวกับการตรวจ ultrasonography²⁷ ซึ่งภาพเนื่องจากการตรวจ CT scan ก่อนการฉีดสารทึบรังสีมักพบรอยโรคมีความเข้มของรอยโรค(attenuation) น้อยกว่าเนื้อตับปกติ เนื่องจากเซลล์ตับปกติจะมีกลัยโคเจน (glycogen) สะสมอยู่ภายในเซลล์ นอกจากนั้น CT scan ยังแสดงการสะสมของแคลเซียมในบริเวณรอยโรคได้ดีกว่า ultrasonography โดยมีลักษณะ psammomatous ซึ่งมักพบใน colon cancer ที่มีการแพร่กระจายมา การตรวจ CT scan มะเร็งที่แพร่กระจายมาในตับภายหลังฉีดสารทึบรังสีส่วนใหญ่มักพบรอยโรคที่มีความเข้มค่อนข้างจางเมื่อเทียบกับเนื้อตับปกติ เนื่องจากก้อนเนื้อออกเหล่านี้มีหลอดเลือดไปเลี้ยงน้อย (hypovascular) ซึ่งมักพบในมะเร็งปฐมภูมิที่มาจาก colon, lung, prostate และ ovary เป็นต้น ในขณะที่ก้อนเนื้อออกจากมะเร็งปฐมภูมิกลุ่ม neuroendocrine tumors, pheochromocytoma, carcinoid tumor, breast cancer, renal cell carcinoma และ thyroid cancer มักมีลักษณะ hypervascular ในภาพ arterial phase²⁹ แต่รอยโรคมักจะเห็นเป็นเนื้อเดียวกับเนื้อตับปกติในภาพ portal phase ดังนั้นการค้นหาเนื้ออกที่มีลักษณะ diffuse อาจไม่เห็นรอยโรคในภาพระยะนี้ แต่ภาพ CT scan จะพบ

ลักษณะผิดปกติคือ ตับโต ผิวตับมีลักษณะเป็นตุ่ม (nodularity) และมองไม่เห็นขอบเขตเส้นเลือดในตับได้ชัดเจน²⁷ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเห็นรอยโรคได้ดีในภาพ CT scan ก่อนฉีดสารทึบรังสีและหลังฉีดสารทึบรังสีภาพ arterial phase เท่านั้น

Magnetic Resonance Imaging

ภาพ Magnetic Resonance Imaging (MRI) ของมะเร็งแพร่กระจายไปตับมีความแตกต่างกันตามวิธีการตรวจ^{27,30} กล่าวคือภาพจาก T1-weighted scan จะมีลักษณะ low signal intensity เมื่อเทียบกับเนื้อตับปกติ ในขณะที่ภาพ T2-weighted scan จะมีลักษณะ high signal intensity เมื่อเทียบกับเนื้อตับปกติ อย่างไรก็ตามภาพ T2-weighted scan จะมี intensity น้อยกว่าที่พบใน hemangioma หรือ cyst ซึ่งมี intensity เท่ากับน้ำในช่องน้ำไขสันหลังหรือถุงน้ำดี ลักษณะรอยโรคของมะเร็งที่แพร่กระจายมาตับจากการตรวจ MRI พบมีลักษณะ multiple round และ heterogeneous เช่นเดียวกับการตรวจด้วย CT scan หรือ ultrasonography เมื่อฉีดสาร gadolinium จะพบรอยโรคเด่นชัดขึ้น ซึ่งจะมีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่สงสัยรอยโรคแบบ diffuse ซึ่งการตรวจ CT scan และ ultrasonography ไม่สามารถแสดงรอยโรคได้ การตรวจ MRI ภาพ T1-weighted สามารถพบรอยโรคมีลักษณะ high signal intensity ซึ่งเกิดจากมะเร็งแพร่กระจายมาตับสาเหตุจาก melanoma ซึ่งเป็นผลมาจาก paramagnetic ของสาร melanin รวมทั้งภายในก้อนมีหย่อมเนื้อตายและเลือดออกซึ่งมีโปรตีนความเข้มข้นสูง ทำให้เห็นรอยโรคเด่นชัดขึ้น นอกจากนั้น MRI ยังช่วยวินิจฉัยรอยโรคในตับที่เกิดจากไขมัน

สะสมในตับเฉพาะที่ ไม่สามารถแยกได้ว่ารอยโรคดังกล่าวเกิดจากมะเร็งแพร่กระจายมาหรือไม่ จากการตรวจ CT scan หรือ ultrasonography

Intraoperative ultrasound

Intraoperative ultrasound เพื่อช่วยในการค้นหารอยโรคภายในตับระหว่างผ่าตัด โดยใช้ higher-frequency transducers ซึ่งให้ภาพที่ชัดเจนกว่า transabdominal ultrasound ทำให้ศัลยแพทย์สามารถค้นหาเนื้องอกในตับที่มีขนาดเล็ก ซึ่งไม่สามารถคลำพบได้ระหว่างผ่าตัดโดยเฉพาะก้อนเนื้องอกที่อยู่ลึก การตรวจ intraoperative ultrasonography มีความไวในการค้นหารอยโรคในตับร้อยละ 98-100^{31, 32} ซึ่งมีความแม่นยำกว่าการตรวจ CT scan หรือ MRI³²

Endoscopic Ultrasound

Endoscopic ultrasound (EUS) เป็นเครื่องมือที่ใช้ช่วยวินิจฉัยและบอกระยะโรค (staging) ในผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารได้ดี โดยเฉพาะ pancreatic cancer แต่ไม่ค่อยได้ใช้ในการประเมินรอยโรคในตับ *Nguyen และคณะ* รายงานผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารและปอดจำนวน 574 ราย ที่ได้รับการตรวจ EUS เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและบอกระยะโรค³³ พบว่าผู้ป่วย 14 รายมีรอยโรคในตับ ซึ่งรอยโรคดังกล่าวสามารถตรวจพบได้จาก CT scan ช่องท้องเพียง 3 รายเท่านั้น ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากก้อนเนื้องอกที่พบโดยการตรวจ EUS มีขนาดเล็กเฉลี่ย 1.1 ซม. ซึ่งไม่สามารถพบได้จากการตรวจ CT scan ข้อดีของการตรวจ EUS คือ สามารถทำ fine needle

aspiration ในระหว่างทำหัตถการเพื่อให้ได้เนื้อเยื่อมาตรวจทางพยาธิวิทยา แต่การตรวจดังกล่าวต้องอาศัยทักษะของผู้ทำหัตถการอย่างมาก

การตรวจประเมินผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ

การตรวจประเมินผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิว่ามีเนื้องอกแพร่กระจายไป อวัยวะต่างๆอย่างไรนั้นตั้งอยู่บนพื้นฐานแนวทางการรักษาที่จะให้แก่ผู้ป่วยในแต่ละราย ผู้ป่วยที่มีโรคพื้นฐานรุนแรงอื่นๆซึ่งสภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดนอกเหนือจากปัญหา มะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ไม่จำเป็นต้องตรวจประเมินการกระจายของมะเร็งอีก ผู้ป่วยมะเร็งที่จะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดควรได้รับการประเมินโรคก่อนการรักษาเพื่อใช้ข้อมูลดังกล่าวในการติดตามผลตอบสนองต่อการรักษาต่อไป ผู้ป่วยที่จะทำการรักษาเฉพาะที่เช่น ผ่าตัดตับ (liver resection) เพื่อเอาก้อนเนื้องอกในตับออก หรือ chemoembolization ควรได้รับการประเมินว่ามะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนอกเหนือจากตับหรือไม่ ซึ่งนิยมทำการตรวจ computed tomography (CT scan) ช่องท้องเพื่อประเมินว่ามีมะเร็งแพร่กระจายในช่องท้องนอกเหนือจากตับหรือไม่ ซึ่งมีความไวในการค้นหารอยโรคเพียงร้อยละ 22-41³⁴⁻³⁶ ข้อควรระวังโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งในบริเวณช่องเชิงกรานที่ได้รับการฉายแสงรักษา³⁷ อาจพบลักษณะทางภาพรังสีที่รอยโรคในช่องท้องคล้ายก้อนเนื้องอกทำให้แปรผลผิดพลาดได้ร้อยละ 45 การตรวจ CT scan ทรวงอกเพื่อช่วยประเมินรอยโรคในช่องทรวงอก โดยมีความไวร้อยละ 95 ในการค้นหา รอยโรคในปอดขนาดใหญ่มากกว่า 1 ซม. อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่ตกลงกันว่า ต้องตรวจ CT scan ทรวงอกในผู้ป่วยมะเร็งที่จะทำการผ่าตัดตับทุกราย

หรือไม่ แม้ว่าเอกซเรย์ทรวงอกจะพบภาพปอดปกติ ข้อเด่นของการตรวจ magnetic resonance imaging (MRI) คือมีความไวดีกว่าการตรวจด้วย CT scan ในการประเมินว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนอกเหนือ จากตับ เช่น ผู้ป่วยมีมะเร็งแพร่กระจายไปกระดูก สมอง และช่องเชิงกรานหรือไม่³⁸

Positron emission tomography (PET) เป็นการตรวจภาพรังสีเพื่อ ประเมินว่ามีมะเร็งแพร่กระจายในร่างกายอย่างไร ซึ่งจะช่วยบอกตำแหน่งเนื้องอกที่แพร่กระจายไปและคุณสมบัติทางเมตาบอลิซึมของรอยโรคดังกล่าว โดยการฉีดสาร fluorine-18 fludeoxyglucose (FDG) เข้ากระแสเลือด ซึ่ง สารนี้จะถูกจับและสะสมในเซลล์ที่ยังมีเมตาบอลิซึมอยู่โดยเฉพาะเซลล์มะเร็ง ทำให้ตรวจพบภาพรังสีที่มีการสะสมของสารดังกล่าวมากในบริเวณที่มีมะเร็งแพร่กระจายไป การตรวจดังกล่าวสามารถใช้ประเมินการแพร่กระจายในผู้ป่วย colorectal cancer มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม ซึ่งมีความไวสูง ประมาณร้อยละ 90-100 และความจำเพาะร้อยละ 85-100^{39,40} ผู้ป่วย colorectal cancer ที่จะพิจารณาผ่าตัดตับเพื่อเอาเนื้องอกที่แพร่กระจายมาที่ตับออก ควรได้รับการประเมินด้วย FDG-PET ซึ่งมีความไวในการประเมินการแพร่กระจายร้อยละ 93 ดีกว่าการตรวจด้วย CT scan ซึ่งมีความไวเพียงร้อยละ 60 เท่านั้น⁴¹ ปัจจุบันมีการตรวจ FDG-PET ร่วมกับ CT scan เพื่อเพิ่มความจำเพาะและช่วยบอกตำแหน่งมะเร็งที่แพร่กระจายในร่างกายได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวยังมีราคาแพงและจำกัดอยู่เฉพาะในโรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น การตรวจ FDG-PET มีบทบาทมากในการประเมินผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับซึ่งมีโรคกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาครั้งแรก โดยเฉพาะผู้ป่วย colorectal cancer ซึ่งมีความแม่นยำในการ

ค้นหารอยโรคร้อยละ 92 ดีกว่าการตรวจด้วย CT scan ซึ่งมีความแม่นยำเพียงร้อยละ 78 เท่านั้น⁴²

การตรวจ MRI ประเมินเนื้ออกภายในตับมีความนิยมมากขึ้นในปัจจุบัน เพื่อให้ได้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างเนื้ออกและกายวิภาคของเส้นเลือดภายในตับ ซึ่งมีความสำคัญในการวางแผนการผ่าตัดตับ นอกจากนี้ การตรวจ MR angiography จะช่วยบอกสภาพของ hepatic และ portal vein รวมทั้งช่วยในการประเมินว่าก้อนเนื้ออกมีการลุกลามเข้าสู่เส้นเลือดใหญ่ในตับหรือยัง⁴³ ข้อดีของการตรวจ MRI คือมีอัตราการพบรอยโรคที่เป็นผลบวกน้อยกว่าการตรวจด้วย CT scan หรือ CT arterioportography^{44, 45}

ผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิทุกรายที่มีการแพร่กระจายมาที่ตับ ควรได้รับประเมินการกระจายตัวของเนื้ออกภายในตับและต่อมน้ำเหลืองรอบตับ เพื่อใช้พิจารณาวางแผนทางการรักษาเฉพาะที่ (local therapy) ผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้ออกแพร่กระจายในกลีบตับทั้งสองข้าง มะเร็งมีการลุกลามถึงบริเวณขั้วตับ (hilar) หรือมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณ periportal หรือ celiac แล้ว ไม่ควรนำผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปผ่าตัดตับเพื่อการควบคุมมะเร็งที่แพร่กระจายมา ปัจจุบันมีการตรวจภาพรังสีด้วยวิธีต่างๆ ในการค้นหารอยโรคในตับที่มีความไวแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 การประเมินด้วย CT scan ก่อนการผ่าตัดทดแทนการตรวจ transabdominal ultrasonography เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน ซึ่งมีความแม่นยำในการค้นหาก้อนเนื้ออกในตับน้อยกว่าร้อยละ 70 โดยเฉพาะรอยโรคที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมี เทคนิคการตรวจวิธี helical หรือ spiral scanning ทำให้การค้นหา รอยโรคในตับทำได้ไวขึ้น แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในกรณีที่รอยโรคมีขนาดเล็กกว่า

1 ชม.เช่นกัน^{46, 47} การตรวจ CT arteriportography (CTAP) เป็นการตรวจ CT scan ของตับภายหลังฉีดสารทึบรังสีเข้าสู่ celiac หรือ superior mesenteric artery โดยตรง ซึ่งมีความไวในการค้นหารอยโรคในตับร้อยละ 85⁴⁸ เนื่องจากการตรวจดังกล่าวมีความเสี่ยงในการทำหัตถการ ค่าใช้จ่ายสูง และมีความจำเพาะของรอยโรคต่ำ การตรวจดังกล่าวจึงถูกจำกัดเฉพาะในผู้ป่วยที่จะประเมินเนื้องอกภายในตับก่อนผ่าตัดบางรายเท่านั้น

ตารางที่ 4 ความไวของการตรวจภาพรังสีชนิดต่างๆในการค้นหารอยโรคของมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ⁴⁹

การตรวจภาพรังสี	อัตราการตรวจพบรอยโรค (%)
Transabdominal ultrasonography	40-70
Non-contrast CT	50
Non-spiral contrast-enhanced CT	60-75
Spiral contrast-enhanced CT	80-85
Magnetic resonance imaging	80-85
CT arteriportography	85-95
Intraoperative ultrasound	90-96

การรักษามะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ

เป็นที่ทราบกันดีว่ามะเร็งชนิดต่างๆเมื่อมีการแพร่กระจายมาที่ตับ จะทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตและโอกาสอยู่รอดลดลง อย่างไรก็ตาม ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาวิวัฒนาการของการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษามะเร็งจนหายขาดได้ ที่เป็นเช่นนั้นเนื่องจากปัจจุบันมี

วิธีการตรวจภาพรังสีต่างๆที่ดีขึ้นเช่น ultrasonography, CT scan, MRI และ PET ทำให้แพทย์สามารถวินิจฉัยมะเร็งที่มีการแพร่กระจายตั้งแต่ระยะแรกของโรค ร่วมกับวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพเช่น การผ่าตัดและการดมยาที่ดีขึ้น ทำให้อัตราการตายในช่วงผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเนื้อในตับออก (liver resection) เหลือน้อยกว่าร้อยละ 4 โดยทีมแพทย์ที่มีความชำนาญ^{50, 51} รวมทั้งในปัจจุบันมีวิธีการรักษาอื่นๆที่ช่วยควบคุมก้อนเนื้ออกที่ตับโดยตรง(local therapy) เช่น regional chemotherapy, cryoablation, radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, chemoembolization และ radiation เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ยังได้รับการรักษาเพื่อช่วยบรรเทาความเจ็บป่วยจากโรค

Liver resection

การตัดตับ (liver resection) เพื่อเอาก้อนเนื้อที่แพร่กระจายมาในตับออก ซึ่งส่วนใหญ่มักทำการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ ด้วยวิธีการผ่าตัดในปัจจุบันสามารถทำได้อย่างปลอดภัยและอาจทำให้โรคหายขาดได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าไม่ได้รับการรักษาจำเพาะมักจะเสียชีวิตภายในเวลาประมาณ 5-10 เดือน และผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 0.5 ที่จะมีชีวิตรอดอยู่นานถึง 5 ปี⁵²⁻⁵⁸ นอกจากนั้นรายงานต่างๆแสดงให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระยะนี้ด้วย systemic chemotherapy จะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอด แต่มีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 20 ที่จะมีโอกาสอยู่รอดนาน 2 ปี⁵⁹⁻⁶⁷

ข้อมูลจากการตรวจศพผู้ป่วย colorectal cancer พบว่าผู้ป่วย 1 ใน 3 จะพบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับเพียงแห่งเดียว รายงานการศึกษาแบบ

ย้อนหลัง (retrospective) แสดงให้เห็นว่าการผ่าตัดเนื้ออกที่แพร่กระจายมาที่ตับออกสามารถทำได้อย่างปลอดภัยและยังช่วยเพิ่มเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้โรคหายขาดในผู้ป่วยบางราย ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดพบได้ประมาณร้อยละ 20⁶⁸⁻⁷² โดยส่วนใหญ่เป็นปัญหาทางปอดเช่น เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดร้อยละ 5-10 ปอดอักเสบร้อยละ 5-22 และ pulmonary embolism ร้อยละ 1⁶⁸⁻⁷² นอกจากนี้ยังพบ hepatic insufficiency ร้อยละ 3-8^{70-72,74} ท่อน้ำดีรั่วและ biliary fistula ประมาณร้อยละ 4⁷⁰⁻⁷³ ฝีรอบตับ(perihepatic abscess) ร้อยละ 2-10^{68, 70-73} แม้ว่าการตัดตับจะพบภาวะแทรกซ้อนต่างๆมากมายแต่ไม่ค่อยทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ยกเว้นภาวะเลือดออกที่มีอาการทางคลินิกซึ่งพบเพียงร้อยละ 1-3 เท่านั้น^{68, 70-72} แต่เป็นสาเหตุการตายจากการผ่าตัดที่สำคัญ

รายงานการติดตามผู้ป่วย colorectal cancer ที่ได้รับการผ่าตัดเนื้ออกที่แพร่กระจายมาที่ตับออก พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการอยู่รอด 3 ปี มากกว่าร้อยละ 40 อัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 28-46^{50,51,72,76} (ตารางที่ 5) และอัตราการอยู่รอด 10 ปี ร้อยละ 20 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีชีวิตอยู่รอดนานกว่า 2 ปี^{68,72,77} ซึ่งผลการรักษาด้วยการตัดตับจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสอยู่รอดดีกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น local ablation, intraarterial chemo-therapy หรือ systemic chemotherapy เป็นต้น ดังนั้นการตัดตับเพื่อเอาเนื้ออกที่ตับออกจึงเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วย colorectal cancer ที่มีเนื้ออกแพร่กระจายไปที่ตับ

ตารางที่ 5 ผลการตัดตับรักษามะเร็งที่แพร่กระจายไปตับ^{50, 51, 72-76}

ผู้รายงาน, ปีการศึกษา	จำนวน	อัตราการตายจาก การผ่าตัด (%)	ชีวิตอยู่รอด เฉลี่ย (เดือน)	อัตราการรอด อยู่รอด 5 ปี (%)
Scheele et al, 1995 ⁷²	434	4	-	39
Fuhrman et al, 1995 ⁷³	107	3	-	44
Nordlinger et al, 1996 ⁵⁰	1,568	-	-	28
Taylor et al, 1997 ⁷⁴	123	0	-	34
Harmon et al, 1999 ⁷⁵	110	4	-	46
Fong et al, 1999 ⁵¹	1,001	3	46	37
Minagawa et al, 2000 ⁷⁶	235	-	-	38

ปัจจุบันมีการศึกษามากมายที่พยายามค้นหาปัจจัยที่ช่วยบ่งชี้ผลการรักษาด้วยการตัดตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อช่วยให้แพทย์สามารถเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการผ่าตัด ข้อห้ามต่อการตัดตับคือมะเร็งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นนอกเหนือจากตับแล้ว *Fong และคณะ*⁵¹ รายงานผู้ป่วย colorectal cancer ที่ได้รับการตัดตับรวมทั้งหมด 1,001 ราย พบว่าปัจจัยที่บ่งชี้ผลการรักษาที่ไม่ดี คือ 1) เนื้องอกในตับมีขนาดใหญ่มากกว่า 5 ซม. 2) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยปราศจากมะเร็งจนเริ่มพบการแพร่กระจายไปตับน้อยกว่า 12 เดือน 3) เนื้องอกในตับมีมากกว่า 1 ก้อน 4) มะเร็งลำไส้ใหญ่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงตั้งแต่เริ่มแรก 5) ระดับ CEA ก่อนการ

ผ่าตัดมากกว่า 200 ng/ml ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวข้างต้นหนึ่งอย่าง จะมีอัตราการรอดอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 24-34 แต่การพบปัจจัยดังกล่าวไม่ได้เป็นข้อห้ามในการตัดตับ ผู้รายงานจึงได้กำหนด clinical risk score เพื่อช่วยในการเลือกผู้ป่วยไปทำการผ่าตัด โดยให้แต่ละปัจจัยมีค่า 1 คะแนน ผู้ป่วยที่มีคะแนนรวมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 จะเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคดี เหมาะสมที่จะนำผู้ป่วยไปผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม 3 หรือ 4 จะมีผลการรักษาที่ด้อยกว่ากลุ่มแรก ควรพิจารณาให้การรักษามะเร็งด้วย adjuvant therapy ก่อน ผู้ป่วยกลุ่มที่มีคะแนนรวม 5 จะมีอัตราการรอดต่ำ ไม่เหมาะที่จะนำผู้ป่วยไปผ่าตัด

ข้อมูลการผ่าตัดเนื้องอกที่แพร่กระจายมาที่ตับจากมะเร็งชนิดอื่นที่ไม่ใช่ colorectal cancer ยังมีน้อย การผ่าตัดเนื้องอกที่แพร่กระจายมาตับจากมะเร็งกลุ่ม neuroendocrine tumor ก็เพื่อควบคุมอาการต่างๆที่เกิดจากฮอร์โมนที่ผลิตออกมาโดยเนื้องอก^{78,80} ผู้ป่วย sarcoma บางรายที่มีการแพร่กระจายมาที่ตับเพียงแหล่งเดียว อาจให้การรักษาด้วยการตัดตับถ้าไม่มีการรักษาอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยดีขึ้น ผู้ป่วย germ cell tumor หรือ breast cancer บางรายซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและมีเนื้องอกในตับ อาจใช้การผ่าตัดเพื่อควบคุมมะเร็งที่แพร่กระจายมาตับ⁸¹⁻⁸³

Adjuvant chemotherapy

ผู้ป่วย colorectal cancer ประมาณ 2 ใน 3 ที่ได้รับการตัดตับเพื่อรักษามะเร็งแพร่กระจายไปตับ จะมีเนื้องอกกลับเป็นซ้ำอีกเนื่องจากมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ซึ่งมองไม่เห็นระหว่างการผ่าตัด ดังนั้นการให้

adjuvant chemotherapy จึงอาจมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้แต่ยังไม่มีรายงาน prospective randomized trial ที่ศึกษาถึงประโยชน์ของการให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ปัจจุบันมักนิยมให้ adjuvant chemotherapy ด้วยสูตรที่มี 5-fluorouracil (5-FU) ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเนื้ออกในตับถ้าผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน โดยอาศัยหลักการรักษาเช่นเดียวกับการให้ยาเคมีบำบัดภายหลังผ่าตัดลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วย colorectal cancer ที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงแล้ว

ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาจาก randomized trial สนับสนุนการใช้ adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy เพื่อลดโอกาสเสี่ยงของเนื้องอกในการกลับเป็นซ้ำในตับ ซึ่งผลการศึกษา จากประเทศสหรัฐอเมริกา 2 รายงาน^{84,85} แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย HAI 5-fluoro-2-deoxyridine (FUDR) จะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดนานขึ้น ในขณะที่การศึกษาจากประเทศเยอรมัน⁸⁶ ไม่พบประโยชน์จากการรักษาด้วย HAI แต่การศึกษานี้ใช้ 5-FU แทนการใช้ FUDR ซึ่งผลจากปัจจัยเภสัชจลศาสตร์ของยา จะทำให้ 5-FU มีปริมาณยาสะสมไว้ในตับน้อยกว่า FUDR รวมทั้งวิธีการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทาง arterial port ซึ่งมีโอกาสที่ท่อจะอุดตันได้บ่อยกว่าการใช้ intra-arterial catheter ต่อเชื่อมกับ implantable pump จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นเชื่อว่าผู้ป่วย colorectal cancer ภายหลังการผ่าตัดเอาเนื้องอกที่แพร่กระจายมาตับออกแล้ว ควรได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วย HAI FUDR โดยที่การให้ systemic chemotherapy เสริมร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ดังกล่าว เพื่อช่วยควบคุมมะเร็งที่อาจแพร่กระจายไปนอกตับร่วมด้วยหรือไม่ ยังต้องการทำการศึกษาต่อไป รายงาน meta-analysis ของ

การรักษาด้วย HAI FUDR เปรียบเทียบกับ systemic 5-FU หรือ FUDR ในผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับจาก colorectal cancer แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย HAI FUDR สามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเป็นร้อยละ 41 และอัตราการอยู่รอดเป็น 16 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับ systemic chemotherapy ซึ่งมีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเป็นร้อยละ 14 และอัตราการอยู่รอดเป็น 12 เดือน⁸⁷ ดังแสดงในตารางที่ 6 อย่างไรก็ตามยังไม่มี การศึกษาใช้ HAI ในการรักษามะเร็งชนิดอื่นมากพอ

ตารางที่ 6 การศึกษา randomized trial รักษา colorectal cancer ที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไปที่ตับด้วย intrahepatic หรือ systemic chemotherapy⁸⁸⁻⁹⁵

กลุ่มการศึกษา	จำนวน (ราย)	อัตราการตอบสนอง(%)			อัตราการอยู่รอด(%)		
		HAI	SYS	p Value	HAI	SYS	p Value
MSKCC ⁸⁸	162	52	20	.001	18 ^a	12	
NCOG ⁸⁹	143	42	100	.0001	16.6	16	
NCI ⁹⁰	64	62	17	.003	20	11	
Consortium ⁹¹	43	58	38	NS	-	NS	
City of Hope ⁹²	41	56	0	NS	-	NS	
Mayo Clinic ⁹³	69	48	21	.02	12.6	10.5	
French ⁹⁴	163	49	14	NS	15	11	.02
English ⁹⁵	100	50	0	.001	13	6.3	.03

MSKCC=Memories Sloan-Kettering Cancer Center, NCI-National Cancer Institute, NCOG=Northern California Oncology Group; NS= not stated; HAI=hepatic arterial infusion; SYS=systemic infusion

Neoadjuvant chemotherapy

วัตถุประสงค์ของการให้ neoadjuvant chemotherapy ก็เพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งในตับก่อนที่จะทำการตัดตับ อย่างไรก็ตามยังไม่มี prospective randomized trial พิสูจน์ประโยชน์ของการรักษาดังกล่าว รายงานการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย colorectal cancer ที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไปที่ตับเพียงแห่งเดียว ซึ่งไม่สามารถรักษาด้วยการตัดตับได้จำนวน 151 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 51 เมื่อได้ systemic chemotherapy ด้วยยา 5-FU/leucovorin (LV) และ oxaliplatin มีขนาดก้อนเนื้องอกในตับเล็กลงจนสามารถผ่าตัดออกได้ ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่รอดหลังผ่าตัดนาน 17 เดือน ผู้ป่วยร้อยละ 72 จะมีเนื้องอกในตับกลับเป็นซ้ำภายในเวลาเฉลี่ย 12 เดือน⁹⁶ รายงานการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย colorectal cancer ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกที่แพร่กระจายมาที่ตับออกได้จำนวน 383 ราย ภายหลังให้การรักษาด้วย HAI พบว่าผู้ป่วยจำนวน 22 รายสามารถทำการตัดตับหรือรักษาด้วยวิธี local ablation ได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 83 จะมีเนื้องอกในตับกลับเป็นซ้ำอีก⁹⁷

Systemic chemotherapy

มะเร็งที่แพร่กระจายมาตับมีผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย systemic chemotherapy แตกต่างกัน โดยมักขึ้นอยู่กับการตอบสนองของมะเร็งปฐมภูมิ การศึกษาผลของ systemic chemotherapy ส่วนใหญ่ไม่ได้แยกผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่ตับเพียงแห่งเดียว ออกจากผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย แม้ว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน

จะช่วยเพิ่มผลตอบสนองในการรักษาผู้ป่วย breast cancer แต่ผู้ป่วยที่มีเนื้อ
 ออกแพร่กระจายมาที่ตับจะมีผลตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการ
 แพร่กระจายไปปอดหรือผิวหนัง⁸⁸ ผู้ป่วย gastric carcinoma ที่มีมะเร็ง
 แพร่กระจายไปที่ตับจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดดีกว่ามะเร็ง
 ของระบบทางเดินอาหารส่วนอื่น ผู้ป่วย colorectal cancer ที่มีมะเร็ง
 แพร่กระจายไปตับพบมีผลตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดชนิดต่างๆ
 ค่อนข้างต่ำ^{65, 67}

Cryosurgery

เป็นที่ทราบกันดีว่าการทำให้อุณหภูมิของเนื้อเยื่อลดลงถึงจุดเยือก
 แข็ง จะทำให้เซลล์ต่างๆถูกทำลาย ซึ่งเราได้นำหลักการดังกล่าวมาใช้ในการ
 รักษาเนื้องอกตับในระหว่างผ่าตัดโดยเฉพาะ hepatocellular carcinoma ที่
 ไม่สามารถรักษาด้วยการตัดตับได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีตับแข็งเป็น
 ภาวะพื้นฐานซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดตับวายภายหลังการผ่าตัด ไม่นิยมใช้
 cryoablation ในการรักษาเนื้องอกตับที่เกิดจากการแพร่กระจายของ
 colorectal cancer เนื่องจากเนื้องอกในตับที่มีลักษณะเหมาะสมต่อการทำ
 cryoablation มักสามารถทำการรักษาด้วยการตัดตับออกได้ รวมทั้งการรักษา
 ด้วย cryoablation ไม่สามารถทำให้โรคหายขาดได้เป็นเพียงการรักษาเพื่อ
 บรรเทาโรคเท่านั้น การรักษาวินิจฉัยนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนดังต่อไปนี้ นี้คือ
 ฝีได้กระบังลม แผลผ่าตัดแยก น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และ myoglobinuria
 เป็นต้น⁹⁹ ดังนั้นการรักษามะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับด้วย cryoablation จึง
 ต้องทำโดยศัลยแพทย์ที่คุ้นเคยกับกายวิภาคของตับและการผ่าตัดตับ

Radiofrequency ablation

Radiofrequency ablation (RFA) เป็นทำลายเนื้ออกในตับโดยใช้เข็มซึ่งปลายมี radiofrequency electrodes แทะผ่านผิวหนังโดยใช้ ultrasonography หรือ CT scan ช่วยในการวางแนวเข็มเพื่อทะเข้าก้อนเนื้ออกโดยตรงหรือทำระหว่างผ่าตัด เข็มจะนำกระแสไฟฟ้าแล้วเปลี่ยนให้เป็นความร้อนผ่านไปทำลายมะเร็งโดยตรง ลักษณะเนื้ออกที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย RFA คือมีก้อนเนื้ออกในตับจำนวน 1 ถึง 3 ก้อนและมีขนาดเล็กกว่า 3 ซม ข้อควรระวังไม่ควรทำ RFA ในก้อนเนื้ออกดับที่อยู่ชิดลำไส้ ไต ถุงน้ำดี หรือกระบังลมซึ่งอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย¹⁰⁰ ผู้ป่วยมะเร็งที่แพร่กระจายไปตับซึ่งเหมาะสมต่อการรักษาด้วย RFA หรือ cryosurgery คือผู้ป่วยที่มีมีเนื้ออกในตับซึ่งต้องการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้ออกอยู่กระจายทั่วไปในตับ หรือผู้ป่วยที่มีเนื้ออกเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการตัดตับไปแล้ว

Embolization

มะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับมักได้รับเลือดมาเลี้ยงทาง hepatic artery ดังนั้น การอุดตัน hepatic artery อาจช่วยทำลายเนื้ออกในตับโดยตรงโดยไม่มีผลกระทบต่อเนื้อตับปกติ การรักษาวินิจฉัยถือเป็นมาตรฐานการรักษาอย่างหนึ่งในผู้ป่วย hepatocellular carcinoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้ออกออกได้ รายงาน randomized trial ผู้ป่วย colorectal cancer ที่มีเนื้ออกแพร่กระจายไปตับจำนวน 61 ราย ทำการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาเนื้ออกในตับด้วยการทำ embolization, intraoperative embolization และ

hepatic artery ligation หรือไม่ได้รับการรักษาจำเพาะใด พบว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่รอดเฉลี่ย 9,13 และ 10 เดือน ตามลำดับ¹⁰¹ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการอุดกั้น hepatic artery ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งตับที่เกิดจากการแพร่กระจายมาของ colorectal cancer ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากเนื้องอกตับจากมะเร็งชนิดนี้มักมีหลอดเลือดไปเลี้ยงปริมาณน้อย (hypovascular) สำหรับเนื้องอกในตับที่แพร่กระจายมาจากมะเร็งที่มีหลอดเลือดไปเลี้ยงมากเช่น neuroendocrine tumor การทำ hepatic artery embolization (HAE) จะได้ผลตอบสนองบางส่วนและช่วยบรรเทาอาการจากฮอร์โมนที่หลั่งออกมาในกระแสเลือด^{102,103} ข้อควรระวังในการทำ HAE ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่แพร่กระจายมาจาก carcinoid tumor ซึ่งอาจเกิด carcinoid crisis จากฮอร์โมนที่รั่วออกมาจากเนื้องอกอย่างรวดเร็วภายหลังการทำ HAE จึงควรให้ somatostatin analogs ป้องกันก่อนเริ่มทำหัตถการหรือให้รักษาเมื่อเกิด carcinoid crisis แล้ว

Chemoembolization

แม้ว่าจะมีการใช้ chemoembolization รักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีการแพร่กระจายมาตับอย่างแพร่หลาย แต่ปัจจุบันยังไม่มีรายงานที่เป็น randomized trial ที่พิสูจน์ผลของการใช้ยาเคมีบำบัดเสริมเข้าไประหว่างทำ embolization ว่าจะได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นอย่างไร แต่การศึกษาในผู้ป่วย hepatocellular carcinoma ก็ไม่ได้แสดงประโยชน์ของการใช้ chemoembolization ในการรักษามะเร็งตับ¹⁰⁴ รายงานการรักษาเนื้องอกตับที่แพร่กระจายมาจาก colorectal cancer ด้วย chemoembolization¹⁰⁵⁻¹¹⁰ มี

อัตราการตอบสนองบางส่วนร้อยละ 17-62 และมีชีวิตอยู่รอดเฉลี่ย 7-8 เดือน
หลังการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลของการรักษาด้วย chemoembolization ในมะเร็งตับที่
แพร่กระจายมาจาก colorectal cancer¹⁰⁵⁻¹¹⁰

การศึกษา ของ	จำนวน (ราย)	ยาเคมีบำบัด	ผลตอบสนอง บางส่วน (%)	ระยะอยู่รอด เฉลี่ย (เดือน)
Daniels, et al ¹⁰⁵	55	Collagen, cisplatin Doxorubicin, mitomycin-C	34	-
Stuart et al ¹⁰⁶	20	5-FU, citomycin-C Gelatin	59	7
Tellez et al ¹⁰⁷	30	Angiostat, cisplatin Adriamycin, mitomycin-C	62	8
Link et al ¹⁰⁸	17	Lipiodol, adriamycin	0	7
Lang et al ¹⁰⁹	46	Lipiodol, doxorubicin	17	-
Martinelli et al ¹¹⁰	13	Polyvinyl,alcohol FU, interferone	24	-
Stagg ¹⁰⁴	12	Gelfoam, doxorubicin Mitomycin-C, cisplatin	0	-

5-FU=5-fluorouracil

Radiation therapy

การรักษา rectal cancer ด้วย external beam radiation บริเวณรอยโรคลำไส้ใหญ่ เป็นมาตรฐานการรักษาที่ยอมรับถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรค แต่ยังไม่ค่อยมีบทบาทในการรักษาเนื้องอกที่แพร่กระจายมาในตับ เนื่องจากเนื้องอกตับกีดขวางต่อการฉายรังสีได้ค่อนข้างต่ำพบปัญหาตับอักเสบจากการฉายรังสี (radiation hepatitis) และตับวายได้ ถ้าได้รับ whole liver radiation รวมมากกว่า 3,500 cGy อย่างไรก็ตาม external beam radiation สามารถใช้บรรเทาอาการจากเนื้องอกที่แพร่กระจายมาในตับ ซึ่งมีรูปแบบการฉายรังสี 3 แบบ คือ 1) three dimensional conformal radiation treatment planning 2) boost doses บริเวณเนื้องอก และ 3) ฉายแสงพร้อมกับการให้ radiosensitizing chemotherapeutic agents วัตถุประสงค์ก็เพื่อลดผลของการฉายรังสีต่อเนื้องอกตับ และเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค

การศึกษาโดย Lawrence และคณะ¹¹² ให้การรักษามะเร็งตับที่แพร่กระจายมาจาก colorectal cancer จำนวน 15 ราย ด้วย conformal three-dimensional treatment planning พบว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่รอดเฉลี่ย 22 เดือน ต่อมามีการนำธาตุรังสีมาใช้ในรูปแบบ intraoperative interstitial irradiation เพื่อใช้รักษามะเร็งที่แพร่กระจายมา จำนวน 22 ราย พบว่าสามารถควบคุมรอยโรคในตับได้นานเฉลี่ย 8 เดือน นอกจากนั้นยังมีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการฉายรังสีตัวร่วมกับ HAI FUDR พบมีอัตราตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 48 และสามารถควบคุมโรคในตับได้นานเฉลี่ย 8 เดือน มีความพยายามที่จะใช้การรักษาด้วยวิธี radioembolization เพื่อหวังว่า

radionuclide จะออกฤทธิ์ต่อมะเร็งที่แพร่กระจายมาในตับโดยตรง การศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่ามะเร็งกลุ่มนี้มีอัตราการตอบสนองต่อ radioembolization ต่ำ เนื่องจากมะเร็งที่แพร่กระจายมาตับส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกที่มีหลอดเลือดไปเลี้ยงน้อย (hypovascular) ยกเว้นมะเร็งที่แพร่กระจายมาจาก neuroendocrine tumor

Percutaneous ethanol injection

การรักษาเนื้องอกตับด้วยวิธี percutaneous ethanol injection (PEI) โดยการฉีด absolute alcohol เข้าไปที่ก้อนเนื้องอกในตับโดยตรงสามารถทำให้เซลล์มะเร็งตาย การรักษาวิธีนี้เป็นที่ยอมรับในการรักษา hepatocellular carcinoma ที่มีก้อนขนาดเล็กหลายก้อน ตับของผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะตับแข็ง ซึ่งมีสภาพไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยการตัดตับ ในขณะที่ PEI ไม่ค่อยมีบทบาทมากนักในการรักษามะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ตับเนื่องจากเนื้องอกในตับที่แพร่กระจายมาจาก colorectal cancer มักจะแข็ง การฉีดแอลกอฮอล์เข้าก้อนเนื้อเป็นไปได้อย่าง รวมทั้งผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย PEI ก็เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่เหมาะสมต่อการตัดตับเช่นกัน ซึ่งอาจมีโอกาสหายขาดภายหลังผ่าตัด *Giovannini และ Seitz*¹¹³ รายงานผู้ป่วยมะเร็งที่แพร่กระจายไปตับ 40 ราย ซึ่งมีสาเหตุจาก colorectal cancer 32 ราย breast cancer 9 ราย carcinoid tumor 5 ราย undifferentiated carcinoma 1 ราย พบว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการทำ PEI เลย ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่รอดเฉลี่ย 28 เดือน แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีชีวิตอยู่รอดนานกว่า 4 ปี การรักษามะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับด้วย PEI มักเลือกใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดเล็ก แต่มีสภาพ

ร่างกายไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด หรือมีตับแข็งร่วมด้วย หรือผู้ป่วยที่มีมะเร็ง กลับเป็นซ้ำในตับภายหลังได้รับการรักษาด้วยการตัดตับมาก่อนแล้ว

บทสรุป

มะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับเป็นปัญหาทางคลินิกที่พบบ่อย การรักษามะเร็งในกลุ่มนี้ที่มีสาเหตุมาจาก colorectal cancer ด้วยการตัดตับอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายหายจากโรคได้ ซึ่งถือเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันถ้าผู้ป่วยมีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับเพียงแห่งเดียว แต่สำหรับมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับจากมะเร็งปฐมภูมิอื่นๆ พบว่าประโยชน์จากการผ่าตัดเอาเนื้องอกที่ตับออกยังต้องรอผลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากต่อไป ผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยการผ่าตัดเอาเนื้องอกที่ตับออก อาจให้การรักษาบรรเทาโรคด้วยวิธีอื่นๆ เช่น cryoablation, intraarterial chemotherapy, arterial embolization หรือ radioembolization เป็นต้น ซึ่งประโยชน์ของการรักษาด้วยวิธีต่างๆดังกล่าว ในมะเร็งแต่ละชนิดยังต้องรอผลการศึกษาที่มากขึ้นในอนาคต

References:

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. *Cancer* 1950;3:74-85
2. Dingemans KP, Roos E. Ultrastructural aspects of the invasion of the liver by cancer cells. In: Weiss L, Gilbert HA, editors. *Liver metastases*. Boston: G.K. Hall; 1982. p. 51-76.
3. Kemperman H, Driessens MH, La Riviere G, Meijine AM, Roos E. Adhesion mechanisms in liver metastasis formation. *Cancer Surv* 1995;24:67-79
4. Long L, Nip J, Brodt P. Paracrine growth stimulation by hepatocyte-derived insulin-

- like growth factor-1: a regulatory mechanism for carcinoma cells metastatic to the liver. *Cancer Res* 1994;54:3732-7
5. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991; 98:383.
 6. Rajpal S, Moore R, Karakousis CP. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer* 1983; 52:334.
 7. Goslin R, Steele G Jr, Zamcheck N. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum* 1982;25:749
 8. Kemeny NE, Kemeny M, Lawrence T8. Liver metastases. In: Abeloff MD, editor. *Clinical oncology*. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 886-914.
 9. Pickren JW, Tsukada y, Lane W. Liver metastases: analysis of autopsy data. In: Weiss E, Gilbert H, editors. *Melastases*. Boston: GK Medical Publishers; 1982. p.2.
 10. Palmer M, Petrelli NJ, Herrera L. No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon* 1989; 32:698.
 11. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82:1397.
 12. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F. et al. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol* 1997;15:2420
 13. Fraker DL, Jensen RT. Cancer of the endocrine system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lipincott-Raven 1997;1678
 14. Walter MM, Jolmson B, Culley D, Shah R, et. al. Serum interleukin-6 levels in metastatic renal cell carcinoma before treatment with interlellkin-2correlates with paraneoplastic syndromes but not patient survival. *J Urol* 1998; 159:718-22.
 15. Bisagni G, Boni C, Fomaciarì G, Gherlinzoni F. Soft tissue sarcoma with acute paraneoplastic hepatic dysfunction: case report. *Tumor* 1996; 82:499-501.
 16. Sharara AI, Pariella TJ, Fitz JG. Paraneoplastic hepatopathy associated with soft

- tissue sarcoma. *Gastroenterology* 1992; 103:330-2.
17. Fang JW, Lan JW, Wu PC, Lai CL. Fulminant hepatic failure in nonmetastatic renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992; 37:474-7.
 18. HaskeU CM, Cochran AJ, Barsky SR, Steckel RJ. Metastasis of unknown origin. *Curr Probl Cancer* 1988;12:5-58
 19. Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, Rizk M, Salgia R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary with special emphasis on lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:77-82.
 20. Tot T. Adenocarcinoma metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999, 85,171-7.
 21. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J cancer* 2002, 38, 758-63
 22. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN. Carcinoma of unknown primary. In: Abeloff MD, editor. *Clinical oncology*. New York. Churchill Livingstone 2000;2314-27
 23. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th edn. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1997;2423-43
 24. Motzer RJ, Rodriguer E, Reuter YE, Bosl GJ, Mazumdar M. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995, 13,274-82
 25. Atkin NB, Baker MC. Specific chromosome change, i(12p) in testicular tumors. *Lancet*, 1982, 1349-1356.
 26. IISON dh, Motzer RJ, Rodriguez E, Chaganti RSK, Bosl GJ. Genetic analysis in the diagnosis of neoplasm of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993 ; 20, 229-237.
 27. Baker ME, Paulson EK. Hepatic metastatic disease. In: Meyers MA, ed. *Neoplasms of the Digestive Tract: Imaging, Staging, and Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:361-395
 28. Ralls PW, Jeffrey RB. The liver in: Jeffrey RB, Ralls PW, eds. *Sonography of the*

Metastatic Cancer of the Liver

- Abdomen. New York: Raven; 1995:71-179
29. Oliver JH III, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation and pitfalls. *Radiology* 1996;201:1-14
 30. Semelka RC, Mitchell DG, Reinhold C. The liver and biliary system. In: Higgins CB, Ricak H, Helms CA, eds. *Magnetic Resonance Imaging of the Body*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;591-639
 31. Fortunato L, Clair M, Hoffinan J. Is CT portography (CTAP) really useful in patients with liver tumors who undergo intraoperative ultrasonography (IOUS)? *Am Surg* 1995;61:560-4.
 32. Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000; 66:611-5.
 33. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointes Endosc* 1999; 50:357 -61.
 34. Miller DL, Simmons JT, Chang R, et al. Hepatic metastasis detection: comparison of three CT contrast enhancement methods. *Radiology* 1987;165:785-790
 35. Sardi A, Agnone CM, nieroda ca, et al. Radioimmunoguided surgery in recurrent colorectal cancer: the role of carcinoembryonic antigen, Computerized tomography and physical examination. *South Med J* 1989;82:1235-1244
 36. Vassiliades VG, Foley WD, Alaron J, et al. Hepatic metastasis CT vs MR imaging at 1.5T. *Gastrointest Radiol* 1991;16:159-163
 37. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer MD, et al. A simplified plan of follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987;102:79-87
 38. Schwartz LH. Advances in cross-sectional imaging of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:569-576
 39. Strauss L, Clorius J, Schlag P, et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation *Radiology*;170: 329-332
 40. Topal B, Flamen P, Aerts R, et al. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable metastases. *Eur] Surg Oncol*2001; 27:175-179

41. Schiepers C, Pennick F, De Vadder N, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:517-522
42. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Aridsen RC, Powers TA, Wright JK, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997; 38:1196-201.
43. Glockner JF. Three-dimensional Gadolinium-enhanced MR Angiography: Applications for Abdominal Imaging. *Radiographics* 2001; 21:357-370.
44. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. *AJR Am Roentgenol* 2000;174:691-698.
45. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, et al. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-478
46. Clarke MP, Kane RA, Steele G Jr, et al. Preoperative comparison of preoperative imaging and intraoperative ultrasonography in the detection of liver tumors. *Surgery* 1989;106:849-855
47. Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, et al. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:91-95
48. Nelson RC, Chezmar JL, Sugarbaker PH, et al. Hepatic tumors: comparison of CT during arterial portography, delayed CT and MR imaging for preoperative evaluation. *Radiology* 1989; 172:27-34.
49. Paulson EK. Evaluation of the liver for metastatic disease. *Seminar in Liver Disease* 2001;21:225-236
50. Nordlinger B, Guigiet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 1996; 77:1254-62.
51. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer; analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309-21.

52. Bengtsson S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma at laparotomy. *Cancer* 1969; 23:1989-202.
53. Jaffe B, Donegan W, Watson F. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127:1-11.
54. Goslin R, Steele G, Zamcheck N, et al. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:749-54.
55. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141:586-9.
56. Finan Po Marshall R, Cooper E, Giles G. Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer. a clinical and computer analysis. *Br J Surg* 1985; 72:373.
57. DeBrauw L, DeVelde C, Bouwbuis-Hoogerwerf M. Diagnostic evaluation and survival analysis of colorectal cancer patients with liver metastases. *J Surg Oncol* 1987; 34:81-6.
58. Wood C, Gillis C, Blumgan L. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976; 2:285-8.
59. Baker L, Talley R, Maiter R, et al. Phase III comparison of the treatment of advanced gastrointestinal cancer with bolus weekly 5-FU vs methyl CCNU plus bolus weekly 5-FU. *Cancer* 1976; 38:1.
60. Grage T, Vassilopoulos P, Shingleton W, et al. Results of a prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil vs intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. a Central Oncology Group study. *Surgery* 1979; 86:S50-5.
61. Macdonald JS, Kisner DF, Smytbe T, et al. 5-Fluorouracil (5-FU), methyl-CCNU, and vincristine in the treatment of advanced colorectal cancer. Phase II study utilizing weekly 5-FU. *Cancer Treat Rep* 1976; 60:1597-600.
62. Brooker T, Kiln Po Groppe C, et al. 5-FU infusion with methyl-CCNU in the treatment

- of advanced colon cancer. *Cancer* 1978; 42:1228.
63. Kemeny N, Younes A, Seiter K, et al. Interferon α -2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma. Assessment of activity and toxicity. *Cancer* 1990; 66:2470-5.
 64. Nordic GTATG. Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1437-46.
 65. Ehrlicbman C, Fine S, Wong A, Elbakim T. Randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:469-75.52.
 66. Kemeny N, Yagoda A, Braun DJ, Golbey R. A randomized study of two different schedules of methyl CCNU, 5-FU and vincristine for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1979; 43:78-82.
 67. Doroshow J, Multhauf P, Loong L, et al. Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1990;8:491-501.
 68. Nordlinger B, Quilicini MA, Pare R, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205:256-63.
 69. Coppa GF, Eng K, Ranson JH, et al. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. An evaluation of preoperative and postoperative factors. *Ann Surg* 1985; 202:203-8.
 70. Scblag Po Hobenberger P, Herfath C. Resection of liver metastases in colorectal cancer competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:360-5.
 71. Doei R, Gennari L, Bignami P, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78:797-801.
 72. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Indicators of prognosis after hepatic

- resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110:13-29.
73. Fonner J, Silva J, Cox E, et al. Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1984; 199:317-23.
74. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, et al. One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg* 1994; 129: 1050-6
75. Harmon KE, Ryan JAJ, Biehl TR, et al. Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 177: 402-404
76. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231:487-499.
77. Butler J, Attiyeh F, Daly J. Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:109-13
78. Akerstrom G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol*1991; 30:S47-53.
79. Chevinsky AH, Minton JP, Falko JM. Metastatic pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type 11. *Arch Surg* 1990; 125:935-8.
80. Chemer JA, Sawyers JL. Benefit of resection of metastatic gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type I. *Gastroenterology* 1992; 102:1049-53.
81. Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G, Rao U. Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *Am Surg* 1992; 163:560-4.
82. Elias D, Lasser P, Spielman M, et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:461-4.
83. Goulet RJ, Jr, JM, Einhorn LH, et al. Hepatic resection for disseminated germ cell carcinoma. *Am Surg* 1990;212:290-4
84. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:2039-48.

85. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20: 1499-505
86. Lorenz M, Muller H-H, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Surg* 1998; 228:756-62.
87. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of HA I in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:252-8
88. Kemeny N, Sttiter K, Diedzweiecki D. et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorouridine (FUDR) with dexamethasone versus FUDR alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:327-34
89. Hohn D, Stagg R, Friedman M, et al. A randomized trial of continuous versus hepatic intra-arterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol*1989; 7:1646-54.
90. Chang AE, Schneider PO, Sugarbaker PH. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorouridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206:685-93.
91. Niederhuber J. Arterial chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the liver, Conference Advances in Regional Cancer Therapy, Giessen, West Germany. 1985.
92. Wagman LD, Kemeny MM, Leong L, et al. A prospective randomized evaluation of treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1885-93.
93. Martin JKJ, O'Connell MG, Wieland HS. et al. Intraarterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125:1022.
94. Rougior P, Laplanche A, Huguier M, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*1992; 10:1112-8.
95. Allen-Mersh T, Earlam S, Fordy C, et al. Quality of life and survival with continuous

- hepatic artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1255-60.
96. Giacchetti S, Itzbaki M, Gmia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
97. Meric F, Pan YZ, Curley SA, et al. Surgery after down staging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:490-5
98. George SL, Hongstraten R. Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:731
99. Ravikumar TS, Steele 01, Kane R. et al. Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. *Cancer Res* 1991; 51:6233-7. 31
100. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205:367-73.
101. Hunt TM, Flowerdew AD, Birch SJ, et al. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990; 77:779-82.
102. Martenson H, Nobin A, Bengmark S, et al. Embolization of the liver in the management of metastatic carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 1984; 27:152-8.
103. Ajani J, Carrasco CH, Charnsanpavej C, et al. Islet cell tumors metastatic to the liver: effective palliation by sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med* 1988; 108:340-4
104. Chang J-M, Tzeng W-S, Pan H-B, et al. Transcatheter arterial embolization with or without displaying treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled study. *Cancer* 1994;74:2449-59
105. Daniels J, Pentecost M, Teitelbaum G, et al. Hepatic artery Chemoembolization (HAE) for carcinoma of colon using angiostat collagen and cisplatin, mitomycin, and doxorubicin: response, survival and serum drug levels. *Proc ASCO* 1992;11:171.
106. Stuart K, Huberman M, Posner M. et al. Chemoembolization for colorectal liver

- metastases. Proc ASCO 1995; 14:190.
107. Tellez C, Bensen AB, Lyster M, et al. Chemoembolization for colorectal metastases to the liver. Proc ASCO 1995;14:198.
 108. Links M, Ross W, Clingan P, et al. Treatment of the liver metastases with intra-arterial Lipiodol-Adriamycin. Reg Cancer Treat 1993; 3:121-4.
 109. Lang E, Brown CJ. Colorectal metastases to the liver: Selective Chemoembolization. Radiology 1993;189: 417-22.
 110. Martinelli D, Wadler S, Bakal C, et al. Utility of embolization or chemoembolization as second-line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma. Cancer 1994;74:1706-12.
 111. Prasad B, Lee MS, Hendrickson FR. Irradiation of hepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2: 129-32.
 112. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:781-8.
 113. Giovannini M, Seitz JE. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. Cancer 1994; 73:294-7.

INDEX

A

achalasia	6
adenocarcinoma	1
adenomatous polyp	56
adenomatous polyp	46
Adjuvant chemotherapy	192
advanced Esophageal Cancer	36
aflatoxin	134
alfa-fetoprotein (AFP)	138
amsterdam criteria	54
angiosarcomas	138
Antireflux surgery	27
ataxia telangiectasia	95
attenuated APC (AAPC)	53

B

Barrett's esophagus	1
Bethesda guidelines	55
biliary drainage	154
body mass index (BMI)	3

C

CA 19-9	102
CA-125	141
carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)	141
carcinoembryonic Antigen (CEA)	69,141
Carcinogenesis	63
Caroli's disease	138
Chemoembolization	198
Cholangio-carcinoma	127
choledochal cysts	137

chronic Pancreatitis	115
chronic Pancreatitis (CP)	95
cirrhosis	128
clonorchis sinensis	137
colonoscopy	47
colorectal Cancer	63
colorectal cancer	170
colorectal cancer screening	49
colorectal neoplasm screening	43
Computed tomography	182
Crohn's disease	57
Cryosurgery	196

D

diagnostic laparoscopy	25
double contract barium enema	47
Dysplasia	11
Dysplasia associated lesior mass (DALM)	58

E

Embolization	197
endoscopic ablation	32
Endoscopic Ultrasound	184
Epstein-Barr virus (EBV)	5
esophageal cancer	1
esophagitis	2
Exposure	137
Extensive Lymphnodes Dissection	30

F

familial	96
familial adenomatous polyp	52
familial atypical multiple mole	95

familial breast cancer	95
FAP	95

G

gastrointestinal carcinoid tumor	173
GERD	1

H

Helicobacter pylori	2
hepatobiliary tract cancer	127
hepatocellular carcinoma	127,128
Hepatitis	137
hereditary hemochromatosis	135
Hereditary Pancreatitis (HP)	93
HNPCC	53,95
human papilloma virus (HPV)	5

I

inflammation-mediated' hepatocarcinogenesis	130
Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)	96,116
Islet amyloid polypeptide (IAPP)	118

L

LA classification	2
LEWIS – TANNER OPERATION	29
Li-Fraumeni syndrome	95
Limited – extent surgery	29
Liver resection	187
lymphadenectomy	155
Lynch syndrome I	67
Lynch syndrome II	67

M

Magnetic Resonance Imaging	183
melanoma (FAMMM) syndrome	95

Metastatic Cancer of the Liver	169
microsatellite instability (MSI)	64
Muir-Torre	67
Neoadjuvant chemotherapy	195
neuroendocrine tumor	172
nitrosamine	5
<hr/>	
O	
octreotide	159
<i>Opisthorchis viverrini</i> (o.v.)	136
<hr/>	
P	
pancreatic cancer	89
pancreatic cancer (FPC) syndrome	96
pancreatic intraductal neoplasia (panIN)	90
pancreaticoduodenectomy	154
pancreaticoenteric anastomosis	156
Percutaneous ethanol injection	201
Peutz-Jeghers syndrome	95
Photodynamic Therapy	36
pneumatic dilatation	6
portal vein resection	156
Positron emission tomography (PET scan)	143
Positron emission tomography (PET)	186
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	136
<hr/>	
R	
Radiation therapy	200
Radiofrequency ablation	197
Rectal Cancer Surgery	73
<hr/>	
S	
sigmoidoscopy	46
Sphincter – saving surgery	79

Stauffer's syndrome	174
stool occult blood	45
surgical myotomy	6
Systemic chemotherapy	195

T

Thorotrast	137,138
thoracoscopy	25
Tropical Chronic Pancreatitis (TCP)	96
Tropical Pancreatitis	115
Turcot's syndrome	67

U

Ulcerative Colitis	57
---------------------------	----

V

Virtual Colonoscopy	48
----------------------------	----

ผู้นิพนธ์

พันเอกนายแพทย์ปริญญา ทวีชัยการ

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
รพ.พระมงกุฎเกล้า

แพทย์หญิงพินดา ทองอุทัยศรี

อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์รังสรรค์ อุภรณ์นิมิตร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นายแพทย์ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

นายแพทย์สมชัย ฉิมศรีจำเริญ

อาจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์สุริยะ จักกะพาก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล
รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

