

รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับ
การวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและ
ป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย

Liver Cancer in Thailand :
Research and development leading to
Liver Cancer Control programme

โดย

ศ.นพ.วันชัย วัฒนศัพท์
รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง
รศ.พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ
ผศ.นพ.จิตเจริญ ไชยาคำ
ผศ.นพ.สิริฤกษ์ ทรงศิริวไล

รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับ
การวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและ
ป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย

Liver Cancer in Thailand :
Research and development leading to
Liver Cancer Control programme

โดย

ศ.นพ.วันชัย วัฒนศัพท์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.นพ.พิศาล ไม่เรียง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผศ.นพ.จิตเจริญ ไชยาคำ

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผศ.นพ.สิริฤกษ์ ทรงศิริไฉ

ภาควิชาภูมิคุ้มกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับ
การวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและ
ป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย

Liver Cancer in Thailand :
Research and development leading to
Liver Cancer Control programme

โดย

ศ.นพ.วันชัย วัฒนศัพท์
รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง
รศ.พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ
ผศ.นพ.จิตเจริญ ไชยาคำ
ผศ.นพ.สิริฤกษ์ ทรงศิริวไล

ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนพัฒนาโครงการวิจัย (PR 3/002/2539)
สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

คำนำ

เอกสารฉบับนี้เป็นผลงานที่ได้จากความพยายามรวบรวมงานการศึกษาวิจัย ที่ส่วนใหญ่ได้มีการรายงานในวารสารทางการแพทย์ ที่สามารถค้นหาติดตามได้ที่ เกี่ยวข้องกับมะเร็งตับ คณะผู้ค้นคว้าที่ทำหน้าที่ช่วยกันรวบรวม แม้ว่าอาจจะ ไม่ได้ทำ งานวิจัยเหล่านั้นโดยตรง แต่ก็มิใช่ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งตับมาพอสมควร ไม่ว่าจะเป็นทางคลินิกหรือ ทางห้องปฏิบัติการ และได้พยายามค้นคว้า เพื่อนำมาประมวล ไว้ในบทความๆ อย่างไรก็ดีอาจจะมึนงงของท่านผู้รู้ผู้เล่านบางคน ที่ทางคณะผู้รวบรวม อาจจะ ไม่ได้รวม หรือไม่มีข้อมูลมารวบรวมไว้ ก็ขอได้โปรดให้คำแนะนำและเสนอเพื่อ เพิ่มเติมให้เกิดความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น เนื้อความบางตอนอาจจะมีซ้ำซ้อนกันบ้าง แต่เห็นว่าจะ เป็นการดีกว่า คัดเนื้อหาออกในส่วนซ้ำ แต่ทำให้ขาดความต่อเนื่อง หรือขาดความ เข้าใจไปได้

ขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งประเทศไทย (สกว.) ที่ได้มองเห็น ความสำคัญของปัญหามะเร็งในประเทศไทย และให้การสนับสนุนงบประมาณ เพื่อการ ศึกษารวบรวมในครั้งนี้จนแล้วเสร็จ ในเรื่องเกี่ยวกับมะเร็งตับ ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบ มากที่สุดในประเทศไทยเป็นมะเร็งที่ด้านกวิจัยไทยไม่ทำการวิจัย ก็คงไม่มีชาติอื่นมา สนใจแก้ปัญหาของเราหรือ มีแต่น้อย

ขอขอบคุณห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ศิริราช และห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้ช่วยค้นและรวบรวมเอกสารต้นฉบับต่างๆ ขอขอบคุณหน่วย มะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้อนุญาตให้เจ้าหน้าที่ของหน่วย มะเร็งมาช่วยในการค้นคว้า พิมพ์และจัดทำเอกสารฉบับนี้ สุดท้ายขอขอบคุณคณะผู้ร่วม ศึกษาค้นคว้ารวบรวมและเรียบเรียงทุกท่าน และหวังว่าเอกสารนี้จะ เป็นประโยชน์ต่อ ผู้สนใจการศึกษาวิจัยมะเร็งตับในประเทศไทย

ศาสตราจารย์นายแพทย์วันชัย วัฒนศัพท์

30 พฤศจิกายน 2539

สารบัญ
มะเร็งตับในประเทศไทย
LIVER CANCER in Thailand

	หน้า
คำนำ	ก
สารบัญ	ข
บทที่ 1 ประวัติการศึกษาวิจัยและระบาดวิทยาโรคมะเร็งตับในประเทศไทย (History of research study and epidemiology of liver cancer in Thailand)	1
1.1 ประวัติเกี่ยวกับการศึกษามะเร็งตับในประเทศไทย (History of Liver Cancer Research in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์	1
1.2 การศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับในประเทศไทย (Epidemiologic Study) วันชัย วัฒนศัพท์	10
1.3 ชนิดของมะเร็งตับและอุบัติการ (Type and Incidence) วันชัย วัฒนศัพท์	14
ระบาดวิทยา (Epidemiology)	
1.3.1 - ระบาดวิทยามะเร็งท่อน้ำดี (Epidemiology of biliary tract carcinoma or cholangiocarcinoma : CHCA) วันชัย วัฒนศัพท์	19
1.3.2 - ระบาดวิทยามะเร็งเซลล์ตับ ((Epidemiology of liver cell carcinoma or hepatocellular carcinoma : HCC) วันชัย วัฒนศัพท์	19

1.4	สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับ (Etiology and risk factors)	24
	วันชัย วัฒนศัพท์ สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล	
1.4.1	กลไกการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Mechanism in carcinogenesis of cholangiocarcinoma:CHCA)	26
	สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล	
1.4.2	กลไกการเกิดโรคมะเร็งเซลล์ตับ (Mechanism in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma:HCC)	28
	สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล	
1.4.3	ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Risk factor of cholangiocarcinoma)	34
	พิศาล ไม้เรียง	
1.4.4	ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเซลล์ตับ (Risk factor of hepatocellular carcinoma)	38
	วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ	
1.5	การวิจัยด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับในประเทศไทย แนวทางการวิจัยที่ยังต้องการคำตอบ (Research question needed to be answered in Epidemiology of liver cancer in Thailand)	48
	วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ	
บทที่ 2	การป้องกันปฐมภูมิมะเร็งตับ (Primary prevention and prophylaxis of liver cancer)	66
	วันชัย วัฒนศัพท์	

2.1	การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งท่อน้ำดี (Primary prevention of cholangiocarcinoma)	70
	วันชัย วัฒนศัพท์ พิศาล ไม้เรียง	
2.2	การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งเซลล์ตับ ((Primary prevention of hepatocellular Carcinoma)	73
	วันชัย วัฒนศัพท์ วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ	
2.3	การศึกษาวิจัยด้านการป้องกันและการป้องกันปฐมภูมิและคำถามที่ยังต้อง การคำตอบ (Research question needed to be answered in primary prevention of liver cancer in Thailand)	75
	วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ	
บทที่ 3	การป้องกันทุติยภูมิในประเทศไทย (Secondary prevention/ early detection) ^{ด.}	81
	วันชัย วัฒนศัพท์	
3.1	การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งท่อน้ำดี (Secondary prevention of cholangiocarcinoma)	83
	วันชัย วัฒนศัพท์ พิศาล ไม้เรียง	
3.2	การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งเซลล์ตับ (Secondary prevention of hepatocellular carcinoma)	84
	วันชัย วัฒนศัพท์ วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ	
3.3	แนวทางการศึกษาวิจัยป้องกันทุติยภูมิในประเทศไทย (Research question needed to be answered in secondary prevention of liver cancer in Thailand)	86
	วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ	

บทที่ 6	การดูแลบรรเทาอาการและการควบคุมความเจ็บปวดจากมะเร็งระดับ (Palliative care and pain control of liver cancer)	173	ช
6.1	อุบัติการณ์ความปวดในผู้ป่วยมะเร็งและการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความ เจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็ง (Incidence of cancer pain and its related study)	173	
	วันชัย วัฒนศัพท์		
6.2	การดูแลบรรเทาอาการผู้ป่วยมะเร็งระดับ (Hospice care of liver cancer)	175	
	วันชัย วัฒนศัพท์		
6.3	การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการบรรเทาความเจ็บปวดในมะเร็งระดับ ในประเทศไทย (Research in cancer pain for liver cancer in Thailand)	175	
	วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ		
บทที่ 7	การนำแนวความรู้ที่มีอยู่ไปสู่การควบคุมมะเร็งระดับในประเทศไทย (Application and implication of knowledges to national cancer control program for liver cancer in Thailand)	178	
	วันชัย วัฒนศัพท์		
บทที่ 8	บทสรุป (Conclusion:)	184	
	วันชัย วัฒนศัพท์		

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1	Distribution by histological type:liver cancer	15
ตารางที่ 1-2	การแบ่งมะเร็งตับตามชนิดเนื้อเยื่อต่างๆ	16
ตารางที่ 1-3	อัตราส่วน (ร้อยละ) ของมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ต่อมะเร็งตับทั้งหมดและ อัตราส่วนชายต่อหญิง	23
ตารางที่ 1-4	Factors associated with pathogenesis of hepatocellular carcinoma	38
ตารางที่ 1-5	Cohort studies on HBsAg carrier and HCC risk (Okuda K et al,1993)	40
ตารางที่ 1-6	Association of HBV with hepato-cellular carcinoma (Lutwick LI, 1979)	41
ตารางที่ 1-7	Relation between crude HCC rate (both sexes) and aflatoxin intake	44
ตารางที่ 4-1	แสดง Presenting symptoms และ signs ของ CHCA ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น	103
ตารางที่ 4-2	ผลการตรวจการใช้ Fine needle aspiration (โดยการคำนวณเพิ่มเติม) (สมพงษ์ บุญคุปต์ 1972)	126
ตารางที่ 4-3	ผลการตรวจการใช้ VIM Silverman หรือ Menghini Needle (โดยการคำนวณเพิ่มเติม)	127
ตารางที่ 4-4	FNA ตรวจมะเร็งตับ ในร่างกายร่วมกับ liver scan (สองสี ศรีวรรณบุรณ 1981)	128

ตารางที่ 5-1 อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของมะเร็งตับปฐมภูมิ แยกตามเนื้อเยื่อชนิดของมะเร็งระยะต่างๆ (ระหว่างปี 1978-1986)(Carriaga and Henson 1995)	๗ 136
ตารางที่ 5-2 การแบ่งกลุ่มหน้าที่ของตับ ตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางคลินิก (Child classification)	139
ตารางที่ 5-3 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนผ่าตัดที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดผลแทรกซ้อน	147
ตารางที่ 6-1 Cancer pain relief programme (December 1991) (Takeda 1992)	176

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1-1 สาเหตุและอัตราตายของคนไทย ต่อประชากร 100,000 ในปี 2536	11
รูปที่ 1-2 อุบัติการณ์มะเร็งดีพิมท์ ใน CIV ฉบับที่ 6 (เพศชาย)	12
รูปที่ 1-3 อุบัติการณ์มะเร็งดีพิมท์ ใน CIV ฉบับที่ 6 (เพศหญิง)	13
รูปที่ 1-4 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในชายจากขอนแก่น เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก	17
รูปที่ 1-5 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในหญิงจากขอนแก่น เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก	18
รูปที่ 1-6 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในเพศชายกลุ่มอายุต่างๆ ของประเทศไทย ประเทศฟิลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม	20
รูปที่ 1-7 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในเพศหญิงกลุ่มอายุต่างๆ ของประเทศไทย ประเทศฟิลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม	21

รูปที่ 1-8	เปรียบเทียบสถิติมะเร็ง ชนิด HCC และ CHCA ในกลุ่มอายุต่างๆ (Marisa,T.et al 1995)	22
รูปที่ 1-9	แสดงสมมติฐานของการเกิด Cholangiocarcinoma	36
รูปที่ 1-10	Stages in hepato-cellular cancer in a hepatitis B carrier	42
รูปที่ 1-11	Factors leading to the development of hepatocellular carcinoma in patient infected with hepatitis B or hepatitis C	46
รูปที่ 2-1	การควบคุมและป้องกันโรคมะเร็ง	67
รูปที่ 2-2	กระบวนการเกิดมะเร็งตั้งแต่ก่อนเป็นจนเกิดเป็นมะเร็ง (inception) และโตขึ้นจนมีอาการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และกระจายไปที่อื่นๆ ซึ่งการทำการป้องกันปฐมภูมิและการป้องกันทุติยภูมิ จะมีบทบาทในแต่ละจุด	68
รูปที่ 3-1	ตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจกรองได้แต่อายุน้อยกว่าและมีอัตราการรอดชีวิตนานกว่า (ผู้ป่วย B) แต่ผลสุดท้ายเสียชีวิตที่อายุเท่ากัน	82
รูปที่ 3-2	อัตราการรอดชีวิตของผู้ที่เป็นมะเร็งตับรายที่พบโดยการ Screen กับผู้ป่วยที่ไม่ได้ Screen แม้แตกต่างกันในอัตราการรอดชีวิต แต่ไม่แตกต่างกันในอัตราตายโดยรวม	89
รูปที่ 4-1	Age-specific incidence rate of hepatocellular carcinoma, both sexes	104
รูปที่ 4-2	Age-specific incidence rate of cholangiocarcinoma carcinoma, both sexes	105

รูปที่ 4-3	ลักษณะต่างๆ ในรูปแบบการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้มะเร็ง ทางเดินน้ำดี	109
รูปที่ 5-1	Segmental liver anatomy as originally described by Couinaud. Each of the eight segments is based on its separate and distinct blood supply and biliary drainage. (Iwatsuki et al, 1989)	145
รูปที่ 5-2	อัตราการรอดชีวิต โดยรวมของผู้ป่วย 125 ราย ที่เป็นมะเร็ง ท่อน้ำดีตับ และมีการอุดตันท่อน้ำดี	149
รูปที่ 5-3	อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย CHCA ที่มีติชาน แยกระยะของโรค	150
รูปที่ 5-4	อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งท่อน้ำดีตับที่มีติชาน แยกตามตำแหน่งต่างๆ	151
รูปที่ 7-1	แผนภูมิการควบคุมโรคมะเร็ง	182

บทที่ 4	การวินิจฉัย (Diagnosis)	
4.1	การวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับทางคลินิก (Diagnosis of hepatocellular carcinoma) วัฒนา สุชีโสภาลเจริญ	92
4.2	การวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดี (Diagnosis of cholangiocarcinoma) วันชัย วัฒนศัพท์ วัชรพงศ์ พงษ์สวัสดิ์ พิศาล ไม้เรียง	102
4.3	การตรวจวินิจฉัยภาพมะเร็งตับ (Imaging of liver cancer). จิตเจริญ ไชยาคำ	118
4.4	การใช้เข็มคุดเจาะตับเพื่อวินิจฉัยมะเร็งตับ และมะเร็งท่อน้ำดี (Needle biopsy in diagnosis of liver cancer) วันชัย วัฒนศัพท์ พิศาล ไม้เรียง	125
4.5	การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการวินิจฉัยมะเร็งตับในประเทศไทย (Research question needed to be answered in diagnosis of liver cancer in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ	130
บทที่ 5	การรักษาและผลการรักษา (Treatment and its result)	
5.1	ปัญหาการรักษามะเร็งตับ (Problems in treatment of liver cancer) วันชัย วัฒนศัพท์	133
5.2	อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งตับในประเทศไทย (Survival rate of liver cancer in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์	133

5.3	การรักษามะเร็งเซลล์ตับ (Treatment of hepatocellular carcinoma) วัฒนา สุจิไพศาลเจริญ	134
5.4	การรักษาทางศัลยกรรม (Surgical treatment) วันชัย วัฒนศัพท์	134
5.4.1	การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งเซลล์ตับ (Surgical treatment of hepatocellular carcinoma) วันชัย วัฒนศัพท์	134
5.4.2	การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Surgical treatment of cholangiocarcinoma) วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์	146
5.5	การรักษามะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy for liver cancer in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์ พิศาล ไฉ่เรียง	158
5.6	การรักษามะเร็งตับด้วยวิธีอื่นๆ (Other modalities of treatment for liver cancer) วันชัย วัฒนศัพท์ วัฒนา สุจิไพศาลเจริญ พิศาล ไฉ่เรียง	162
5.7	การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็งตับในประเทศไทย (Research question needed to be answered in treatment of liver in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ	167

บทที่ 1

ประวัติเกี่ยวกับวิจัยและระบาดวิทยาการศึกษา
โรคมะเร็งตับในเมืองไทย(History of research study and epidemiology of liver cancer
in Thailand)

1.1 ประวัติเกี่ยวกับการศึกษามะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์

มะเร็งตับในประเทศไทย ได้มีการรายงานเป็นครั้งแรกโดย พระอภัยมณีตราพาส
วิศาล และเอลิส และได้รายงานในปี พ.ศ. 2468 (1925) (Abbhantrabhad
1925) ต่อมา ในการประชุม World Congress of Gastroenterology ในปี
พ.ศ. 2501 (1958) โดย วิกิจ วีรานวัตน และ ชาญ สถาปนกุล (Viranuvatti
and Satapanakul, 1959) ซึ่งได้รายงานว่าเป็นโรคที่พบบ่อยในเมืองไทยได้
รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับ 90 ราย การรายงานการตั้งถ่วงเป็นการวิเคราะห์ทางคลินิก
จากผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้จากการตรวจศพหรือการตรวจโดยการตัดชิ้นเนื้อตับพิสูจน์
ระหว่างปี 2490-2500 (1947-1957) โดยพบว่าอาชีวะส่วนใหญ่เป็นชาวนา กลุ่มอายุ
พบมากที่สุดคือ 40-49 (ร้อยละ 87.7) ผู้ป่วยมาด้วยปวดมาก รองลงไปที่แน่นท้อง
และก้อนในท้อง ในรายงานได้อ้างถึงบทความของ Maxwell (1928) ซึ่งกล่าวถึง
การพบมะเร็งตับในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับชนิด *Clonorchis sinensis*
สูงในประเทศจีน แต่ไม่ได้สรุปหรือวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของรายงานผู้ป่วยดังกล่าว

ประวัติการศึกษาที่พยายามหาความสัมพันธ์ถึงสาเหตุ เพื่อนำไปสู่การควบคุม
มะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดีตับ (cholangiocarcinoma: CHCA) ในประเทศไทย
ในปี พ.ศ. 2509 ณัฐ ภมรประวัติ และ วิกิจ วีรานวัตน (Bhamarapra
vati; and Viranuvatti, 1966) รายงานการวิเคราะห์การตรวจพบทางพยาธิ
วิทยาในการตรวจชิ้นเนื้อตับ 1301 รายในระยะเวลา 3 ปี ระหว่าง ปี 1960-1962
ซึ่งประมาณร้อยละ 95 ใช้เข็ม วม-ซิลเวอร์แมนในการตัดชิ้นเนื้อ ที่เหลือเป็นการ
ตรวจหาชิ้นเนื้อสลายกรรม ทำให้เห็นให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งเซลล์ตับ
(HCC) และตับแข็ง ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีในตับ (CHCA) เน้นให้เห็นความสัมพันธ์กับการ
ตรวจพบพยาธิใบไม้ในตับ

ในปี พ.ศ. 2511 (1968) ทินรัตน์ สถิตนิมานการ รวบรวมการตรวจศพ
10,568 ราย ระหว่างปี 2507 ถึงปี 2509 พบมีผู้ป่วยมะเร็งตับ 257 ราย หรือ
ร้อยละ 2.43 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานผลการตรวจศพในสหรัฐอเมริกาพบมะเร็ง
ตับปฐมภูมิเพียงร้อยละ 0.35 (Burdette, 1965) และ ทินรัตน์ พบว่าในกลุ่มที่เป็น
มะเร็งท่อน้ำดีตับ หรือ Cholangiocarcinoma พบมีพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยสูงถึง

ร้อยละ 75 ส่วนมะเร็งเซลล์ตับ หรือเฮปาโตมา (Hepatoma หรือ Hepatocellular : HCC) พบพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยเพียงร้อยละ 11 ในปีเดียวกัน อุกฤษต์ เปล่งวานิช รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับ 324 ราย พบมะเร็งท่อน้ำดีตับชนิด Cholangiocarcinoma มีพยาธิใบไม้ตับร่วม ร้อยละ 44 ส่วนมะเร็งเซลล์ตับ Hepatocellular carcinoma หรือ Hepatoma (HCC) มีพยาธิใบไม้ตับเพียงร้อยละ 10 (Plengvanit, 1968) ทำให้เห็นถึงความน่าจะมีความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งตับ และพยาธิใบไม้ตับ ประดิษฐ์ ดันท์สุรัตน์ ในปี พ.ศ. 2514 (1971) ได้ให้ข้อสังเกต และข้อแนะนำว่า การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่พบบ่อยในเมืองไทย คือ *Opisthorchis viverrini* น่าจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของตับให้กลายเป็นมะเร็งในบั้นปลายได้ (Tunsurat, 1971) แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาให้เห็นสาเหตุโดยตรงออกมาจนถึง ปีดังกล่าว แต่ได้นำ paper ของ ฌู และวิกิง ปี 2509 มาสรุปเป็นตารางให้เห็นว่ากลุ่มมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) 208 ราย พบมีพยาธิใบไม้ตับ 5 ราย ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีตับ 55 ราย พบพยาธิใบไม้ตับ 11 ราย ต่อมา ชีระ โสณะกุล และคณะ ในปี พ.ศ. 2521 (1978) ได้พยายามศึกษามะเร็งตับปฐมภูมิในการผ่าตัด ตรวจสอบผู้ป่วยถึงความสัมพันธ์กับพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* โดยเลือกจากผู้ที่ถึงแก่กรรมแล้วมีการตรวจสอบพบพยาธิใบไม้ในตับ 154 ราย ในช่วงระยะเวลา 21 ปี พบเป็นมะเร็งตับชนิด Cholangiocarcinoma (CHCA) รวมด้วย 67 ราย หรือ ร้อยละ 43.6 ของผู้ติดเชื้อที่เสียชีวิต และพบเป็นมะเร็งชนิด Hepatocellular carcinoma รวมด้วย 9 ราย หรือร้อยละ 5.8 แต่ในการศึกษาไม่ได้รายงานข้อมูลว่าพบมะเร็งตับแต่ละชนิดกี่รายทั้งหมดในช่วงเวลาดังกล่าว และจากจำนวนมะเร็งตับชนิดนั้นมีพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยร้อยละเท่าไร อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่เสียชีวิตและมีพยาธิใบไม้ในตับดังกล่าว ก็ทำให้เห็นความน่าจะเป็นของระหว่างมะเร็งตับชนิด Cholangiocarcinoma กับ *Opisthorchis viverrini* และโดยเฉพาะในระบายนั้น ก็มีรายงานของ Hou (Hou, 1956) ถึงความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งตับปฐมภูมิกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับชนิด *Clonorchis sinensis* เป็นการรายงานการตรวจศพ 200 ราย ของผู้ป่วยมะเร็งตับในฮ่องกง และพบมี 46 ราย ที่ตรวจพบพยาธิใบไม้ตับชนิด *Clonorchis sinensis* ในตับที่เป็นมะเร็ง และสรุปให้เห็นความเปลี่ยนแปลงในเนื้อตับที่มีหลายระยะและเชื่อว่าเกิดจากพยาธิใบไม้ตับ กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ นี้ ในปี พ.ศ. 2521 (1978) จุมพล คุ่มไพโรจน์ และคณะ ได้รายงานการตรวจศพ 15,641 ราย พบมีพยาธิใบไม้ตับ 154 ราย และจากจำนวนนี้พบมะเร็งตับ 85 ราย หรือร้อยละ 58 (Koompirochana, 1978) ในปีเดียวกันนั้นวิทยา ธรรมวิทย์ และคณะได้ทำการวิจัยใน Syrian golden hamster พบว่าหากทำให้เกิดพยาธิใบไม้ในตับอย่างเดียวยังคงใช้ 100 Metacercariae หรือให้สาร diethyl nitrosamine ในสัดส่วน 25 ส่วนในล้านอย่างใดอย่างหนึ่งอย่างเดียวยังไม่ทำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับหรือ Cholangiocarcinoma แต่ถ้าให้หนูกินทั้งในไตรอะมีน และทำให้เกิดติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับพร้อมกัน จะทำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับชนิด Cholangiocarcinoma ร้อยละ 100

(Thamavit et al, 1978) ซึ่งการทดลองนี้ ทำให้มองเห็นถึงความเกี่ยวพันของอาหารของพี่น้องชาวอีสาน เช่น ปลาข้าว และอาหารหมักดองต่างๆ ที่มีสาร Nitrosamine น่าจะเป็นสาเหตุร่วมกับพยาธิใบไม้ในตับที่ชุกชุมอยู่ในอีสานได้เป็นอย่างดี วันชัย วัฒนศัพท์ ได้รายงานจากทะเบียนมะเร็งชุมชนพบสถิติมะเร็งตับ จังหวัดขอนแก่น ในปี พ.ศ. 2533 ที่สูงที่สุดในโลก และได้พบความสัมพันธ์เชิงภูมิศาสตร์ของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับในรายงานก่อนหน้านี้จากอำเภอบางอำเภอ กับมะเร็งตับจากทะเบียนมะเร็งชุมชนในอำเภอนั้นๆ ของจังหวัดขอนแก่น (Vatanasapt, 1990) เพชรรินทร์ ศรีวัฒนกุล ก็ได้รายงาน ความสัมพันธ์ เช่นเดียวกันในปี 2534 (Srivatanakul, 1991) และสุพรรณิ ศรีอำพร ได้แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นได้อย่างยิ่งในการใช้ serum ผู้รับการตรวจ เพื่อตรวจหา anti-OV IgG antibodies ในการที่จะตรวจกรองหาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิดมะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) (Sriamporn, 1993)

ประวัติการศึกษารายงานความสัมพันธ์ของมะเร็งตับกับสภาวะการติดเชื้อตับอักเสบในประเทศไทย

ในปี พ.ศ. 2522 (1979) Obata และ Nishioka ได้รายงานอัตราการตรวจพบผลบวกของ Surface antigen ของไวรัสตับอักเสบนชนิด B ในผู้ใหญ่ในเมืองไทยสูงร้อยละ 71.4 (Obata and Nishioka, 1979) การศึกษาทางระบาดวิทยา โดย Szmunes (1978) พบความสัมพันธ์เชิงภูมิศาสตร์ของมะเร็งตับกับกลุ่มประชากรที่เป็น Carrier ของไวรัสตับอักเสบ B antigen (HBs Ag carrier) การศึกษา case-control ระยะแรกไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตับอักเสบ B และมะเร็งตับ (Smith, 1969; Simons, 1971) จนการตรวจหา HBs Ag ทำให้ดีขึ้นจึงมีการพบว่า HBs Ag ในผู้ป่วยมะเร็งตับมากกว่า กลุ่มควบคุม (Simons, 1972; Nishioka, 1973; Prince, 1975)

ในปี พ.ศ. 2524 (1981) Beasley และคณะ ได้รายงานการศึกษากลุ่มประชากรประเทศไต้หวัน จำนวน 22,707 คน เป็น Cohort study เริ่มจากปี 1974 พบว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ในกลุ่มที่เป็น Carrier ของไวรัสตับพบสูงถึง 1,158 ต่อประชากร 100,000 คน เมื่อเปรียบเทียบกับ Non carrier ที่พบมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) เพียง 5 ต่อประชากร 100,000 คน ระหว่างการติดตาม Cohort นี้ไป 75,000 man years หรือเฉลี่ย 3.3 ปี ต่อคน ทำให้คำนวณความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ได้สูงถึง 223 แต่ 95% Confidence interval จะกว้างคือ 128 ถึง 1,479 เนื่องจากกลุ่มมะเร็งตับพบ HBsAg เกือบทุกราย ยกเว้นเพียงรายเดียวที่ไม่พบ

ติเรก พงษ์พิพัฒน์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2526 (ค.ศ. 1983) ได้รายงานผลการศึกษามะเร็งตับในเด็กในประเทศไทย ที่สัมพันธ์กับสภาวะการติดเชื้อตับอักเสบนชนิดบีพบว่าจากผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular Carcinoma: HCC) จำนวน 8 ราย พบค่าผลบวกการตรวจพบ Surface antigen

ของตับอักเสบนีติบ (HBs Ag) จำนวน 6 ราย หรือร้อยละ 75 ในขณะที่ในกลุ่มมะเร็งตับชนิด Hepatoblastoma พบเพียงร้อยละ 22 ส่วน anti-HBe พบในกลุ่มมะเร็งเซลล์ตับ 2 ราย จาก 6 ราย หรือร้อยละ 25 การตรวจพบนี้ใช้ขบวนการ Reversed passive haemagglutination ส่วนการตรวจ HBe Ag และ Anti-HBe ใช้วิธี agarose gel diffusion หลังจาก serum ได้ถูกทำให้เข้มข้นขึ้น 5 เท่า โดย lyphogel (Pongpipat, 1983)

อรุณ เผ่าสวัสดิ์ ในปี พ.ศ. 2532 รายงานการตรวจสถานะตับอักเสบริ่งจากไวรัสบี พบ 86 รายในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC 135 ราย หรือร้อยละ 63.7

วิจิตรา เหมศรีชาติ และคณะ ในปี พ.ศ. 2535 ได้รายงานการตรวจมะเร็งตับในเด็ก เช่นกัน พบ Surface antigen ของตับอักเสบนีติบ ในเนื้อเยื่อและหรือในน้ำเหลือง สูงถึงร้อยละ 87.5 ในมะเร็งตับในเด็กในจำนวน 11 ราย (Hemrichart, 1992)

ความสัมพันธ์ของมะเร็งเซลล์ตับกับการตรวจพบ alpha-fetoprotein (AFP) ในประเทศไทย

Wangvivatanasin ในปี พ.ศ. 2519 (1976) รายงานผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ HCC 178 ราย ตรวจพบ alpha fetoprotein 65 ราย หรือร้อยละ 83.3 โดยใช้วิธี Radioimmunoassay (RIA)

ดิเรก พงษ์พิพัฒน์ และคณะ ได้รายงานการตรวจพบ alpha fetoprotein (AFP) ในปี พ.ศ. 2526 โดยวิธี Radial immuno precipitation (Mancini) และวิธี immunoprecipitation โดยใช้ laser nephelometer พบว่าตรวจพบ AFP ร้อยละร้อย ทั้งใน Hepatocellular Carcinoma และ Hepatoblastoma จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย (Pongpipat, 1983)

อรุณ เผ่าสวัสดิ์ (1989) ได้ใช้วิธี Reverse Passive Haemagglutination Method (RPHA) ในการตรวจผู้ป่วยจำนวน 1056 คน ที่เข้ามารับการตรวจอัลตราซาวด์ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับพบ AFP ให้ผลบวกร้อยละ 73.0 ส่วนในกลุ่มโรคตับอื่นๆ จะให้ผลบวกต่ำมาก ซึ่งผลการตรวจนี้ใกล้เคียงกับของ Tang (1985) ซึ่งตรวจ AFP ได้ผลบวก 415 ราย ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 552 ราย (ร้อยละ 75.2)

อรุณ เผ่าสวัสดิ์ ยังได้คำนวณความแม่นยำการใช้การตรวจ AFP กับ การตรวจพบมะเร็งตับ พบมี Sensitivity ร้อยละ 73.0 มี Specificity ร้อยละ 98.4 ได้ Positive Predictive value ร้อยละ 87.3 ได้ Negative Predictive value ร้อยละ 96.0 ซึ่งนับว่ามีประโยชน์มากในการใช้เป็นเครื่องมือตรวจกรองแล้ว ถ้าสามารถใช้อัลตราซาวด์และใช้เข็มดูดเจาะตับตรวจต่อไปด้วยจะเพิ่มความแม่นยำยิ่งขึ้น

ประวัติการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งตับในประเทศไทย

การรักษาโดยการผ่าตัดผูกหลอดเลือดแดงเฮปาทิคสายแรกของโลก

ในปี พ.ศ. 2509 อุกฤษต์ เปล่งวานิช (1966) และคณะได้รายงานวิธีการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิโดยการผ่าตัดผูกหลอดเลือดแดงเฮปาทิค (hepatic artery ligation) ในผู้ป่วย 40 ราย ซึ่งเป็นรายแรกของโลก (กรณีการ พหุพัฒนกุล) พบมี remission มากกว่า 2 เดือนอยู่ร้อยละ 30 และรายหนึ่งมีชีวิตเกินหนึ่งปี และมีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดเพียงร้อยละ 8 ต่อมาวิธีการดังกล่าวก็ได้ มีรายงานจากต่างประเทศทั้งในรายมะเร็งตับปฐมภูมิและมะเร็งตับที่เกิดจากการกระจายมาจากที่อื่น (Nilsson, 1966; Balasegaram, 1972) ต่อมาในปี พ.ศ. 2517 อุกฤษต์ เปล่งวานิช (1971) ได้รายงานเพิ่มเติมอีก 90 ราย พบ Remission ร้อยละ 35 อาการปวดดีขึ้น ร้อยละ 50 และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10

References (ประวัติมะเร็งตับ)

1) Abbantrabhad Bhisal, Phra, and A.G.Ellis. A case of primary carcinoma of livers with postmortem notes, J. Med. Ass. Thailand. 1925; 8:1.

2) Balasegaram, M. Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver. Am. J. Surg 1972; 142:340.

3) Beasley, R.P., Huang, L.Y., Lin, C.C., and Chien, C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan, Lancet 1981; 2:1129.

4) Bhamarapavati, N., and Viranuvati, V., Liver diseases in Thailand. An analysis of liver biopsies. Amer. J. Gastroent; 1966; 15:267.

5) Burdette, W.J. Primary hepatoma, University of Utah Press, Salt Lake City, Utah, 1965:4.

6) Hemsrichart, V. and Ammawat, K. Primary hepatic neoplasms in childrens hospital : The pathological study of

30 Cases. Thai Cancer Journal 1992;18:49.

X Hou, P.C. The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with *Chornorchis sinensis* J. Path. Bact 1956;72:239.

X Koompirochana, C. ,Sonakul ,D. ,Chinda,K. , Stitnimarnkarn T. Opisthorchiasis:a Clinicopathologic study of 154 autopsy cases. Southeast Asian J. Trop Med Public Health.1978; 9:60-4.

X Maxwell, S.L. Cancer among Chinese. Chinese M. J. 1928;42:69.

X Nilsson, L.A.V. Therapeutic hepatic ligation in patients with secondary liver tumors. Rev.Surg 1966;23:374.

X Nishioka,K., Hirayama,T., Sekine, T., et al Australia antitigen and hepatocellular carcinoma GANN Mono. Cancer Res 1973;14:167.

X Obata,H.,Nishioka,K. Prevalence of hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma in Asia. Southeast Asian J. Trop Med Public Health 1979;10:621.

X Pausawasdi,A. Progress in the treatment of primary liver cancer. In:Vithayangkul,N. et al, Eds.Development in surgery 7. Royal college of surgeons of Thailand 1989:593(Thai)

X Plengvanit,U., Limpvongs,K., Viranuvatti,V., et al. Treatment of primary carcinoma of the liver by hepatic artery ligation. Liver Research,Transaction,3rd International Symposium of the International Association for the Study of Liver. Kyoto 1966:490.

X Plengvanit,U., Viranuvatti,V., Stinimankarn,T., Kalayasiri C., Hitanant,S., Chearanai,O. and Tuchinda,S.

Relationship of Primary Carcinoma of the liver and cirrhosis in Thailand, A clinical study of 324 patients. Proc. 3 rd. Asian-Pacific Congress fo Gastroent. Melbourne, Australia. 1968:5.

Plengvanit, U., Viranuvatti, V., Chearanai, O. Treatment of primary liver carcinoma. Med Chir Dig 1971;3:301.

Pongpipat, D., Suvatte, V. and Assateerawatts, A. Hepatitis B surface antigen and alpha-fetoprotein in paediatric hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma in Thailand. Asian Pacific J. Allerg, Immun. 1983;1:104.

Prince, A.M., Szmuness, W.M., Michon J. et al. A case control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. Int J. Cancer 1975;16: 376.

Simons, M.J., Yu, M., Chow, B.K., et al. Australia antigen in Singapore Chinese patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 1971;1:1149.

Simons, M.J., Yap, E.H., Yu, M., Shanmugaratnam, K., Australia antigen in Chinese patients with hepatocellular carcinoma and comparison groups: Influence of technique sensitivity on differential frequencies. Int J. Cancer 1972;10:320.

Smith, T.B., Blurberg, B.S. Viral hepatitis, postnecrotic cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Lancet 1969;ii:953

Sonakul, D., Koompirochana, C., Chinda, K, and Stitnimankan T. Hepatic Carcinoma with Opisthorchiasis, Southeast Asian J. Trop Med Public Health 1978;9:215.

Sriamporn, S., Vatanasapt, V., Mairing, E., Chaiyakam,

J., Haswell Elkins, M.R, Channadol, N. et al. Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen, Thailand. Hlth Rep.1993;5:51.

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Jiang, Y.Z., Khlat, M., Kao-tan, U.T., Sontipong, S. and wild, C. The role of infection by *Opisthorchis viverrini*, hepatitis B virus and aflatoxin exposure in the etiology of liver cancer in Thailand : a correlation study. Cancer;1991;68:2411.

X Stitnimankan, T. Primary hepatic carcinoma at the Siriraj Hospital, Bangkok. Proc. 3 rd. Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Melbourne Australia, 1968:10.

X Szmuness, W.M. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association. Prg Med Virol 1978;24:40.

X Thamavit, W., Bhamarapavati, N., Sahaphong, S., Vajrathira, S., Angsubhakrn, S. Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*-infected Syrian Golden hamster. Cancer Res 1978; 38: 4634-9.

X Tang, Z.Y. Treatment of subclinical hepatocellular carcinoma. IN: Tang Z.Y, ed. subclinical hepatocellular carcinoma. New York, Tokyo: Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1985:24;54.

X Tansurat, P., *Opisthorchis*. In: Pathology of protozoal and Helminthic Diseases. Edited by Paul A. Marcial Rojas. Williams and Wilkins ,Baltimore.1971:536.

X Vatanasapt, V., Tangvoraphonkchai, V., Titapant, V., Piptgool, V., Viriyapap ,D. and Sriamporn, S. High incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. Southeast Asian J.Trop Med Publ Hlth 1990;21:382.

X Viranuvatti, V. and Satapanakul, C. Primary Carcinoma of the liver. Analysis of 90 cases. Proceedings of the World Congress of the Gastroenterology. Williams and Wilkins, Baltimore. 1959:516.

X Wangvivatanasin, M., Manakul, B., Mukacharnpandh et al. Serum alpha-fetoprotein in primary carcinoma of the liver as determined by radioimmunoassay. Siriraj Hosp Gas 1976;28(6):867-79

1.2 การศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับ (Epidemiological study of liver cancer)

วันชัย วัฒนศัพท์

สถิติมะเร็งในประเทศไทยที่ผ่านมาในอดีตก่อนมีการทำทะเบียนมะเร็งชุมชนที่ขอนแก่นและเชียงใหม่ ซึ่งได้รับการยอมรับถึงความถูกต้องให้ลงพิมพ์ใน Cancer Incidence in Five Continents (Parkin, 1992) นั้น มักจะมีปัญหาในตัวเลข ถ้าสถิติของกระทรวงสาธารณสุขซึ่งใช้อัตราตายเป็นตัววัด น้ำหนักของปัญหา จะพบว่าคนไทยตายจากมะเร็งอันดับสาม ประมาณ 45 คน ต่อแสนประชากร ซึ่งน้อยกว่าตายจากหัวใจ ($58.5/10^5$) และอุบัติเหตุ ($52.7/10^5$) แต่จากทะเบียนมะเร็งชุมชนของขอนแก่น และเชียงใหม่อัตราตายจากมะเร็งจะสูงประมาณ 96.7 ถึง 100 ต่อ 100,000 ตามลำดับ (รูปที่ 1-1) ซึ่งสูงกว่าสถิติที่รวบรวมจากของกองสถิติ กระทรวงสาธารณสุข

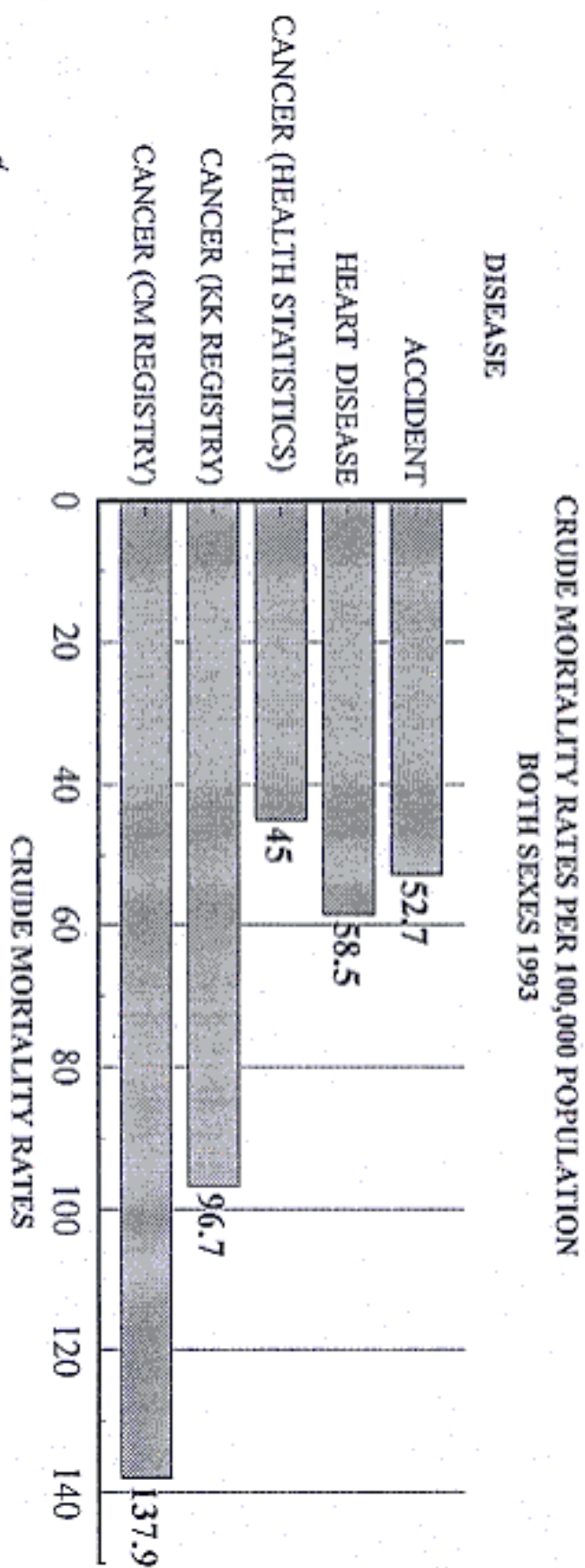
สถิติมะเร็งของไทยที่มีการทำตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก สถาบันวิจัยโรคมะเร็ง และสมาคมทะเบียนมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer and International Association of Cancer Registries) และได้รายงานใน Cancer Incidence in Thailand (Vatanasapt, 1993) พบอุบัติการณ์ (Incidence) มะเร็งทุกชนิดในชายประมาณ 189.29 และ 182.25 ต่อ 100,000 ที่ขอนแก่น และเชียงใหม่ ตามลำดับ ในขณะที่ในสตรี ประมาณ 158.34 และ 178.94 ของขอนแก่นและเชียงใหม่ ซึ่งทั้งสองเพศจะน้อยกว่าสถิติตะวันตกประมาณครึ่งหนึ่ง (Parkin, 1992) (รูปที่ 1-2 และรูปที่ 1-3)

สถิติมะเร็งตับในประเทศอื่นๆ จะมีความแตกต่างไป แต่โดยเฉพาะมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma: CHCA) จะพบน้อยมาก เช่น ในสหรัฐอเมริกา พบเพียงร้อยละ 15 ของมะเร็งตับทั้งหมด (Young, 1981) ความสัมพันธ์ของมะเร็งท่อน้ำดี ได้มีการศึกษาอยู่มากเพื่อหาสาเหตุ โดยเฉพาะความสัมพันธ์กับพยาธิใบไม้ตับ และอาหารซึ่งพบมากในพื้นที่แถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศ ไทยรวมถึงความสนใจระยะหลังๆ ที่เกี่ยวกับ endogenous nitrosation (อ่านเพิ่มเติมในประวัติ บทที่ 1 ตอนที่ 1.1 และในปัจจุบันเสียงตอนที่ 1.4.1)

ความสำคัญของมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma: HCC) โดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชีย มีความสำคัญเนื่องจากอุบัติการณ์จะสูง เช่น ในจีน ญี่ปุ่น และกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับสภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง (cirrhosis) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด B และปัจจุบันพบไวรัสชนิด C มากขึ้น (อ่านเพิ่มเติม ในประวัติบทที่ 1 ตอนที่ 1.1 และในปัจจุบันเสียง ตอนที่ 1.4.2)

มะเร็งตับในประเทศไทยที่พบบ่อยที่สุดมีอยู่สองชนิด คือ มะเร็งเซลล์ตับ หรือ

รูปที่ 1-1 อัตราการเสียชีวิตจากโรคภัยไข้เจ็บต่อประชากร 100,000 ในปี พ.ศ. 2536



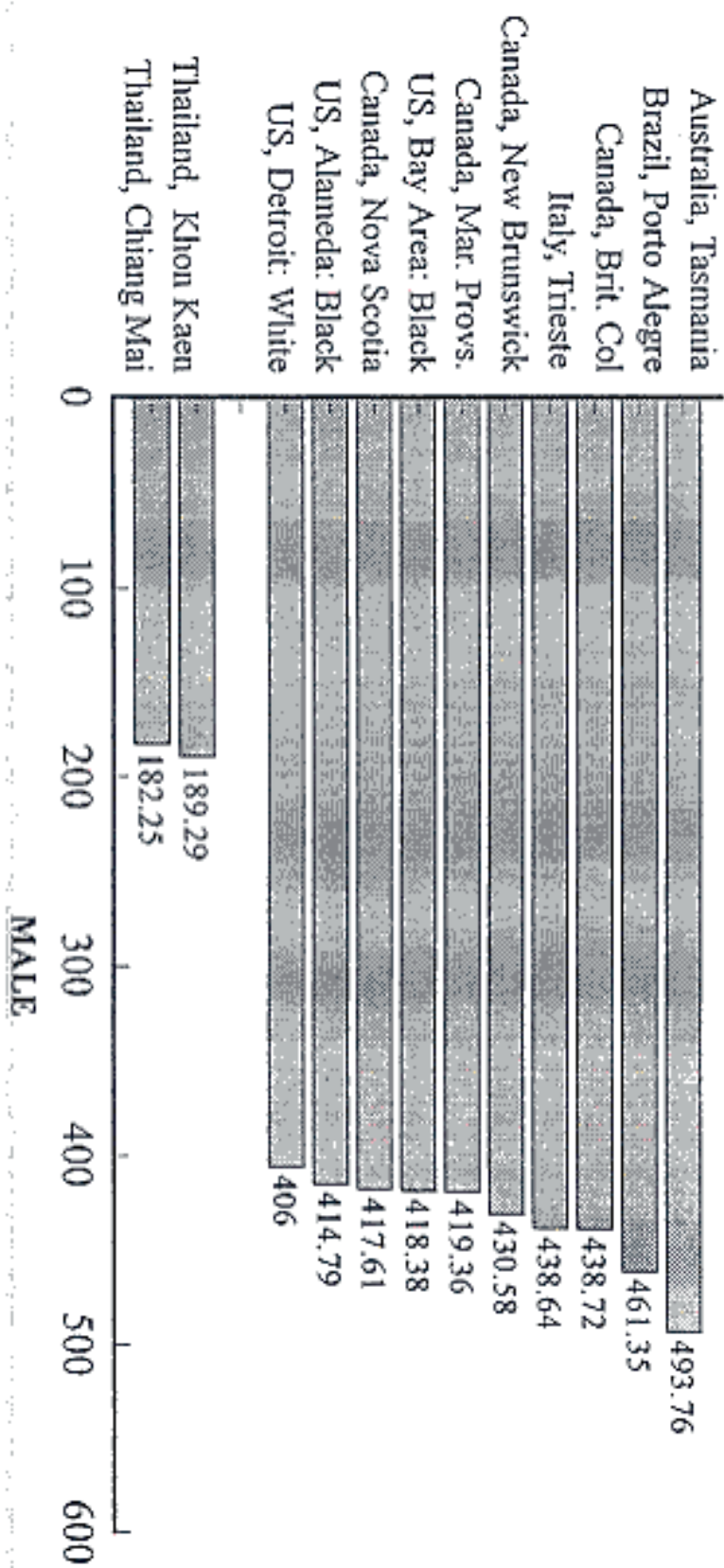
ที่มา : Ministry of Public Health, 1995

Khon Kaen University, 1993

Chiangmai University, 1992

รูปที่ 1-2 ภูมิประชากรและพื้นที่ CIV ฉบับที่ 6 (พศ. ๒๕๓๕) *(Parkin, et al, 1992)*

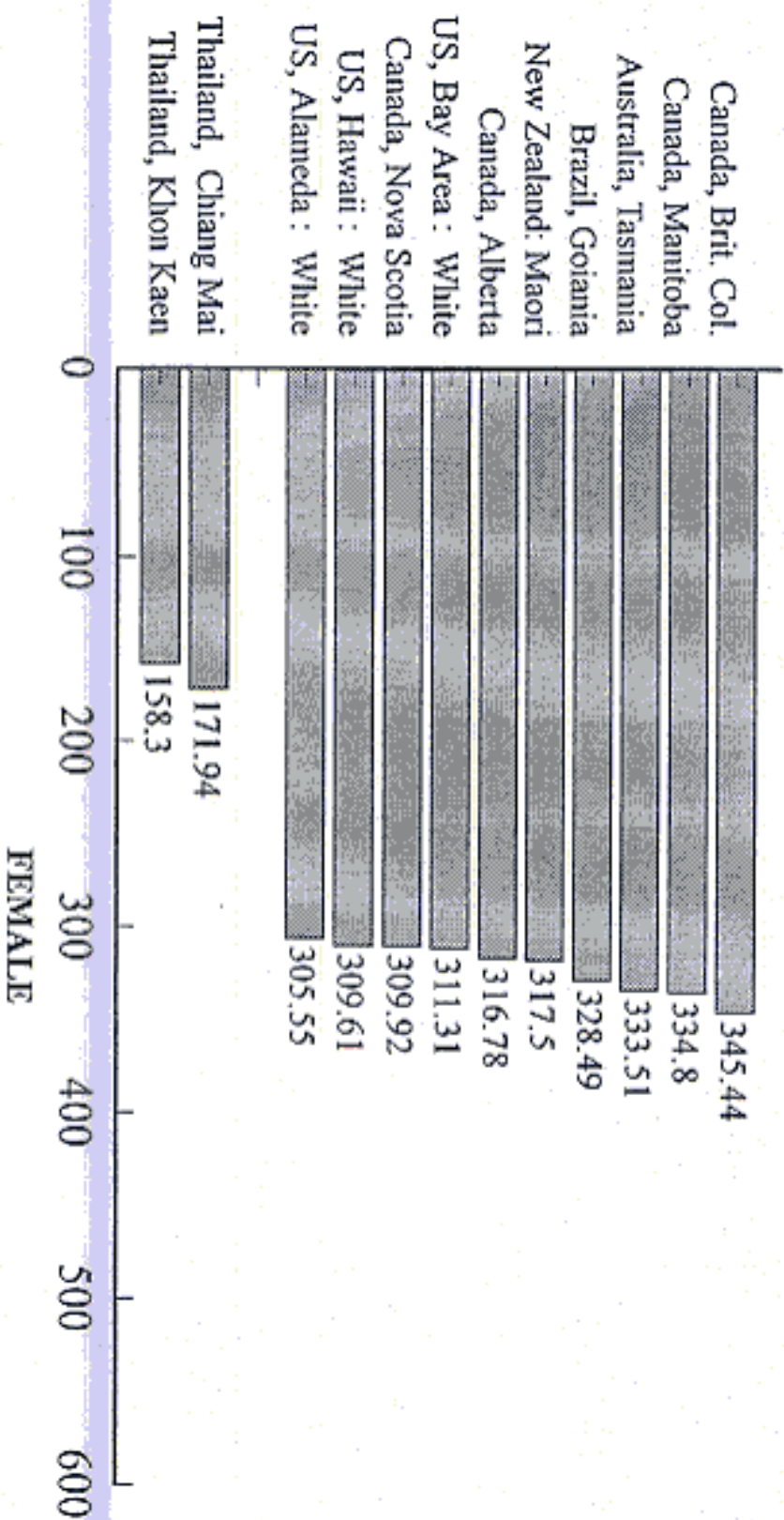
Leading Cancer Incidence in CIV 6 all site
SITE



รูปที่ 1-3 สถิติการมะเร็งเต้านมใน CIV อันดับ 6 (พหุหญิง) ฉบับแก้ไข

(*Parkin, et al, 1998*)

Leading Cancer Incidence in CIV 6 all site
SITE



Hepatocellular carcinoma:HCC และมะเร็งท่อน้ำดีของตับ หรือ Cholangio carcinoma:CHCA เมื่อคิดโดยรวมของอุบัติการณ์ของประเทศไทย จะพบ estimated incidence ของมะเร็งตับในประเทศไทยสูงมาก คือ ประมาณ 40.5 ต่อประชากร 100,000 ในเพศชายและ 16.3 ต่อ 100,000 ในเพศหญิง (Vatanasapt, 1993) และเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ แล้วจะพบว่ามะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยประมาณการว่า เรามีผู้ป่วยมะเร็งตับใหม่ในปี 1990 ประมาณ 11,581 ราย โดยมีอัตราส่วนชายต่อหญิงประมาณ 2.3 ต่อ 1 และ Tang (1993) รายงานว่าประเทศจีนพบมะเร็งตับโดยเฉพาะชนิด HCC สูงมากเป็นอันดับสาม และประมาณว่ามะเร็งตับฆ่าคนจีนประมาณ 100,000 คนทุกปี ส่วนในประเทศอิตาลีพบเสียชีวิตจากมะเร็งตับประมาณปีละ 7,000 คน

วันชัย วัฒนศัพท์ (1990) และ Parkin (1992) ยังได้รายงานทะเบียนมะเร็งชุมชนเปรียบเทียบสถิติในแต่ละภาคของประเทศไทย พบว่าสถิติมะเร็งตับของภาคอีสานนั้นสูงที่สุด โดยเฉพาะสถิติในจังหวัดขอนแก่นที่มีการทำทะเบียนมะเร็งชุมชน พบสถิติสูงที่สุดในโลก คือ ประมาณ 94.8 ต่อ 100,000 ในชาย และ 39.4 ต่อ 100,000 ในหญิง (Vatanasapt, 1993) (รูปที่ 1-4 และ 1-5) ถึงแม้ว่าร้อยละ 89 ของผู้ป่วยไม่ได้มีการวินิจฉัยทางกล้องจุลทรรศน์ แต่ก็พบว่าร้อยละ 84 มีการตรวจทางรังสี หรือ อัลตราซาวด์ซึ่งมีความแม่นยำสูง โดยเฉพาะอาการ อาการแสดง ก็เกือบจะบอกได้เมื่ออยู่ใน Endemic area พบว่าร้อยละ 89 เป็นมะเร็งตับ ชนิดมะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) ส่วนที่เชียงใหม่ พบสถิติสูงรองลงไป คือ 27.9 และ 12.2 ต่อ 100,000 ในชายและหญิงตามลำดับ แต่ที่แตกต่างไปก็คือพบมะเร็งเซลล์ตับสูงกว่าถึงเกือบครึ่งมากกว่ามะเร็งท่อน้ำดีซึ่งพบร้อยละ 45.4 ส่วนที่กรุงเทพมหานครจะพบสัดส่วนมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) สูงกว่ามากคือร้อยละ 70.8 ในขณะที่มะเร็งท่อน้ำดีเพียงร้อยละ 23.5 สอดคล้องสถิติที่ส่งขลายังแตกต่าง ไปคือเกือบไม่พบมะเร็งท่อน้ำดีในดับเลย (2%) (Vatanasapt, 1993) (ดูตารางที่ 1-1)

1.3 ชนิดของมะเร็งตับและอุบัติการณ์ (Type and incidence)

วันชัย วัฒนศัพท์

มะเร็งตับโดยทั่วไปจะแบ่งเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ (Primary Liver Cancer: PLC) และมะเร็งตับทุติยภูมิ (Metastatic Liver Cancer) หรือ คือมะเร็งตับที่เกิดจากกระจายมาจากมะเร็งชนิดอื่นๆ สถิติมะเร็งในประเทศไทยจะพบมะเร็งตับทุติยภูมิมากกว่า แต่ในประเทศแถบเอเชียโดยเฉพาะในประเทศไทย จะมีสถิติมะเร็งตับปฐมภูมิสูงมาก โดยภาพรวมจากสถิติที่มีการรวบรวมตามระบบทะเบียนขององค์การอนามัยโลกเป็นครั้งแรก เราพบสถิติมะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยมากกว่ามะเร็งทุกชนิด ทั้งนี้ ไม่รวมมะเร็งที่ผิวหนังซึ่งได้กล่าวมาแล้ว

มะเร็งตับได้มีการแบ่งชนิดตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (Histopathology) อาจแบ่งได้ตามตารางที่ 1-2 โดย Kew (1982) แต่ในบรรดามะเร็งต่างๆ เหล่านี้เราพบว่ามะเร็งตับที่พบบ่อยที่สุด คือ มะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) และมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) สถิติมะเร็งแต่ละชนิดในแต่ละภาคมีความแตกต่างกันมาก (ดูตารางที่ 1-1)

FIGURE 1-1 Distribution by histological type: liver cancer

	Bangkok		Chiang Mai		Khon Kaen		Songkhla		TOTAL						
	Number	(%) (%)	Number	(%) (%)	Number	(%) (%)	Number	(%) (%)	Number	(%) (%)					
HEPATOCELLULAR CARCINOMA															
8170	259	35.6	70.8	115	17.7	47.9	21	0.9	7.6	47	35.3	95.9	464	10.8	46.5
CHOLANGIOCARCINOMA															
8140, 8141, 8160, 8161, 8500	86	11.8	23.5	128	16.5	45.4	268	10.0	89.0	1	0.8	2.0	483	11.2	48.4
HEPATOBLASTOMA															
8970	1	0.4	0.8	2	0.1	0.7	1	0.0	0.3	1	0.8	2.0	7	0.2	0.7
OTHER															
	18	2.5	6.9	17	2.2	6.0	9	0.3	3.0	0	0.0	0.0	44	1.0	4.4
NOT SPECIFIED															
8000, 8001, 8002, 8003, 8004, 9990	162	49.7		480	63.0		2190	88.8		84	63.2		3116	76.9	

TOTAL

728

767

7691

133

4314

* Percentage of those with known histology

(From: Vatanasapt, et al, 1993: Table 34)

ตารางที่ 1-2 การแบ่งมะเร็งตับตามชนิดของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ

Classification of Primary Tumors of the liver

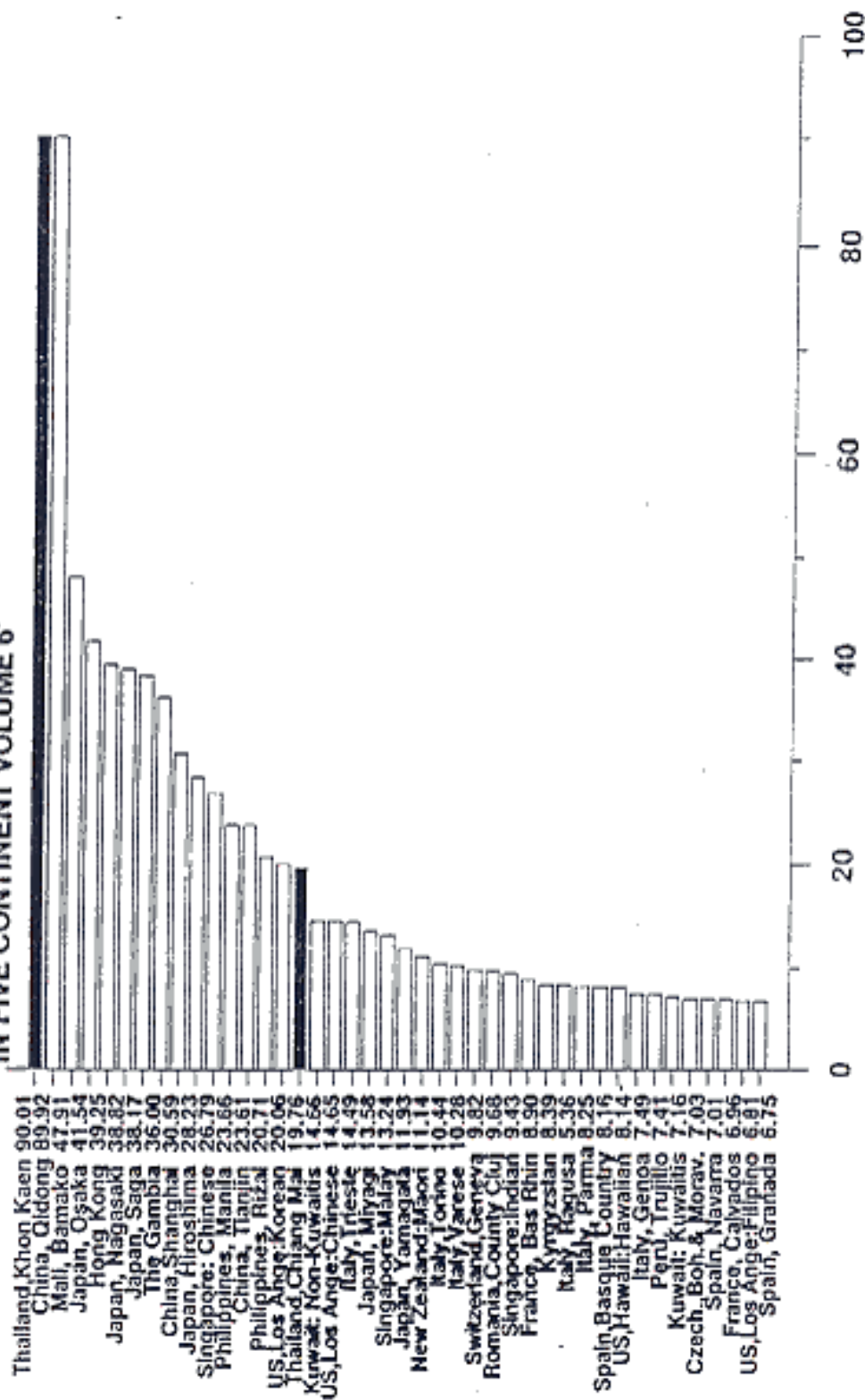
BENIGN	MALIGNANT
Epithelial Tumors	
Liver cell adenoma	Hepatocellular carcinoma
Bile duct adenoma	Cholangiocarcinoma
Biliary cystadenoma	Biliary cystadenocarcinoma
Carcinoid tumor	-
-	Squamous carcinoma
-	Mucoepidermoid carcinoma
Mesenchymal Tumors	
Cavernous hemangioma	-
Infantile hemangioendothelioma	-
-	Hemangiosarcoma
-	Undifferentiated (embryonal) sarcoma
Fibroma	Fibrosarcoma
Lipoma	-
Leiomyoma	Leiomyosarcoma
-	Epithelioid leiomyoma (leiomyoblastoma)
Benign mesenchymoma	Malignant mesenchymoma
Mixed Tumors	
-	Hepatoblastoma
-	Mixed hepatic tumor
-	Carcinosarcoma
Teratoma	-
Tumor-like Lesions	
Focal nodular hyperplasia	
Mesenchymal hamartoma	
Microhamartoma (von Meyenburg complex)	

(From Kew, M.C.: Tumors of the liver. In Zakim, D., and Boyer, T.D. (eds.): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1982, p.1048)

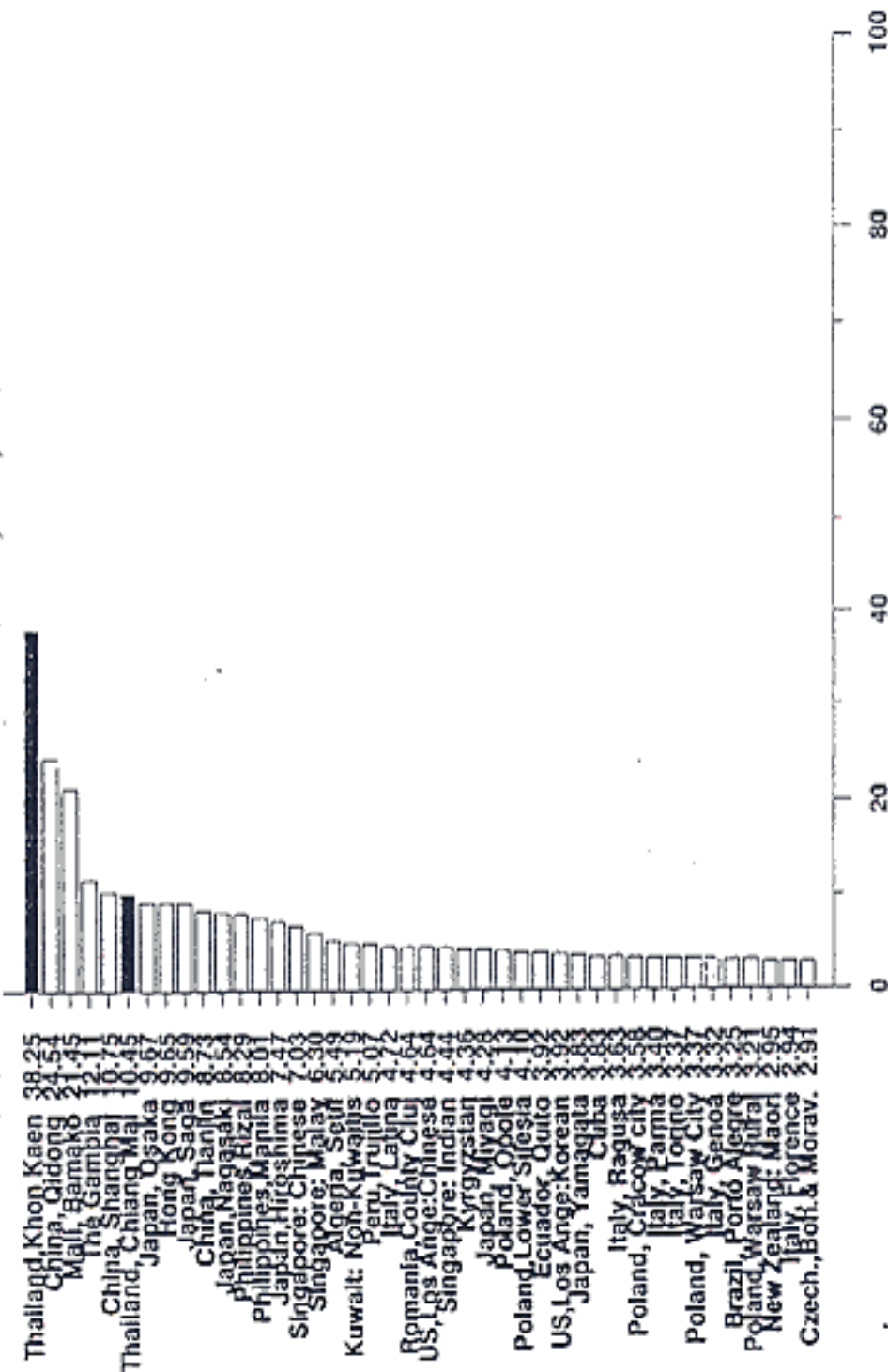
รูปที่ 1-4 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในชายจาก ชนบทใน เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก

(Parkin, et al, 1992)

COMPARISON OF LIVER CANCER DATA IN MALE FROM KHON KAEN
CANCER REGISTRY AND OTHER REPORTED IN THE 'CANCER INCIDENCE
IN FIVE CONTINENT VOLUME 6'



COMPARISON OF LIVER CANCER DATA IN FEMALE FROM KHON KAEN
CANCER REGISTRY AND OTHER REPORTED IN THE 'CANCER INCIDENCE
IN FIVE CONTINENT VOLUME 6' (Perkin, et al, 1992)



รูปที่ 1-6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในหญิงจาก 50 เขตใหม่ เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก

1.3.1 ระบาดวิทยาของมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทย (Biliary tract carcinoma:Cholangiocarcinoma:CHCA)

วันชัย วัฒนศัพท์

ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น มะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) พบอุบัติการณ์สูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย โดยเฉพาะสถิติทะเบียนมะเร็งชุมชนของขอนแก่น พบสูงที่สุดในโลก ($94.8/10^5$ ในชาย $39.4/10^5$ ในหญิง) เปรียบเทียบประเทศต่างๆ ที่รายงานใน CIV VI (รูปที่ 1-4 และ 1-5) (Vatanasapt, 1990; Parkin, 1992) สถิติล่าสุดของขอนแก่น ระหว่างปี 1990 ถึงปี 1993 พบสูงขึ้นเป็น 97.4 ต่อ 100,000 ประชากรชาย แต่ในประเทศอื่นๆ โดยทั่วไปจะประมาณ $0.5-2.0/10^5$ ในชาย และน้อยกว่าเล็กน้อยในหญิงอัตราส่วนชายต่อหญิงจะอยู่ระหว่าง 0.7-1.8 (M:F) ดูตารางที่ 1-3 ซึ่งจะต่างจากพวกมะเร็งเซลล์ตับที่ชายต่อหญิงสูงถึง 2-3 เท่าในยุโรป ถึงประมาณ 5 เท่าในเอเชียตะวันออก สำหรับกลุ่มอายุผู้ป่วยมะเร็งตับรวมทั้ง 2 ชนิด เปรียบเทียบ ไทย ฮานอย และฟิลิปปินส์ อายุที่พบจะเริ่มประมาณตั้งแต่ 30 และไปสูงสุดประมาณอายุ 60-65 ดูรูป ที่ 1-6 และ 1-7 หากจะแยกมะเร็งท่อน้ำดีออกมา (CHCA) เปรียบเทียบกับมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) จะเห็นว่า CHCA พบ age-specific ใกล้เคียงกันแต่จะไม่ค่อยพบต่ำกว่าอายุ 20 เหมือน HCC ซึ่งอาจพบได้มากกว่า รูปที่ 1-8

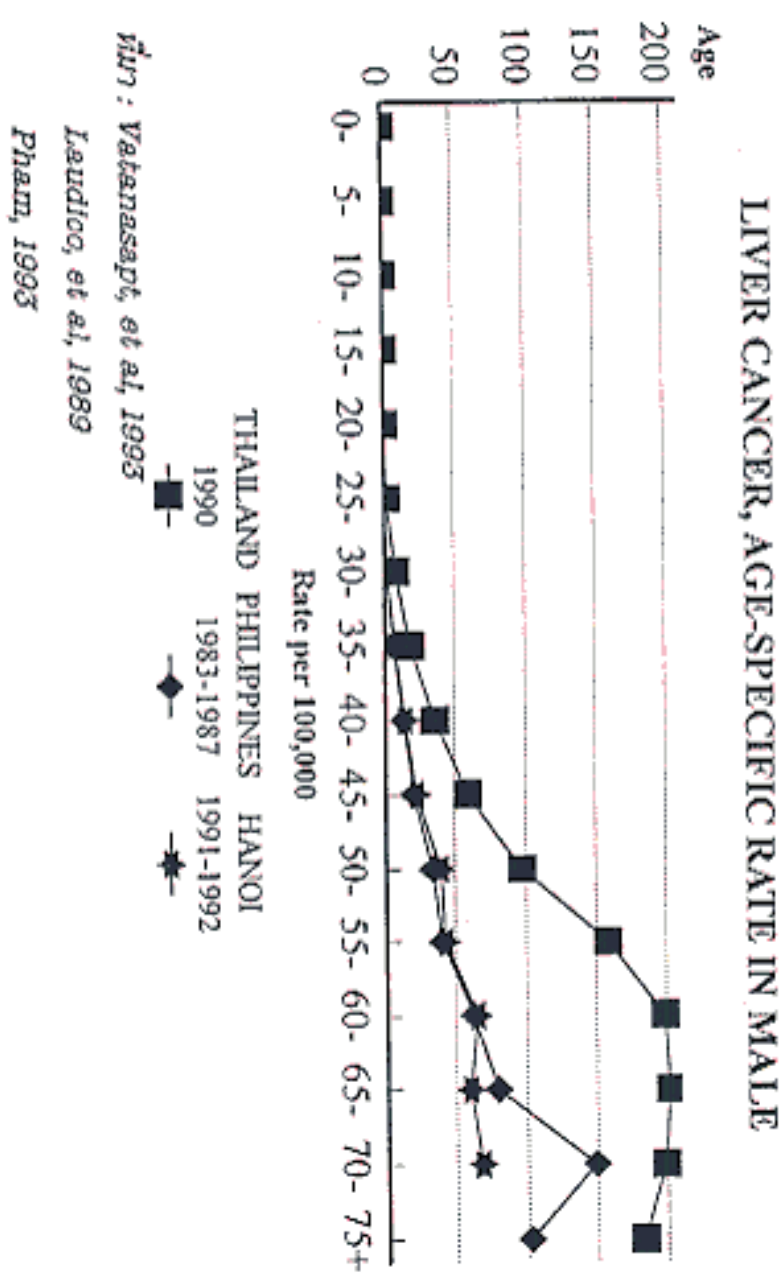
Parkin และคณะ (1991) ได้รายงานการศึกษา case-control ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี CHCA ที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและพบการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* มีความสัมพันธ์โดยพบการเพิ่มของ antibodies IgG ต่อพยาธิใบไม้ตับ มี Odd Ratio :OR ประมาณ 5 เท่าของผู้ป่วยมะเร็งตับ CHCA กว่ากลุ่มควบคุม

1.3.2 ระบาดวิทยาของมะเร็งเซลล์ตับในประเทศไทย (Liver cell carcinoma:Hepatocellular carcinoma:HCC)

วันชัย วัฒนศัพท์

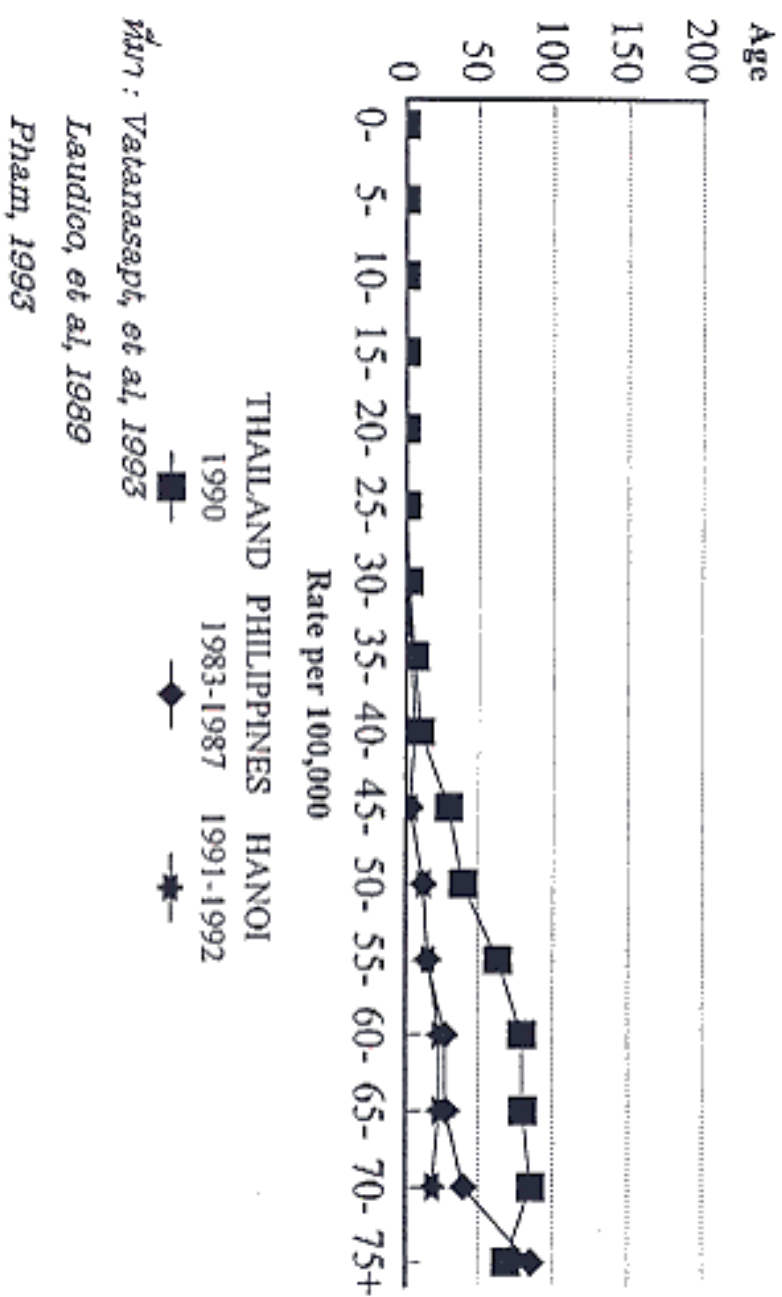
ประเทศไทยเป็นประเทศในกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีอุบัติการณ์มะเร็งตับค่อนข้างสูง และพบในพื้นที่นอกจากภาคอีสานเป็นมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ HCC เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี B เพชรรัตน์ ศรีวัฒนกุล และคณะ (1991) ได้ศึกษา case-control study ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC จาก 3 โรงพยาบาล พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี B เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ พบผู้ที่เป็น carrier ของไวรัสตัวนี้มีอัตราเสี่ยง (Relative risk:RR) ถึง 15.2 เท่า ส่วนไวรัสตับอักเสบ C ไม่พบสูงนัก ในส่วนของ aflatoxin ไม่พบว่าการรับประทานอาหารที่มีสารนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งตับ ทั้งโดยการประมาณการอาหารที่รับประทาน หรือ การวัด aflatoxin-albumin adducts ในน้ำเหลือง และแม้อัตราเสี่ยงจากการดื่มแอลกอฮอล์จะพบ Relative risk 3.4 เท่า แต่พบว่า

รูปที่ 1-6 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในเพศชายกลุ่มอายุต่างๆของประเทศไทย, ประเทศฟิลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม



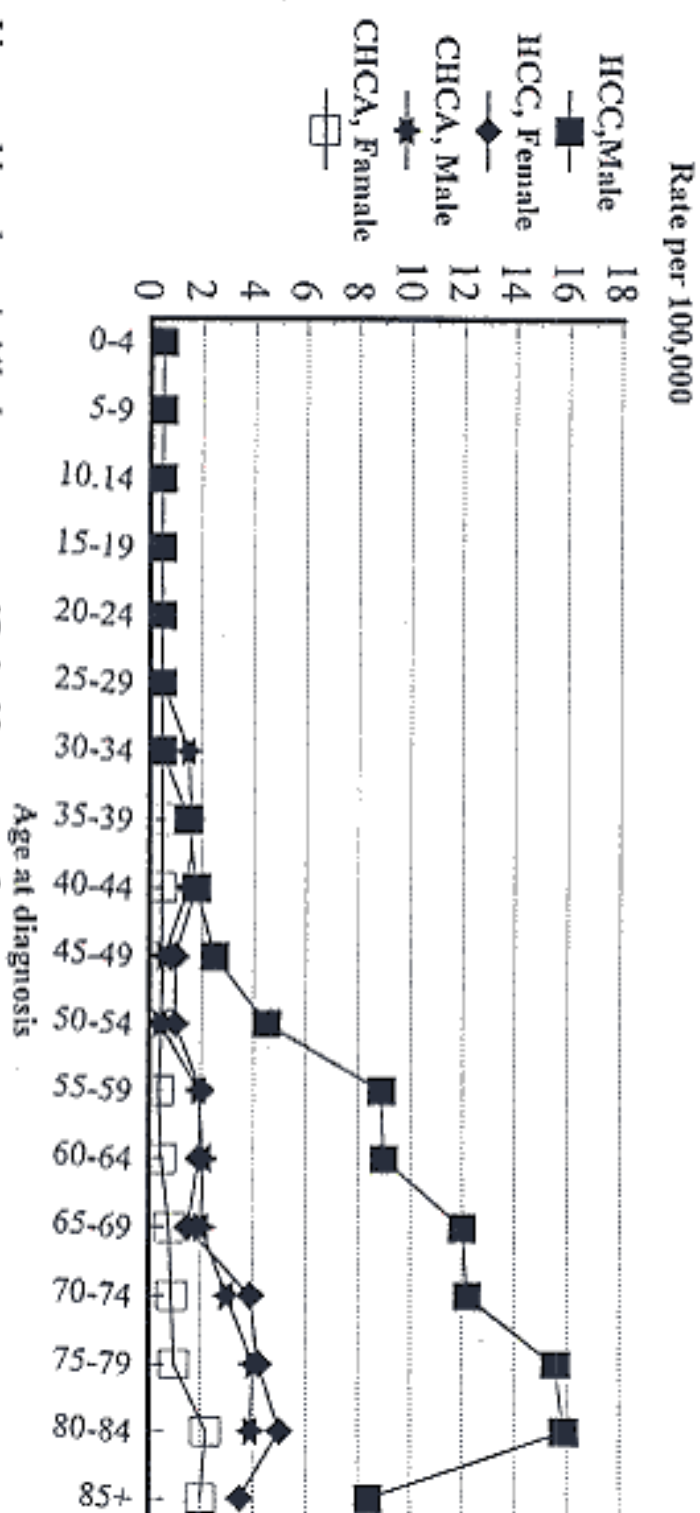
รูปที่ 1-7 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในเพศหญิงกลุ่มอายุต่างๆของประเทศไทย, ประเทศฟิลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม

LIVER CANCER, AGE-SPECIFIC RATE IN FEMALE



รูปที่ 1-8 เปรียบเทียบสถิติมะเร็งตับชนิด HCC และ CHCA ในกลุ่มอายุต่างๆ

(Marisa, T. et al 1995)



Liver and intrahepatic bile ducts: age-specific incidence rates by

histologic subtype and sex according to the SEER data for 1983-1987.

HCC : hepatocellular carcinoma. CHCA : cholangiocarcinoma.

ตารางที่ 1-3 อัตราส่วน (ร้อยละ) ของมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ต่อมะเร็งตับทั้งหมด
และ อัตราส่วนชายต่อหญิง

Cancer registry	Total No. (liver cancer)	<u>% of cholangiocarcinoma*</u>		Ratio: M:F
		Male	Female	
Thailand, Khon Kaen	1235	87	92	1.8
Thailand, Chiang Mai	633	29	43	1.2
Hong Kong	6765	13	32	1.6
Japan, Osaka	12260	6	18	1.4
Philippines, Manila, and Rizal	2610	5	22	0.7
Singapore, Chinese	1295	5	19	0.6
United States (SEER ^b): white	2136	19	30	1.1
Canada	2749	16	30	1.1
Slovakia	585	26	40	1.3
Denmark	1337	30	50	0.9
Italy (six registries ^c)	1290	7	20	0.9
Spain (six registries ^d)	1049	9	23	0.8
United Kingdom, Scotland	847	24	39	1.1
Australia (4 states ^e)	963	9	19	1.1
Puerto Rico	449	13	22	1.3

* Excluding cases of unknown or ill defined histology. Calculated from data published in Parkin (1992)

^b Registries of the Surveillance Epidemiology and End Results Programme.

^c Florence; Genoa; Lombardy Region; Varese Province; Parma Province; Romagna; Trieste.

^d Basque country; Catalonia; Tarragona; Granada; Murcia; Navarra; Zaragoza.

^e New South Wales, South Australia, Tasmania, Victoria.

from Parkin, D.M., et al 1993.

ไม่มีนัยสำคัญ พบว่ามะเร็งระดับชนิด Fibrolamellar ของ HCC แม้พบได้ยากแต่เชื่อว่าการพยากรณ์มะเร็งระดับชนิดนี้ค่อนข้างดี จะไม่ค่อยพบร่วมกับตับแข็งและมักพบในคนอายุน้อย (Berman, 1980; Craig, 1980)

1.4 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งระดับ (Etiology and risk factors)

วันชัย วัฒนศัพท์

สิริฤกษ์ ทรงสิวิไล

การศึกษาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงได้มีการศึกษาเป็นสองแนวทาง คือ ทางด้านโมเลกุลอาร์ชีวภาพลงลึกไปในเซลล์ รวมไปถึงด้านพันธุกรรม และการศึกษาโดยอาศัยด้านวิทยาการระบาดวิทยา และสองแนวทางนี้ ก็ได้มารวมกัน นำไปสู่การศึกษาร่วมกันคือ Molecular epidemiology หรือ ระบาดวิทยาโมเลกุล ซึ่งมีความสำคัญและเป็นที่สนใจมาก คือ การใช้สิ่งที่ค้นพบจากห้องปฏิบัติการนำมาทดลองใช้ หรือตรวจหาในชุมชน

การศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งตับในทางอนุชีววิทยา

สิริฤกษ์ ทรงสิวิไล

โรคมะเร็งตับ

โรคมะเร็งตับสามารถจำแนกทางพยาธิวิทยาตามเซลล์ต้นกำเนิดได้เป็น 4 ชนิดหลักคือ hepatocellular carcinoma (HCC) ซึ่งมีต้นกำเนิดจากเซลล์ตับเอง cholangiocarcinoma (CHCA) ซึ่งมีต้นกำเนิดจากเซลล์ epithelium ของระบบทางเดินน้ำดีอีกสองชนิดคือ hepatoblastoma และ angiosarcoma มะเร็งปฐมภูมิที่ตับเกือบทั้งหมดเป็นชนิด hepatocellular carcinoma หรือ cholangiocarcinoma ส่วน angiosarcoma และ hepatoblastoma พบได้น้อยมาก

สาเหตุของโรคมะเร็งตับ

อัตราการเกิดโรคมะเร็งตับในแต่ละภูมิภาคของโลก มีความแตกต่างกันได้มาก โรคนี้พบได้บ่อยในประเทศในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประเทศจีน และในทวีปแอฟริกา โดยพบได้ถึงร้อยละ 2-10 ของผู้เสียชีวิตที่ได้รับการชันสูตร และอาจพบได้มากถึงร้อยละ 40 ของโรคมะเร็งทุกชนิดรวมกัน ในขณะที่ประเทศในแถบยุโรป และสหรัฐอเมริกาพบเพียงประมาณร้อยละ 0.4 ของผู้เสียชีวิตที่ได้รับการชันสูตรทั้งหมด หรือพบเพียงประมาณร้อยละ 2-3 ของโรคมะเร็งทั้งหมดเท่านั้น (Szmuness, 1978) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงและลักษณะของโรคมะเร็งตับในแต่ละภูมิภาคของโลกก็มีความแตกต่างกันได้มากเช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรปตะวันตกเชื่อว่าโรคมะเร็งตับ ส่วนมากอาจมีความสัมพันธ์กับโรคตับแข็งเนื่องจากแอลกอฮอล์ และมักพบโรคมะเร็งตับในคนอายุมากกว่า 60 ปี โดยมีอัตราส่วนผู้ป่วย

ชาย:หญิง ประมาณ 6:1 ถึง 8:1 ในขณะที่ในประเทศที่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับสูง เช่นในภูมิภาคเอเชียอาคเนย์นี้จะเริ่มพบได้ในกลุ่มอายุน้อยกว่า คือตั้งแต่ 30-40 ปี เป็นต้นไป และมีอัตราส่วนชาย:หญิง ประมาณ 3:1 ถึง 4:1 (Editorial Lancet, 1987) ในภูมิภาคเหล่านี้เชื่อว่าโรคมะเร็งตับชนิด HCC มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนีและชนิดซี ส่วนโรคมะเร็งตับชนิด CHCA มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

มีข้อน่าสังเกตว่าเพศชายเป็นมะเร็งตับได้มากกว่าเพศหญิงและเริ่มเป็นในขณะที่ยาวยุ่ต่ำกว่าในขณะที่อุบัติการณ์ของมะเร็งตับในเพศหญิงนี้จะพบสูงขึ้นในวัยหลังหมดประจำเดือน หรือในผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิดติดต่อกันเป็นเวลานาน

โรคมะเร็งตับที่พบในประเทศไทย

โรคมะเร็งตับที่พบในประเทศไทยเกือบทั้งหมดเป็นชนิด HCC หรือ CHCA โดยโรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเพศชายและเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับที่สามในเพศหญิงในประเทศไทยซึ่งเมื่อจำแนกตามภาคของประเทศแล้ว พบว่าโรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคใต้ (Bunyaratavej *et al*, 1981; Srivatanakul *et al*, 1988) โดยทั่วไปแล้วเพศชายมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งตับทั้งสองสูงกว่าเพศหญิงประมาณ 2-4 เท่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 40 ปี ขึ้นไปทั้งในเพศชายและเพศหญิง และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 เป็นโรคตับแข็งร่วมด้วย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด macronodular cirrhosis

โดยเฉลี่ยทั้งประเทศแล้ว โรคมะเร็งชนิด HCC พบได้บ่อยกว่าชนิด CHCA โดยมะเร็งตับชนิด HCC มีอุบัติการณ์ของโรคไม่แตกต่างกันนักในแต่ละภาค ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือซึ่งมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคพยาธิใบไม้ในตับสูงนั้น กลับพบโรคมะเร็งชนิด CHCA มีอุบัติการณ์สูงกว่า HCC โดยพบได้ถึงร้อยละ 60 ของโรคมะเร็งตับทั้งหมด ซึ่งสูงกว่าในภูมิภาคอื่นๆของประเทศหลายเท่า (ดูรายละเอียดใน 1.2 การศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับ)

โรคมะเร็งตับชนิด HCC ในประเทศไทยมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนี โดยเฉพาะสามารถตรวจพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับมีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนีแบบเรื้อรังสูงกว่าประชากรปกติอย่างชัดเจน การศึกษาจากหลายสถาบันได้ผลใกล้เคียงกันที่สามารถตรวจพบ HBsAg ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งตับเหล่านี้ในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 30-70 (Pongpipat *et al*, 1983; Norredam *et al*, 1986; Pramoolsinsap *et al*, 1986; Srivatanakul *et al*, 1991a) นอกจากนี้การศึกษาทางพยาธิวิทยาโดยการย้อมหา HBsAg ในเนื้อตับที่เป็นมะเร็งชนิดนี้โดยวิธีการย้อม Orcein ก็สามารถตรวจพบ HBsAg ได้สูงถึงร้อยละ 35-80 เมื่อเทียบกับเนื้อตับของคนที่ไม่เป็นมะเร็งซึ่งจะตรวจพบ HBsAg ได้เพียงประมาณร้อยละ 10 เท่านั้น (Bunyaratavej *et al*, 1979; Suwannagool, 1980; Panyathanya, 1982) อัตราดังกล่าวใกล้เคียงกับที่พบในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของการเกิด HCC สูง

เช่นในประเทศไต้หวัน (พบ HBsAg ในร้อยละ 98 ของผู้ป่วยมะเร็งตับเทียบกับร้อยละ 15 ในคนปกติ) ประเทศฟิลิปปินส์ (พบ HBsAg ในร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งตับเทียบกับร้อยละ 18 ในคนปกติ) และประเทศเชเชนเกิ้ล (พบ HBsAg ในร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมะเร็งตับ เทียบกับร้อยละ 12 ในคนปกติ)(Sobeslavsky, 1980)

กลไกการเกิดโรคมะเร็งตับ โดย multi-stage carcinogenesis

กลไกการเกิดโรคมะเร็งที่เข้าใจกันในปัจจุบัน เชื่อว่าโรคมะเร็งเกิดโดยทั่วไปเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมในกลุ่ม oncogene-tumour suppressor gene ทำให้การทำงานที่โดยเฉพาะด้านการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ผิดปกติไป นอกจากนี้การเกิดโรคมะเร็งจำเป็นต้องอาศัยการสะสมของความผิดปกติหลายกลไก (multi-stage carcinogenesis) ซึ่งเกิดขึ้นร่วมกันโดยแต่ละปัจจัยมีบทบาททำให้การทำงานของเซลล์เปลี่ยนแปลงไปอย่างละเล็กละน้อยในแต่ละระยะ จนในที่สุดเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง ดังนั้น ในกรณีของโรคมะเร็งตับถึงแม้ว่าจะพบความสัมพันธ์อย่างสูงระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และชนิดของการเกิดโรคมะเร็งตับก็ตาม อาจเป็นไปได้ว่าปัจจัยอื่นๆ ทำงานร่วมกับเชื้อไวรัส ก่อให้เกิดโรคมะเร็งตับได้ ปัจจัยดังกล่าวอาจได้แก่ สารเคมี เช่น aflatoxin, nitrosamine ฮอร์โมนโดยเฉพาะยาคุมกำเนิด และการติดเชื้ออื่นๆ เช่น HCV เป็นต้น โดยแต่ละปัจจัยอาจมีความสำคัญในแต่ละขั้นตอนของการเกิดโรคมะเร็ง อาจเป็นไปได้ว่าการติดเชื้อไวรัสและมี integration ของบีโคโนไวรัสเข้าไปใน cellular chromosome ตั้งแต่ในระยะแรกๆ ของการติดเชื้อ เกิดไปกระตุ้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเบื้องต้นของเซลล์ตับ แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ยังไม่เพียงพอต่อการเกิดโรคมะเร็ง หลังจากนั้นปัจจัยอื่นๆ ที่ได้รับจากภายนอกซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับเชื้อไวรัส HBV หรือไม่ก็ตาม ไม่มีผลให้เซลล์ที่เปลี่ยนแปลงไปแล้วนี้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อไปอีกเมื่อมีการสะสมการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนจากปัจจัยต่างๆ ถึงระดับหนึ่ง เซลล์ตับดังกล่าวก็จะเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

1.4.1 กลไกการเกิดโรคมะเร็งชนิด Cholangiocarcinoma

สิริฤกษ์ ทรงสิ่วไล

การศึกษาวิจัยเรื่องโรคมะเร็ง CHCA มีน้อยกว่า HCC และการศึกษาส่วนใหญ่ทำโดยกลุ่มนักวิจัยจากประเทศตะวันตก หรือประเทศญี่ปุ่นที่เข้ามาศึกษาในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากเป็นเขตที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้นสูงมาก การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของ CHCA สูงที่สุดในโลก (Vatanasapt et al, 1990)

เซลล์มะเร็ง CHCA มีต้นกำเนิดจากเซลล์ epithelium ของท่อน้ำดีและมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในกลุ่ม *Opisthorchis viverrini* และ *Clonorchis sinensis* และพยาธิอื่นในกลุ่มเดียวกัน โดยการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็ง CHCA มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูงขึ้นอย่างชัดเจน

และพบว่าภูมิภาคที่มีอุบัติการณ์ของ CHCA สูงมักจะมีอัตราการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูงขึ้นเช่นกัน (Parkin *et al*, 1991; Srivatanakul *et al*, 1991b; Srivatanakul *et al*, 1991c; Itoh *et al*, 1994; Haswell-Elkins *et al*, 1994a)

การติดเชื้อพยาธิ *O.viverrini* ทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบที่ bile duct โดยเริ่มจาก desquamation ของ epithelial lining ตามด้วย adenomatous hyperplasia, peroductal fibrosis, inflammatory cellular exudation และ goblet cell metaplasia (Kim, 1984) อย่างไรก็ตามการศึกษาในด้านกลไกการเกิดโรค CHCA ยังมีไม่มากนัก นอกจากนี้ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปถึงบทบาทของสารเคมีในการก่อโรคมะเร็ง CHCA ได้ชัดเจนนัก มีบางรายงานแสดงว่า CHCA อาจเกิดหลังจากได้รับสารเคมีบางชนิด เช่น กลุ่ม Thorotrast ซึ่งเคยใช้เป็นสารทึบแสงสำหรับการ X-ray ระบบทางเดินน้ำดี สารกลุ่ม nitrosamine หรือ aflatoxin (Srianujata *et al*, 1984; Srivatanakul *et al*, 1991c; Parkin *et al*, 1991) แต่ยังมีความขัดแย้งในแต่ละรายงานอยู่

การศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด CHCA ที่สำคัญได้แก่การศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะ hamster ซึ่งพบว่าสามารถชักนำให้สัตว์ทดลองเกิดโรคมะเร็งได้หลังจากการติดเชื้อพยาธิ *O.viverrini* ร่วมกับการได้รับสารเคมีบางชนิด โดยเฉพาะ dimethylnitrosamine (Thamavit *et al*, 1978; Flavell and Lucas, 1982; Thamavit *et al*, 1987) โดยพบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับเฉพาะ dimethylnitrosamine หรือพยาธิ *O.viverrini* อย่างใดอย่างหนึ่งไม่เกิดมะเร็งตับ แต่สัตว์ที่ได้รับทั้งสองอย่างจะเกิดมะเร็งตับชนิด CHCA จึงตั้งสมมติฐานว่าสารเคมีกลุ่ม dimethylnitrosamine สามารถไปกระตุ้นให้เซลล์ของระบบทางเดินน้ำดีที่เกิดการอักเสบ เนื่องจากถูกกระตุ้นโดยการติดเชื้อพยาธิให้เปลี่ยนแปลงตัวเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุดซึ่งมีลักษณะที่คล้ายกับโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในมนุษย์ สมมติฐานนี้มีโอกาสเป็นไปได้สูงเนื่องจากผู้ที่อยู่ในเขตที่มีพยาธิดังกล่าวชุกชุมก็ได้รับสารเคมีกลุ่มนี้มากเช่นกัน

การศึกษากลไกโดยละเอียดของการชักนำให้เกิดโรคมะเร็งตับโดยพยาธิใบไม้มีไม่มากนักและยังไม่ทราบแน่นอนว่าการติดเชื้อพยาธิมีบทบาทอย่างไรในการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว ผลการศึกษาด้านสารคัดหลั่งหลังจากตัวพยาธิรวมทั้งแอนติเจนต่างๆ ของพยาธิไม่พบสารใดที่มีลักษณะเป็น carcinogen อย่างชัดเจน ในปัจจุบันพบว่า การติดเชื้อพยาธิทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อทางเดินน้ำดีและเซลล์ตับและพบมีการสูงขึ้นของ cytochrome 450 ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นสารกลุ่ม nitrosamine และ aflatoxin สูงขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มเซลล์บริเวณดังกล่าว (Kirby *et al*, 1994) นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับกับการเพิ่มขึ้นของ endogenous nitric oxide and extrahepatic nitrosation ในผู้ที่ติดเชื้อพยาธิซึ่งอาจเป็นกลไกที่นำไปสู่มะเร็งตับได้ (Haswell-Elkins *et al*, 1994b; Ohshima *et al*, 1994)

ข้อมูลทางระบาดวิทยาในปัจจุบัน บ่งว่าโรคมะเร็งชนิด CHCA ไม่สัมพันธ์กับการ

ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตี และชนิดซี (Parkin *et al*, 1991; Songsivilai *et al*, 1996) การศึกษาเกี่ยวกับ oncogene และ tumour suppressor gene มีน้อยมาก และส่วนที่ได้รับการศึกษาก็น่าเชื่อว่าการศึกษาในโรคมะเร็งกลุ่มอื่น มีรายงานไม่พบ point mutation ที่ codon 12 และ 13 ของ c-Ki-ras oncogene ใน CHCA (Tsuda *et al*, 1992)

โดยสรุปข้อมูลในปัจจุบันบ่งชี้ว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ของระบบทางเดินน้ำดี พร้อมกับทำให้มีการเพิ่มสูงขึ้นของสารกลุ่ม cytochrome และ nitric oxide ซึ่งมีฤทธิ์เป็นอันตรายต่อ เซลล์และมีฤทธิ์ให้เกิดการกลายพันธุ์ซึ่งนำไปสู่โรคมะเร็ง CHCA ในที่สุด แต่ยังไม่ทราบกลไกในระดับโมเลกุลว่าการติดเชื้อพยาธิทำให้สารดังกล่าวเพิ่มปริมาณได้อย่างไร และกลไกการเกิด CHCA สัมพันธ์กับการกระตุ้นยีนก่อมะเร็งหรือยีนต้านมะเร็งกลุ่มใด

1.4.2 กลไกการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC

สิริฤกษ์ ทรงสิริไล

โรคมะเร็งตับชนิด HCC เป็นโรคมะเร็งที่มีการศึกษาดังสาเหตุการเกิดโรคมามากที่สุดโรคหนึ่ง ในปัจจุบันเชื่อกันว่าสาเหตุสำคัญคือการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตี (Hepatitis B virus หรือ HBV) และเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตีซี (Hepatitis C virus หรือ HCV) หรือปัจจัยอื่นๆ อีกหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น การได้รับสารเคมีโดยเฉพาะในกลุ่ม aflatoxin, กลุ่ม nitrosamine การดื่มแอลกอฮอล์ และการใช้ยาคุมกำเนิดเป็นเวลานาน จะทำให้มีอันตรายเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งตับสูงขึ้น

Aflatoxins

Aflatoxins เป็นกลุ่มของสารเคมีที่สร้างจากเชื้อราโดยเฉพาะตระกูล *Aspergillus* และเป็นสารก่อมะเร็งที่มีความรุนแรงสูง ผลการศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งในสัตว์หลายชนิดว่าสัตว์ที่ได้รับ aflatoxin ถึงแม้ในปริมาณไม่มากนัก มีอัตราการเกิดมะเร็งตับสูงกว่าสัตว์ที่ได้รับอาหารปกติอย่างชัดเจน (Busby and Wogan, 1984) โดยพบว่า aflatoxin เป็นสารก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และสามารถจับได้กับ DNA ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนต่างๆ ได้รวมทั้งยีนก่อมะเร็งกลุ่ม oncogene และ tumour suppressor gene นอกจากนี้ยังมีข้อสนับสนุนที่ว่า aflatoxin อาจเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งตับในมนุษย์ โดยพบว่าภูมิภาคของโลกเขตที่มีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC สูงก็เป็นเขตที่มีการบริโภคอาหารที่ปนเปื้อน aflatoxin ในปริมาณสูงเช่นกัน โดยเฉพาะการปนเปื้อนในอาหารกลุ่มถั่ว (Bruce, 1990) และปริมาณสารเคมีกลุ่ม aflatoxin ในอาหารที่ตรวจพบได้นี้ก็สูงกว่าระดับที่สามารถทำให้เกิดมะเร็งตับในสัตว์ทดลอง

การศึกษาระดับอนุชีววิทยาของเซลล์มะเร็งตับที่ได้จากผู้ป่วยในประเทศจีน และประเทศอัฟริกาได้พบว่าการกลายพันธุ์ (point mutation) ของยีนต้านมะเร็งชนิด

หนึ่ง (p53 tumour suppressor gene) ในเซลล์มะเร็งที่ได้จากผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวนมาก โดยมีลักษณะเฉพาะของการกลายพันธุ์ที่ codon ตำแหน่งที่ 249 จาก AGG เป็น AGT ซึ่งการเกิด mutation ชนิด G เป็น T นี้เป็นลักษณะที่พบมากในเซลล์ที่ได้รับสารเคมีก่อมะเร็งโดยเฉพาะในกลุ่ม aflatoxin (Hsu *et al*, 1991; Bressac *et al*, 1991) จึงมีผู้พยายามสรุปว่า aflatoxin น่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของโรคมะเร็งตับในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้คัดค้านข้อสรุปดังกล่าวอยู่มากกล่าวคือ การศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งตับในแต่ละเขตของประเทศจีน ซึ่งมีอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันหลายแห่งนั้น กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างของปริมาณสาร aflatoxin ที่ได้รับหรือปริมาณ aflatoxin ในปัสสาวะของประชากรที่อาศัยในแต่ละเขต (Campbell *et al*, 1990)

การศึกษาในประเทศไทย พบว่ามีการปนเปื้อนของ aflatoxin ในระดับสูงในอาหารพวกถั่วและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากถั่ว และพบในระดับปานกลางในอาหารอีกหลายชนิด เช่น ข้าวโพดแห้ง และพริกแห้ง เป็นต้น และพบในระดับต่ำในข้าว (Shank *et al*, 1972) อย่างไรก็ตามปริมาณของ aflatoxin ที่พบนี้ยังมีระดับต่ำกว่าที่พบในประเทศแถบแอฟริกา แต่สูงกว่าประเทศในยุโรป และสูงเพียงพอที่จะทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ในสัตว์ทดลอง การศึกษาแบบ case-control ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ aflatoxin กับการเกิดโรคมะเร็งตับในประเทศไทย (Srivatanakul *et al*, 1991a) การศึกษาเกี่ยวกับ point mutation ของ p53 tumour suppressor gene โดยใช้ชิ้นเนื้อ HCC จากประเทศไทย พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งดังกล่าวได้น้อยกว่าที่พบในประเทศจีนและแอฟริกาใต้ กลุ่มผู้วิจัยสรุปว่าผู้ป่วยในประเทศไทยได้รับสาร aflatoxin ในปริมาณต่ำกว่าในประเทศดังกล่าวจึงพบการกลายพันธุ์แบบ AGG เป็น AGT ได้น้อย (Aguilar *et al*, 1994)

ในปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน สารกลุ่ม aflatoxin มีบทบาทอย่างไรในการเกิดโรคมะเร็งตับในมนุษย์ อาจเป็นไปได้ว่าการเกิดโรคมะเร็งตับจำเป็นต้องอาศัยปัจจัยต่างๆ หลายอย่างร่วมกัน จึงควรต้องศึกษาความสัมพันธ์นี้ให้ละเอียดยิ่งขึ้นก่อนที่จะทำการสรุปถึงบทบาทของ aflatoxin และสารเคมีชนิดอื่นในการก่อโรคมะเร็งตับดังกล่าว

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดบี

การศึกษาในปัจจุบันบ่งชี้ว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดบีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC โดยมีข้อมูลสนับสนุน ดังนี้

1. อุบัติการณ์ของการเกิด HCC ในแต่ละบริเวณของโลกสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดมากกับอุบัติการณ์ของการเป็นพาหะของ HBV โดยการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ซึ่งอยู่ในภูมิภาคที่มีอัตราการเป็นพาหะของ HBV สูง จะมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งตับได้สูงด้วย ในขณะที่ผู้ซึ่งอยู่ในเขตที่มีอัตราการติดเชื้อ HBV ต่ำ เช่น ในสหรัฐอเมริกาหรือในทวีปยุโรป ก็จะมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับได้น้อยเช่นเดียวกัน (Feitelson, 1992; Ganem and Varmus, 1987)

ประเทศที่พบโรคนี้เรื้อรังในประชากรได้สูง มักมีอัตราการเป็นพาหะของ HBV สูงกว่าร้อยละ 10 ของประชากร นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคนี้เรื้อรังจำนวนมากมักเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบี (chronic hepatitis B) เป็นเวลานานก่อนที่จะเป็นโรคนี้เรื้อรัง นอกจากนี้โรคนี้เรื้อรังชนิด HCC ในปริมาณที่มีอุบัติการณ์ของ HCC สูงนั้นมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับโรคตับแข็งชนิด macronodular ซึ่งทราบกันดีว่าส่วนใหญ่เกิดจาก HBV ต่างจากโรคตับแข็งที่พบในแถบที่มีอัตราการเป็นพาหะของ HBV ต่ำซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นชนิด micronodular (Cotran et al, 1989)

2. การศึกษาในประเทศไต้หวันโดยติดตามผู้ที่เป็พาหะของ HBV ซึ่งตรวจพบ HBsAg ในกระแสเลือดจำนวนมากกว่า 20,000 คนเป็นเวลานานหลายปี พบว่าผู้เป็นพาหะของ HBV มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้เรื้อรังมากกว่าคนปกติถึง 223 เท่า (Beasley et al, 1981) และกล่าวถึงของผู็เป็นพาหะเหล่านี้จะเสียชีวิตเนื่องจากผลของโรคนี้เรื้อรังหรือโรคตับอักเสบชนิดเรื้อรังในที่สุด

3. การศึกษาในสัตว์ทดลอง woodchuck ที่ติดเชื้อไวรัส Woodchuck Hepatitis Virus (WHV) ซึ่งเป็นไวรัสในตระกูลเดียวกัน HBV และมีโครงสร้างของบีโนมที่คล้ายคลึงกับ HBV มากนั้น พบว่าสัตว์ที่ติดเชื้อ WHV ชนิดเรื้อรังโดยไม่ได้รับสารก่อมะเร็งอย่างอื่นนี้เกือบทั้งหมดจะเป็นโรคนี้เรื้อรังภายใน 2 ปี อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้ก็มีข้อแย้งได้เช่นกัน คือ การทดลองทำนองเดียวกันในสัตว์อีกสองชนิดซึ่งสามารถติดเชื้อไวรัสในกลุ่มเดียวกันกับ HBV และ WHV คือ ground squirrel และเป็ด พบว่าสัตว์ทั้งสองชนิดนี้มีอัตราการเกิดมะเร็งตับต่ำกว่าใน woodchuck (Feitelson, 1992)

4. การศึกษาในระดับอนุชีววิทยา พบว่าในเซลล์มะเร็งตับมีชิ้นส่วนของบีโนมของ HBV เข้าไปเชื่อมอยู่กับส่วนของบีโนมของเซลล์มนุษย์ (integration) ซึ่งจะกล่าวถึงโดยละเอียดต่อไป

มีข้อน่าสังเกตว่า ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของ HBV ซึ่งมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้เรื้อรังได้สูงนั้นมักมีการติดเชื้อไวรัสตั้งแต่อายุน้อย โดยเฉพาะได้รับเชื้อจากมารดาในขณะคลอดหรือหลังคลอดและเกิดเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งมักจะมีการพัฒนาต่อไปเป็นโรคตับแข็ง ในที่สุดผู้ป่วยจะเป็นโรคนี้เรื้อรังหลังจากที่ติดเชื้อไวรัสครั้งแรกแล้วหลายสิบปี (โดยเฉลี่ยประมาณ 30-40 ปี) การศึกษาในประเทศไทยพบว่าเริ่มมีการติดเชื้อ HBV ตั้งแต่ในวัยเด็กโดยบางส่วนได้รับผ่านทางมารดา และมีอุบัติการณ์ของการตรวจพบแอนติบอดีหรือแอนติเจนของเชื้อ HBV ประมาณร้อยละ 10-20 ในเด็กอายุ 1-5 ปี ซึ่งอุบัติการณ์จะค่อยเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนถึงระดับสูงสุดที่ร้อยละ 40-60 ในผู้ใหญ่อายุ 20 ปี เป็นต้นไป (Pramoolsinsap et al, 1986)

การศึกษาในระดับอนุชีววิทยา พบว่าหลังจากที่เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ของตับแล้ว บีโนมของเชื้อ HBV จะเข้าไปเชื่อมต่อกับกับ cellular DNA (integration) โดยสามารถตรวจพบทั้งในเซลล์มะเร็งตับที่แยกได้จากผู้ป่วย หรือจาก cell line ต่างๆ (Ganem and Varmus, 1987; Sherman, 1989) รูปแบบของ integration ดังกล่าวนี้อาจมีลักษณะที่ไม่แน่นอน โดยที่บีโนมของไวรัสที่เข้าไปเชื่อมต่อกับ cellular DNA

นั้น อาจเป็นส่วนยีนในทั้งหมดหรือบางส่วน หรือเป็น multimer ก็ได้ นอกจากนี้อาจมีจำนวนไวรัสเพียงยีนเดียวหรือหลายยีนในเซลล์เดียวกันก็ได้ โดยเชื่อมต่อได้ ที่หลายตำแหน่งในหลายโครโมโซม ลักษณะของการเข้าเชื่อมต่อนี้แบบ integration ในเซลล์ต้นนี้อาจจะเกิดขึ้นแต่ในระยะหลังติดเชื้อเริ่มแรกไม่นาน หรือเกิดภายหลัง จากนั้นเป็นระยะเวลาที่ป็นได้ และพบ integration ทั้งในเซลล์ระยะต้นอีกเสบ เรื้อรังและในระยะมะเร็ง รวมทั้งสามารถพบได้ในเนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ ก้อนมะเร็ง แต่ลักษณะและตำแหน่งของ integration ไม่จำเป็นต้องเหมือนกับที่เกิดขึ้นใน เซลล์มะเร็ง

ในด้านของเชื้อไวรัสเองส่วนของยีนที่เข้าไป integrate อาจจะจัดเรียงตัวเหมือนเดิม หรือมีการเปลี่ยนแปลง เช่นมี deletion, inversion, point mutation ก็ได้ หรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงในยีนของไวรัสส่วนที่เข้าไป เชื่อมต่อนจนทำให้ไม่มี open reading frame ของไวรัสส่วนใดเลยที่ยังคงทำหน้าที่ ทำให้ไวรัสไม่สามารถสร้างโปรตีนได้ นอกจากนี้ตำแหน่งบนโครโมโซมของเซลล์ที่ ยีนของไวรัสเข้าไป เชื่อมต่อนี้อาจจะอยู่บนโครโมโซมใดก็ได้ และยังไม่พบลักษณะจำเพาะหรือ sequence จำเพาะในตำแหน่งนั้น การเข้าเชื่อมต่อกับ cellular DNA อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของ cellular DNA ในตำแหน่งที่ยีนของไวรัส เข้าไปเชื่อมต่อนี้ โดยมี deletion, insertion, mutation หรืออื่นๆ ได้ และอาจทำให้การทำหน้าที่ของยีนบริเวณนั้นเปลี่ยนแปลงไป

โดยสรุปลักษณะการ integrate ของ HBV ไม่มีรูปแบบจำเพาะและมีความไม่แน่นอนสูง ซึ่งแตกต่างกับการเข้าเชื่อมต่อนี้ในโครโมโซมโดยยีนของเชื้อไวรัสในกลุ่ม retrovirus

ถึงแม้จะพบว่า integration ของยีนของไวรัสในเซลล์มะเร็งต้นและการ ศึกษากันมานานแล้วก็ตาม ในปัจจุบันก็ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอนในการเกิดโรคมะเร็งต้น มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่ากลไกการเกิดโรคมะเร็งต้นจากการติดเชื้อ HBV อาจเกิดขึ้นโดยอาศัย กลไกต่างๆ ดังนี้

1. HBV อาจมี viral oncogene และนำเอา oncogene ของไวรัสเข้าไป ในเซลล์ต้นทำให้กลายเป็นเซลล์มะเร็ง (Miller et al, 1989) สมมุติฐานนี้มี พื้นฐานจากการศึกษาเชื้อไวรัสกลุ่ม retrovirus ซึ่งมี oncogene อยู่ในยีนของ ไวรัสเอง ดังนั้นเมื่อไปติดเชื้อเซลล์ใดก็จะทำให้เซลล์นั้นสามารถสร้างโปรตีนจาก oncogene ของไวรัสเพิ่มมากขึ้น ในกรณีของ HBV นั้นข้อมูลต่างๆ ยังไม่สามารถสรุป ได้แน่นอน ข้อมูลในปัจจุบันบ่งชี้ว่า HBV ไม่น่าจะมี viral oncogene เนื่องจากการ ได้รับยีนของไวรัสต้นอีกเสบชนิดนี้เข้าไปอย่างเดียวนั้นเพียงพอที่จะก่อมะเร็งใน cell line และลักษณะการที่ยีนของไวรัสที่ integrate เข้าไปใน cellular DNA นั้นพบว่าไม่มีรูปแบบที่แน่นอนให้มี open reading frame คงตัวทำให้ยีนของไวรัส นั้นน่าจะสร้างโปรตีนได้รูปแบบเดียว หลักฐานเหล่านี้คัดค้านสมมุติฐานการก่อมะเร็ง โดยการได้รับ oncogene นอกจากนี้ลำดับสารพันธุกรรมของไวรัส HBV ก็ไม่มีส่วนใด คล้ายคลึงกับ cellular oncogene ที่ทราบแล้ว อย่างไรก็ตามได้มีผู้พยายามค้นคว้า

หา oncogene จากยีนโนมของไวรัส HBV ด้วยวิธีต่างๆ เพิ่มเติมจาก oncogene ที่ทราบกันอยู่แล้ว แต่ประสบความสำเร็จเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ได้มีผู้พบยีนก่อมะเร็งชนิดใหม่จากเซลล์มะเร็งตับ ซึ่งอาจทำหน้าที่เป็น oncogene ได้และตั้งชื่อว่ายีน *lca* แต่ข้อมูลนี้ไม่ค่อยได้รับความเชื่อถือนักและไม่มีข้อมูลเพิ่มเติมเผยแพร่อีกเลย และคาดว่าลักษณะดังกล่าวคงเป็นลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็งตับเพียงบางเซลล์เท่านั้น

2. Integration ของ HBV อาจไปกระตุ้น cellular oncogene โดยวิธี *cis-activation*

การเชื่อมต่อของยีนโนมของไวรัสหลายชนิดเข้ากับ cellular DNA อาจกระตุ้นการทำงานของยีนที่อยู่ใกล้เคียงตำแหน่งที่มี integration เนื่องจากได้รับ promoter หรือ enhancer จากยีนของไวรัสซึ่งมีประสิทธิภาพการทำงานสูงเข้าไป ถ้า integration นั้นเกิดในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับ cellular oncogene อาจทำให้ promoter/enhancer ของไวรัสไปกระตุ้น oncogene ให้ทำงานมากขึ้นด้วย โดยทำหน้าที่เป็น *cis-activator* ในกรณีของ HBV นั้นมีข้อมูลเช่นกันว่าในผู้ป่วยบางรายมี integration ของยีนโนมของ HBV ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับ oncogene ได้ (Dejean *et al.*, 1986) ตัวอย่างเช่นเซลล์มะเร็งตับจากผู้ป่วยรายหนึ่งมี integration ของยีนของไวรัส HBV ทำให้ยีนของไวรัสส่วน pre-S2 เข้าไปเชื่อมต่อกับยีนของ *v-erb-A* oncogene ซึ่งคล้ายคลึงมากกับ steroid receptor protein การศึกษาต่อมาพบว่า integration ที่เกิดขึ้นมีลักษณะและตำแหน่งไม่แน่นอนและเกือบทั้งหมดไม่อยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับ oncogene ที่ทราบแล้ว ดังนั้นลักษณะการเข้าเชื่อมต่อนี้ อาจจะ เป็นลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็งบางเซลล์นี้เท่านั้น เนื่องจากไม่พบลักษณะเช่นว่าในเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยรายอื่น กลไกเช่นว่านี้จึงไม่น่าจะเป็นกลไกหลักของการเกิดมะเร็งตับส่วนใหญ่

3. Integration ของ HBV อาจไปกระตุ้น cellular oncogene โดยวิธี *trans-activation*

ในยีนโนมของไวรัสอาจมียีนบางส่วนที่สามารถกระตุ้นให้ยีนของไวรัสเองหรือของเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสทำงานได้มากขึ้น ส่วนของยีนโนมที่มีคุณสมบัติดังกล่าวเรียกว่า *trans-activator* ในกรณีของ HBV นั้นส่วนที่ทำหน้าที่ดังกล่าวอาจได้แก่ X-gene และบางส่วนของ pre-S gene การเข้าเชื่อมต่อของยีนโนมที่มีส่วนดังกล่าวอยู่ด้วยทำให้ยีนของร่างกายส่วนที่ควบคุมการแบ่งตัวทำงานได้ดีขึ้นและอาจเกิดเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด ในกรณีโรคมะเร็งตับเหตุผลสนับสนุนกลไกนี้จำนวนมากกว่ายีนของ HBV ส่วนที่สามารถทำหน้าที่เป็น *trans-activator* สามารถกระตุ้นให้ยีนจำนวนมากทั้งของไวรัสเองและของเซลล์ทำงานได้มากขึ้น (Bulla and Siddiqui, 1989; Wu *et al.*, 1990) อย่างไรก็ตามกลไกนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ตรงๆ ว่าเหตุใดโรคมะเร็งตับจึงเกิดภายหลังการติดเชื้อไวรัส (และมี integration) เป็นเวลานาน

4. Integration ของ HBV อาจไปกดการทำงานของ tumour suppressive gene (Dejean and The, 1990; Hsu *et al.*, 1991; Bressac *et al.*, 1991)

การศึกษาทางอนุชีววิทยาของโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น retinoblastoma และ Wilm's tumour พบการเสียหน้าที่ของยีนส่วนที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเกิดโรคมะเร็งที่เรียกว่า anti-oncogene หรือ tumour suppressive gene โดยอาจเกิดจากการหายไปของยีนหรือมีการกลายพันธุ์ ในกรณีของการติดเชื้อ HBV อาจเป็นไปได้ว่าการเข้าเชื่อมต่อนของบีโนมของ HBV เข้ากับ cellular DNA อาจทำให้ยีนสำคัญบางส่วนเกิดความเสียหายและไม่ทำงานให้เกิดเป็นมะเร็งได้ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนว่า integration ของ HBV นั้นมักทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ cellular DNA บริเวณรอบๆ ตำแหน่งที่มี integration โดยเฉพาะอาจมีการขาดหายไปของยีนส่วนสั้นๆ (deletion) หรือมี point mutation หรือมี translocation อย่างไรก็ตามการศึกษาทาง cytogenetics ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงแบบจำเพาะของโครโมโซมในเซลล์ตับที่บ่งว่าอาจมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากมาดังกล่าว

นอกเหนือจากบทบาทโดยตรงของ HBV แล้ว การศึกษารายละเอียดของยีนต้านมะเร็งชนิด p35 anti-oncogene ในเซลล์มะเร็งตับที่ได้จากประเทศจีนและประเทศอัฟริกาได้ดังกล่าวแล้ว พบข้อมูลที่น่าสนใจว่าหนึ่งในยีนของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับเหล่านี้ มี single point mutation ของ p53 anti-oncogene ในตำแหน่งจำเพาะซึ่งอาจทำการให้ยีนนี้เสียหน้าที่ไปและอาจมีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งตับ

โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการเปลี่ยนแปลงของ cellular oncogene และ tumor suppressor gene กับโรคมะเร็งตับ การศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มหรือลดจำนวนของยีนรวมทั้งการเพิ่มการทำงาน cellular oncogene ที่ทราบกันแล้ว มักไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ทำให้ข้อมูลด้านนี้ส่วนใหญ่ไม่สามารถสรุปผลได้

กลไกอื่นๆ รวมทั้ง host factor

โรคมะเร็งตับอาจเกิดจากกลไกอื่น ๆ ได้ และมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องของหลายปัจจัย (Chisari et al., 1989) ตัวอย่างเช่น อาจเป็นไปได้ที่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดเรื้อรัง ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับติดต่อกันเป็นเวลานาน ทำให้ต้องมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์อยู่ตลอดเวลา เมื่อมีความจำเป็นต้องมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากเช่นนี้ อาจมีความผิดพลาดของการควบคุมที่ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งขึ้นได้ ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเชื่อมต่อนของบีโนมของไวรัสกับโครโมโซมของเซลล์ตับหรือไม่ก็ตาม จึงทำให้เซลล์บางส่วนผิดปกติไปและ ในที่สุดเปลี่ยนแปลง ไปเป็นเซลล์มะเร็ง

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดซี

ในประเทศญี่ปุ่นและในทวีปยุโรปซึ่งมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับได้สูง แต่มีอัตราการติดเชื้อ HBV หรืออัตราการเป็นพาหะของ HBV ไม่สูงมากนักนั้น กลับพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวนกว่าร้อยละ 50 มีแอนติบอดีต่อ HCV ในกระแสเลือด นอกจากนี้การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ที่ไม่มีแอนติบอดีต่อ HCV (โดยที่ตรวจไม่พบ

HBsAg) มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งตับได้สูงกว่าคนปกติและสูงกว่าผู้ที่ เป็นพาหะ ของ HBV (Thiele, 1991; Tanaka *et al*, 1991; Nishioka *et al*, 1991) จึงเชื่อกันว่า HCV อาจเป็นสาเหตุสำคัญของ HCC ในประเทศญี่ปุ่น อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับในประเทศไทยซึ่งมีอัตราการเป็นพาหะของ HBV สูงมาก นั้น กลับพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อเชื้อ HCV ในอัตราไม่สูงมากนัก คือตั้งแต่ร้อยละ 0-15 (Chainuvati *et al*, 1991; Boonmar *et al*, 1990; Petchclai *et al*, 1992; Songsivilai *et al*, 1996) ข้อมูลดังกล่าวบ่งชี้ว่าการติดเชื้อไวรัสตับ อักเสบชนิดซีอาจเป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคมะเร็งตับ โดยเฉพาะในเขตที่มีอัตราการ ติดเชื้อ HBV ไม่สูงมากนัก

ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดซีดังกล่าว ได้รวบรวมจาก การตรวจโดยใช้ชุดการตรวจหาแอนติบอดีต่อ HCV รุ่นแรกๆ ซึ่งมีความไวและความ จำเพาะต่ำมาก จึงอาจได้ข้อมูลที่คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้มาก ในปัจจุบันยังไม่ มีผู้ทราบกลไกการเกิดโรคมะเร็งตับโดยเชื้อ HCV ในระดับอนุชีววิทยา เนื่องจากเป็น ไวรัสซึ่งถูกค้นพบได้ไม่นานนัก กลไกการเกิดโรคมะเร็งจากเชื้อ HCV น่าจะแตกต่าง กลไกจากเชื้อ HBV เนื่องจาก HCV ซึ่งเป็น RNA virus และยังไม่มียีนที่กลายพันธุ์เป็น ยีนของ HCV เข้าไปเชื่อม (integrate) กับสาย DNA ของเซลล์ที่ติดเชื้อหรือ เซลล์มะเร็ง อีกประการหนึ่งยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าเชื้อไวรัสในตระกูลเดียวกับ HCV ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า การติดเชื้อตับอักเสบชนิดซีเรื้อรังอาจทำ ให้มีการทำลายเซลล์ตับอย่างต่อเนื่องและกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนขึ้น หลังจากนั้น อาจมีความผิดปกติของกลไกควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ที่ขึ้นคอนไดชั่นคอนหนึ่ง และอาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

1.4.3 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดี(Risk factors of cholangiocarcinoma)

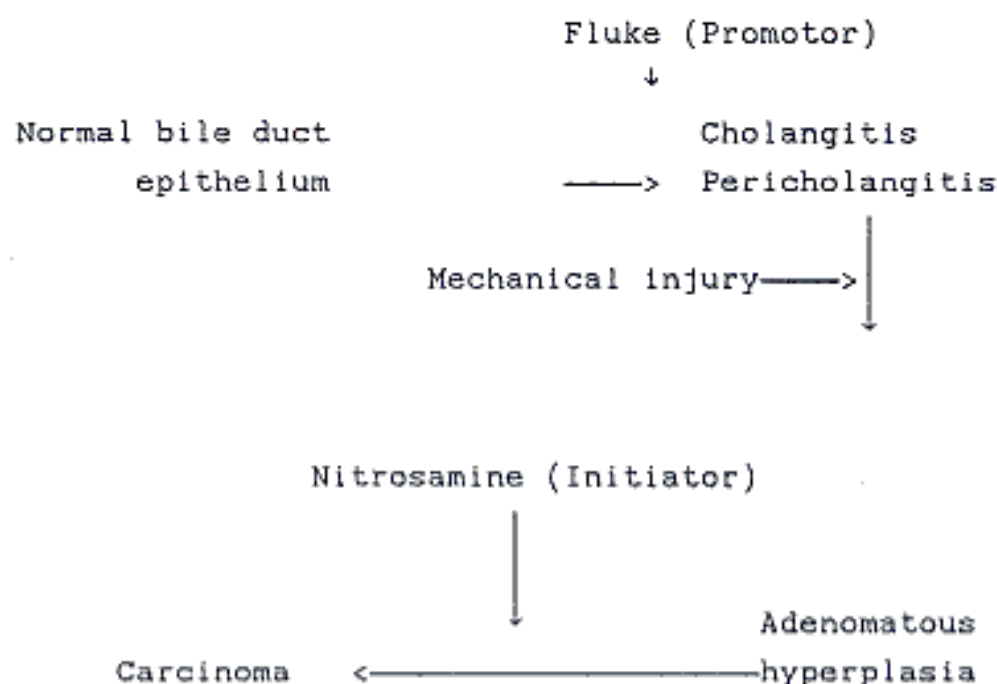
ทิสาล ไมเรียง

กลไกการเกิด Cholangiocarcinoma ที่มีข้อมูลมากที่สุด คือ Cholangio- carcinoma ที่เกี่ยวข้องกับ liver fluke infestation (*Opliothorchis viverrini* และ *Clonorchis sinensis*)

ข้อมูลที่สนับสนุนว่า Cholangiocarcinoma เกี่ยวข้องกับ *Clonorchis sinensis* ได้มีรายงานในระยะแรกๆ โดยศึกษาจากพยาธิสภาพของตับที่ติดเชื้อ *Clonorchis sinensis* และพบ CHCA ร่วมด้วย (Hou, 1956) Hou พบว่า พยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลง ใน bile duct epithelium ก่อนที่จะกลายเป็น CHCA คือ adenomatous hyperplasia ของ bile ducts Belmaric (Belmaric, 1973) ตรวจศพ 18 ใน 19 รายเป็น Cholangiocarcinoma พบ การติดเชื้อ *Clonorchis sinensis* Lee J H ได้รายงานการเกิด CHCA ในหนูทดลอง Syrian golden hamster เมื่อได้รับการติดเชื้อ ด้วยตัวอ่อนของ *Clonorchis sinensis* ร่วมไปกับให้ สารก่อมะเร็ง dimethylnitrosamine

CHCA ที่เกี่ยวข้องกับ *Opisthoschis viverrini* หลักฐานจากการตรวจพยาธิสภาพของศพผู้ป่วยมะเร็งตับ ในประเทศไทย พบว่ามะเร็งตับชนิด CHCA มีการติดเชื้อ *Opisthoschis* ร่วมด้วยในสัดส่วนที่สูง หากเทียบกับมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma (Plengvanit, 1968; Bunyaratvej, 1981) ในการศึกษา prospective case-controlled study ของสุชา ครุทอง และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 551 ราย จากภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบความสัมพันธ์ของมะเร็งตับ CHCA กับการติดเชื้อ *Opisthorchis* โดยการตรวจพบไข่พยาธิ ในอุจจาระหรือในน้ำดี Parkin และคณะ ได้ศึกษา case control study ของผู้ป่วย Cholangiocarcinoma และกลุ่ม Control ซึ่งมี เพศ อายุ เทียบกันได้ จำนวน 103 คน พบความสัมพันธ์ระหว่าง Cholangiocarcinoma และการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* ในปัจจุบันและอดีตโดยตรวจ serum anti-OV antibodies ซึ่งถ้ามี titer สูงกว่า 1:40 จะมีอัตราเสี่ยงมากกว่าคนไม่ติดเชื้อ ถึง 5 เท่า (Parkin, 1991) นอกจากนี้ในการศึกษาระบาดวิทยาของ *Opisthorchis viverrini* และ Cholangiocarcinoma ยังพบว่า อุบัติการณ์ของ Cholangiocarcinoma ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงสัมพันธ์กับอัตราการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* และเมื่อเทียบกับเขียงใหม่อัตราการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* ต่ำ ก็มีอุบัติการณ์ ของ Cholangiocarcinoma ต่ำด้วย กล่าวคือ 84.6 ในชาย และ 36.8 ในหญิงต่อประชากร 100,000 คน ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เทียบกับ 6.1 ในชาย และ 4.8 ในหญิง ต่อประชากร 100,000 คน ในภาคเหนือ (Vatanasapt et al, 1993)

การทดลองในสัตว์ทดลอง โดยมีสมมุติฐานว่าการเกิด CHCA ในคน เนื่องจากคนกินอาหารที่มี Nitrosamine สูงเป็นเหตุทำให้เกิด CHCA และการติดเชื้อ liver fluke ทำให้เกิดการอักเสบของทางเดินน้ำดี และมีการเปลี่ยนแปลงของ bile duct epithelium ให้เป็น adenomatous hyperplasia (Hou, 1956) ซึ่งเป็น premalignant condition พบต มีกะเสน (Megasea et al, 1974) พบว่าปลาข้าวซึ่งที่เป็นอาหารหลักของคนไทย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มี nitrates และ dimethylnitrosamine บ่อยสูง วิทยา ธรรมวิทย์ และคณะ (Thamavit et al, 1978) ได้ทดสอบสมมุติฐานนี้ในหนู Syrian golden hamster โดยให้ 100 metacercaria ของ *Opisthorchis viverrini* แก่หนู และให้สาร demethylnitrosamine 25 ส่วนในล้านส่วน ซึ่งเป็น subcarcinogenic dose ผสมในน้ำให้หนูกิน พบว่า สามารถทำให้ หนูทดลองเป็นมะเร็ง Cholangiocarcinoma ทุกตัว แต่ถ้าให้หนูได้ Metacercaria หรือ Dimethylnitrosamine เพียงอย่างใดอย่างหนึ่ง จะไม่ทำให้เกิด Cholangiocarcinoma ผลการทดลองนี้ช่วยสนับสนุนสมมุติฐานว่า Nitrosamine เป็นตัวชักนำ (Initiator) และ liver Fluke เป็นตัวสนับสนุน (Promotor) ให้เกิดมะเร็ง



รูปที่ 1-9 แสดงสมมุติฐานของการเกิด Cholangiocarcinoma

การทดลองเพื่อสนับสนุนสมมุติฐานเช่นเดียวกับของวิทยา ธรรมวิทย์ ได้รับ การยืนยันจากนักวิจัยกลุ่มอื่นเช่นกัน (Flavell, 1982) ผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้น มีข้อวิจารณ์ว่าจำนวน *Metacercaria* ที่ให้กับหนูอาจจะมากเกินไป เมื่อเทียบกับการติดเชื้อจริงในมนุษย์ ดังนั้น วิทยา ธรรมวิทย์ และคณะ ได้ ทำการทดลองใหม่โดยใช้หลักการเติมแต่แบ่งหนูออกเป็นกลุ่ม ให้ *Metacercaria* และ Dimethyl nitrosamine ขนาดลดลงตามลำดับพบว่าอัตราการเกิด Cholangiocarcinoma ผันแปรตามจำนวนของ *Metacercaria* และระดับ Nitrosamine แสดงว่า การเกิด Cholangiocarcinoma น่าจะมีผลจาก 2 ภาวะนี้ร่วมกัน คือการติดเชื้อ liver fluke และ การได้รับ Nitrosamine ชันเจนยิ่งขึ้น (Thamavit, 1987)

ในการพิสูจน์สมมุติฐานนี้ในคน ว่า Carcinogen โดยเฉพาะ Nitrosamine เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดมะเร็ง (initiator) และ fluke เป็นตัวสนับสนุน (promotor) นั้น Parkin และคณะ ได้ทำการศึกษาใน case control study ผู้ป่วย Cholangiocarcinoma และกลุ่มควบคุมไม่พบความสัมพันธ์ของอัตราการเกิดมะเร็ง Cholangiocarcinoma และการกินอาหารที่มี nitrate และ nitrosamine สูง (Parkin et al, 1991) ทั้งๆ ที่ Srianujata พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* มีการขับ nitrate และ nitrosopoline ใน ปัสสาวะสูงกว่าปกติซึ่งเป็นสารเหล่านี้ผลของการกำจัด nitrosamine ภายใน ร่างกายแสดงว่า nitrosamine ซึ่งเป็นที่สูงในคนเหล่านี้อาจจะ ไม่ได้มาจากอาหาร

(Sriamujata *et al*, 1987)

Srivatanukul P และคณะ ได้พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Opisthorchis* มีการสร้าง nitrosamine ภายในร่างกายขึ้นเองได้สูงกว่าคนที่ไม่ติดเชื้อพยาธิอย่างมีนัยสำคัญ (Srivatanukul *et al*, 1991) ทั้งนี้อาจจะอธิบายได้โดย macrophage และ neutrophils สามารถสร้าง nitric oxide และ nitrosocompound ได้จากภาวะ การอักเสบ (Weitzman SA *et al*, 1990) นอกจากนี้ nitric oxide ซึ่งเป็น oxidant ยังสามารถทำให้เกิดการทำลายต่อ DNA หากปรากฏการณ์นี้เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจทำให้เกิด genetic mutation เกิดขึ้น ทำให้การควบคุมการเกิดมะเร็งสูญเสียไปมีผลให้เกิดมะเร็งได้

Melissa RH Elkins สร้อยสังวาลย์ และคณะ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อ *Opisthorchis* เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ไม่ได้ติดเชื้อเพื่อหาว่ามี endogenous nitrosation มากน้อยเพียงใด โดยควบคุมอาหารให้มีระดับ nitrate ต่ำเหมือนกัน พบว่ากลุ่มติดเชื้อมีการสร้าง endogenous nitrosation สูงชัดเจน และการให้วิตามินซี ซึ่งเป็น reducing agent สามารถลด endogenous nitrosation ได้ นอกจากนี้การรักษาผู้ป่วยโดย Praziquantel แล้วทำการวัดค่า endogenous nitrosation ก็จะลดลงตามด้วย (Elkins *et al*, 1994; Satarug *et al*, 1996) Nitric oxide และ nitrosated compounds ที่ macrophage และ neutrophils สร้างขึ้นที่ตำแหน่งที่มีการอักเสบซึ่งในผู้ป่วย *Opisthorchiasis* นี้ คือที่รอบ bile ducts จะมีผลต่อ DNA ของเซลล์ โดยเฉพาะ stem cell ของ bile duct epithelium อาจทำให้มี mutation ของ gene ใน cell นั้นๆ ได้ โดยเฉพาะทำให้เกิดการกระตุ้น oncogenes ให้มีกระตุ้นการแบ่งตัวของ cell มากขึ้น nitric oxide และ nitrosated compound อาจมีผลทำลาย tumor suppressor genes ทำให้ร่างกายไม่สามารถทำลาย cell ที่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งได้ stem cell ที่เปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งจะเจริญต่อไปจนกลายเป็นก้อนมะเร็งขึ้นได้ (Nguyen *et al*, 1992; Wink *et al*, 1991; Magee, 1989)

Genetic mutation ที่พบใน cholangiocarcinoma อาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกคือ oncogenes ที่มีผลกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของ cell และมี mutation ของ cell และกลุ่มหลังคือ tumor suppressor genes ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ cell จาก normal เป็น malignancy cell และเจริญต่อไปเป็นก้อน tumor ใน cholangiocarcinoma นั้น Oncogenes ที่มีผู้พบได้แก่ K-ras 9 ราย ใน 18 ราย (Tada *et al*, 1992) Ki-ras พบผิดปกติใน cholangiocarcinoma จากญี่ปุ่น 5 ใน 9 ราย แต่ไม่พบผิดปกติใน cholangiocarcinoma จากคนไทย 12 ราย (Tsuda, 1992) นรินทร์ วารุณี และคณะ ได้ทำการวิจัย cholangiocarcinoma 63 ราย ที่เป็นคนอังกฤษ 33 ราย และคนไทย 30 ราย พบ Oncogenes ดังนี้ คือ P62 C-myc พบ 59 ใน 63 ราย

(95%), P21 C-ras พบ 47 ใน 63 ราย (75%) P1 90 C-erbB2 พบ 46 ใน 63 ราย (73%) ซึ่ง Oncogenes ทั้ง 3 ตัวนี้ เกี่ยวข้องกับ tumor differentiation (Voravud *et al*, 1989) สำหรับความผิดปกติของ tumor suppressor gene P53 นั้น มีผู้พบความผิดปกติใน cholangiocarcinoma 19-40% (Ohashi, 1995; Ding, 1993)

การเปลี่ยนแปลง mutation และ cell differentiation ที่นำไปสู่ มะเร็งตับทั้ง hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma นี้ เชื่อว่าเกิดขึ้นที่ pluripotent stem cell มากกว่า cell ตัวแก่ (Sell *et al*, 1989) และ stem cell เหล่านี้ที่มี mutation ไป ก็จะเจริญต่อไปเป็น malignancy cells

1.4.4 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเรลล์ตับ (Risk Factors of HCC)

วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมามีความก้าวหน้าเป็นอย่างมากในเรื่องกลไกการเกิด มะเร็ง (Pathogenesis) ของ Hepatocellular carcinoma (HCC) ปัจจุบัน เชื่อว่ากลไกการเกิดน่าจะเป็น Multifactorial จากหลายปัจจัยร่วมกันทำให้เกิด Initiation, Promotion และ Progression จนกลายเป็นมะเร็งในที่สุด ปัจจัยเสี่ยงอย่างใดบ้างที่เชื่อว่าเป็น Etiologic factors ทำให้เกิดขบวนการ Initiation สรุปได้ดังตารางที่ 1-4 (Labrecque, 1992)

ตารางที่ 1-4 Factors associated with pathogenesis of hepatocellular carcinoma

Likely	Possible	Unlikely
Cirrhosis	Alcohol	Alpha1-antitrypsin deficiency
Hepatitis B virus	Androgenic/anabolic steroids	Primary biliary cirrhosis
Hepatitis C virus	Oral contraceptives	Fanconi 's syndrome
Aflatoxin	Nutrition	Idiopathic hemochromatosis
Hereditary Tyrosinemia	Hepatic venous obstruction	Wilson 's disease
	Neonatal hepatitis	
	Biliary atresia	
	Porphyria cutanea tarda	
	Acute intermittent porphyrias	

1. Cirrhosis

ตับแข็งอาจเป็นภาวะก่อนเป็นมะเร็ง โดยไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ (Johnson *et al*, 1993) ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็น HCC พบว่าในเซลล์ตับมี Dysplasia เกิดขึ้นถึงร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็น HCC แต่ไม่มีตับแข็ง เพราะพบ dysplasia เพียงร้อยละ 10 (Anthony, 1987; Borizzo *et al*, 1991) การแบ่งตัวซ้ำๆ อาจทำให้เกิด Carcinogenesis และการงอกใหม่ของเนื้อตับก็อาจเป็นตัวกระตุ้น Carcinogenesis โดยเพิ่มการแสดงออกของ Oncogene ตับแข็งที่เป็น Macronodule ซึ่งมี Regenerative process มากกว่ามีโอกาสเป็น HCC มากกว่า Micronodule ในผู้ป่วยที่เป็น Alcoholic cirrhosis เมื่อหยุดดื่มเหล้าจะมีการเปลี่ยนแปลงจาก Micronodule เป็น Macro-nodule ทำให้มีโอกาสเกิด HCC มากขึ้น (Okuda *et al*, 1993)

ตับแข็งพบได้ถึงร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วย HCC ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC ต่ำแต่พบได้น้อยลงในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC สูงก็พบได้ร้อยละ 60-70 จากการศึกษานักป่วย HCC 1,073 คน พบ HCC ที่มีตับแข็ง 568 คน (ร้อยละ 61.3) (Sherlock and Dooley, 1991)

ในประเทศอัฟริกาผู้ป่วย HCC ที่มีไวรัส B ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเหล่านี้ไม่พบตับแข็ง ซึ่งในประเทศอังกฤษก็เช่นเดียวกัน

จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าโอกาสที่ผู้ป่วยตับแข็งทั้งหมด ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดๆ จะเป็น HCC มากกว่าร้อยละ 6 ต่อปี (Oka *et al*, 1990) และพบว่า cumulative risk ในการเกิด HCC ในเวลา 3 ปีเป็นร้อยละ 12.5 ขณะที่ตับอักเสบเรื้อรังมีเพียงร้อยละ 3.8 (Tsukuma *et al*, 1993)

นอกจากนั้นสภาพพื้นที่ที่แตกต่างกันทั่วโลกมีความเกี่ยวข้องกับอัตราการเกิด HCC ของผู้ป่วยตับแข็ง เช่น ในประเทศอัฟริกาใต้และอินโดนีเซีย ซึ่งรายงานว่ามีผู้ป่วยตับแข็งมากกว่าร้อยละ 30 เกิด HCC แต่ในประเทศอินเดีย อังกฤษ และอเมริกาเหนือ อัตราการเกิด HCC ร้อยละ 10-20 เท่านั้น ของผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง

2. Hepatitis B (HBV)

หลักฐานต่างๆ แสดงให้เห็นชัดเจนว่า HBV เกี่ยวข้องกับ Hepatocellular carcinoma (HCC) (Beasley, 1982) ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ HBV สูงก็มีโอกาสเป็น HCC สูงและเมื่อกลุ่มคนเหล่านี้เคลื่อนย้ายไปอยู่ในบริเวณใด แม้ว่าบริเวณนั้นจะมีอัตราการติดเชื้อต่ำ ก็จะทำให้อัตราการเกิด HCC สูงขึ้นด้วย เช่น Chinese-Americans

ตารางที่ 1-5 Cohort studies on HBsAg carrier and HCC risk
(Okuda *et al*, 1993)

Area/Country	Total	HBsAg-positive HCC risk	
Taiwan	22,707	3,454	223.0
Japan	32,171	496	10.4
Japan/Tokyo	25,547	513	30.0
United State/New York		6,850	9.7
England/Wales		3,943	42.0

จากตารางนี้ ประชาชนในไต้หวันมีอัตรา HBV carrier ร้อยละ 15.2 และเมื่อศึกษาจากข้าราชการในไต้หวัน 22,707 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1975-1986 พบผู้ป่วยเสียชีวิตจาก HCC 41 ราย ในจำนวนนี้มี HBsAg positive ถึง 40 ราย และจำนวนที่มีตับแข็งอยู่ 30 ราย แสดงให้เห็นว่า HBV carrier เป็นปัจจัยเสี่ยงอันหนึ่งของการเกิด HCC โดยไม่จำเป็นต้องมีโรคตับแข็ง (Beasley *et al*, 1981)

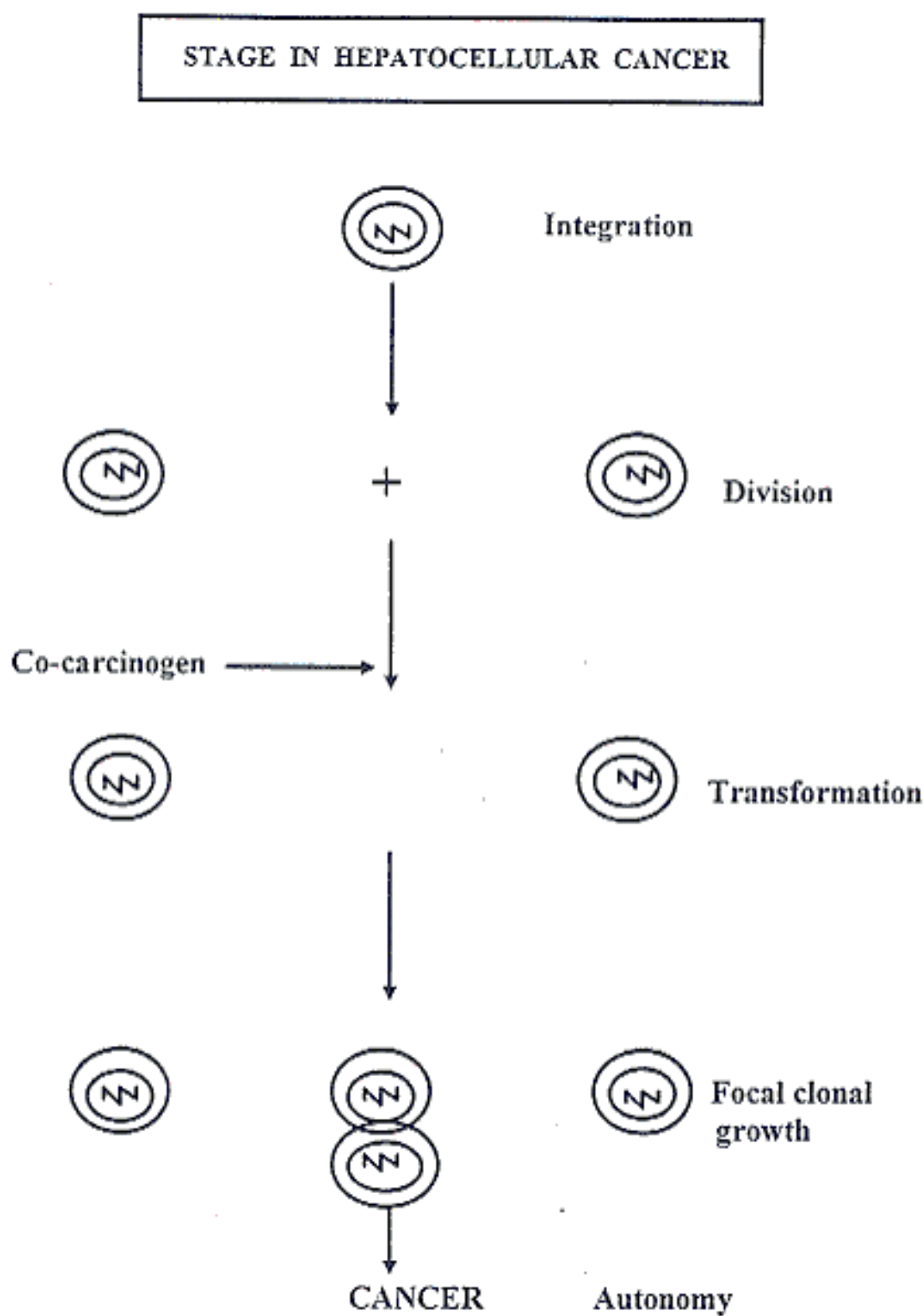
ตารางที่ 1-6 Association of HBV with hepato-cellular carcinoma
(Lutwick, 1979)

Country	Tests	Hepatoma associated with HBV(%)	Control* associated with HBV(%)
Uganda	HBsAg	40	1
Taiwan	HBsAg	80	15
USA	HBsAg	21	0.4
Senegal	Anti-HBc	93	42
Hong Kong	Anti-HBc	70	36
USA	Anti-HBc	24	4
Uganda and Zambia	HBsAg, anti-HBs anti-HBc	96	63
USA	HBsAg, anti-HBs anti-HBc	74	20
Senegal	HBsAg, anti-HBs anti-HBc	61	11

* Control group age and sex matched with either cancer or no cancer. HBsAg=hepatitis B surface antigen; anti-HBs=antibody to hepatitis B surface antigen; anti-HBc=antibody to hepatitis B core antigen

ในผู้ป่วยที่เป็น HBV จะมีการ Integrate ของตัวไวรัสเข้าไปใน DNA ของคน ซึ่งอาจจะเป็นขบวนการเริ่มต้น ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์และการแสดงออกของ HBV-gene ซึ่งอาจเกิดได้ทั้งเกิดการเรียงตัวของโครโมโซมชิ้นใหม่ หรือเกิดการสอดแทรกเข้าไปให้เกิดการผ่าเหล่าขึ้น (Insertional mutagenesis) (Brechot et al, 1980; Brechot, 1978) เซลล์ที่ถูก Integrate เข้าไปนี้จะหลุดรอดจากการถูกจับโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และเมื่อมี Co-carcinogen อื่น เช่น สารเคมี หรือฮอร์โมน จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของกลุ่มเซลล์เหล่านี้ (รูปที่ 1-10)

รูปที่ 1-10 Stages In hepatocellular cancer in a hepatitis B carrier



ในผู้ป่วยที่มี HBsAg negative ไปแล้วแต่ยังมี Anti-HBs และ Anti-HBc ก็ยังสามารถใช้วิธี PCR (Polymerase chain reaction) ในการตรวจหา HBV-DNA ของไวรัสในเซลล์เนื้องอกได้ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าหลังจากที่ไวรัส Integrate เข้าไปในเซลล์แล้วทำให้มีการจัดการเรียงตัวเสียใหม่จนไม่สร้าง HBsAg ออกมา (Lai, *et al*, 1990) แต่เหตุการณ์นี้แม้เกิดขึ้นบ่อยแต่ก็อาจเป็นในระยะท้ายของการดำเนินโรคก็ได้

นอกจากนี้ยังพบว่าไวรัสกลุ่มเดียวกับ HBV ในธรรมชาติที่ทำให้เกิด HCC ในสัตว์ เช่น Woodchucks (WHV), Ground squirrels (GSHV) และ Duck (DHBV) ที่พบเด่นชัดที่สุดคือการเกิด HCC จาก Woodchuck hepatitis virus ซึ่งมีโครงสร้างของ Gene คล้าย HBV มาก พบ Woodchuck ที่ได้รับเชื้อ WHV จากการทดลองในระยะตัวอ่อนจะเกิด HCC 100% โดยไม่ต้องมีตับแข็ง ส่วน GSHV ก็ทำให้เกิด HCC ได้ แม้ว่าไม่มากเท่า WHV (Schodel *et al*, 1989)

3. Hepatitis C virus (HCV)

ความสัมพันธ์ระหว่าง HCV กับ HCC มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ HCV ที่พบมีความสัมพันธ์กับ HCC มาก คือประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HBV ต่ำ เช่น ญี่ปุ่น อิตาลี สเปน แอฟริกาใต้ และอเมริกา จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นและอิตาลีที่ผ่านมา 20 ปีพบว่า HBsAg positive ใน HCC ต่ำลงเหลือเพียงร้อยละ 20 ในขณะที่ Anti-HCV ใน HCC พบมากขึ้นถึงร้อยละ 60-70 ทั้งๆ ที่ Anti-HCV ในคนทั่วไปเพียง ร้อยละ 1.5 (Okuda, 1992) และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้ให้ประวัติการได้รับเลือดในอดีต (Nishioka *et al*, 1991) โดยทั่วไปเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเลือดจนเกิดตับอักเสบเรื้อรัง ประมาณ 20-25 ปี และ HCC ประมาณ 30 ปี (Kiyosawa *et al*, 1990) แต่มีบางรายงานจากประเทศญี่ปุ่นที่มีการศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส 155 คน พบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย HCV จากการได้รับเลือดเกิดโรคตับแข็งและร้อยละ 15 เกิดมะเร็งในเวลา 8 ปี (Yano *et al*, 1991)

แต่โดยทั่วไป HCV เป็น RNA virus จึงไม่มีเอนไซม์ Reverse transcriptase ทำให้ไม่สามารถ Integrate เข้าสู่ Gene ของคนได้ เชื่อว่าการเกิดมะเร็งน่าจะผ่านไประบบการของ Regenerate nodule ในตับแข็ง แม้ว่า HCC ที่เกิดจาก HCV ไม่จำเป็นต้องเป็นโรคตับแข็งก็ตาม (Levrero *et al*, 1991) เชื่อว่าอาจมีกลไกอย่างอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง (Muchmore *et al*, 1988)

อุบัติการณ์ของ HCC ใน HCV สูงกว่า HBV 2.7-4 เท่า (Takano *et al*, 1995) และพบว่า Genotype II และ III และ HCV เท่ากัน

พบว่าอาจมีปฏิกิริยาร่วมกันระหว่าง HBV และ HCV เพราะผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HCV ร่วมกับ HBV จะมีโอกาสเกิด HCC ได้บ่อยขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HCV แต่เพียงอย่างเดียว (Kaklamani *et al*, 1991)

4. Mycotoxin

Mycotoxin ที่สำคัญคือ Aflatoxin เป็นสารพิษที่สร้างจากรากลุ่ม *Aspergillus flavus* เป็นที่ทราบมานานว่ามีคุณสมบัติเป็น Toxin และ Carcinogen (Enwonwu, 1984) โดยสารหลักคือ Aflatoxin B₁ (AFB₁) สามารถทำให้เกิด HCC มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งตับอ่อน Hemangioma และ Osteosarcoma ในสัตว์ทดลอง Van Rensburg และคณะรายงานงานในปี 1985 พบว่าสัดส่วนของ AFB₁ ในอาหารมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอุบัติการณ์ของ HCC ดังตารางที่ 1-7

ตารางที่ 1-7 Relation between crude HCC rate (both sexes) and aflatoxin intake (Van Rensburg et al, 1985)

Country	Locale	Aflatoxin intake (ng/kg/day)	Hepatoma rate (per 10 ⁵ /year)
Kenya	High altitude	3.5	1.2
Thailand	Songkhla	5.0	2.0
Swaziland	High veld	5.1	2.2
Kenya	Mid altitude	5.9	2.5
Swaziland	Mid veld	8.9	3.8
Kenya	Low altitude	10.0	4.0
Swaziland	Lebombo	15.4	4.3
Thailand	Ratburi	45.6	6.0
Swaziland	Low veld	43.1	9.2
Mozambique	Inhambane	222.4	13.0

เชื่อว่า Aflatoxin อาจจะมีปฏิกิริยาเป็น Co-carcinogen กับไวรัส B ซึ่งเป็นไปได้ว่า พิษของเชื้อราตัวนี้จะไปลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้อัตราการเป็นพาหะของไวรัส B สูงขึ้นเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC

แต่เนื่องจาก HCC กับ AFB₁ พบมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จีน แอฟริกา ซึ่งมีอุบัติการณ์ของ HBV สูงอยู่แล้ว ทำให้ความเชื่อผิดตรงนี้น้อยลงและปริมาณ AFB₁ ที่มีอยู่ในอาหารก็อาจไม่ได้บอกระดับ AFB₁ ที่ร่างกายได้รับก็ได้จึงมีการศึกษาและตรวจหา ระดับ AFB₁ ในปัสสาวะผู้ป่วย HCC ในได้หวั่นพบว่ามีค่าสูงมากถึง 500 เท่าของคนที่ไม่เป็น และค่านี้ไม่แตกต่างกันในคนที่ไม่มี HBV หรือไม่มี (Hatch et al, 1993) ได้

มีการทดลองให้ AFB₁ ขนาด 0.1 ppm/kg ใส่ในอาหารหนูที่ทดลอง พบว่าเกิด HCC 100% ใน 54 อาทิตย์ (Wogen, 1976)

ในปี 1991 Bressac และคณะยังทำการศึกษาเนื้อเยื่อมะเร็งชนิด HCC ในแอฟริกาใต้ 10 ราย ร้อยละ 50 พบว่ามีการผ่าเหล่าของ p53 gene ที่ codon 249 จาก G แทนด้วย T ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยในการเกิดมะเร็งจาก AFB₁ (Bressac et al, 1991) นอกจาก AFB₁ ยังมีสารอาหารและสารพิษอื่นๆ อีกมากที่ทำให้เกิด HCC ในสัตว์ทดลอง แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนของสารเหล่านี้ในการเกิด HCC

p53 เป็น Tumor suppressor gene อยู่บริเวณขาข้างสั้นของโครโมโซมคู่ 17 การผ่าเหล่าพบในคนที่เป็มะเร็ง ใน HCC จุดที่เรียก Hotspot อยู่ที่ codon 249 (Ozturk, 1991) ซึ่งพบได้จากเนื้อมะเร็งของผู้ป่วยจาก Mozambique แอฟริกาใต้และจีน ซึ่ง Gene ตัวนี้มีความสัมพันธ์กับ AFB₁ การผ่าเหล่าที่เกิดขึ้นแตกต่างกันไปตามภูมิประเทศ เช่น ในอังกฤษ (Britain) ซึ่งไม่มี Aflatoxin จึงยากที่จะพบการผ่าเหล่าของ Gene p53 แต่ในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีหลายจุดของโครโมโซมคู่นี้ที่เกิดการผ่าเหล่า

5. Alcohol

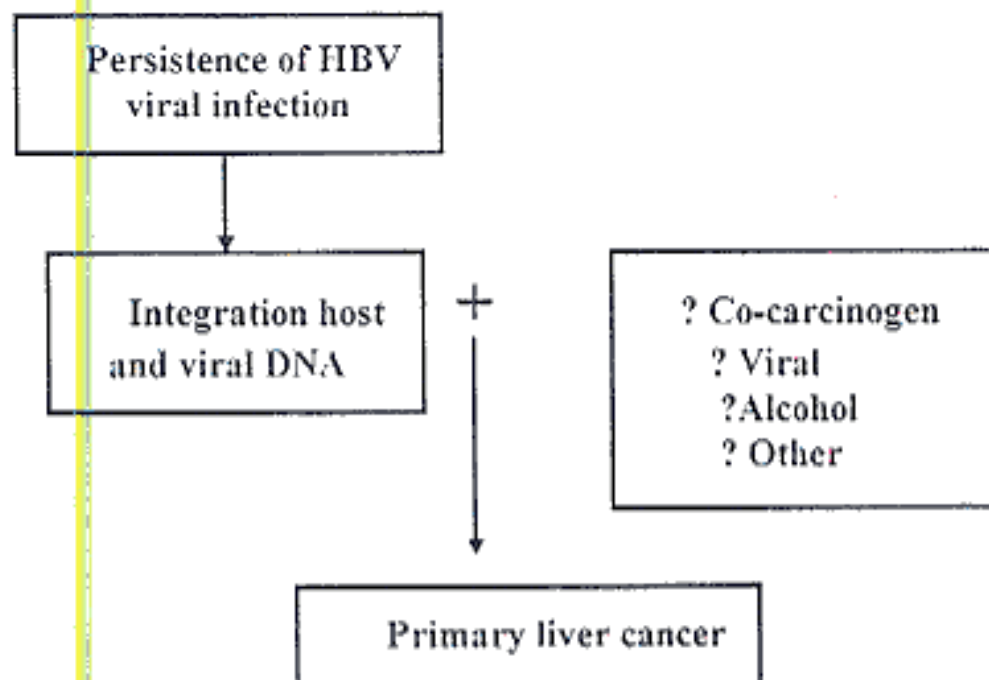
ในประเทศเขตอบอุ่น แอลกอฮอล์มีความสัมพันธ์กับการเกิด HCC โดยเฉพาะในคนสูงอายุ พบว่าในยุโรปเหนือและอเมริกาเหนือ ผู้ป่วย Alcoholics มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด HCC ถึง 4 เท่า (Hardell et al, 1984) ซึ่งคนเหล่านี้นักมีตับแข็งอยู่ด้วยเสมอ แต่ตัวแอลกอฮอล์ไม่เป็น Carcinogen แต่เป็นปัจจัยเสริมในการเกิด Carcinogenesis ของ HCC เชื่อว่ามีผลในด้าน Promotion

แอลกอฮอล์อาจจะเป็น Co-carcinogen กับ HBV และในผู้ป่วย Alcoholics cirrhosis ที่เป็น HCC มักมีอุบัติการณ์ของ HCC สูงอยู่แล้ว ตัวแอลกอฮอล์อาจจะทำให้มีการกระตุ้นเอนไซม์ เปลี่ยน Co-carcinogen เป็น Carcinogen เกิด hepatocarcinogenesis (รูปที่ 1-11) หรือแอลกอฮอล์อาจกระตุ้น Carcinogenesis โดยกลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน พบว่าแอลกอฮอล์ทำให้เกิด Carcinogenmediated DNA alkylation มีความผิดปกติ (Sherlock and Dooley, 1991)

ส่วนใหญ่ HCC ในผู้ป่วยที่เป็น Alcoholic cirrhosis บางครั้งเกิดร่วมการ Integrate ของไวรัส B เข้าไปใน DNA ของคน (Brechot et al, 1980) แต่บางครั้งการเกิด HCC ในผู้ป่วยเหล่านี้ก็ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส B เลย

พบว่าอายุของการเกิด HCC ในผู้ป่วยที่เป็นพาหะไวรัส B และดื่มแอลกอฮอล์ประมาณ 38.8 ปี แต่ในกลุ่มที่ไม่ได้ดื่มมีอายุมากกว่า 10 ปี (48.8 ปี) และกลุ่มที่ไม่มี HBV ก็ให้ผลคล้ายกันเชื่อว่าแอลกอฮอล์อาจมีการกระตุ้นให้เกิดตับแข็งเร็วขึ้น หรือจากแอลกอฮอล์ทำให้มี Regeneration ของตับมากขึ้น (Ohnishi et al, 1982)

รูปที่ 1-11 Factors leading to the development of hepatocellular carcinoma in patient infected with hepatitis B or hepatitis C



และจากการศึกษาในไต้หวันพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์ 3 วัน/อาทิตย์ นาน 15 ปี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด HCC เพิ่มขึ้น 3.4 เท่า (Chen *et al*, 1991)

6. Miscellaneous factors

HCC พบได้ในโรคตับแข็งที่เกิดจาก Hemochromatosis, Alpha₁-antitrypsin deficiency และ Type 1 glycogen storage disease ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การเกิดมะเร็ง HCC เป็นผลมาจากโรคตับแข็งอย่างเดียว เพราะพบว่าใน Hemochromatosis เมื่อทำ Phebotomy เพื่อป้องกันโรคตับแข็ง ก็สามารถป้องกัน HCC ได้ (Fargion *et al*, 1994)

Wilson's disease และ Primary biliary cirrhosis ไม่ค่อยเกิด HCC (Wilkinson *et al*, 1983) แต่ถ้า PBC จะเกิดก็มีอัตราเสี่ยงจากการเป็นตับแข็งเท่านั้น (Farinati *et al*, 1994)

Hereditary tyrosinemia พบว่า อุบัติการณ์ของ HCC สูงถึงร้อยละ 40 แม้ว่าจะให้การรักษาด้วย Dietary control แล้วก็ตาม โดยมักพบร่วมกับระดับ AFP ที่สูงมากเช่นเดียวกับ Ataxia telangiectasia (Labrecque, 1992)

Oral contraceptive เชื่อว่า HCC ที่เกิดขึ้นมีส่วนเกี่ยวข้องกับยาคุมกำเนิด (Klatskin, 1977) ลักษณะที่เด่นคือ มีเลือดมาเลี้ยงที่ก้อนมาก AFP สูงอายุยืนยาวกว่า HCC ที่เกิดจากสาเหตุอื่น แต่อาจจะมีการวินิจฉัย Adenoma เป็น HCC ร่วมด้วย จึงทำให้ HCC ที่เกิดจากยาคุมกำเนิดมีความแตกต่างจาก HCC ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ

Budd-Chiari syndrome วินิจฉัยครั้งแรกในญี่ปุ่นโดย Nakamura พบว่าผู้ป่วยที่มี Membranous obstruction ของ Inferior vena cava เกิด HCC ถึงร้อยละ 41 (Nakamura *et al*, 1982) และต่อมา มีการตรวจศพของผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าเกิด HCC ถึงร้อยละ 48 (Simson, 1982) การเกิด HCC เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ค่อนข้างสุดท้าย การเกิดยังไม่ทราบกลไก อาจเนื่องจากการตายของเซลล์ตับ เนื่องจากการทิ้งของเลือดและกระตุ้นให้มี Regeneration เกิดขึ้น

Porphyria นอกจากจะพบว่าเป็น Paraneoplastic syndrome และ ยังพบว่า Porphyria cutanea tarda (PCT) ยังเป็นต้นเหตุการเกิด HCC ด้วย พบได้ทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีโรคตับแข็งร่วมกับ HCC มักเกิดเมื่ออาการผื่นของ PCT ดีแล้ว ปัจจุบันเสี่ยง 2 ข้อคือ ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนเริ่มการรักษา PCT และการมี Chronic active hepatitis หรือ Cirrhosis โดยไม่ขึ้นอยู่กับการมี HBV, HCV หรือ ความรุนแรงของ Siderosis ในตับ (Siersema *et al*, 1992)

HCC พบได้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Immunosuppressive อย่างมากมาย หลังทำการเปลี่ยนไต (Sherlock and Doopay, 1991)

Smoking ผู้ป่วยที่มีเชื้อ HBV เมื่อสูบบุหรี่จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC มากกว่าคนที่ไม่มีเชื้อ HBV ในประเทศกรีก พบว่าการสูบบุหรี่มากกว่า 30 มวนต่อวัน เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC 8.4 เท่า จากฮ่องกง รายงาน 3.3 เท่า และในอเมริกา 2.6 เท่า (Okuda *et al*, 1993) เชื่อว่าการสูบบุหรี่เพิ่ม HCC แบบ

Dose response relationship คือ Relative risk 1.1, 1.5 และ 2.6 ในผู้ที่สูบบุหรี่ 1-10, 11-20 และมากกว่า 20 มวน ต่อวันตามลำดับ แม้ว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ HBsAg และ HBeAg ซึ่งเท่ากับ 16.7 และ 56.5 ก็ตาม จากการศึกษาครั้งนี้จึงมีข้อแนะนำว่า ควรลดสูบบุหรี่ เพื่อป้องกันการเกิด HCC โดยเฉพาะในประเทศไทยที่มีการสูบบุหรี่มาก (Chen et al, 1991)

1.5 การวิจัยด้านระบาดวิทยาเพื่อการควบคุมมะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

ความพยายามของนักวิจัยในประเทศไทยที่จะศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งตับด้านระบาดวิทยานั้น จะมุ่งเน้นไปถึงอัตราการเกิดใหม่ต่อปีหรืออุบัติการณ์ (Incidence) ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors) นับว่าได้ก้าวหน้ามาจนทำให้เราสามารถจะทราบอุบัติการณ์ของมะเร็งตับที่ได้มาตรฐานพอสมควร (Parkin 1992, Vatanasapt 1990 และ 1993) สำหรับปัจจัยเสี่ยงในมะเร็งตับ HCC และ CHCA ทั้งสองชนิดก็ได้มีการศึกษาได้ก้าวหน้าจนทราบปัจจัยเสี่ยงระดับหนึ่งตามข้อ 1.4 ซึ่งจากอุบัติการณ์ที่สูง และปัจจัยเสี่ยงที่ค่อนข้างชัดเจนสามารถนำไปสู่แนวคิดของการทำการควบคุมมะเร็งปฐมภูมิ (Primary prevention) ในมะเร็งทั้งสองชนิด แต่ก็ยังมีบางจุดที่น่าจะจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำการวิจัยเพื่อให้ได้คำตอบที่บางอย่างที่ถึงแม้จะได้รับคำตอบอยู่บ้างแล้วชัดเจนขึ้น

คำถามการวิจัยที่ยังต้องการคำตอบ

แนวทางการวิจัยมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ในด้านระบาดวิทยา

1.5.1 การพิสูจน์ความแม่นยำของอัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA) สถิติมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดีตับที่ขอนแก่นซึ่งเป็นภาพแทนอีสานนั้นสูงมากกว่ามะเร็งเซลล์ตับจริงหรือไม่ แม้สถิติจะสูงที่สุดในโลกของภาพมะเร็งตับปฐมภูมิของประเทศไทยระหว่าง 90-100 ต่อประชากร 100,000 และพบว่าในกลุ่มที่มีการตรวจเนื้อเยื่อมีสัดส่วนของมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA สูงถึงร้อยละ 89 (CHCA:HCC= 268:23) หรือกว่า 11 เท่า แต่มะเร็งตับที่ขอนแก่นชนิดที่ไม่มีการตรวจชิ้นเนื้อ (Not-Specified) มีถึง 2,390 ราย หรือร้อยละ 88.8 ในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ได้รับการตรวจทางอัลตราซาวด์ แต่ขาดการตรวจชิ้นเนื้อ ฉะนั้นการวิจัยผลการอ่านอัลตราซาวด์ที่เป็นมะเร็งตับและชนิดใดมีความแม่นยำเท่าใด อาจจะโดยใช้ Needle Biopsy หรือการตรวจเนื้อเยื่อยืนยันเปรียบเทียบ จะมีความสำคัญเพื่อหา Validity ของอัลตราซาวด์ เนื่องจากตามปกติ ผู้ป่วยหลายราย ซึ่งแพทย์เห็นว่าไม่มีทางรักษาแน่นอน ก็ไม่ยุติธรรมนักที่จะไปพยายามพิสูจน์ชิ้นเนื้อ โดยมีโอกาสเสี่ยงอันตรายมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ เช่นในราย CHCA ที่เป็นมะเร็ง หรือเป็นดีซ่าน

1.5.2 การศึกษาประวัติทางธรรมชาติ (Natural history) เกี่ยวกับการ

ติดเชื้พยาธิใบไม้ตับ หลังจากที่มียา Praziquantel นำพยาธิแล้ว การรับประทานยาเมื่อเป็นหรือกลับเป็นใหม่ และกินยาอีกสลับไปมาจะมีสภาพการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างไร และภูมิคุ้มกันโดยทั่วไปจะอยู่นานเท่าใดยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน จนกระทั่งว่าหลังติดเชื้แล้วนานเท่าใด ผู้ป่วยจะเกิดเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA)

1.5.3 การศึกษาหาปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะเรื่องอาหารการกิน และการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยา และการตรวจจุลจากระหาพยาธิใบไม้ตับเพื่อติดตามมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ในลักษณะของการศึกษาไปข้างหน้า หรือ prospective cohort study เช่น เกี่ยวกับการเก็บรวบรวมกลุ่มประชากรพื้นที่ที่มีปัจจัยเสี่ยงเช่น มะเร็ง HCC ในจีน ซึ่งจะมีประโยชน์มากในการศึกษาสิ่งที่เกิดขึ้นก่อน ("Anticident") ก่อนผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA คำตอบหลายอย่างที่จะยังไม่ชัดโดย Case-control study เกี่ยวกับปัจจัยหรือ cofactor อื่นๆ จะช่วยให้เข้าใจได้ดีขึ้น

1.5.4 การศึกษาระดับโมเลกุลของ CHCA (Molecular Epidemiology) ยังจะต้องทำอีกมาก โดยเฉพาะในเรื่องของ Genotype oncogene และ Tumor suppressor gene

1.5.5 ทำไมแต่ละคนที่ติดเชื้พยาธิ *Opisthorchis viverrini* จึงมีโอกาสเกิด CHCA แตกต่างกัน ถึงแม้ว่า เอมอร์ ไม่เรียง และคณะ ได้พบความสัมพันธ์ระหว่าง Intensity ของ *Opisthorchis viverrini* infection และการเปลี่ยนแปลงของ hepatobiliary system โดยการตรวจทางอัลตราซาวด์ (Mairiang E. et al, 1992) ก็ตาม แต่ Intensity ของ opisthorchis infection คงไม่ได้เป็น factor เดียวที่อธิบาย และ ทำไมเพศชายจึงมีโอกาสเป็น CHCA มากกว่าเพศหญิงถึง 3 เท่า ผลของ Sex hormone การดื่มเหล้า สูบบุหรี่ หรือระบบ metabolism ในการกำจัดสารพิษ Nitrosamine ของแต่ละคนต่างกัน สร้อยสังวาลย์และคณะ ได้ศึกษาทดลองในระยะเริ่มต้น เกี่ยวกับ P 450 isoenzyme CYP 2A6 และ CYP 2E1 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การ activate N: Dimethylamine (NDMA) พบ activity ของ CYP 2A6 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้ opisthorchis (Satarug et al, 1995) อย่างไรก็ตาม น่าจะมีการศึกษาในแนวทางที่กล่าวนี้ เพิ่มเติม

1.5.6 การพบ CHCA ในครอบครัวเดียวกัน ทำให้กลไกเกี่ยวกับ carcinogenesis ของ CHCA ในส่วนที่เกี่ยวกับ gene น่าสนใจขึ้น ถึงแม้ว่าจะมีผู้พยายามศึกษา oncogene tumor suppressor gene บ้างแล้วก็ตาม แต่มีงานวิจัยด้านนี้น้อยมาก ควรจะได้มีการศึกษาเพิ่มเติม เกี่ยวกับเรื่องนี้โดยเน้นรายละเอียดเกี่ยวกับชนิดของ CHCA (central, peripheral type) CHCA ที่พบในครอบครัวเดียวกัน เปรียบเทียบกับความผิดปกติของ oncogene, tumor suppressor gene, DNA repair process มีความแตกต่างกันหรือไม่

แนวทางการวิจัยมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ด้านระบาดวิทยา

1.5.7 ระบาดวิทยาของไวรัสตับอักเสบชนิดซี (Hepatitis C Virus)
ระดับความชุกของตับอักเสบ C ยังต้องการการศึกษาในประเทศไทย เนื่องจากใน
ประเทศเพื่อนบ้านหลายแห่ง พบไวรัสตับอักเสบชนิดซีสูง และสัมพันธ์กับมะเร็งตับมากขึ้น
ในขณะที่ของเราน้อยจริงหรือไม่ และอย่างไร การตรวจวิเคราะห์ในผู้ป่วยจากโลหิต
และในกลุ่มอื่นๆ อาจจำเป็นต้องทำมากขึ้น

References

Anthony, P.B. Liver cell dysplasia: what is it
significants ? Hepatology 1987;7:394.

Aguilar, F., Harris C.C., Sun, T., Hollstein, M.,
Cerutti, P. Geographic variation of p53 mutational profile in
nonmalignant human liver. Science 1994: 264: 1317-9.

Beasley, R.P. Hepatitis B virus as the etiologic agent in
hepatocellular carcinoma-epidemiologic consideration. Hepatology
1982;2:215.

Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C., Chien, C.S.
Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective
study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-1132.

Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C, et al.
Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective
study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1133.

Belmaric, J. Intrahepatic duct carcinoma and *Clonorchis*
sinensis infection in Hong Kong. Cancer;1973;31:468-473

Berman, M.M., Libbey, N.P., Foster, J.H. Hepatocellular
carcinoma: polygonal cell type with fibrous stroma-an atypical
variant with a favorable prognosis. Cancer 1980;46:1448.

X Bhamarapravati, N and Viramevati, V. Liver disease in Thailand: An analysis of liver biopsies Am J Gastroenterol 1996;15:267.

X Boonmar, S., Pojanagaroon, B., Watanabe, Y., Tanaka, Y., Saito, I., Miyamura, T. Prevalence of hepatitis C virus antibody among healthy blood donors and non-A. non-B hepatitis patients in Thailand. Jpn J Med Sci Biol 1990; 43: 29-36.

X Borizo, M., Bruno, S., Roncalli, M., *et al.* Liver cell dysplasia and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a preliminary report. Br. Med. J. 1991;302:1312.

X Brechot, C. Hepatitis B virus (HBV) and hepatocellular carcinoma. J. Hepatol 1978;1:269.

X Brechot, C., Louise, A., *et al.* Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequence in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. Nature 1980;286:533.

X Bressac, B., Kew, M., Wands, J., Ozturk, M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from Southern Africa. Nature 1991;350:429-31.

X Bruce, R.D., Risk assessment for aflatoxin. II. Implications of human epidemiology data. Risk Anal 1990; 10:561-9.

X Bulla, G.A., Siddiqui, A. The hepatitis B virus enhancer modulates transcription of the hepatitis B virus surface antigen gene from an internal location. J. Virol. 1988;62: 1437-41.

X Bunyaratvej, S., Meenakanit, V., Tantachamrun, T., Srinawat, P., Susilavom, R. and Changchinn, N. National wide survey of the major liver diseases in Thailand: analysis of 3305 biopsies as to year end 1978. J Med Assoc Thai 1981;64:432-38

X Bunyaratavej, S., Rochanawutanon, D., Chaimuangraj, S. Hepatitis B surface antigen in liver tissue and primary liver carcinoma in Thailand. *J Med Assoc Thailand* 1979; 72: 414.

X Busby, W.F., Wogan, G.N., Aflatoxins, In: Searle CD (ed.) *Chemical Carcinogens*, American Chemical Society Monograph 182. Washington, DC: American Chemical Society, 1984; 945-1136.

X Campbell, T.C., Chen, J., Liu, C., Li, J., Parpia, B. Non-association of aflatoxin with primary liver cancer in a cross-sectional ecological survey in the People's Republic of China. *Cancer Res* 1990; 50: 9882-93.

X Chaimuvati, T., Poovorawan, Y., Luengrojjanakul, P. The prevalence of hepatitis C virus antibody in high risk group of Thai children and adults. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26 (Sup.3): 176-8.

X Chen, D.J., Jiang, K.Y., Chang, A.S., et al. Effect of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking, and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 3: 398-406.

X Chiang mai University. Tumor Registry. Cancer Unit, Faculty of Medicine, Chiang mai University, Chiang mai, Thailand, 1992.

X Chisari, F.V., Klopchin, K., Moriyama, T., et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989; 59: 1145-56.

X Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. Robbins *Pathologic Basis of Diseases*. 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia. 1989.

X Craig, J.R., Peters, R.L., Edmondson, H.A., Omata, M.
Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents
and young adults with distinctive clinicopathologic features.
Cancer 1980;46:372

✓ Dejena, A., Bougueleret, L., Grzeschik, K.H., Tiollais,
P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous
to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular
carcinoma. Nature 1986; 322: 70-2.

X Dejena, A., The, H.D. Hepatitis B virus as an insertional
mutagen in a human hepatocellular carcinoma. Mol Biol Med
1990; 7: 213-22.

X Ding, S.F., Delhanty, J.D.A., Bowles, L., et al. Loss of
Constitutional heterozygosity on Chromosomes 5 and 17 in
Cholangiocarcinoma Br. J Cancer 1993; 67: 1007-10.

✓ Editorial. Hepatocellular cancer: Differences between
high and low incidence regions. Lancet 1987; 2: 1183-4.

X Elkins, M.R.H., Satarug, S., Tsudar, M., Mairiang, E.
et al. Liver fluke infection and Cholangiocarcinoma: Model of
endogenous nitric oxide and extragastric nitrosation in human
carcinogenesis. Mutation Research 1994;305:241-52

X Enwonwu, C.O. The role of dietary aflatoxin in the
genesis of hepatocellular cancer in the developing countries.
Lancet 1984;ii:956.

X Farinati, F., Floreani, A., De Maria N., et al.
Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. J.
Hepatol. 1994;21:315-316.

✓ Fargion, S., Fracanzani, A.L., Piperno, A., et al.
Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. J.

Hepatol. 1994;21:315-316.

X Feitelson, M. Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 275-301.

X Flavell, D.J., Lucas, S.B. Potentiation by the human liver fluke *Opisthorchis viverrini*, of the carcinogenic action of N-nitrosodimethylamine upon the biliary epithelium of the hamster. Br J Cancer 1982; 46: 985-9.

X Ganem, D., Varmus, H.E. The molecular biology of the hepatitis B viruses, Ann Rev Biochem 1987; 56: 651-693.

X Hardell, L., Bengtsson, N.O, Jonsson, U., et al. Etiological aspects of primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria-an epidemiological investigation. Br. J. Cancer 1984;50:389.

X Haswell-Elkins, M.R., Mairiang, E., Mairiang, P., et al. Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. Int J Cancer 1994a; 59: 505-9.

X Haswell-Elkins, M.R., Satarug, S., Tsuda, M., et al. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: model of endogenous nitric oxide and extrahepatic nitroson in human carcinogenesis. Mutat Res 1994b; 305: 241-52.

X Hatch, M.C., Chen, C.J., Levin, B., et al. Urinary aflatoxin levels, hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Int. J. Cancer 1993;54(6):931-934.

X Hou, P.C. The relationship between primary Carcinoma of the liver and infestation with *Clonorchis sinensis*. J pathol Bacteriol 1956;72:239-46.

X Hsu, I.C., Metcalf, R.A., Sun, T., Welsh, J.A., Wang, N.J., Harris, C.C. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-8.

X Itoh, M., pairojkul, C., Thamavit, W., et al. Association of antibodies to *Opisthorchis viverrini* with hepatobiliary disease in northeastern Thailand, *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51:424-9.

X Johnson, P.J., William, R. Cirrhosis and the etiology of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 1987; 5:140.

X Kaklamani, E., Trichopoulos, D., Tzonou, A., et al. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 1991; 265:1974.

X Kew, M.C.: Tumors of the liver. In Zakim, D., and Boyer, T.D. (eds.): *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1982, p. 1048.

X Kim, Y.I. Liver carcinoma and liver fluke infection. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 1121-6.

X Kirby, G.M., pelkomen, P., Vatanasapt, V., Camus, A.M., Wild, C.P., Lang, M.A. Association of liver fluke (*Opisthorchis viverrini*) infestation with increased expression of cytochrome P450 and carcinogen metabolism in male hamster liver. *Mol Carcinogenesis* 1994; 11:81-9

X Kiyosawa, K., Sodeyama, T., Tanake, E., et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12:671-675.

X Khon Kaen University. Tumor Registry, Cancer Unit, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen,

Thailand, 1993. (unpublished data)

X Klatskin, G. Hepatic tumor: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1977;73:386

X Kurathong, S., Lerdverasirikul, P., Wongpaitoom, V. Pramoolsinsap C, Kantuanpita A Varavithya W, Phuapradit P, Bunyaratvej S and Upatham ES. *Opisthorchis viverrini* infection and Cholangiocarcinoma A prospective, case controlled study 1985;89:151-6

X Labrecque, D.R. Neoplasia of the liver. In: Kaplowitz (eds) *Liver and Biliary disease*. William & Wilkins, Baltimore, 1992;347-388.

X Lai, M.Y., Chen, P.J., Yang, P.M., et al. Identification and characterization of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-seronegative patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology* 1990;12:575.

X Laudico, A.V., Esteban, D. and Parkin, D.M. *Cancer in The Philippines*. IARC Technical Report No.5, Lyon 1989.

X Lee, J.H., Rim, H.J. and Bak, U.B. Effect of clonorchis sinensis infection and dimethylnitrosamine administration on the induction of Cholangiocarcinoma in Syrian golden hamsters. *Korean Journal of Parasitology* 1993;31:21-9

X Levrero, M., Tagger, A., Balsano, C., et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 1991;12:60.

X Lutwick, L.I. Relation between aflatoxin and hepatitis. B virus and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1979;i:755.

X Magee, P.N. The experimental basis for the role of nitroso compounds in human cancer. *Cancer Surveys*. 1989;8:

207-39.

X Mairiang, E., Elkins, D.B., Mairiang, P., et al. Relationship between intensity of opisthorchis viverrini infection and hepatobiliary disease detected by ultrasonography. J of gastroenterol and hepatology 1992; 7:17-21.

X Marisa, T., Carriage and Donald Earl Henson. Liver, Gall bladder, Extrahepatic Bile Ducts and Pancreas. Cancer supplement 1995;75(1)

X Megasana, P. and Changbumreng, S. The role of nitrosamines in the cause of primary carcinoma J of med Assoc Thai 1974;57:175-8

X Miller, R.H., Kaneko, S., Chung, C.T., Girones, R., purcell, R.H. Compact organization of the nhepatitis B virus genome. Hepatology 1989; 9:322-7.

X Ministry of Public Health. Public Health Statistics 1993. Division fo Health Statistics Bureau of Health Policy and Plan office of the permanent secretary, Minitry of Public Health, 1995.

X Muchmore, E., Popper, H., Peterson, D.A., et al. Non-A non B hepatitis related hepatocellular carcinoma in a chimpanzee. J. Med. primatol.1988;17:235-236.

X Nakamura, T., et al. Obstruction of the inferior vena cava in the hepatic portion and the hepatic vein. Angiology 1968;19:479.

X Nguyen, T., Dbrenson, C.L., Crspi, B.W., et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. Proc Natl Acad Sci 1992;89:3030-4

X Nishioka, K., Watanabe, J., Furata, S., et al. A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1991; 67: 429-33.

X Norredam, K., Chainuvatti, T., Aldershvile, J., Nielsen J.O., Viranuvatti, V. Hepatitis B antigens and antibodies in serum from 41 cases of primary carcinoma of the liver. A study from Thailand. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 428-32.

X Ohshima, H., Bandaletova, T.Y., Brouet, I., et al. Increased nitrosamine and nitrate biosynthesis by nitric oxide synthase induced in hamsters infected with liver fluke (*Opisthorchis viverrini*). *Carcinogenesis* 1994; 15: 271-5.

X Ohashi, K., Nakajima, Y., Kanehiro, H., et al. Ki-ras Mutations and P53 protein expression in intrahepatic cholangiocarcinoma: Relation to gross tumor morphology. *Gastroenterol* 1995; 109:1612-7.

X Ohnishi, K., Iida, S., Iwama, S., et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982;49:672.

X Oka, H., Kurioka, N., Kim, K., et al. Prospective of early detection of hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-687.

X Okuda, H., Kurioka, N., Kim, K., et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-687.

X Okuda, K. Hepatocellular carcinoma:Recent Progress. *Hepatology* 1992;15:948-963.

X Okuda, K., Kojiro, M., Okuda, H. Neoplasm of the

liver, In: Schiff L, Schiff ER (eds). Disease of the liver. JB. Lippincott, Philadelphia, 1993; 1236-1296.

X Ozturk M. p 53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. Lancet 1991; 338: 1356.

X Panyathanya, R., Thakerngpol, K., Chin-da, K., Stitnimankarn, T. The incidence of hepatitis B surface antigen in liver tissues of liver diseases in Thailand. J Med Assoc Thailand 1982; 65: 246.

X Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelen, S.L., Gao, Y.T., Ferlay, J. and Powell, T., eds., Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI (IARC Scientific Publications No. 120) Lyon, IARC, 1992.

X Parkin, D.M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. and Vatanasapt v. Cholangiocarcinoma: Epidemiology, Mechanisms of carcinogenesis and Prevention, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1993; 2: 537.

X Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khlat, M., Chenvidya, D., Chotiwan, P., Inisripong, S., L'Abbe, K.A., Wild, C.P. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. Int. J. Cancer. 1991; 48(3): 323.

X Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khlat, M., et al. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma, Int J Cancer 1991; 48: 328-8.

X Petchclai, B., Srivatanakul, P., Puntanee, K., et al. Antibodies to hepatitis C virus among patients with hepatocellular carcinoma and blood donors in Thailand. J Med Assoc Thai 1992; 75 (Suppl 1): 168-71.

X Pham, H.A. Cancer in Hanoi Population 1991-1992. Vietnamese Cancer Association Hospital K. Hanoi Cancer

Registry. Hanoi, 1993.

X Plengvanit, V., Viranuvatti, V., Stinimankorn, T., Kalayasiri, C., Hitamant, S., Cheeranai, O. and Tuchinda S. Relationship between primary carcinoma of the liver and cerrhosis in Thailand. A clinical study of 324 patients. Proceeding in 3rd Asian Pacific Congress of Gastroenterology, Melbourne, Australia 1968:5

X Pongpipat, D., Suvatte, V., Assateerawatts, A. Hepatitis B surface antigen and alphafetoprotein in paediatric hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma in Thailand. Asian Pacific J Allergy Immunol 1983; 1: 104-8.

X Pramoolsinsap, C., Pukrittayakamee, S., Desakom, V. Hepatitis B problems in Thailand. Southeast Asian J Trop Med publ Health 1986;17:219-28.

X Satarug, S., Elkins, M.RH., Tsuda, M. Mairiang, P. et al, Thiocuanate-independent nitrosation in humans with carcinogenic parasite infection. Carcinogenesis 1996;17(5): 1675-81

X Satarug, S., Lang, M. Yongranet, P. et al. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma: Role of CYP 2A6 and CYP2E1 in human carcinogenesis. Proceedings of the 7th Asia-Pacific congress of clinical Biochemistry 17-22 September 1995, Bangkok Thailand.

X Schodel, F., Sprengel, R., Weimer, T., et al. Animal hepatitis B viruses, In: Klein G(eds). Advances in viral oncology. Raven Press, New York, 1989;73-102.

X Sell, S. and Dunsford, H.A. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma Am J pathology 1989;134(6):1347-63

XShank, R.C., Wogan, G.N., Gibson, J.B. Dietary aflatoxins and human liver cancer. II Aflatoxins in market foods and foodstuffs of Thailand and Hong Kong. Food and Cosmetics Toxicology 1972; 10: 61-9.

XSherlock, S. Hepatic tumor In: Sherlock S, Dooley J, (eds). Disease of the Liver and Biliary System 9th ed. Blackwell Scientific Publication, London, 1991; 502-531.

XSherman, M. Complexities of HBV DNA integration. Hepatology 1989; 9: 514-5.

XSiersema, P.D., Ten Kate, F.J., Mulder, P.G., et al. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. Liver 1992; 12: 56-61.

XSimson, I.W. Membranous obstruction of the inferior vena cava: etiology and relation to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1982; 83: 171.

XSobeslvsy, O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: A WHO comparative study. Bull WHO 1980; 58: 621-8.

XSongsivilai, S., Dharakul, T., Kanistanon, D. Hepatitis C virus genotypes in patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996 (in press).

XSrianujata, S., Tonbuth, S., and Bunyaratvej, S. High urinary excretion of nitrosaproline in Opisthorchiasis subjects. in H. Bartsch IK, O'Neill and R Schultz-Hermann editor. The relevance of N-Nitroso compounds to cancer : Exposures and mechanisms. IARC scientific publication, Lyon 1987; 84: 544-6

XSrivatanakal, P., Ohshima, H., Khat, M., Parkin, M.,

et al. *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamine as risk factors for Cholangiocarcinoma in Thailand *Int J Cancer* 1991;48:821-25

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Khlat, M., Chenvidhya, D., Chotiwan, P., Insiripong, S., L'Abbe, K.A, Wild, C.P. Liver cancer in Thailand. II. A case control study of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* 1991;48(3):329.

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Khlat, M., et al. Liver cancer in Thailand. II. A case-control study of hepatocellular carcinoma, *Int J Cancer* 1991a: 48: 329-32.

X Srivatanakul, P., Ohshima, H., Khlat, M., et al. Endogenous nitrosamine and liver fluke as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. *IARC Sci Publ* 1991b: 105: 88-95.

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Jiang, Y.Z., et al. The role of infection by *Opisthorchis viverrini*, hepatitis B virus and aflatoxin exposure in the etiology of liver cancer in Thailand. A correlation study. *Cancer* 1991c: 68: 2411-7.

X Srivatanakul, P., Sontipong, S., Chotiwan, P., parkin, D.M. Liver cancer in Thailand: Temporal and geographic variations. *J Gastroenterol Hepatology* 1988; 3: 413-20.

X Srianujata, S., Tangbanleukal, L., Bunyaratvej, S., Valasevi, A. Nitrate and nitrite in saliva and urine of inhabitants of areas of low and high incidence of cholangiocarcinoma in Thailand. *IARC Sci Publ* 1984; 57: 921-7.

X Szmuness, W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association. *Prog Med Virol* 1978; 24: 40.

X Szmuness, W.M. Hepatocellular carcinoma and the

hepatitis B virus: Evidence for a causal association. *Prq Med Virol* 1978;24:40

X Suwangoon, P. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Thailand: Etiologic considerations of underlying cirrhosis. *J Med Assoc Thailand* 1980; 63: 245.

X Tada, M., Omata, M., Ohta, M. High incidence of ras gene Mutation in intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1115-8.

X Takano, S., Yokosuka, O., Imazeki, F., et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995;21 :650-655.

X Tanaka, K., Hirohata, T., Koga, S., et al. Hepatitis C and hepatitis B in the etiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. *Cance Res* 1991; 51: 2842-7.

X Tang, Z.Y., Fiorentini, G. Hepatoma today: therapeutic experiences of Multimodal approach. *Tumori*. 1993;79(3):166

X Thamavit, W., Bhamarapavati, N., Sahaphong, S., Vajrathira, S., Angsubhakrn, S. Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in *Ophisthorchis viverrini*-infected Syrian Golden hamster. *Cancer Res* 1978; 38: 4634-9.

X Thamavit, W., Hungkanun, R., Tiwawech, D. and Moore, M.A. Level of opisthorchis infestation and carcinogen dose dependence of Cholangiocarcinoma induction in Syrian Golden hamsters. *Verchows Archivces of B cell pathology* 1987;54:52-8.

X Thamavit, W., Ngamyang, M., Boonpucknavig, V., Boonpucknavig, S., Moore, M.A. Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Ophisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamster. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1351-3.

3 ~~X~~ Thiele, D.L. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: Additional evidence of a causal link. Gastroenterology 1991; 100: 1145-6.

~~X~~ Tsuda, H., Satarug, S., Bhudisawasdi, V., Kihana, T., Sugimura, T., Hirohashi, S. Cholangiocarcinomas in Japanese and Thai patients: difference in etiology and incidence of Point mutation of the c-Ki-ras proto-oncogene. Mol Carcinog 1992; 6: 266-9.

~~X~~ Tsukuma, H., Hiyama, T., Tanaka, S., et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patient with chronic liver disease. N. Eng. J. Med. 1993;328:1797-1801.

~~X~~ Van Rensburg, S.J., Cook-Mozaffari, P., Van Schalkway, D.J., et al. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. Br J. Cancer 1985;51:713-726.

~~X~~ Vatanasapt, V., Martin, N., Sriplung, H., Chindavichak, K., Sontipong, S., Sriamporn, S., Parkin, DM., Ferlay, J. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No.16, Lyon 1993.

~~X~~ Vatanasapt, V., Tangvoraphonchai, V., Titapant, V., Pipitgool, V., Viriyapap, D. and Sriamporn, S. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Publ Hlth 1990;21:382.

~~X~~ Vatanasapt, V., Tangvoraphonkchai, V., Titapant, V., Pipitgool, V., Viriyapap, D., Sriamporn, S. A High incidence of liver cancer in Khon Kaen province. Thailand. Southeast Asian J Trop med publ Health 1990; 21: 489-94.

3 ~~X~~ Voravud, N., Poster, C.S., Gelbertson, J.A., Sikora, P.K., Waxmon J. Oncogene expression in Cholangiocarcinoma and in Normal hepatic development. Hum Pathol 1989; 20: 1163-8.

X Weitzman, S.A. and Gorden, L. Inflammation and Cancer: Role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. Blood; 1990;76(4)655-63

X Wilkinson, M.L., Portmann, B., William, R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. Gut 1983;24:767.

X Wink, D.A., Kasprzak, K.S., Maragos, C.M., et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. Science 1991;254:1001-3

X Wogen, G.N. Aflatoxin and their relationship to hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peter RL (eds). Hepatocellular carcinoma. John Wiley Son, New York, 1976;25.

X Wu, J.Y., Zhou, Z.Y., Judd, A., Cartwright, C.A., Robinson, W.S. The hepatitis B virus-encoded transcriptional trans-activator hbx appears to be a novel protein serine/threonine kinase. Cell 1990; 63: 687-95.

X Yano, M., Yatsuhashi, H., Inoue, O., Koga, M. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan: role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. Hepatol. 1991; Suppl 1:31-35.

X Young, J.L., Percy, C.L. and Asire, A.J., eds (1981) Surveillance, Epidemiology, and End Results: Incidence and Mortality Data, 1973-77. Natl Cancer Inst. Monogr. No57.

บทที่ 2

การป้องกันปฐมภูมิมะเร็งเรื้อรัง

(Primary prevention and prophylaxis of liver cancer)

การป้องกันโรคมะเร็ง

วันชัย วัฒนศัพท์

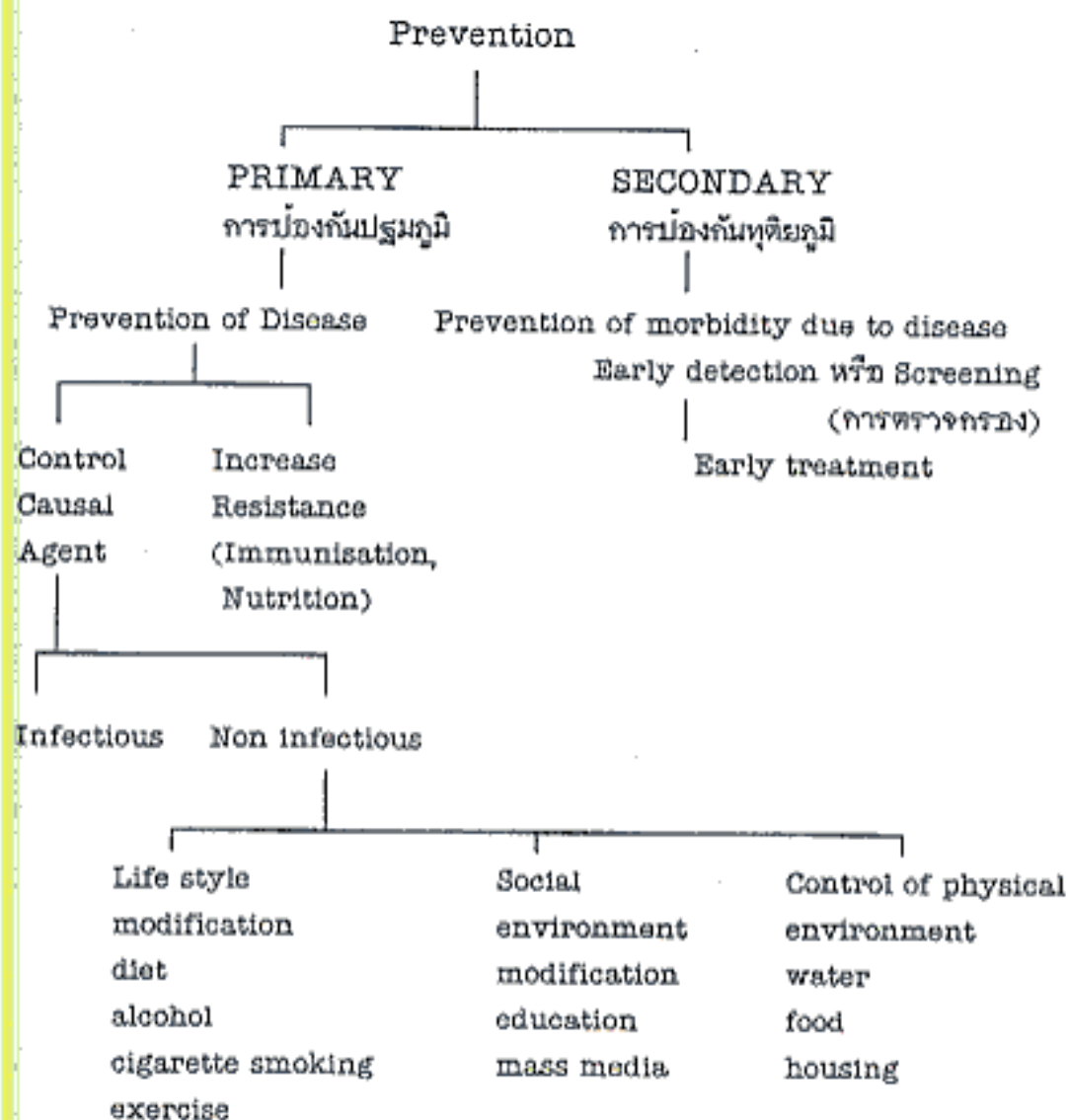
หากจะแบ่งการป้องกันโรคมะเร็งออกจะได้เป็นสองระยะคือ การป้องกันปฐมภูมิ (Primary Prevention) หรือคือการควบคุม หรือตัดสาเหตุก่อนเกิดมะเร็ง ส่วนการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary Prevention) คือ การตรวจหามะเร็งระยะแรกโดยหวังผลว่าเมื่อได้รับการรักษาแล้ว ได้ผลดีโดยอัตราการตายของกลุ่มประชากรที่ทำการตรวจกรองนั้นลดลง (รูปที่ 2-1)

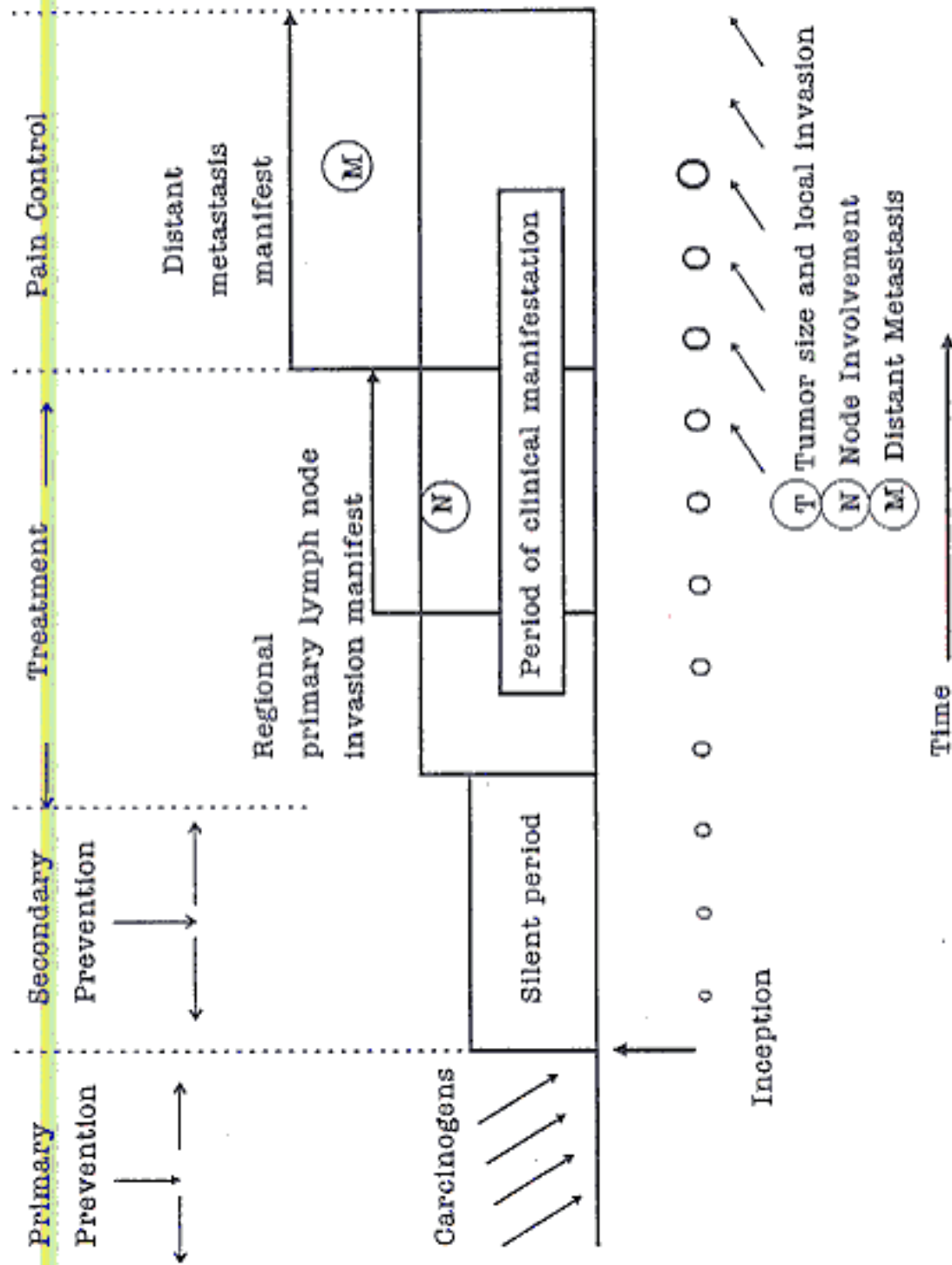
มะเร็งตับในปัจจุบันคงได้กล่าวมาแล้ว จะมาหาแพทย์ก่อนข้างสายคือ เป็นมากแล้ว ฉะนั้นการรักษาจึงไม่ได้ผลดี แต่แม้จะมารักษาเร็วขึ้นและการรักษาได้ผลดีขึ้น แต่บทความ หรือวิจัยที่ตีพิมพ์ออกมาก็ยังไม่สามารถพิสูจน์แน่ชัดว่าจะสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้ซึ่งเป็นจุดสำคัญที่สุดในการวิเคราะห์ผลการควบคุมมะเร็ง โดยการตรวจกรอง (Screening หรือ Secondary Prevention) ฉะนั้นการควบคุมมะเร็งโดยการควบคุมหรือป้องกันปฐมภูมิหรือ Primary prevention จึงมีความสำคัญมาก คือ การคัดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุมะเร็งตับ ก่อนที่จะพูดถึงการป้องกันปฐมภูมิของมะเร็งแต่ละชนิด จะขออธิบายหลักการของการป้องกันควบคุมมะเร็งพอสังเขปเพื่อความเข้าใจ ตามหลักการ ดังนี้

หากจะดูแผนภูมิของการเกิดมะเร็ง (รูปที่ 2-2) จะเห็นว่าขบวนการอะไรก็แล้วแต่ที่เกิดขึ้นตามความในบท 1.4 ซึ่งอาจจะเป็นตัวพยาธิใบไม้ตับ หรือไวรัสตับอักเสบมีมากระตุ้นจนเกิดเป็นการอักเสบเรื้อรังหรือจากสารเคมี หรือ การเสียดสี อยู่ประจำจนเกิดปฏิกิริยา ที่เนื้อเยื่อหรือมีขบวนการขั้นตอนที่เรียกว่า Multistage ค่อยๆ เปลี่ยนแปลงไปจนเกิดเป็นมะเร็ง ณ จุด Inception ตามในแผนภูมิ ฉะนั้นวิธีการใดๆ ก็แล้วแต่ที่จะมาหยุดยั้งไม่ให้ขบวนการของการเกิดมะเร็งสมบูรณ์จนถึง Inception ทั้งหมด จะอยู่ในเรื่องของการป้องกันปฐมภูมิทั้งสิ้น เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันตับอักเสบชนิด B เพื่อไม่ให้เกิดการติดเชื้อ ก็จะสามารถทำให้ป้องกันมะเร็งตับ HCC ที่สัมพันธ์กับ ตับอักเสบ ชนิด B ได้จำนวนหนึ่ง ซึ่งเป็นที่ยอมรับ และแนะนำ ทำ Mass immunization ในประเทศที่เป็นแหล่งตับอักเสบชุกชุม เช่น ประเทศไทย และยังแนะนำการรับประทานอาหารที่ถูกสุขลักษณะ ลดการดื่มเหล้า ใช้เครื่องมือแพทย์ที่ฆ่าเชื้อแล้ว งดการสูบบุหรี่ หลีกเลี่ยงการให้เลือดที่ไม่จำเป็น การตรวจเช็คเลือดที่จะนำมาให้ผู้ป่วยอย่างดีที่สุด (Keehn, 1991) หรือการให้ชาวบ้านได้หยุดกินปลาดิบ เพื่อตัดแหล่งของ Metacercaria ของพยาธิใบไม้ตับ ที่จะเข้าไปในคนแล้ว ไปอยู่ที่ตับ ก็เป็นการป้องกันปฐมภูมิ รวมไปถึงการให้ยาลำพยาธิทำลายพยาธิใบไม้ตับอย่างถาวร และไม่รับเชื้อใหม่เข้าไปอีก เป็นต้น

รูปที่ 2-1 การควบคุมและป้องกันโรคมาเร็ง

A Model Primary and Secondary Prevention





รูปที่ 8-2 กระบวนการเกิดมะเร็ง ซึ่งแยกออกเป็นระยะ (inception) และได้เสนอวิธีการกระจายไปตามน้ำเหลือง และการจ่ายไปที่อื่น ซึ่งการทำการป้องกันปฐมภูมิ และการป้องกันทุติยภูมิจะมีบทบาทในแต่ละจุด

แต่แม้จะรู้ วิธีการป้องกันถึงความเป็นไปได้ ดังกล่าวแล้วก็ตาม ก็ต้อง ศึกษาถึง ความคุ้มของวิธีการควบคุมปฐมภูมิดังกล่าว ในประสบการณ์ชีวิตจริงว่า ได้ผลอย่างไร และได้ผลหรือไม่ ของการควบคุมปฐมภูมิ เราสามารถดูได้ที่ แนวโน้มของอุบัติการว่า ลดลงหรือไม่ ปัญหาก็คือ ถ้าจะรู้ว่าได้ผลหรือไม่จะใช้เวลาเป็น สิบๆ ปี ขึ้นได้ เช่นใน กรณีมะเร็งตับHCC ถ้าจะเกิดตับอักเสบ เริ่มเป็น เรื้อรังจนกลายเป็นมะเร็งระดับเชื่อว่า อาจใช้เวลาถึง 30 ปี โดยสรุปหลักการป้องกันมะเร็งปฐมภูมิ อาจจะมีหลายวิธี แต่ที่ใช้ กันคือ

1. เอาตัวการสารก่อมะเร็ง หรือปัจจัยเสี่ยง (agent) ออกจากที่ทำงานหรือ สิ่งแวดล้อมหรืออาหารการกินอย่างหมดสิ้น เช่น หยุดกินปลาดิบ หรือกินยาฆ่าพยาธิ ไปไม้ตับเพื่อป้องกันมะเร็งตับ CHCA
2. เอาตัวการออกจากสิ่งแวดล้อมเพียงบางส่วน เช่น ลดอาหารพวกที่มี Nitrate Nitrite ลงไป เพื่อป้องกันมะเร็งตับ CHCA
3. เพิ่มความต้านทานต่อสารก่อมะเร็ง เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบนชนิด B เพื่อป้องกันมะเร็งตับ HCC

การศึกษาหาปัจจัยเสี่ยง หรือ Relative Risk ดังได้กล่าวแล้วในตอนๆ 1.4 จะช่วยให้วางแผนป้องกันปฐมภูมิได้ ซึ่งเมื่อนำมาใช้ในการวางแผนควบคุมในกลุ่มคน เราจะใช้ Population Attributable Risk เพราะว่า Relative Risk ถ้า เราเอา Risk ออก ความเสี่ยงก็จะลดลงไปเฉพาะคนนั้น แต่กรณีเป็นกลุ่มคน ต้องดูว่า จำนวนประชากร ที่เสี่ยงหรือมีโอกาสรับตัวการปัจจัยเสี่ยงหรือสารก่อมะเร็ง หรือ agent มีมากน้อยก็เปอร์เซ็นต์ ถ้าประชากรเสี่ยงมีไม่มากแม้อัตราเสี่ยงสูง ปริมาณการ ลดลงของอุบัติการ หรือ ประโยชน์ที่จะได้ก็ไม่น่ามาก

อัตราการลดลงของความเสี่ยงในกลุ่มคน หรือ Population Attributable risk จะเท่ากับ $P(R-1)/(1-P)+PR$

อย่างไรก็ดี Attributable Risk นี้เป็นการวัดโอกาสการควบคุมมะเร็งหรือ ป้องกันอย่างง่ายๆ ด้วยสาเหตุ 3 ประการ (Tomatis 1990)

ก) เราคิดเอาว่ามี การแบ่งอย่างชัดเจนระหว่าง กลุ่มที่ได้รับตัวการหรือปัจจัย และอีกกลุ่มที่ไม่ได้รับ แต่จริงๆ ในธรรมชาติ ไม่มีการแบ่งอย่างชัดเจนและปริมาณของ ตัวการปัจจัยเสี่ยงที่ได้รับ มากหรือน้อยก็ทำให้เกิดผลต่อการเกิดมะเร็งต่างกัน (Dose Response)

ข) ทั้ง Relative Risk และ Attributable Risk ไม่อาจบอกได้ว่าหลังจากเอาตัวการปัจจัยเสี่ยงออกไปแล้ว นานเท่าใดจึงจะคาดว่าผลเหล่านั้นจะเกิดได้ บางชนิดก็เกิดทันที บางชนิดก็ใช้เวลายาวนาน (Delay between reduction in exposure and decrease in risk)

ค) ผลของการรับปัจจัยเสี่ยงนั้น เรามักจะมองข้ามตัวแปรเรื่องอายุ หรือ ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะมา มีผลต่อการควบคุม เพราะกลุ่มประชากรที่จะ ไปทำการควบคุมอาจ มีปัจจัยบางอย่างที่ต่างจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาวิจัย ฉะนั้น ปัจจัยเสี่ยง หรือ Attributable Risk จะนำมาใช้ในกลุ่มที่ต่างกันต้องระวังในเรื่องนี้ด้วย

2.1 การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งท่อน้ำดีต้น (Primary prevention of cholangiocarcinoma)

วันชัย วัฒนศัพท์

หากจะดูจากปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีแล้ว การควบคุมมะเร็งท่อน้ำดีต้น น่าจะควบคุมได้ง่ายและตรงไปตรงมาในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูง นั่นก็คือการ ใช้น้ำยาพยาธิโดยยา Praziquantel เพียง dose เดียว สามารถที่จะกำจัดพยาธิได้ อย่างดี (Bunnag et al 1980) ปัญหาตามมาที่พบบ่อยในเมืองไทย ก็คือ แม้จะกำจัด พยาธิได้แล้วแต่พบว่าการกลับเป็นใหม่พบสูงทีเดียว โดยเฉพาะ ในคนที่เคยได้รับการรักษา และในพื้นที่ ที่มีการติดเชื้อสูง (Upatham et al 1988) ทั้งนี้เพราะวัฒนธรรมการกิน ปลาดิบในเมืองไทย โดยเฉพาะอีสานนั้นยังเปลี่ยนยากมาก การพยายามที่จะเปลี่ยน พฤติกรรม โดยการให้สุศึกษายังเป็นสิ่งจำเป็นที่จะต้องศึกษาวิจัยต่อไป Prapphasri Jongsuksuntigul et al (1996) ได้รายงานเรื่อง consequences of opisthorchis control เมื่อปี 1996 พบว่าจากการรณรงค์ควบคุมพยาธิใบไม้ตับ พบว่าอัตราความชุกของโรคพยาธิใบไม้ตับในภาคตะวันออกเฉียงเหนือในปี พ.ศ. 2537 เฉลี่ยร้อยละ 18.57 ซึ่งลดลงจากร้อยละ 34.6 ในปี พ.ศ. 2524 (สมพร พุกขราช และคณะ, 2525) จากร้อยละ 30.0 ในปี พ.ศ. 2533 (เชาวลิตร์ จีระดิษฐ์ และ คณะ, 2533) และจากร้อยละ 24.0 ในปี พ.ศ. 2534 (Jongsuksuntigul et al, 2533) ตามลำดับ โดยเฉลี่ยในแต่ละเขตที่มีการแบ่งเขตของกระทรวง สาธารณสุข พบว่ามีความชุกแตกต่างกันระหว่างร้อยละ 8.53 (ในเขต 5) ถึงร้อยละ 23.73 และ 24.21 (ในเขต 6 และ 7) แต่ได้พบว่าความรุนแรงของโรคพยาธิ ใบไม้ตับมีค่าเฉลี่ยของจำนวนไข่พยาธิ (MEPG) เพิ่มขึ้น เป็น 1371 ฟอง ต่อ อุจจาระ 1 กรัม เมื่อเปรียบเทียบกับปี 2534 ซึ่งพบเฉลี่ย 699.1 ฟองต่ออุจจาระ 1 กรัม โดยกลุ่มที่มีความรุนแรงสูง (>10,000 ฟอง) พบความชุกร้อยละ 4.6 และ พบว่าอายุที่อยู่ในวัยทำงานคือ อายุ 20-59 ปีจะเป็นผู้ที่พบความรุนแรงอยู่ในระดับ ปานกลาง ถึงสูง

25/2/50/50

ข้อเสนอแนะจาก ประไพศรี ได้สรุปไว้น่าสนใจดังนี้ คือ

1. ควรมีการวิเคราะห์ปัญหาโรคพยาธิใบไม้ตับในภาคตะวันออกเฉียงเหนือใน แต่ละพื้นที่ของจังหวัดหรือในแต่ละอำเภอ เพื่อศึกษาในด้านอัตราความชุก ความรุนแรง อัตราการติดเชื้อซ้ำ รวมทั้งพฤติกรรมของประชาชนในพื้นที่ เพื่อวางแผนทางการ ดำเนินงานให้สอดคล้องกับสภาพปัญหาและกลุ่มเป้าหมาย

2. ควรมีการพัฒนาแบบการดำเนินงานสุศึกษา โดยเน้นการให้สุศึกษาแบบ แนวลิ้นผ่านสื่อบุคคลในชุมชนให้มากขึ้น เพื่อให้ประชาชนตระหนักถึงอันตรายของ โรค พยาธิใบไม้ตับ และเห็นความสำคัญในการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมที่เหมาะสม โดยเฉพาะ การถ่ายอุจจาระในส้วม และการเลือกรับประทานปลาดิบ

3. แสวงหาวิธีการเพื่อเสนอทางเลือกใหม่ให้ประชาชนเห็นว่าไม่มีอุปสรรคใดๆ ในการเลือกรับประทานปลาดิบ ไม่ว่าจะเป็นด้านรสชาติหรือการประกอบอาหาร

4. ควรปลูกฝังนิสัยในการดื่มน้ำสะอาดในครัวเรือน และการรับประทานอาหารสุกให้แก่เยาวชนโดยสอบแทรกเนื้อหาเรื่องโรคพยาธิใบไม้ตับ ในหลักสูตรการเรียนการสอน และสอดแทรกในกิจกรรมต่างๆ ของโรงเรียน เพื่อให้เยาวชนมีพฤติกรรมสุขภาพที่ดี ตั้งแต่ในวัยเด็กก่อนที่จะเป็นผู้ใหญ่เข้าสู่วัยแรงงาน ซึ่งมีบทบาทมากในสังคม

5. ควรมีการพัฒนาบุคลากรให้สามารถตรวจจ้องจาะหาพยาธิได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีการประเมินสมรรถนะพนักงานจุลทัศน์กรในแต่ละพื้นที่ เป็นระยะๆ เพื่อให้ระดับสำนักงานควบคุมโรคติดต่อ และจังหวัด สามารถวิเคราะห์ปัญหาและวางแผนดำเนินการควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับได้อย่างมีประสิทธิภาพ

6. ควรมีการนิเทศติดตามงานควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับอย่างต่อเนื่อง และสม่ำเสมอ

7. ผู้บริหารควรให้ความสำคัญในการควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับอย่างจริงจัง และสร้างขวัญและกำลังใจที่ดีให้แก่ระดับผู้ปฏิบัติ

การให้ Vitamin C อาจจะมีประโยชน์ในการลด endogenous nitrosation ซึ่งน่าจะมีผลในการลดความเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีตับในพวกที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (Parkin 1993a; Srivatanakul, 1991) อย่างไรก็ตาม Parkin และคณะ (1993 a) ได้สรุปว่าจากการคำนวณ ปริมาณมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA) รวมปริมาณในประเทศไทยพบรายใหม่ประมาณ 9,000-10,000 ราย ต่อปี เมื่อคู่สถิติมะเร็ง CHCA ที่อื่นๆ โดยการรวบรวมสถิติ CHCA ในที่อื่นๆ รวมแล้วประมาณร้อยละ 15 ของจำนวนมะเร็งตับทุกชนิด ซึ่งรวมทั้งหมดมี 315,000 ราย ต่อปี ทั่วโลก (Parkin et al 1993b) ฉะนั้นจำนวนมะเร็ง CHCA ใหม่ทั้งหมดในโลกนี้ได้ 46,000 รายต่อปี พบว่าร้อยละ 80 ของ CHCA ที่พบนี้จะไม่เกี่ยวกับ *Opisthorchis* ฉะนั้น มะเร็งท่อน้ำดีตับที่เกี่ยวข้องกับ *Opisthorchis* ที่พบใหม่ต่อปีจะมีน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ CHCA ที่พบใหม่ทั้งหมดทั่วโลกและค่อนข้างเป็นเรื่องของพื้นที่ของไทยและลาว เมื่อดูข้อมูลด้านระบาดวิทยาในปัจจุบันยังไม่มียุทธวิธีป้องกันปฐมภูมิอย่างเหมาะสมเลย (Parkin et al 1993 a) ฉะนั้น จึงมีความจำเป็นที่ประเทศไทยจะสนใจศึกษาและดำเนินการวางแผนออกแบบควบคุมป้องกันปฐมภูมิ มะเร็งตับ CHCA ที่เกี่ยวกับ *Opisthorchiasis* เอง

สรุปการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention of cholangiocarcinoma)

พิศาล ไม้เรียง

Primary Prevention คือ การป้องกันไม่ให้เกิดมะเร็งขึ้น ในคนที่มีความเสี่ยง (people at risk) ดังนั้นโดยสรุป ในการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดใดๆ ก็ตามต้องทราบว่ามีภาวะใดบ้างที่เป็นเหตุทำให้เกิดมะเร็งชนิดนั้นๆ (predisposing conditions) และหาทางป้องกันหรือหลีกเลี่ยงภาวะนั้นๆ สำหรับมะเร็งชนิด Cholangiocarcinoma (CHCA) ภาวะที่เป็น Predisposing conditions

ที่มีการศึกษากันมา ได้แก่

ก. โรคทางพันธุกรรม Genetic factors ซึ่งได้แก่

mutiple biliary papillomatosis (Katch et al, 1988)

familial adenomatous polyposis (Walsh et al, 1987)

hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch Syndrome) (Mecklin et al, 1992)

ข. ภาวะผิดปกติแต่กำเนิด (Congenital anomalies)

Caroli's disease ภาวะที่มี segmental cystic dilatation ของ intrahepatic bile ducts (Daytan et al, 1983)

choledochal cyst ภาวะที่มี cystic หรือ sacular dilatation ของ main bile ducts (Chaudhuri et al, 1982)

ค. การอักเสบของทางเดินน้ำดีเรื้อรัง

primary sclerosing cholangitis (Farrant et al, 1991; Rosen et al, 1991)

secondary sclerosing cholangitis ซึ่งพบรวมกับ ulcerative colitis (Akawari et al, 1975; Dew et al, 1979; Lupinetti et al, 1980)

ง. การติดเชื้อเรื้อรังในทางเดินน้ำดี

การติดเชื้อพยาธิ ได้แก่ พยาธิใบไม้ตับ *Oplsthorchis viverrini* (Kurathong et al, 1985; Parkin et al, 1991; Sithithaworn et al, 1994; Moller et al, 1995) และ *Chonorchis sinensis* (Hou, 1956; Sher et al, 1989)

จ. ยาและสารพิษ

Thorium dioxide (Thorotrast) (Rubel & Ishak, 1982; Ito et al, 1988)

oral contraceptives (Ellis et al, 1978; Littlewood, 1980)

Isoniazid (Lowenfels & Norman, 1978) Asbestos (Szendroi et al, 1983)

polychlorinated biphenyl (Brown et al, 1987)

betel nut (Parkin et al, 1991)

2.2 การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งเซลล์ตับ (Primary prevention of hepatocellular Carcinoma)

วันชัย วัฒนศัพท์

ดังได้กล่าวมาแล้ว บัจจุบันเสี่ยงตัวสำคัญของมะเร็งตับคือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ฉะนั้นแนวคิดเรื่องการทำ Mass vaccination หรือ immunization จึงเป็นแนวทางที่มีผู้เสนอแนะกันมาก ในปี 1991 Sun และคณะ ได้รายงานการออกแบบการดำเนินการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในเด็กเกิดใหม่ เพื่อป้องกันมะเร็งตับ HCC พร้อมผลของการวิจัยครบ 5 ปี ซึ่งได้ดำเนินการในมณฑล Qidong ประเทศจีน ที่มีสถิติมะเร็งตับสูงมากโดยเฉพาะ HCC เขาได้ทำ Randomization ในระดับชุมชน ประกอบด้วยเด็กกลุ่มละ 38,000 คน เป็นกลุ่ม control กลุ่มหนึ่งและกลุ่มฉีดวัคซีนอีกกลุ่ม โดยฉีด "Hep-B Vax" ของบริษัท Merck ให้เมื่อแรกเกิด , เดือนที่ 1 และ เดือนที่ 6 หลังคลอดในขนาด 5 หรือ 2.5 ไมโครกรัม ก่อนปี 1985 แล้วมาใช้ขนาด 5 ไมโครกรัมคงที่หลังมกราคม 1985 ไม่พบการตายหรือผลแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สัมพันธ์กับการฉีดวัคซีน ผลการฉีดวัคซีนมา 5 ปี พบว่ามีผลป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อย่างมีนัยสำคัญด้วยขนาด 5 หรือ 2.5 ไมโครกรัม ซึ่งจะให้ซ้ำในขนาด 5 ไมโครกรัม อีกครั้งที่อายุ 3.5 ถึง 4 ปี

Chemoprophylaxis สำหรับมะเร็งเซลล์ตับ HCC

อีกอย่าง คือ หากไม่สามารถตัดปัจจัยเสี่ยงได้ทั้งหมดก็อาจจะใช้วิธีที่เรียกว่า Chemoprophylaxis คือ หาสารที่ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของขบวนการเกิดมะเร็ง เช่น พวก Antioxidant ได้แก่ Vitamin C หรือสารที่พบในธรรมชาติ เช่น มีการศึกษาเปรียบเทียบในสัตว์ทดลองที่ให้อาหาร aflatoxin B พบว่ากลุ่มที่ไม่ให้ Vitamin A, C, E และ Selenium Compound พบเป็นมะเร็งตับ แต่กลุ่มที่ให้เกือบไม่พบมะเร็งตับเกิดขึ้น พบมีเพียงน้อยมาก (Nyandieka, 1993) ด้วยสมมติฐานว่าวิตามินเหล่านี้ อาจจะช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งตับโดยการกระตุ้นให้เกิด hepatic microsomal enzymes ซึ่งช่วยเปลี่ยนแปลง aflatoxin เป็นสารที่ไม่ได้กระตุ้นให้เกิดมะเร็งอีกต่อไป Oon, C.J. ในปี 1992 ได้ทดลองในประเทศสิงคโปร์ ใช้ lymphoblastoid interferon-alpha หรือ Wellferon ระยะยาวในกลุ่มเสี่ยงต่อมะเร็งตับ คือกลุ่มติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีตับแข็งด้วย, กลุ่มญาติผู้ขายสาวยศตรงของผู้ป่วยมะเร็งตับและในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผ่าตัดมะเร็งตับแล้ว ผลปรากฏว่าในกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้ ที่ไม่ได้ให้ยาจะพบมะเร็งตับเกิดขึ้นในกลุ่มตับแข็ง 10 รายจาก 162 ราย (ร้อยละ 6) พบมะเร็งตับ 3 ใน 18 ราย (ร้อยละ 17) ในญาติผู้ขายสาวยศตรงของผู้ป่วย และ 6 ใน 10 ราย (ร้อยละ 60) ในกลุ่มหลังผ่าตัดตับ ทั้งนี้มะเร็งเหล่านี้ได้รับการตรวจพบโดยการตรวจกรองโดย alpha-fetoprotein และ real-time hepatic ultrasonography ทุก 3 เดือน เป็นเวลาหนึ่งปี ตรงกันข้ามในกลุ่มที่ได้รับยาไม่พบมะเร็งตับเกิดขึ้นเลย ซึ่งได้ทดลองใช้ในกลุ่มตับแข็ง 518 ราย, กลุ่มญาติผู้ป่วย 82 ราย และกลุ่มหลังผ่าตัดมะเร็งเซลล์ตับ 20 ราย

Yu และ Chu ในปี 1988 ได้รายงานความสัมพันธ์ที่เป็นปฏิภาคกลับกันระหว่างพื้นที่ที่มีมะเร็งตับสูงกับปริมาณของ Selenium (Se) ในเลือด (whole blood) และในเมล็ดข้าว ที่พบในมณฑล Qidong ประเทศจีน ซึ่งมีสถิติของมะเร็งตับสูงมากใกล้เคียงกับ สถิติของซอนแกน คือ 89 ต่อ 100,000 (Parkin 1992) ฉะนั้นสาร Selenium จึงน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในการช่วยลดมะเร็งตับหรือไม่

การป้องกันปฐมภูมิมะเร็งเซลล์ตับจาก HCV (และบางชนิดของ HBV)

วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

เนื่องจากในปัจจุบันนี้ เราสามารถทราบถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิด HCC ได้ดีพอสมควร การป้องกันจึงควรแก้ไขตั้งแต่ต้นเหตุ เช่นเมื่อ HBV และ HCV เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด การให้วัคซีนเพื่อควบคุมโรคตั้งแต่เนิ่นๆ คือตั้งแต่วัยทารก (EPI program) ก็จะเป็นการลดอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตั้งแต่เด็ก

แต่สิ่งที่ปัญหาในปัจจุบันคือ วัคซีนสำหรับไวรัส B ยังมีราคาแพง จึงยังไม่สามารถนำมาใช้อย่างแพร่หลายในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงทุกกลุ่มได้ สำหรับ HCV ยังเป็นปัญหาอยู่ เพราะยังไม่สามารถผลิตวัคซีนต่อต้านไวรัสได้ วิธีการแก้ไขสำหรับ HCV โดยการตรวจแยก Donor ที่มี HCV ออก ให้ได้มากที่สุด ก่อนจะนำไปใช้กับผู้ป่วยซึ่งถ้าใช้วิธีตรวจที่ทันสมัยสามารถป้องกันได้ 100 % (Van der Poel *et al*, 1994) หรือมีข้อแนะนำสำหรับผู้รับเลือดว่า ไม่ควรรับเลือดที่ได้จากการซื้อขาย

นอกจากนี้ทั้ง HBV และ HCV สามารถติดต่อกันได้โดยการใช้เข็มร่วมกัน ซึ่งพบได้ในกลุ่มพวกที่ใช้ยาเสพติด นักโทษในเรือนจำ จึงมีความจำเป็นที่ต้องเข้มงวดกวดขันในบุคคลที่มีปัจจัยในการเสี่ยงสูงเหล่านี้

ผู้ป่วยที่เป็นโรค Hemophilia ที่มีความจำเป็นต้องใช้ผลิตภัณฑ์ของเลือด (Factor VIII) เป็นจำนวนมาก จึงมีความจำเป็นต้องกำจัดไวรัส C ในเลือดก่อนโดยวิธี Vapor heating (Sherlock, 1993; Blanchette *et al*, 1991)

สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่เกิดอุบัติเหตุที่มีการติดเชื้อ HCV ในโรงพยาบาล มีผู้แนะนำว่า ควรให้การป้องกันการติดเชื้อไวรัส C ชนิดเรื้อรัง โดยการให้ Interferon ตั้งแต่หลังการได้รับเชื้อเป็นเวลา 6-12 เดือน โดยดูจากผลการทำงานของตับ และ ปริมาณ HCV-RNA ในกระแสเลือด (William and Bailey, 1996)

ปัจจัยอื่นๆ ในการป้องกันมะเร็งตับ HCC

วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

สำหรับประเทศเกษตรกรรม การปรับปรุง วิธีการเก็บ การรักษา และการขนย้ายเมล็ดพืช ให้ดีขึ้น ก็จะลดอัตราการปนเปื้อนจาก Mycotoxin อื่นๆ (Sherlock and Dooley, 1991)

ปัจจัยอื่นๆ เช่น การดื่มเหล้า การสูบบุหรี่ โดยเฉพาะในประเทศที่มีการติดเชื้อ HBV สูง ควรแนะนำให้เลิกจากสิ่งเหล่านี้ และโดยเฉพาะในคนที่เป็พพาหะของ HBV

อยู่แล้ว จึงไม่ควรจะต้องทั้งเหล้าและบุหรี่

2.3 แนวทางการศึกษาวิจัยด้านการป้องกันปฐมภูมิและคำถามที่ยังต้องการคำตอบ

วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

จะเห็นว่าการศึกษาวิจัยด้านการป้องกันปฐมภูมิในประเทศไทยยังไม่มีรายงานหรือแนวทางที่ชัดเจน โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ดังที่ Parkin ได้กล่าวสรุปไว้และอ้างอยู่ในบท 2.1 แม้ว่าโครงการของการควบคุมที่ได้มีการใช้งบประมาณควบคุมพยาธิใบไม้ตับ ครอบคลุม 19 จังหวัด ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ก็จำเป็นต้องมีการประเมินติดตามผล

ส่วนมะเร็ง HCC ที่เพิ่งจะเริ่มโครงการ Mass vaccination ในประเทศไทย อาจจะต้องใช้เวลาและติดตามผลที่จะเกิดขึ้น อาจจะได้จาก time trends ในอนาคตต่อไป สรุปคำถามด้านการวิจัย ที่ต้องการคำตอบ ได้แก่

แนวทางการวิจัยการควบคุมปฐมภูมิมะเร็งท่อน้ำดีตับ

2.3.1 การให้ยา Praziquantel ร่วมกับการให้สุขศึกษาอย่างจริงจังจะควบคุมพยาธิใบไม้ตับ ได้ผลระยะยาว

2.3.2 การใช้ Mass chemotherapy ในประชากรทั่วอีสานกับการเลือกให้โดยใช้การตรวจระดับ IgG antibody ใน serum ของประชากรก่อนให้ พิจารณาถึงความคุ้มและผลได้แตกต่างกันอย่างไร โดยจากอัตราการติดเชื้อซ้ำ (Reinfection Rate) อัตราการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับที่เปลี่ยนแปลงไป การติดตามผลระยะยาวถึงความชุกเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์มะเร็งท่อน้ำดีตับ

2.3.3 การให้สาร antioxidant ได้แก่ Vitamin C กับ ผู้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อชุกชุม จะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีหรือไม่

แนวทางการวิจัย การควบคุมปฐมภูมิมะเร็งเซลล์ตับ

2.3.4 การวางระบบติดตามเด็กที่ได้รับการคัดกรองเพื่อประเมินผลทุกๆ 5 ปี ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และผลแทรกซ้อน และอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับเปลี่ยนแปลงอย่างไรไหม

2.3.5 การทดลองให้ สาร antioxidant อันได้แก่ Vitamin A C E และ Selenium ในพวก High Risk group ของ HCC เช่น พวกตับแข็ง, พวก chronic carrier ของ ไวรัสตับอักเสบบี หรือ ในญาติผู้ขายสาบตรงของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC เป็นต้น จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับไหม

2.3.6 ความคุ้มของการให้ Interferon ใน Chronic hepatitis จากไวรัสตับอักเสบบีที่มีตับแข็ง และกลุ่มเสี่ยงอื่น ในการป้องกันมะเร็งตับ

References (การป้องกันปฐมนิเทศระดับ)

๑) เซาวลิตร์ จีระดิษฐ์ และคณะ, การสำรวจโรคหนองพยาธิในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ปี 2533. (เอกสารอัดสำเนา)

๒) สมพร พฤกษราช และคณะ, การศึกษาความชุกชุมและความรุนแรงของโรคหนองพยาธิลำไส้ในชนบทของประเทศไทย พ.ศ. 2523-2524. วารสารโรคติดต่อ 2525, 8:245-269.

๓) Akawoari, O.E., Vanhurden, J., Foulk, W., Raggenstoss, A.H. Cancer of the bile ducts associated with ulcerative colitis Ann Surg 1975; 181:303-309

๔) Blanchette, V.S., Vorstman, E., Shore, A., et al. Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B. Blood 1991;78:285-289.

๕) Brown, D.P. Mortality of workers exposed to polychlorinated Biphenyls-An Update. Archives of Environmental Health 1987;42(6):333-339

๖) Bunnag, D., and Harinasuta, T. Studies on the chemotherapy of human opisthorchiasis in Thailand, I: Clinical trial of Praziquantel. Southeast Asian J, Trop. Med. Public Health, 1980;11:528.

๗) Chaudhuri, P.K. Chaudhuri, B., Schuler, J.J., Nyhus, L., Carcinoma associated With cystic dilatation of bile ducts. Arch Surg 1982;117:1349-51

๘) Dayton, M.T., Longmire, W.P.J., Tompkins, R.K., Caroli's disease: a premalignant condition? Am J Surg 1983;145:41-8

๙) Dew, M.Y., Thompson, H., Allan, R.N. The Spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease QJ Med 1979; 189:113-5

X Ellis, E.F., Gordon, P.R., Gottlieb, L.S. Oral
Contraceptives and Cholangiocarcinoma. Lancet 1978;1:207

X Farrant, J.M., Hayllar, K.M., Wilkinson, M.L., et al.
Natural History and prognostic variables in primary sclerosing
Cholangitis. Gastroenterology 1991;100:1710-7

X Hou, P.C. The relationship between primary Carcinoma of
the liver and infestation with *Clonorchis sinensis*. J pathol
Bacteriol 1956;72:239-46

X Ito, Y., Kojiro, M., Nakashima, T., Mori, T., Pathomor-
phologic characteristics of the 102 cases of thoratrast-
related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic
angiosarcoma. Cancer 1988;62:1153-62

X Jongsuksuntigul P., Phaegchornsri W., Techamontrikul P.,
Suratanavanit P. Study on prevalence and intensity of
Intestinal Helminthiasis and Opisthorchiasis in Thailand. The
Journal of Tropical Medicine and Parasitology 1992, 15:80-85.

X Katoh, T., Nakai, Hayashi, S., Satake, T. Noninvasive
Carcinoma of the gall bladder arising in localising type
adenomyomatosis Am J Gastroenterol 1988;83:676

X Keehn, D.M., Frank Stromborg, M.A. Worldwide perspective
on the epidemiology and primary prevention of Liver cancer.
Cancer-Nurs.1991;14(4),163.

X Kurathong, S., Lerdverasirikul, P., Wongpaiboon, V.,
et al. *Opisthorchis viverrini* infection and Cholangiocarcinoma:
A Prospective case-Controlled study. Gastroenterology 1988;89
:151-6

X Littlwood, E.R. Cholangiocarcinoma and Oral contra-
ceptives. Lancet 1980;2:310-11

X Lowenfels, A.B., Norman, J. Isoniazid and bile duet

cancer. JAMA 1978;240:434

X Lupinetti, M., Mehigan, D., Cameran, J. Hepatobiliary Complications of ulcerative colitis. Am J Surg 1980;139:113-8

X Mecklin, J.P., Jarvinen, H.J., Virolainen, M. The association between Cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis Colorectal Cacinoma Cancer 1992;69:1112-14

X Moller, H., Heseltin, E., Vainio, H. Working group report on Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Int J. cancer 1995;60:587-9

X Nyandieka, H.S., Wakhisi, J. The impact of vitamins A,C,E and selenium compound on prevention of liver cancer in Rats. East Afr Med J.1993;70(3):151.

X Oon, C.T. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellfron in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. Cancer-Chemother. Pharmacol.1992;31 Suppl:S 137

X Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelen, S.L., Gao, Y.T. Ferlay, J. and Powell, T., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI (IARC) Scientific Publications No.120, Lyon, IARC.1992.

X Parkin, D.M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. and Vatanasapt, V. Cholangiocarcinoma:Epidemiology,Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 1993a,2:537.

X Parkin, D.M., Pisani, P. and Ferlay, J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int, J. cancer, 1993b;54:594.

X Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khtat, M., et al. Liver Cancer in Thailand I. A Case-Control Study of cholangio-

carcinoma. Int J. Cancer 48 1991;48:323-8

X Rosen, C.B., Nagorney, D.M., Wiesner, R.H., Coffey, Jr R.J., La Russa, N.F. Cholangiocarcinoma complicating primary Sclerosing Cholangitis. Ann Surg 1991;213:21-5

X Rubel, L.R., Ishak, I.C.G. Thoratrast-associated Cholangiocarcinoma. Cancer 1982;56:1408-15

X Sher, L., Shunzaburo, I., Lebeau, Q., Zajko, A.B. Hilar Cholangiocarcinoma associated with Clonorchis sinensis Dig Dis Sci 1989;34:1121-3.

X Sherlock, S. Viral hepatitis C.Curr Opin Gastroenterol 1993;9:341-348.

X Sithithaworn, P., Elkins, M.R.H., Mairiang, P., et al. Parasite-associated morbidity:liver fluke infection and bile duct cancer in Northeast Thailand. Int. J. parasitol 1994; 24(6):833-43.

X Srivatanakul, P., Ohshima, H., Khlat, M., Parkin, M., Sukaryodhin, S., Brouet, I. and Bartsch, H. *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamines as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. Int J. Cancer 1991;48:821

X Sun, Z., Zhu, Y., Stjernsward, J., Hilleman, M., Collins, R., Zhen, Y. Hsia, C.C., Lu, J., Huang, F., Ni, Z., et al. Design and compliance of HBV vaccination trial on newborns to prevent hepatocellular carcinoma and 5-year results of its pilot study. Cancer Detect Prev 1991;15(4):313.

X Szendroi, M., Nemeth, L., Vajta. Asbestos Bodies in a Bile Duct Cancer after Occupational Exposure. Environmental Research 1983;30:270-280

X Tomatis, L., Aito, A., Day, N.E., Heseltine, E.,

Kaldor, J., Miller, A.B., Parkin, D.M. and Riboli, E. Cancer: Causes, Occurrence and Control, IARC scientific Publications No 100, Lyon 1990:287.

Upatham, E.S., Viyanant, V., Brockelman, W.Y., Kurathong, S., Lee, P., and Kaengraeng, R. Rate of Reinfection by *Opisthorchis viverrini* in an endemic northeast Thai community after chemotherapy. Int. J. Parasitol. ,1988;18:643.

Van der Poel, C.I., Cuypers, H.T., Reesink, H.W. Hepatitis C virus six years on Lancet 1994;344:1475-1479.

Walsh, N., Qizilbash, A., Banerjee, R., Waugh GA. Biliary neoplasia in Gardner's Syndrome. Arch Pathol Lab Med 1987;111:76-77

William, R., Bailey, R.J. Symposium Update on hepatitis C. ใน:การประชุมประจำปีสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. โรงแรมวิมุก จ.เชียงใหม่. 2539.

Yu, S.Y., Chu, Y.J., Li, W.G. Selenium chemoprevention of liver cancer in animals and possible human application. Biol trace Elem Res. 1958;15:231.

บทที่ 3

การป้องกันทุติยภูมิมะเร็งตับในประเทศไทย

(Secondary Prevention/Early Detection of CA liver in Thailand)

วันชัย วัฒนศัพท์

การควบคุมป้องกันมะเร็งอีกชั้น คือ เริ่มจากจุดที่เกิดมะเร็งหรือ Inception ไปจนก่อนจะมีอาการ คือ การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary Prevention) หรือ คือ การตรวจหามะเร็งระยะแรก โดยเฉพาะระยะแรกจริงๆ ที่จะทำให้อายุยืนยาว เมื่อตรวจพบแล้ว รักษาโดยวิธีการรักษาที่ทำให้หายขาดได้ ก็ดีดังได้กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งทางบ้านเราจะมาหาแพทย์ค่อนข้างช้ามากคือเป็นมากแล้ว การรักษาก็ไม่ได้ผลดี ฉะนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องป้องกันทุติยภูมิ หรือ ตรวจกรองมะเร็ง (Screening) หรือ ตรวจมะเร็งระยะแรก (early detection) ก่อนที่จะลงรายละเอียดถึง การป้องกันทุติยภูมิมะเร็งตับจะพูดถึงหลักการทั่วไปก่อน

การตรวจกรองมะเร็ง (Screening) หมายถึง "การค้นหาเบื้องต้นของโรคหรือความผิดปกติตั้งแต่ยังไม่ปรากฏอาการแสดงให้เห็น อาจกระทำโดยการ ใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจร่างกาย หรือ กระบวนการตรวจกรองอะไรก็ได้แต่ที่ สามารถทำได้อย่างรวดเร็ว" การตรวจกรองนี้ไม่ได้ตั้งใจที่จะเป็นการวินิจฉัยโรคออกมาทันที ผลของการตรวจพบว่าเป็นต้องอาศัยเครื่องมือการวินิจฉัยพิเศษเพิ่มเติม (U.S. Commission on Chronic Illness (1957)

หลักสำคัญของโครงการการตรวจกรอง ตามข้อสรุปของ Anthony B. Miller (1985) จำเป็นต้องมององค์ประกอบดังนี้ คือ

A. ความสำคัญของโรคนั้นๆ คือต้องเป็นโรคที่พบบ่อยที่มีอัตราการตายและอันตราย (Morbidity) ของโรคนั้นสูง ซึ่งในกรณีของมะเร็งตับไม่ว่าชนิด HCC หรือ CHCA ถือว่ามีความสำคัญเพราะสถิติสูงมากโดยทั่วไปแม้จะต่างชนิดกันในแต่ละพื้นที่ในประเทศไทย

B. ประวัติทางธรรมชาติของโรค (Natural history) จำเป็นต้องรู้ดีเพราะว่าโรคที่จะตรวจกรองได้ดี จะต้องในช่วงเวลาทองที่จะตรวจพบก่อนที่จะเกินความสามารถที่จะรักษาให้หายขาด (Time to escape from curability)

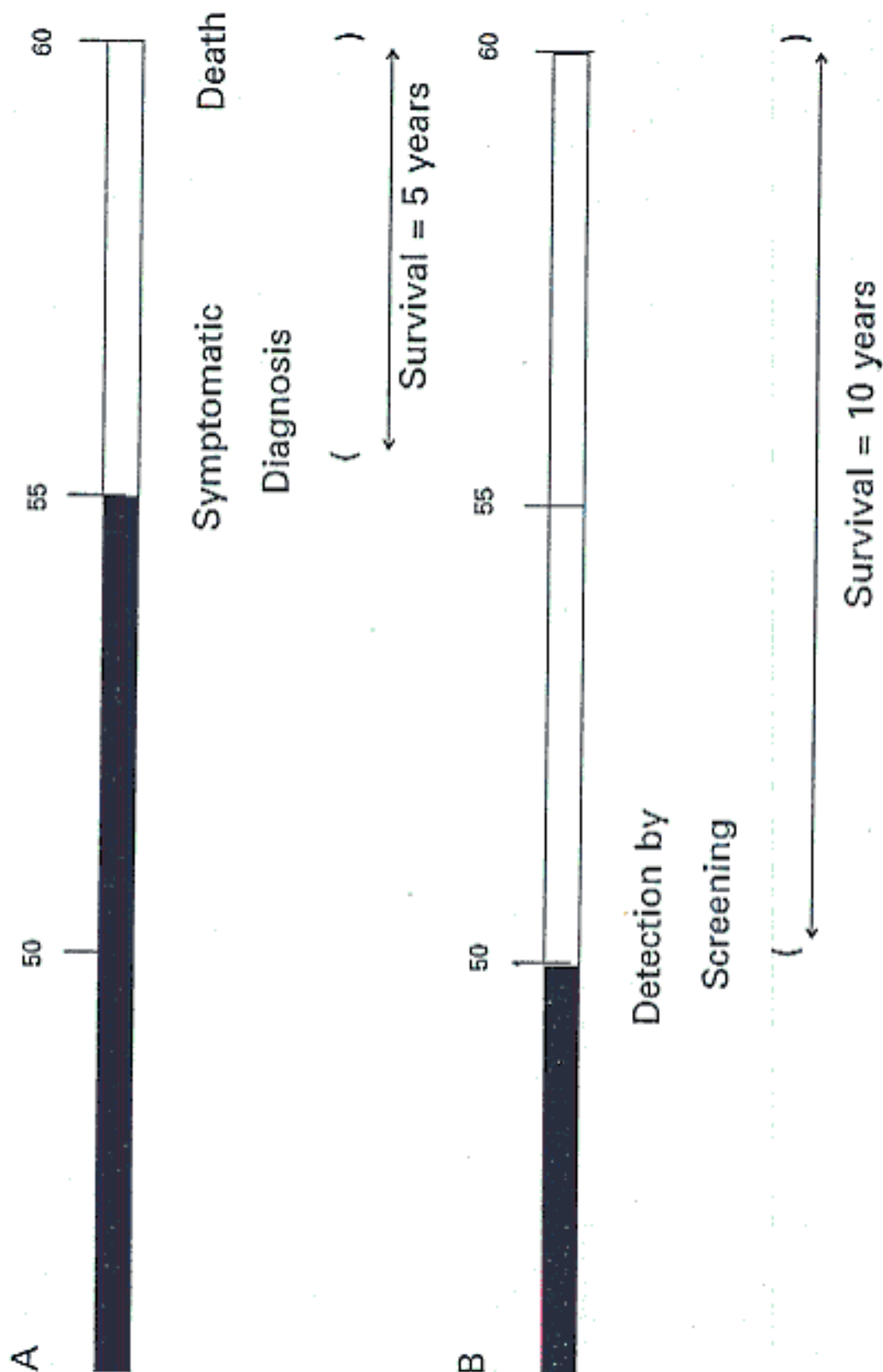
C. การรักษาโรคนั้นๆ ต้องได้ผลดี

D. เครื่องมือหรือวิธีการตรวจกรองจะต้องเป็นที่ยอมรับและปลอดภัย

ฉะนั้นเมื่อวิเคราะห์มะเร็งตับ จะเห็นว่าข้อ B คือ "time to escape from curability" ยังไม่มีงานวิจัยทั้งในและนอกประเทศไทยยืนยันออกมาว่า มีหรือไม่ ส่วนข้อ C นั้นแม้เมื่อศึกษาผลการรักษาใน บทที่ 5 จะพบว่าในส่วนของ HCC แม้ว่าการรักษาเมื่อมีการตรวจกรองพบ Subclinical Hepatocellular Carcinoma หรือ SHCC ก็ตามและผลการศึกษาได้พบว่า Survival Rate หรือ อัตราการรอดชีวิตดีขึ้นแต่อัตราตายในกลุ่มประชากร ทั้งหมดดีขึ้นคือลดลงหรือไม่ ยังไม่มีรายงานที่สรุปดังกล่าว เหตุที่ต้องดูที่อัตราการตายหรือ Mortality Rate เพราะ Survival Rate อาจจะลวงเราได้ดังตัวอย่าง รูปที่ 3-1 จะเห็นว่า การตรวจพบมะเร็งระยะแรกในผู้ป่วย B นั้น แม้จะทำให้ Survival นานกว่าผู้ป่วย A ถึง 5 ปี ทำให้ดู

รูปที่ 3-1 ช่วงช่วงเวลาที่ได้รับการตรวจคัดกรองโดยกลุ่มเป้าหมายและเมื่อมีการตรวจพบจะมีอัตราการรอดชีวิตนานเท่า (กลุ่ม B) ช่วงเวลาที่เสียชีวิตโดยเฉลี่ย

Age of Patient



เหมือนผลจะดีกว่าจากการลด Stage ของผู้ป่วย B ที่มาหาเรา แต่เมื่อดูให้ชัดเจนแล้ว ผู้ป่วยจะตายในอายุที่เท่าๆ กัน การตรวจพบมะเร็งก่อนในผู้ป่วย B กลับทำให้ผู้ป่วยทนทุกข์ทรมานจากการรู้ว่าเป็นมะเร็งมากกว่า มีผลทางจิตใจนานกว่าในผู้ป่วย B ฉะนั้น จึงมีข้อเสนอของการจัดระดับชั้น ของการประเมินผลการตรวจกรองมะเร็ง ออกเป็น 5 ระดับ โดย Anthony B. Miller (1986) สรุปได้ดังนี้

1. การนับจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจกรองได้ มากขึ้น เป็นสิ่งที่เกือบจะ ไม่มีประโยชน์ หรือ ไม่น่าเชื่อถือที่สุด

2. การกระจายของระยะ (stage) ของโรค ที่พบได้ระยะแรกๆ กว่ากรณี ไม่ตรวจกรอง ก็ไม่ได้ช่วยบอกว่า การตรวจกรองนั้นๆ ดีนัก

3. การวัดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ตรวจกรอง ที่อาจจะดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ตรวจกรอง ถือว่าเชื่อถือได้เล็กน้อยว่าพอใช้ได้

4. การวัดจำนวนเต็มหรืออัตราหรือสัดส่วนของผู้ป่วย ที่ตรวจกรอง และนับที่เป็นมากแล้ว เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ตรวจกรอง ก็ยังได้ประโยชน์มากกว่า

5. การวัดที่ดีที่สุด ก็คือการวัดอัตราตายจากโรคในกลุ่มประชากรทั้งหมด
(True valid outcome is mortality from the disease in the total population or the success of a screening programme is measured by the number of premature deaths prevented by its implementation. Or if the mortality rate for the disease in question is lower in screening individuals than the one without)

3.1 การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งท่อน้ำดีตับ

วันชัย วัฒนศัพท์

พิศาล ไผ่เรียง

การป้องกันทุติยภูมิหรือการตรวจกรองท่อน้ำดีตับในเมืองไทย ดังได้กล่าวไว้แล้วในเรื่องการป้องกันปฐมภูมิว่า เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้แม้จะมีอยู่มากแต่ที่สัมพันธ์กับ *Opisthorchis viverrini* มีเพียงร้อยละ 20 ของจำนวน 40,000 รายต่อปีที่พบทั่วโลกและส่วนใหญ่จะอยู่ในอีสานของไทยและลาว รวมแล้วประมาณ 8,000 ถึง 10,000 รายต่อปี การศึกษาในด้านต่างๆ จึงไม่กว้างขวางนักรวมถึงการศึกษาด้านการตรวจกรอง

ได้มีความพยายามที่จะใช้ การตรวจอุจจาระและปริมาณพยาธิใบไม้ตับ (Eggs per gram) เปรียบเทียบกับการตรวจพบจากการตรวจอัลตราซาวด์ของตับ พบว่ามีความสัมพันธ์โดยเฉพาะ ในกรณีที่พบไข่จำนวนมาก คือ มากกว่า 10,000 ใบต่อกรัม เช่นเดียวกับการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อพยาธิใบไม้ตับ คือ IgG ในน้ำเหลืองพบว่ามีความเข้มข้น 0.4 ขึ้นไป จะพบความสัมพันธ์กับการตรวจพบใน อัลตราซาวด์ถึงการเป็นมะเร็งตับ CHCA (Sriamporn, 1993) การวิจัยนี้ Gold Standard ใช้การตรวจอัลตราซาวด์ ซึ่งคงจะต้องพิสูจน์โดยการวิจัยว่าการอ่านอัลตราซาวด์นี้แม่นยำในการ

กรองว่าเป็นมะเร็งตับหรือไม่ พิศาล ไม้เรียง และคณะ (Mairiang *et al*, 1992) ได้รายงานการตรวจกรองมะเร็งท่อน้ำดีตับ ในประชากร 15,938 คน ที่ตรวจอวัยวะพบพยาธิใบไม้ตับ จาก 46 หมู่บ้าน ในจังหวัดขอนแก่น 65 หมู่บ้านใน จังหวัดมหาสารคาม และ 1 หมู่บ้านในจังหวัดกาฬสินธุ์ เพื่อคัดหามะเร็งท่อน้ำดีตับในระยะเริ่มแรกโดย ใช้ตรวจอวัยวะหาพยาธิใบไม้ตับ จำนวน 21,801 คน และได้ถูกส่งมาทำอัลตราซาวด์ แต่ในรายที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับได้ ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) และในบางรายได้รับการทำ computed tomography ด้วย 66 ราย ที่สงสัยเป็น CHCA จากอัลตราซาวด์ เมื่อตรวจเพิ่มเติมด้วย ERCP และ computed tomography พบว่า เพียง 32 ราย ยังคงได้รับวินิจฉัยเป็น CHCA ส่วนที่เหลือเป็น benign condition เช่น Parasitic infection (fasciolariasis), CBD stone และ papillary stenosis แม้ว่าการศึกษานี้จะแสดงว่า การตรวจกรองมะเร็งท่อน้ำดีตับจะให้ความแม่นยำเพียงครึ่งเดียว แต่ก็ยังเป็นการตรวจที่สามารถนำไปปฏิบัติในชุมชนได้ ซึ่งอาจต้องหาวิธีการที่ได้ผลแม่นยำขึ้น และคุ้มค่าน่าขึ้นต่อไป ส่วน Tumor marker ที่ได้มีการทดลองใช้ คือ CA 19-9 และ CEA พบว่าการใช้ร่วมกัน ทำให้มี sensitivity สูง เพื่อตรวจหามะเร็งตับ CHCA รายที่สงสัย ตามรายงานของ Sripa ถึงร้อยละ 97.5 (Sripa *et al*, 1991) แต่ปัญหาก็คือค่าใช้จ่ายในการทำการตรวจกรองเหล่านี้ อาจจะสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่าการทำการป้องกันปฐมภูมิคือ วัคซีนของพยาธิใบไม้ตับ

3.2 การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งเซลล์ตับ (HCC)

วันชัย วัฒนศัพท์

ตรงข้ามกับมะเร็งท่อน้ำดีตับ การวิจัยเกี่ยวกับความพยายามในการตรวจกรองมะเร็งเซลล์ตับในการป้องกันทุติยภูมินี้มีการศึกษาออกมาค่อนข้างมาก Shen, และคณะ (1984) จากไต้หวันได้รายงานการตรวจมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ระยะแรกโดยใช้ Real-time Ultrasonography ได้ให้ความเห็นว่าการใช้ *alpha-feto protein (AFP)* อย่างเดียวในการตรวจนั้นพบมีข้อจำกัดคือ พบว่าแม้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ที่เป็นมากแล้วแต่พบว่ามีประมาณร้อยละ 10-15 ที่มีค่า AFP ยังปกติอยู่ (Chen, and Sung, 1977) และยังพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ที่ตรวจกรองพบโดยใช้ AFP อย่างเดียวนั้นมีขนาดใหญ่แล้ว (Chen *et al*, 1982) และจากการประดิษฐ์เครื่อง ultrasound ชนิด high resolution linear-array real-time ทำให้สามารถตรวจหามะเร็งตับได้รวดเร็วแม้ขนาดเล็กเพียงหนึ่งเซนติเมตร (Shen *et al*, 1984; Okuda, 1981) Shen และคณะ จึงได้ทำการตรวจกรองกลุ่มประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงอันได้แก่ มีประวัติโรคตับแข็ง (Cirrhosis) โรคตับอักเสบเรื้อรัง กลุ่มที่ไม่มีอาการแต่มีการตรวจพบ antigen ของไวรัสตับอักเสบบีชนิด B หรือคือกลุ่มที่เรียกว่า Carrier อีกกลุ่ม คือกลุ่มที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว ทั้งหมดนี้เป็น ประชากร ที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของมะเร็งตับมาก่อน Shen และคณะ ตรวจพบมะเร็งเซลล์ตับ 17 ราย (ร้อยละ 3.2) จากจำนวนประชากรทั้งหมดที่มารับการตรวจ 528 ราย

Shen ยังพบว่า ระดับของ AFP ไม่ได้สัมพันธ์กับการตรวจพบหรือขนาดของมะเร็งเซลล์ตับ กล่าวคือ มีมะเร็งเซลล์ตับขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. แต่มีค่า AFP ต่ำกว่า 20 Ng/ml โดยเฉพาะมะเร็งเซลล์ตับขนาดเล็กกว่า 5 ซม. พบว่า ค่า AFP ต่ำกว่า 20 Ng/ml ในประชากรร้อยละ 46.2 มีเพียงร้อยละ 7.6 เท่านั้น (หนึ่งจาก 13 ราย) ที่มีค่า AFP มากกว่า 400 mg/ml ในมะเร็งเซลล์ตับขนาดเล็กนี้ Tang และ Yang ได้สรุปนำเสนอในปี 1995 ว่าการใช้ alpha-feto protein (AFP) ได้มีการทดลองใช้ในการตรวจกรอง HCC ใน Africa และ China มาสองทศวรรษ โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นตับอักเสบผู้ที่รับการถ่ายเลือด (blood transfusions) มีประวัติ HCC ในครอบครัวและเป็นพาหุ carrier ของตับอักเสบบี ข้อดีของการใช้อัลตราซาวด์ร่วมกับ AFP ได้รับการยอมรับว่าเป็นเครื่องมือการตรวจกรองที่ได้ผล โดยเฉพาะ เพื่อหา HCC ขนาดเล็กเช่นเดียวกับการตรวจกรองดังกล่าวก็ต้องคำนึงถึงราคาค่าใช้จ่าย หรือ Cost-effectiveness ว่าคุ้มหรือไม่อย่างไร (Tang, 1995)

Tu และคณะ (1995) ได้ใช้การตรวจปัสสาวะและน้ำเหลือง (Serum) ของ Pseudouridine ในการวินิจฉัยและติดตามโรคมะเร็งเซลล์ตับ HCC โดยใช้ high performance liquid chromatography ตรวจสอบในผู้ป่วย 80 รายที่เป็นมะเร็งตับ ในผู้ป่วยที่มี benign, Space - occupying lesions ของตับจำนวน 32 รายในรายตับแข็ง 42 ราย และในคนปกติอีก 40 ราย พบว่าให้ผลบวกในมะเร็งตับ กรณีการตรวจในปัสสาวะและ Serum ได้ผลร้อยละ 71.3 และร้อยละ 70 ตามลำดับ เมื่อนำไปใช้ร่วมกับ alpha-fetoprotein ได้ผลบวกกรณี HCC ถึงร้อยละ 91.3

รายงานของ Tang และคณะ ในปี 1993 ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วย 391 รายที่สามารถตรวจพบ Subclinical Hepatocellular carcinoma (SHCC) พบว่าร้อยละ 67.3 ตรวจจาก ประชากรทั่วไป โดยใช้ alpha fetoprotein (AFP) และในกลุ่มที่เป็น high Risk ใช้ AFP กับ อัลตราซาวด์ ผลการรักษามือเบียบเทียบพบว่า กลุ่ม SHCC จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงกว่าเมื่อเทียบกับรายที่พบ HCC ซึ่งมีอาการมาแล้ว (N=1251) คือ ร้อยละ 50.7 เทียบกับ 20.6 ใน series ทั้งหมด และร้อยละ 60.5 เทียบกับ 36.8 ในรายที่ได้รับการผ่าตัดรักษา

Mima และคณะ (1994) ได้รายงานการทำ Mass Screening เพื่อหา HCC ในญี่ปุ่นโดยใช้อัลตราซาวด์ และ AFP ทั้งนี้ได้ทำในกลุ่มประชากรที่ต้องการการตรวจกรองโรคตับโดยไม่มีอาการ นอกจากนั้น ในกลุ่ม Carrier ของไวรัสอักเสบบี และกลุ่มที่เคยเป็นหรือกำลังเป็นโรคตับอยู่ กลุ่มที่เคยได้รับการถ่ายเลือด กลุ่มที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว และล่าสุดได้ทำในรายที่มีผลเลือดให้ผลบวกมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด C Mima ทำในประชากร 8,090 คน ทำให้พบ HCC 91 ราย หรืออัตราการตรวจพบร้อยละ 1.12 และร้อยละ 1.6 ในกลุ่ม high risk 5684 คน พบว่า cumulative rate ของอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้ เท่ากับร้อยละ 79.0 ที่หนึ่งปี 43.8 ที่ 3 ปี 19.3 ที่ 5 ปี และ 15.4 ที่ 7 ปี ได้คำนวณค่าใช้จ่ายต่อการ

ตรวจพบ HCC หนึ่งราย ประมาณ 2,660,000 บาท (ประมาณ 665,000 บาท)

การตรวจกรองมะเร็งเซลล์ตับในเมืองไทย เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุลได้เคยทำการตรวจกรองในผู้ป่วยแข็งแรงที่เป็น Donor ที่บริจาคเลือดสามารถที่จะตรวจหา มะเร็งระยะแรกที่น่าไปรับการรักษาผ่าตัดต่อไป

แนวทางการควบคุมมะเร็งทุติยภูมิของมะเร็งตับ HCC ในประเทศไทย

วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ

ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HCC

1. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HBV และ HCV ไม่ว่าจะเป็นระยะใดของโรคก็ตาม เช่น Carrier stage

ควรให้มีการตรวจเช็ค ทุก 6 เดือน โดยการเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ Alpha-fetoprotein และสัญญาณของไวรัส Chronic hepatitis

นอกเหนือจากการตรวจเลือดแล้ว ควรมีการตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะๆ ถ้าสงสัยอาจมีการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเป็นบางครั้ง ระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน แล้วแต่การดำเนินโรคของผู้ป่วย Cirrhosis

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC มากอยู่แล้วระยะการติดตามผู้ป่วยควรจะบ่อยขึ้น นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้ว ในบางครั้งมีบริเวณใดในตับที่สงสัย หรือมี Alpha-fetoprotein สูงขึ้น อาจต้องทำการค้นหาอย่างจริงจัง เช่น อาจต้องทำการตัดชิ้นเนื้อโดยใช้อัลตราซาวด์ หรือ CT เป็นต้น

2. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งทุกชนิด ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดๆ เช่น จากแอลกอฮอล์หรือโรคอื่นทางกรรมพันธุ์ ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด เหมือนตับแข็งที่เกิดจาก เชื้อไวรัส

3. ผู้หญิงที่ต้องได้รับยาคุมกำเนิด ควรต้องได้รับการดูแลเช่นกัน และถ้าหมดความจำเป็นในการใช้ยาคุมกำเนิด ควรรีบหยดยา หรือใช้วิธีอื่น เช่น ทำหมัน

4. ผู้ป่วยที่เป็น Inborn error ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HCC ควรได้รับการดูแลใกล้ชิดเช่นกัน

5. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง จากไวรัส B และ C ถ้าเป็นไปได้ในรายที่เหมาะสม ควรแนะนำเรื่องการรักษาด้วย Antiviral drug เช่น Interferon เพื่อกำจัดไวรัสให้หมดไป หรือระงับยับยั้งพยาธิสภาพของตับไม่ให้ลุกลามกลายเป็นโรคตับแข็ง และลงท้ายด้วย Hepatocellular carcinoma ในที่สุด

3.3 แนวทางการศึกษาวิจัยการป้องกันทุติยภูมิในประเทศไทย

*

วันชัย วัฒนศัพท์

เนื่องจากการศึกษาวิจัยด้านนี้เป็นการวิจัยที่จะต้องมีการประเมินถึงผล ซึ่ง

ได้กล่าวไว้แล้วในตอนต้นของบท ถึงประวัติของธรรมชาติของโรค และก็ไม่แน่ใจว่าโรค มะเร็งตับมี Time to escape from curability หรือเปล่า การรักษาโรคก็ยังไม่ สามารถจะพิสูจน์ถึงผลได้ดั่งนัก โดยเฉพาะในประเทศไทยที่การวิเคราะห์ผลการรักษา มะเร็งตับ มีรายงานการวิเคราะห์ทางสถิติออกมาน้อยมาก และแม้เครื่องมือการ ตรวจกรอง เช่น AFP กับอัลตราซาวด์จะเป็นที่ยอมรับสำหรับมะเร็งตับ HCC แต่การใช้ Fine Needle Aspiration ที่จะติดตามผู้ป่วยที่สงสัยให้ได้ผลชิ้นเนื้อได้ดี รวมถึง การศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ที่ในประเทศไทยยังไม่ได้ทำ และเป็นที่ยอมรับอย่างกว้าง- ขวาง ส่วน IgG ของพยาธิใบไม้ตับและการตรวจอัลตราซาวด์ในมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ก็ยังไม่มีการวิจัยเป็นระบบ และสุดท้ายความคุ้มของการตรวจกรองดังกล่าวก็ จำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาก่อนที่จะนำมาใช้อย่างกว้างขวางหรือไม่ ฉะนั้นแนวทางการ วิจัยควบคุมโรคมะเร็งตับอาจจะมีคำถามและแนวทางดังต่อไปนี้

3.3.1 การศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบโดย Randomized Control trial ของการตรวจกรองในมะเร็งตับแต่ละชนิด เช่น

วันชัย วัฒนศัพท์

3.3.1.1 การตรวจกรองหามะเร็งตับท่อน้ำดี CHCA โดยใช้ IgG พยาธิใบไม้ตับ ตรวจหาในน้ำเหลืองกลุ่มเสี่ยง เช่นในดินแดนพยาธิใบไม้ตับ แล้วตาม ด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ มี Titer ของ IgG สูง แล้วเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แม่นยำ ยิ่งขึ้นคือมี Gold standard เป็นผลชิ้นเนื้อ การใช้เข็มเจาะตรวจอาจจะเป็น Fine Needle Aspiration (FNA) หรือ เข็มเจาะชนิดชนิดอื่นก็ตาม ควรเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาทั้งนี้ควรทำในพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อสูงก่อน

3.3.1.2 การตรวจกรองมะเร็งตับ HCC โดยใช้ AFP เป็นเครื่องมือ ในการตรวจกรอง และหากได้ผลบวก ให้ตามด้วยอัลตราซาวด์ หรือทำทั้งอัลตราซาวด์ ควบคู่กับ AFP ไปเลยในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงมาก และเมื่อได้ผลบวกอีกจาก อัลตราซาวด์ ก็ตามด้วยการใช้เข็มเจาะตรวจเช่นเดียวกับมะเร็งตับ CHCA

อย่างไรก็ดีการทำ Randomized Control Trial อาจจะมีค่าใช้จ่าย ที่สูงและปัญหาที่สำคัญอีกอย่างคือ "จริยธรรม" คือ การทดสอบการตรวจกรองบางชนิด เราได้จากความรู้ที่อื่นว่าได้ผล หากทำ Randomized Control trial ก็จะมีกลุ่มที่ รับการตรวจและกลุ่มที่จะ ไม่ได้รับการตรวจ ฉะนั้นต้องพิจารณาให้รอบคอบ การ วิเคราะห์ผลต้องดูผลการลดอัตราการตายทั้งหมดในชุมชนที่ทำการตรวจกรอง

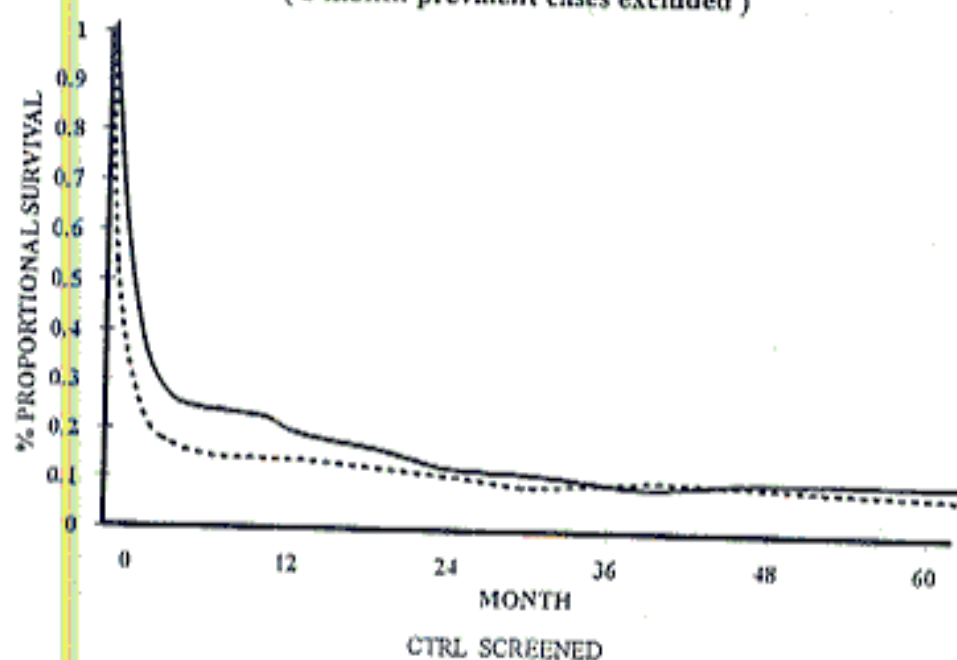
3.3.2 กรณีทำ Randomized Control Trial ไม่ได้หรือไม่เหมาะก็ อาจจะทำการทดลอง Screening ในหมู่บ้าน หรือตำบลทั้งหมด แล้วทำการศึกษา วิเคราะห์ดู แนวโน้มของอุบัติการณ์ของโรคมะเร็ง ระยะของโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ จะเป็นประโยชน์มากคือ อัตราตายของโรคมะเร็งนั้นในชุมชน ที่ทำการตรวจกรอง เปรียบเทียบกับชุมชนที่ไม่ได้ทำ

3.3.3 การศึกษาวิจัยด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในการตรวจกรอง มะเร็งตับนั้นๆ เพื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่าย ว่าในการที่จะสามารถช่วยให้วิเคราะห์หา ผู้ป่วยมะเร็งตับ จนรักษาแล้วรอดชีวิตจากการเป็นมะเร็งตาย ทั้งสิ้นค่าใช้จ่ายเท่าไร

แล้วนำมาเปรียบเทียบ หากจะต้องลงทุนในการทำการตรวจกรอง ซึ่งเป็นการควบคุมป้องกันอุบัติเหตุ กับค่าใช้จ่ายในการทำการควบคุมป้องกันอุบัติเหตุ เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับชนิด B หรือ การให้ยาฆ่าพยาธิใบไม้ตับ เป็นต้น

เหนืออื่นใดการจะมีเครื่องมือที่ใช้ตรวจกรองได้ดีแค่ไหน แต่หากการรักษายังไม่ได้ผลดีแม้ตรวจพบได้ระยะแรก ไม่สามารถลดอัตราตายได้ ก็อาจจะไม่คุ้มกับการลงทุนลงแรงในการตรวจกรอง การศึกษาที่ Qidong ตรวจกรองผู้ป่วยมะเร็งตับ แม้จะพบว่าอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น แต่สุดท้ายไปตายเท่าๆ กัน ตามภาพที่ 3-2 (Chen et al, 1996) ฉะนั้นจึงมีความจำเป็นมากกว่าที่จะพัฒนาแผนการรักษาของมะเร็งตับทั้งชนิด CHCA และ HCC ให้ดีขึ้นต่อไปมากกว่า

Qidong Liver Cancer Screening Trial
Survival of liver cancer cases
(2 month prevalent cases excluded)



Rate ratio of screening relative to non-screening

รูปที่ 3-2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ที่เป็นมะเร็งตับรายที่พบโดยการ Screen กับ ผู้ป่วยที่มีได้ Screen แม้แตกต่างกันในอัตราการรอดชีวิต แต่ไม่แตกต่างกันในอัตราตายโดยรวม

Source : Chen et al, 1996

Reference (การป้องกันทศตวรรษของมะเร็งตับ)

1. Chen, D.S., Sung, J.L. Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Cancer 1977;40:779.

2. Chen, D.S., Sheu, J.C., Sung, J.L., et al. Small hepatocellular carcinoma: A clinicopathological study in thirteen patients. Gastroenterology 1982;85:1109

3. Chen, J.G., Pisani, P., Chen, Q.G., et al. Screening for liver cancer in Qidong, China: results from an experimental study. (being sent for publication)

4. Miller, A.B. Evaluation of the impact of screening for cancer of the cervix. In: Hakama, M., Miller, A.B., Day, N.E. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC scientific publication No.76, 1986:149-160.

5. Mima, S., Sckiya, C., Kanagawa, H., Kohyama, H., Gotah, K., Mizuo, H., Ijiri, M., Tanabe, T., Maeda, N., Okuda, K. Mass Screening for hepatocellular carcinoma: experience in Hokkaido, Japan. J. Gastroenterol Hepatol 1994;9(4):361.

6. Okuda, K. Advances in hepato biliary ultrasonography. Hepatology 1981;1:662.

7. Pisani Mairing, Eim-orm Mairiang, Jitjaroen chiaiyakum et al. Community-based screening for cholangiocarcinoma by ultrasonography and IRCP proceeding of 9 th Asian-Pacific congress of gastroenterology Nov 29-Dec 3 1992 P:141

8. Shen, J.C., Sung, J.L., Chen, D.S., et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by Real-Time Ultrasonography. Cancer 1985 ;56:660

9. Sheu, J.C., Chen, D.S., Sung, J.L., et al. High resolution linear-array real-time ultraosonography in

small-hepatic tumors. Radiology 1984;150 :797

X Briamporn, S., Vatanasapt, V., Mairiang, E.,
Chaiyakam, J., Haswell-Elkins, M.R., Chamadol, N.,
Srinagarindthra, J., Laopaiboon, V., Kanpittaya, J.,
Nitinandakarn, B., and Pipitgool, V. Epidemiologic study of
liver cancer using a population-based cancer registry as
a guide in Khon Kaen, Thailand. Health Rep., 1993;5:51

X Sripa, B., Pairojkul, C., Bhudhisawasdi, V.,
Uttaravichien, T., Kularbkaew, J., Saew, O., and Satarug, S.
Comparison of carcino embryonic antigen (CEA) and Ca 19-9
tumor markers in patients with cholangiocarcinoma. Proceedings
of the First Cancer Research Symposium. Khon Kaen. Faculty of
Medicine, Khon Kaen University 1991:PP54-62.

X Tu, Z., Xu, S., Wu, M. Clinical value of urinary and
serum pseudouridine in diagnosis and monitoring of primary
liver cancer. Chin Med J Engl 1995;108(3):204-8.

X Tang, Z.Y., Yang, B.H., Secondary prevention of
hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterol. Hepatol 1995;10
(6):683-90

X Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Zhou, X.D., Yang, B.H., Ma, Z.C.,
Lin, Z.Y. Subclinical hepatocellular carcinoma: an analysis
of 391 patients. J Surg Oncol Suppl 1993;3:55-8.

บทที่ 4

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

(Diagnosis of Liver Cancer)

4.1 การวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma:HCC)

วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ

อายุ โรคนี้พบได้ทุกอายุ ในคนจีนและชาวบันคมักจะปรากฏอาการเมื่ออายุต่ำกว่า 40 ปี แต่ประเทศในเขตร้อน อายุมักเกิน 40 ปี ในประเทศไทยพบได้ระหว่างอายุ 40-59 ปี อายุเฉลี่ย 51.29 ปี (Kiatisevi, 1986)

เพศ พบในชายมากกว่าหญิง อัตราส่วน 4-6:1 (Sherlock and Dooley, 1991) คนไทยที่มีรายงาน 4:1 (ศรีวัฒนกุล, 2533)

อาชีพ กสิกรรม (Kiatisevi, 1986)

อาการและอาการแสดง แบ่งได้เป็น 2 ชนิด

1. อาการของโรคโดยตรง
2. อาการที่เกิดจากมะเร็งที่กระจายไป

อาการของโรคโดยตรง ประกอบด้วย

น้ำหนักลด อ่อนเพลีย (Kiatisevi, 1986)

ไข้ ถ้ามีมักสูงไม่เกิน 38°C

ปวดท้อง เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย แต่ไม่ค่อยรุนแรง เหมือนอาการปวดท้องโดยทั่วไป ลักษณะปวดจุกๆ บริเวณใต้ลิ้นปี่ ใต้ชายโครงขวา หรือหลัง ถ้าอาการปวดมีลักษณะรุนแรง แสดงว่ามีการลุกลามไปที่กระบังลม หรือเกิดการอักเสบรอบๆ ตับ (Perihepatitis)

ระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร อืดท้อง แน่นท้อง ท้องผูก เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย ท้องเดินอาจพบได้บ้าง ซึ่งอาจจะเกิดจากภาวะ Cholestasis หรือจากเนื้องอกสร้างสารที่ทำให้เกิดท้องเดิน เช่น Prostaglandin

ระบบทางเดินหายใจ อาการ Dyspnea อาจเกิดจากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ไปเบียดเนื้อปอดโดยตรง หรือลุกลามเข้ากล้ามเนื้อกระบังลม หรือ เนื้องอกกระจายไปในเนื้อปอด

อาการดีซ่าน (Jaundice) ไม่ค่อยพบและถึงพบก็ไม่เป็นอยู่ตลอด อาการดีซ่านก็ไม่เหลืองจัด ซึ่งอาการเหลืองจัดมีความสัมพันธ์น้อยกับโรค มีบางครั้งอาการเหลืองเกิดจากก้อนเนื้องอกยื่นเข้าไปในท่อน้ำดี เหมือน Polyp จึงเกิดอาการเหมือน Obstructive jaundice (Terada et al, 1989)

Hemobilia อาจพบได้เป็นบางครั้ง และเป็นสาเหตุของการตายได้บางครั้ง เนื้องอกโตเร็วมากทำให้เนื้อส่วนกลางเน่าตาย เกิดมีไข่เม็ดเลือดขาวสูง เหมือนฝีในตับ (Okuda et al, 1991)

ตับ ที่ตรวจได้ มีลักษณะโต ไม่จำเป็นต้องโตลงข้างล่างเสมอไป บางครั้งโตเข้าไปในช่องอกได้ ก่อนมีลักษณะแข็งขรุขระ คลำได้ได้ชายโครงขวาต่อนอกมาจากเนื้อตับ ถ้าก่อนหน้านี้มาจากกลีบตับข้างซ้าย จะคลำก้อนได้บริเวณใต้ลิ้นปี่ บางครั้งก็พบได้หลายๆ ก้อนในช่องท้อง

Tenderness อาการกดเจ็บบางครั้งเป็นมากจนถูกไม่ได้ ขณะตรวจ

Friction rub เกิดขึ้นเนื่องจาก Perihepatitis หรือบางครั้งอาจฟังเสียง Arterial murmur (Clain *et al*, 1966) ได้ ในกรณีที่มีเส้นเลือดแดงมาเลี้ยงที่ตับมากขึ้น เสียงที่ได้ยินนี้ถ้าผู้ป่วยไม่มี Acute alcoholic hepatitis จะใช้ในการวินิจฉัยได้เลยว่าเป็นมะเร็งชนิด Hepatocellular carcinoma

Ascites พบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย โปรตีนที่อยู่ใน Ascites มีปริมาณสูงอาจพบเซลล์มะเร็งได้ในน้ำในท้อง แต่การวินิจฉัย เซลล์เช่นนี้ค่อนข้างเป็นไปได้ยาก นอกเหนือจากโปรตีนสูงแล้ว LDH และ CEA อาจพบได้สูงเช่นกัน สนิ้าในท้องอาจเป็นสีเหลืองฟาง เหลืองใส หรือบางครั้งมีสีเลือดปนได้

Hemo-peritoneum เกิดเนื่องจากก้อนเนื้องอกแตก พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนเกิดอาการ Acute abdomen ร่วมกับ อาการปวดอย่างรุนแรงซึ่งอาการเช่นนี้ เป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Miyamoto *et al*, 1991)

Portal vein thrombosis ทำให้เพิ่มจำนวน Ascites

Hepatic vein block เนื้องอกอาจงอกเข้าสู่หัวใจห้องขวา หรือ Esophageal varices (Arakawa *et al*, 1986)

Upper GI bleed มักเกิดจาก Esophageal varices ซึ่งเป็นสาเหตุของการตาย ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งและเกิดมะเร็งแทรกซ้อน และเนื้องอกโตเข้าสู่เส้นเลือดดำ Portal จะทำให้ ภาวะเลือดออกในหลอดอาหารไม่สามารถควบคุมได้

4.1.1 อาการและอาการแสดงที่เกิดจากการกระจายของมะเร็ง

Lymph node อาจคลำได้บริเวณ Supraclavicular ข้างขวา

Pulmonary metastasis เกิด Pleural effusion หรือมี Massive pleural emboli ทำให้เกิด Dyspnea และ Pulmonary hypertension (Willett *et al*, 1984)

Massive arterio-portal fistula (Hertzanu *et al*, 1984)

Osseous metastasis พบได้บ่อยตามกระดูกซี่โครง กระดูกไขสันหลัง เกิดอาการ Superior orbital fissure syndrome (Phanthumchinda, 1991)

Brain มีอาการของ Brain tumor

Endocrine change อาจพบได้ในผู้ป่วย Hepatocellular- carcinoma เช่น Gynecomastia เนื่องจากสร้าง Estrogen

Hypercalcemia เกิดจาก Pseudo-hyperparathyroidism เนื้องอกอาจสร้าง Parathyroid-like material จึงทำให้ ระดับ Parathyroid ในซีรัมสูงขึ้น

Hypoglycemia ซึ่งอาการนี้พบได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย (Sherlock and Dooley, 1991) ซึ่งเกิดจากเนื้อมะเร็ง ต้องใช้กลูโคสเป็นจำนวนมาก เนื้อมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น มักจะเป็นเนื้อมะเร็งชนิด Undifferentiated ซึ่งเป็นชนิดที่โตเร็วมาก โดยทั่วไปอาการ Hypoglycemia จะไม่พบในมะเร็งที่โตช้า ถ้าพบอาการน้ำตาลต่ำจะอธิบายว่าเกิดจากในเนื้อมะเร็งไม่มี Glucose-6-phosphate และ Phosphorylase แต่ปริมาณ Glycogen ในเนื้อมะเร็ง และข้างเคียงกลับมีปริมาณมาก ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า Acquired glycogen storage disease ซึ่งทำให้การแก้ไขอาการน้ำตาลต่ำทำได้ยาก และต้องใช้ปริมาณคาร์โบไฮเดรตมาก

นอกจากนี้อาการน้ำตาลต่ำยังเกิดจาก Insulin-like growth factor II (IGF-II) ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูง เป็นสารที่มีปริมาณมากในเนื้อมะเร็ง มีปริมาณมากกว่าเนื้อตับโดยทั่วไปถึง 10-20 เท่า จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการน้ำตาลต่ำเป็นๆ หายๆ อยู่เรื่อยๆ (Shapiro *et al*, 1990)

Hyperlipidemia เป็นสิ่งที่พบได้ยาก แต่ 1/3 ของผู้ป่วยจะมีระดับโคเลสเตอรอลสูงขึ้นจากเดิม แม้ว่าจะกินอาหารที่มีปริมาณโคเลสเตอรอลต่ำ ในประเทศไทยที่มีการศึกษาพบค่าโคเลสเตอรอลสูงกว่า 250 mg% 1 ใน 4 (Kiatisevi, 1986)

Pseudo-porphyrria เกิดเนื่องจากเนื้อมะเร็งมีการสร้าง Porphyrin เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับ Porphobilinogen ในปัสสาวะและซีรัมสูงขึ้น

Hyperthyroidism เกิดจากมีการสร้าง Thyroid-stimulating hormone (TSH) อย่างไม่เหมาะสม (Helzberg *et al*, 1985)

4.1.2 การตรวจทางระบบเลือดและน้ำเหลืองทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย

มะเร็งตับชนิด HCC (Hepatocellular carcinoma)

วัฒนา สุจิไพศาลเจริญ

4.1.2.1 การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี

เนื่องจากผู้ป่วย HCC พบว่ามีตับแข็งร่วมด้วย 80-90% ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC ต่ำและพบได้ 60-70% ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ HCC สูง (Sherlock S and Dooley J, 1991) และการเกิด HCC มักจะเกิดในภาวะ HCC ก่อนเป็นตับแข็ง (Precirrhotic stage) หรือในโรคตับแข็งที่ยังดื้อ (Compensated cirrhosis) (Pun K *et al*, 1988) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของตับจึงไม่ค่อยพบความผิดปกติมากนัก

Cholesterol จะอยู่ในเกณฑ์ปกติเป็นส่วนใหญ่ ภาวะ Hyperlipidemia เป็นสิ่งที่พบได้ยาก ซึ่งถ้าพบมักจะเกิดร่วมกับภาวะที่เรียกว่า Paraneoplastic phenomenon และภาวะนี้จะพบในมะเร็งตับที่อายุน้อย (Juvenile Hepatocellular carcinoma) (Nizam R and Ahmed F, 1996; Furusawa A *et al*, 1989) ผู้ป่วย 1/3 พบว่ามีระดับโคเลสเตอรอลสูงขึ้น แม้ว่าจะได้รับประทานอาหารที่มีโคเลสเตอรอลต่ำ (Sherlock S and Dooley J, 1991)

ระดับโปรตีนในเลือด เนื่องจากมะเร็งตับพบในผู้ป่วยตับแข็งที่ยังคงอยู่ ดังนั้นระดับซีรัมอัลบูมิน จึงไม่ค่อยต่ำ หรือต่ำกว่าปกติเล็กน้อย ถ้าสูงก็มักพบในภาวะที่มี Paraneoplastic phenomena ร่วมด้วย (Nizam R and Ahmed F, 1996) ซีรัมกลีโอมบูลิน มักสูงเล็กน้อยเหมือนผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วๆ ไป เมื่อทำ Electrophoresis พบว่าส่วนที่เห็นเด่นชัด เป็น Gamma และ Alpha กลีโอมบูลินชนิด Macroglobulin เป็นสิ่งที่พบได้ยาก (Sherlock S and Dooley J, 1991)

ระดับบิลิรูบิน โดยทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ การที่ผู้ป่วยมีภาวะตัวเหลืองตาเหลือง มักเกิดจากก้อนมะเร็งงอกเข้าไปอยู่ในทางเดินน้ำดี หรือคดท่อน้ำดี ซึ่งมะเร็งชนิดนี้เรียก Icteric type hepatoma ซึ่งมีรายงานจากประเทศญี่ปุ่นว่ามะเร็งชนิดนี้พบประมาณ 1.9-9% (Tanoue K et al, 1991) และมีรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1947-1987 มี 58 ราย (Eyskens E et al, 1987) บิลิรูบินที่สูงเป็นชนิด Direct bilirubin มีบางรายสูงถึง 26.7 mg/dl โดยไม่สัมพันธ์กับภาวะตับวาย เกิดขึ้นเนื่องจาก เนื้องอกมะเร็งงอกเข้าสู่ท่อน้ำดีตับข้างซ้าย (Takagi H et al, 1989)

ระดับเอนไซม์ อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือสูงได้ แต่ถ้าสูงมักไม่เกิน 5 เท่าของค่าปกติ และมักจะพบ SGOT (AST=Serum aspartate transaminase) สูงกว่า SGPT (ALT=Alanine transaminase)

Alkaline phosphatase (ALP) เอนไซม์ตัวนี้สร้างมาจากเซลล์ตับโดยไม่เกี่ยวกับการสร้างโปรตีนหรือ RNA และหลังจากนั้นถูกขับออกสู่ซีรัมโดยรั่วซึมผ่านทาง Tight junction ของท่อน้ำดีเล็กๆ (Bile canaliculus) เอนไซม์ตัวนี้ต้องแยกจาก Alkaline phosphatase ที่ได้จากกระดูก โดยใช้ Iso-enzymes (ALPI) (Narayanan S, 1991) แต่ก็ไม่ได้สามารถทำได้ในท้องปฏิบัติการทั่วไป ดังนั้นจึงต้องใช้ร่วมกับค่า Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ถ้าค่านี้สูงร่วมด้วย แสดงว่า ALP นี้มาจากระบบทางเดินน้ำดีและตับแน่นอน ALP นี้สูงได้ทั้งเนื้องอกชนิดปฐมภูมิ (Primary) และทุติยภูมิ (Secondary) โดยอาจจะพบภาวะตัวเหลืองตาเหลืองหรือไม่ก็ได้ จากการศึกษาโดยทั่วไป ค่านี้ขึ้นสูงในมะเร็งตับ (HCC) อย่างชัดเจน HCC ที่มี ALP อยู่ในเกณฑ์ปกติพบได้น้อยกว่า (Osifo-Bo et al, 1988; Xu KC et al, 1990) และค่าที่สูงนี้จะควบคู่ไปกับค่า Alpha-fetoprotein (AFP) และ GGT นอกจากนั้น Variant ของ ALP (ALP ที่ผิดปกติ) ยังสามารถนำมาช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับชนิดที่ไม่สร้าง AFP (Tokiwa T et al, 1989) นอกจากนั้น ALP ยังใช้เป็นตัวชี้บ่งว่าจะมีการงอกของเซลล์ตับดีหรือไม่ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยผ่าตัดตับ และผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับวายหลังการผ่าตัดตับจะพบได้ในกลุ่มที่มี ALP สูง (Didokar MS et al, 1989)

Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) เป็นเอนไซม์ที่สูงขึ้นในโรคตับทั้งชนิด Hepatocellular และ Cholestasis ใช้เป็นตัวยืนยันว่า ALP ที่ขึ้นสูงมาจากตับ ค่านี้มีขึ้นสูงในรายที่เป็นมะเร็งของตับทั้งชนิดกระจายและชนิดปฐมภูมิ (Primary) แต่ก็ไม่เสมอไป แต่อย่างไรก็ตามพบว่า GGT มีเปอร์เซ็นต์ตรวจพบได้มากกว่า ALP (Xu KC et al, 1990; Xu K et al, 1992) จากการศึกษาของ

Xu K และคณะ ปี ค.ศ.1992 พบว่า GGT isoenzyme II (GGT II) ให้ผลบวกมากกว่า 90% ในผู้ป่วย HCC และให้ผลบวกมากกว่า Alkaline phosphatase isoenzyme I (ALPI), Alpha-fetoprotein (AFP) และ Alpha-1-antitrypsin (AAT) และ GGT ยังให้ผลบวกถึง 70.8% ในผู้ป่วยที่มี AFP น้อยกว่า 50 ng/ml. และถึง 75-100% ในผู้ป่วยที่มี AFP มากกว่า 50 ng/ml. HCC ที่มีขนาดเล็กก็ยังให้ผลบวกของ GGT 78.6% ซึ่งมากกว่า AFP (50%) AAT (28.6%) และ ALP (0%) ผู้ป่วยที่มี GGT ให้ผลบวกปลอม (False positive) เมื่อติดตามไป 21-20 เดือน พบ HCC 24.7% ในกลุ่มที่มี GGT สูงอยู่ตลอดเวลาพบ HCC ในเวลาต่อมาถึง 86.7% ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ตรงกับ Xu KC และคณะ ในปี ค.ศ.1990 ซึ่ง GGT II ให้ผลบวกถึง 87% ของผู้ป่วย HCC และถ้า AFP มากกว่า 400 ng/ml GGT II จะให้ผลบวกถึง 95.2% และจากการศึกษาอีกหลายแห่งให้ผลที่คล้ายคลึงกัน จึงมีข้อสรุปว่า GGT II น่าจะใช้เป็นสัญลักษณ์ของเนื้องอก (Tumor marker) อีกชนิดหนึ่งในการค้นหาผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะเริ่มแรก (Early detection) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า GGT II สูงตลอดเวลา หรือ สูงเป็นช่วงๆ

4.1.2.2. สัญลักษณ์ทางระบบน้ำเหลืองชนิดต่างๆ (Serologic markers)

4.1.2.2.1 Serum alpha-1-fetoprotein

Alpha-1-fetoprotein เป็น Oncofetal antigen ชนิดหนึ่ง ถูกสร้างโดย Yolk sack, ตับ และระบบทางเดินน้ำดีของทารกในครรภ์ พบได้ปริมาณสูงถึง 3-4 mg/ml ในน้ำเหลืองของทารกที่อยู่ในครรภ์ช่วงอายุ 12-14 อาทิตย์ และหลังจากคลอดแล้ว 1 ปี ปริมาณของ AFP จะลดลงเรื่อยๆ ค่าในผู้ใหญ่ที่ถือเป็นปกติ 10-20 ng/ml ค่าที่กำหนดโดย International Agency for Research on Cancer (IARC) ให้ถือว่าน้อยกว่า 30 ng/ml (1 IU/ml = 1.2 ng/ml) AFP มีอายุครึ่ง (Half-life) 3.5 วัน เป็น Glycoprotein การเคลื่อนที่ของ Electrophoresis อยู่ระหว่าง Albumin และ Alpha-1-globulin ลักษณะ Physical และ Chemical คล้าย Albumin (Deutsch HF, 1991)

ในมะเร็งตับ ค่า AFP จะสูงขึ้นเรื่อยๆ ในกระแสเลือด (Taketa K, 1990) นอกจากนั้นยังพบได้ในมะเร็งชนิดอื่นเหมือนกัน เช่น Cholangiocarcinoma (0-20%) มะเร็งที่กระจายมาที่ตับ มะเร็งระบบทางเดินอาหารที่ไม่ใช่ตับ (10-15%) มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งของระบบสืบพันธุ์ (Embryonal cell cancer ของอัณฑะและรังไข่) (อุดม คชินทร และสวัสดิ์ หิตะนันท์, 2530)

นอกจากนั้น AFP ยังพบได้ในโรคที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง เช่น ตับอักเสบจากเชื้อไวรัสทั้งชนิด เล็บพลันและเรื้อรัง โรคตับแข็ง หึ่งคั่งครบกั หัวใจวาย Biliary atresia, Ataxia telangiectasia น้ำในท้องน้ำดีตับและภาวะ Tyrosinosis กลุ่มโรคเหล่านี้จะมี AFP มีค่าสูงขึ้นๆ ลงๆ ได้ โดยเฉพาะกลุ่มโรคที่เกิดจากตับอักเสบเรื้อรัง หรือตับแข็ง โดยเฉพาะที่เกิดจากไวรัส B แต่อย่างไร

ก็ตามก็จะสูงน้อยกว่า 1000 ng/ml (Lee HS *et al*, 1991)

วิธีการตรวจมีหลายวิธี คือ Reversed Passive Hemagglutination Double immunodiffusion technic of Ouchterlony, Electroimmuno diffusion double antibody, Counter-immunoelectrophoresis (CIE) ELISA และ RIA ซึ่งความแม่นยำในการวินิจฉัย ขึ้นกับระดับ AFP ที่กำหนด ระดับที่จัดว่ามีประโยชน์มากที่สุดคือ 100 และ 320 ng/ml ซึ่งพบความไวร้อยละ 80 และ 74 และมีความจำเพาะร้อยละ 90 และ 96 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ การหา AFP โดยวิธี CIE พบความไวร้อยละ 57 และความจำเพาะร้อยละ 100 (Israsena S *et al*, 1987) ส่วนวิธี ELISA ที่พัฒนาแล้วที่มีราคาถูก ใช้เครื่องมือน้อย และมีความไวใกล้เคียงกับ RIA สามารถวัดได้ที่ระดับ 2.5-6.4 ng/ml มีความจำเพาะสูง (Srivatanakul P; Tiwawech D, 1984) ส่วนวิธีอื่นๆ จะให้ความไวที่น้อยลง คือ ประมาณ 30-70%

โดยทั่วไปมะเร็งระดับ HCC ที่มี AFP ปกติพบได้ประมาณ 10-20% (15ng/ml) มากกว่า 200 ng/ml พบ 70% และ AFP ที่มากกว่า 2000 ng/ml พบ 60% โดยทั่วไป AFP ในเลือดที่มากกว่า 200 ng/ml ควรนึกถึงมะเร็งระดับปฐมภูมิและค่ามากกว่า 1000 ng/ml จะเป็นข้อบ่งชี้อย่างมากว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งระดับปฐมภูมิ (อุดม คชินทรและสวัสดิ์ หิระนันท์, 2530)

แต่อย่างไรก็ตาม Philips และคณะ ได้แนะนำว่า ในบางพื้นที่ที่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับ (HCC) สูง แม้ว่าค่า AFP สูงเพียง 50-100 ng/ml จึงจะมีความจำเพาะในการวินิจฉัย (Phillips PJ *et al*, 1977)

AFP จะถูกสังเคราะห์โดยมะเร็งระดับปฐมภูมิ โดยเซลล์ที่สร้าง AFP ได้นี้จะอยู่กระจายทั่วไปในก้อนเนื้อมะเร็ง ที่สำคัญจะอยู่รอบๆ หลอดเลือด โดยเฉพาะ Central vein การที่เซลล์มะเร็งตับบางแห่งสร้าง AFP ได้ บางแห่งสร้างไม่ได้ยังไม่มีใครทราบ AFP ที่สูงในมะเร็งตับเชื่อว่าอาจจะมีส่วนกับ Fetal gene ที่ถูกกดตั้งแต่ทารกได้รับการปลดปล่อย จึงมีการกระตุ้นให้สร้าง AFP ขึ้นมาใหม่ หรืออาจจะเกิดจากเซลล์มะเร็งตับที่มี AFP genome ซึ่งไม่ถูกกดอยู่แล้วแบ่งตัว เจริญเพิ่มขึ้น

AFP ในมะเร็งตับชนิดนี้จะมีหน้าที่อย่างไร ไม่มีใครทราบ รู้แต่ว่า AFP ไม่มีความสำคัญในการเกิด Oncogenesis หรือในการ Maintenance of neoplastic state

AFP นอกเหนือจะพบในเลือดของผู้ป่วยแล้วยังพบได้ ปริมาณน้อยๆ ในน้ำในช่องท้อง น้ำไขสันหลัง น้ำลาย และน้ำปัสสาวะ

AFP ในมะเร็งตับ จะคงอยู่ตลอดไป แม้ว่าโรคจะดำเนินไปถึงระยะสุดท้าย ระดับ AFP ก็จะมีค่าเท่าเดิม หรือถ้าเพิ่มขึ้นก็เพียงเล็กน้อย ซึ่งอาจจะอธิบายได้ว่ามีกลไกบางอย่างควบคุมระดับ AFP ให้คงที่ เมื่อขึ้นมาถึงค่าสูงสุดแล้ว หรือค่านั้นค่อยๆ ขึ้นมาเรื่อยๆ ก่อนปรากฏอาการทางคลินิกให้เห็น และหลังจากมีอาการทางคลินิกได้ไม่นาน ผู้ป่วยก็ถึงแก่กรรม จึงไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับ AFP มากนัก

มะเร็งตับในระยะเริ่มแรก จะมีค่า AFP ต่ำกว่าในระยะสุดท้าย และระดับ

AFP จะมีลักษณะขึ้นๆ ลงๆ (Fluctuation) อยู่ระยะหนึ่ง หลังจากนั้นจึงเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ระดับของ AFP โดยทั่วไปมักสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็ง แต่ก็ไม่จำเป็นเสมอไป อย่างไรก็ตาม Doubling time ของ AFP จะสัมพันธ์กับ Doubling time ของเนื้องอก เคยมีผู้คำนวณ Doubling time ของ AFP ใช้เวลาประมาณ 2 เดือน (30-233 วัน) ในระยะสุดท้าย ค่า AFP อาจจะต่ำลงอย่างมากก็ได้ แต่ก็จะไม่ต่ำกว่าค่าปกติ

ดังนั้นบทบาทที่สำคัญของ AFP คือใช้เป็น สัญณลักษณะของมะเร็ง (Tumor marker) อีกชนิดหนึ่ง การวินิจฉัยจะให้ผลแม่นยำมากกว่า 90% เมื่อระดับ AFP มากกว่า 500 ng/ml จึงมีประโยชน์ในการค้นหาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรก (Early detection) ร่วมกับการทำ Ultrasound โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยการเสี่ยงสูง เช่น กลุ่มตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็ง จากไวรัส ทำให้สามารถค้นหาผู้ป่วยได้มากขึ้น จาก 0% เพิ่มขึ้นถึง 44.7% และผู้ป่วยเหล่านี้จะมีก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ซึ่งง่ายต่อการผ่าตัดเอาออก ระดับ AFP จะลดลงหลังผ่าตัด และถ้าพบว่า AFP ยังมีค่าต่ำๆ ตลอดเวลาหลังผ่าตัด แสดงว่าไม่สามารถตัดเนื้องอกได้หมด และในผู้ป่วยบางคนค่า AFP ลงเป็นปกติหลังผ่าตัดแล้ว และกลับสูงขึ้นมาใหม่ แสดงว่าได้เกิดเนื้องอกขึ้นมาใหม่ที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว สำหรับการให้เคมีบำบัด หรือการรักษาวิธีอื่นๆ ค่า AFP จะไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญส่วนใหญ่จะลดลงชั่วคราว

ความสำคัญอันต่อไปของ AFP ก็คือใช้หาตำแหน่งของเซลล์มะเร็ง โดยใช้สาร Radiolabeled antibody ต่อ AFP และการใช้ Anti-AFP coupled with chemotherapeutic agent เพื่อรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ต่อไป

4.1.2.2.2 Carcino-embryonic antigen (CEA)

CEA เป็น Oncofetal antigen อีกชนิดหนึ่ง ที่เหมือน AFP เป็น Glycoprotein ถูกสร้างมาจากเซลล์ที่อยู่ในระบบทางเดินอาหาร ออกหลั่งออกมาที่ Glycocalyx surface ของเซลล์เหล่านี้ ครั้งแรกเมื่อถูกค้นพบใหม่เชื่อว่าพบได้เฉพาะทารกในครรภ์ที่มีอายุ 2-5 เดือน และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่จริงๆ สามารถตรวจพบ CEA ได้ในคนปกติ จากอวัยวะ เยื่อเมือกของลำไส้ใหญ่ และทางเดินน้ำดีและตับอ่อน CEA ที่มีระดับสูงขึ้นพบได้ผู้ป่วยโรคตับ เช่น ตับอักเสบจากเหล้า ทางเดินน้ำดีอุดตัน ตับอ่อนอักเสบจากเหล้า Inflammatory bowel disease, Rectal polyp, COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) และมะเร็งที่กระจายมาบังตับ เนื่องจาก CEA ขาดทั้งความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) จึงมีประโยชน์น้อยกว่า AFP ในการตรวจหามะเร็งในระยะเริ่มแรก จึงมีประโยชน์ในแง่การติดตามผลการรักษาเท่านั้น

จากการศึกษาโดยทั่วไป การหาค่า CEA ในมะเร็งตับปฐมภูมิ จะมีระดับต่ำ ≤ 10 ng/ml แม้ว่า AFP จะมีค่าสูงเป็น 20000 ng/ml ก็ตาม (Takada T et al, 1983) และเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งที่กระจายมาชนิด

Adenocarcinoma จากลำไส้ใหญ่ กระเพาะ และตับอ่อน เหล่านี้จะขึ้นสูงถึง 591-672 ng/ml ขณะที่มะเร็งตับปฐมภูมิขึ้นสูงเพียง 5 ng/ml (Pinto MM *et al*, 1991)

ด้วยเหตุของการขาดความจำเพาะของ CEA ต่อ มะเร็งตับปฐมภูมิ CEA จึงไม่ค่อยมีความสำคัญกับมะเร็งตับ HCC จึงอาจจะต้องหาวิธีอื่นมาช่วยในการวินิจฉัย เช่น การเป็นระดับของ Alpha-1-antitrypsin และ Alpha-acid-glycoprotein

4.1.2.2.3 Serum Ferritin

Ferritin เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่อยู่ในกระแสเลือด มีหน้าที่เก็บสะสมธาตุเหล็กของร่างกายทั้งหมด ปริมาณของ Ferritin จะมีความใกล้เคียงกับ Total body-iron stores ซึ่งเอาไว้ช่วยในการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็ก หรือมีธาตุเหล็กเป็นปริมาณมากเกินไป Ferritin สามารถสร้างได้จากเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อมะเร็ง ดังนั้นระดับ Ferritin จึงสามารถพบสูงได้ ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบ โรคตับ การบาดเจ็บเนื้อเยื่ออย่างมากมายและโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งของระบบทางเดินน้ำดี มะเร็งปอด และ Hepatoma (Sherlock S and Dooley J, 1991)

Ferritin ที่สูงขึ้นในมะเร็งปฐมภูมิ เกิดขึ้นเนื่องจากการสร้างของเซลล์มะเร็งมากกว่า เกิดจากการตายของเนื้อมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามปริมาณที่สูงขึ้นของ Ferritin ก็ไม่จำเป็นต้องเป็นมะเร็งเสมอไป ค่าปกติของ Ferritin ในผู้ชาย = 13.0-158.7 ng/ml และผู้หญิง = 7.3-73.0 ng/ml

Ferritin ยังมีบทบาทอีกชนิดหนึ่ง คือเป็น Immunosuppressant จึงมีการทดลองศึกษา โดยใช้สารกันมันดภาพรังสีจับกับ Antiferritin-antibodies เพื่อใช้รักษาโรคมะเร็ง และเมื่อนำมาใช้ร่วมกับ ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วย HCC พบว่าเพิ่ม Cytotoxicity ได้ในบางรายในมะเร็งทั้งชนิดผ่าตัดได้หรือไม่ได้ (Order SE, 1990)

4.1.2.2.4 Des-gamma carboxyprothrombin (DCP)

DCP เป็น Prothrombin ที่ผิดปกติ ที่ถูกสร้างได้จากเซลล์ตับที่ปกติ หรือเซลล์ตับที่เป็นมะเร็งชนิด HCC (Nakao A *et al*, 1991) โดยปกติวิตามิน K มีความจำเป็นสำหรับขั้นตอน Posttranslation ของการสร้าง Gamma-carboxy-glutamyl residue ที่มีอยู่ในโปรตีนหลายๆ ชนิดของพลาสมา กระดูก ไต และ ปัสสาวะและ Precursor protein ของ Clotting factors VII, IX, X และ V เมื่อมีการขัดขวางหน้าที่ของวิตามิน K เกิดขึ้นด้วยสาเหตุใดก็ตาม จึงทำให้เกิด Desgamma-carboxy ที่ผิดปกติของ Prothrombin ขึ้นมาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับชนิด HCC พบว่า DCP มีค่าสูงมากกว่า 50 ng/ml ถึง 50% และบางครั้งระดับ DCP สูงๆ ยังสามารถตรวจพบได้ใน HCC ที่มีระดับ AFP ต่ำๆ จึงมีคนเสนอว่า DCP น่าจะเป็นสัญลักษณ์ของโรคมะเร็งชนิดนี้อีกตัวหนึ่ง (Fujiyama S *et al*, 1988; Liebmann HA, 1989) แต่เนื่องจาก DCP สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง

และมะเร็งที่กระจายไปยังที่อื่น จึงทำให้ความจำเพาะ (Specificity) ลดลง และนอกจากนั้นมะเร็งที่มีขนาดเล็กๆ DCP ก็ไม่มีความไว (Sensitivity) พอจึงเหมาะที่จะใช้เป็นค่าในการยืนยันการวินิจฉัย หรือติดตามผลการรักษา

4.1.2.2.5 Serum vitamin B₁₂ binding protein

ประกอบด้วยโปรตีน 2 ชนิด คือ Transcobalamin I และ II (TC I, TC II) ส่วนใหญ่วิตามิน B₁₂ จะจับกับ TC I เป็นส่วนใหญ่ แต่หน้าที่อย่างไรไม่มีใครทราบแต่ TC II จะทำหน้าที่จับกับวิตามิน B₁₂ เป็น Vit B₁₂-TC II นำวิตามิน B₁₂ ไปส่งให้ที่ตับ ไชกระดูก และ Proliferating cells อื่นๆ

ในผู้ป่วย HCC พบว่า Transcobalamin เหล่านี้มีค่าสูงขึ้น เชื่อว่าถูกสร้างโดยเซลล์มะเร็ง และนอกจากนั้นระดับ B₁₂ ในเลือดก็สูงขึ้นด้วย (Sherlock S and Dooley J, 1991)

4.1.2.2.6 Other ยังมี Tumor makers อีกหลายๆ ชนิดที่ตรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ แต่เนื่องจากยังขาดทั้งความไว (Sensitivity) หรือความจำเพาะ (Specificity) หรืออย่างใดอย่างหนึ่ง และขั้นตอนการตรวจสอบยังไม่สามารถทำได้ทุกแห่ง ประกอบกับจำนวนผู้ป่วยที่นำมาตรวจสอบยังไม่มากพอ จึงทำให้มีการขัดแย้งอยู่บ้างในการที่จะนำมาใช้เป็น Tumor markers ชนิดใหม่ๆ ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะที่มีความเกี่ยวข้องบ้าง

1. Antithrombin III เป็นโปรตีนที่ผลิตปกติถูกสร้างมาจากเซลล์มะเร็ง พบว่ามีปริมาณสูงขึ้นใน HCC (Grieco A et al, 1991)

2. CA 125 เป็น Mucin epitoye ที่สร้างมาจากเซลล์มะเร็ง โดยปกติ CA 125 จะสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งชนิด Cholangiocarcinoma แต่มีรายงานขึ้นสูงได้ในผู้ป่วย Hepatoma 40% (Omar YT et al, 1989)

3. Pseudouridine เป็น Modified nucleosides ที่ได้จาก RNA และถูกขับออกมาทางปัสสาวะ Pseudouridine ในเลือดจะมีประโยชน์ในการเป็น Tumor markers มากกว่า ที่ตรวจพบในปัสสาวะ Pseudouridine จึงเป็น Biological markers ในการ Turn over rate ของ RNA ที่ร่างกาย ดังนั้นภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง ที่มีอัตราการ Turn over rate ของ RNA สูงจึงตรวจพบว่ามี Pseudourine สูง

Pseudouridine ตรวจพบได้ใน Adenocarcinoma, มะเร็งของลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งในหลอดอาหาร มะเร็งในสมอง มะเร็งที่กระจายไปยังที่ต่างๆ และมะเร็งของระบบเลือด เช่น Lymphoma, Leukemia, Myeloproliferating disease (Motyl T et al, 1993; Pane F et al, 1993)

สำหรับ Hepatoma จากการศึกษโดย Tu Z และคณะ โดยการตรวจ Pseudouridine ในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วย Hepatoma 80 คน พบว่า ให้ผลมากในเลือด 71.3% และปัสสาวะ 70% และเมื่อใช้ระดับของ Pseudouridine

ที่สูงขึ้นในเลือดและปัสสาวะ ความคู่กับ AFP จะให้ผลบวกถึง 91.3% และในผู้ป่วยเหล่านี้ ระดับ Pseudouridine จะขึ้นสูงก่อนรู้ว่าเป็นมะเร็ง และเมื่อนำผู้ป่วยไปผ่าตัดเอาเนื้องอกออก ระดับ Pseudouridine ก็ลดระดับลงด้วย (Tu Z *et al*, 1995)

4.1.2.3. สัญญาณของไวรัส (Hepatitis marker)

การตรวจหาสัญญาณของไวรัสเป็นสิ่งที่ควรทำเสมอ โดยเฉพาะในประเทศที่มีการติดเชื้อไวรัสชุกชุม

4.1.2.3.1 HBV profiles

ประกอบด้วย HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBc โดยทั่วไปในผู้ป่วยเหล่านี้ HBsAg ก่อนข้างมีปริมาณต่ำๆ หรือบางรายก็มี Seroconversion ไปแล้ว

ในผู้ป่วยที่มี Anti-HBs positive ก็ไม่ได้หมายความว่า จะไม่เป็น Hepatoma บอกได้แต่เพียงว่า ผู้ป่วยเคยมีการติดเชื้อไวรัส B แต่ขณะที่หายแล้วแต่การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับจนเกิดมะเร็ง อาจเกิดขึ้นก่อนจะมีภูมิคุ้มกันต้านทาน หรือหลังภูมิคุ้มกันต้านทานก็ได้ เนื่องจากเซลล์ตับเกิด Anaplastic change แล้ว

ในผู้ป่วยที่ HBsAg negative ไปแล้ว แต่ Anti-HBc positive อย่างเดียว ก็บอกได้ว่ามะเร็งระดับนี้ มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส B (ในกรณีที่มีผู้ป่วยไม่มีสาเหตุของปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ดังกล่าวมาแล้วในหัวข้อ 1.3.2 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับ) นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่มี Anti-HBs และ Anti-HBc ก็สามารถใช้วิธี PCR (Polymerase chain reaction) หา HBV-DNA จากเซลล์เนื้องอกได้

4.1.2.3.2 HVC Profile

คือ Anti-HCV นั้นเอง ความไวขึ้นอยู่กับวิธีที่หา โดยเฉพาะในประเทศทางแถบญี่ปุ่น หรือทวีปยุโรป จะพบอัตราการติดเชื้อ HBV ต่ำแต่กลับพบ Anti-HCV ในผู้ป่วยมะเร็งตับได้สูงถึง 50% แต่ในประเทศที่มีการติดเชื้อ HBV ต่ำกลับพบ Anti-HCV ในผู้ป่วยได้น้อยลง เช่นในประเทศไทย พบแอนติบอดีต่อ HCV เพียง 0-15% ซึ่งอาจคลาดเคลื่อนได้จากความเป็นจริงเนื่องจากความไวของวิธีการตรวจที่แตกต่างกันไป

4.1.2.4. การเปลี่ยนแปลงทางระบบเลือด (Hematologic changes)

4.1.2.4.1 CBC ของผู้ป่วยมะเร็งตับพบว่าการเปลี่ยนแปลงดังนี้

- Leukocyte count จำนวนเม็ดเลือดขาวมักจะขึ้นสูงถึง 10,000/mm³ และ 80% เป็น Polymorphonuclear cell ในบางครั้งอาจมี Eosinophilia ได้

- Platelet count โดยส่วนใหญ่จำนวนเกร็ดเลือดค่อนข้างสูง ซึ่ง

เป็นลักษณะที่ผิดปกติ ที่ควรสงสัยในผู้ป่วยที่เป็น Compensated cirrhosis

- Erythrocyte count โดยส่วนใหญ่จะมีค่าปกติ ถ้ามีภาวะซีดก็พบได้ส่วนใหญ่เป็น Mild degree ภาวะ Erythrocytosis พบได้ 1% ของผู้ป่วย เกิดขึ้นเนื่องจากการสร้าง Erythropoietin โดยเซลล์มะเร็ง (Nakao K et al, 1966; Grieco A et al, 1991) ทำให้มี Erythropoietin สูงในกระแสเลือด แต่ก็ยังมีผู้ป่วยหลายรายที่มีระดับ Erythropoietin สูงโดยไม่มีลักษณะของ Secondary polycythemia (Hemoglobin และ Packed cell volume ปกติ)

4.1.2.4.2 Blood coagulation

- ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดอาจมีความผิดปกติเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ เช่น

- Fibrinolytic activity สูงขึ้น อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการขับ Inhibitory substance ออกมาจากเซลล์มะเร็ง

- Fibrinogen (Grieco A et al, 1991) เพิ่มขึ้นในพลาสมา ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจาก Fibrinolytic activity ที่เพิ่มขึ้น

- Dysfibrinogenemia เป็นการสร้าง Fibrinogen ที่มีลักษณะเหมือน Fibrinogen ของทารกในครรภ์ (Gralnik HR et al, 1978) พบว่าในเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะของ Ground-glass cell เต็มไปด้วย Fibrinogen ซึ่งเป็นไปได้ว่าเซลล์เหล่านี้สร้าง Fibrinogen เหล่านี้ขึ้นมา

4.1.2.5. Other chemical change ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC

4.1.2.5.1 Hypercalcemia

4.1.2.5.2 Hypoglycemia พบได้ 30% ของผู้ป่วย

4.1.2.5.3 Hyperlipidemia และ Hypercholesterolemia

4.1.2.5.4 Hyperthyroidism

TSH สูงขึ้น

4.1.2.5.5 Pseudo porphyria

Porphobilinogen สูงขึ้น ในปัสสาวะและเลือด

4.2 การวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma : CHCA)

วันชัย วุฒิสัทพ์

พิศาล ไม้เรียง

อายุ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ จะอยู่ในกลุ่มอายุ เมื่อผู้ป่วยมาหาแพทย์สูงสุดระหว่าง 45-75 ปี เมื่อดูจาก Age-specific incidence rate ของผู้ป่วยมะเร็งระดับท่อน้ำดีจะเห็นว่าสามารถพบมะเร็งท่อน้ำดีตั้งแต่อายุ 20 ปีขึ้นไปในบางกรณี (ดูภาพ 4-2)

เพศ พบอัตราส่วนชายต่อหญิงจากสถิติข้อมูลมะเร็งชุมชนของหน่วยมะเร็ง

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งเป็นสถิติของจังหวัดขอนแก่น พบชาย ต่อหญิงเท่ากับ 2.4:1

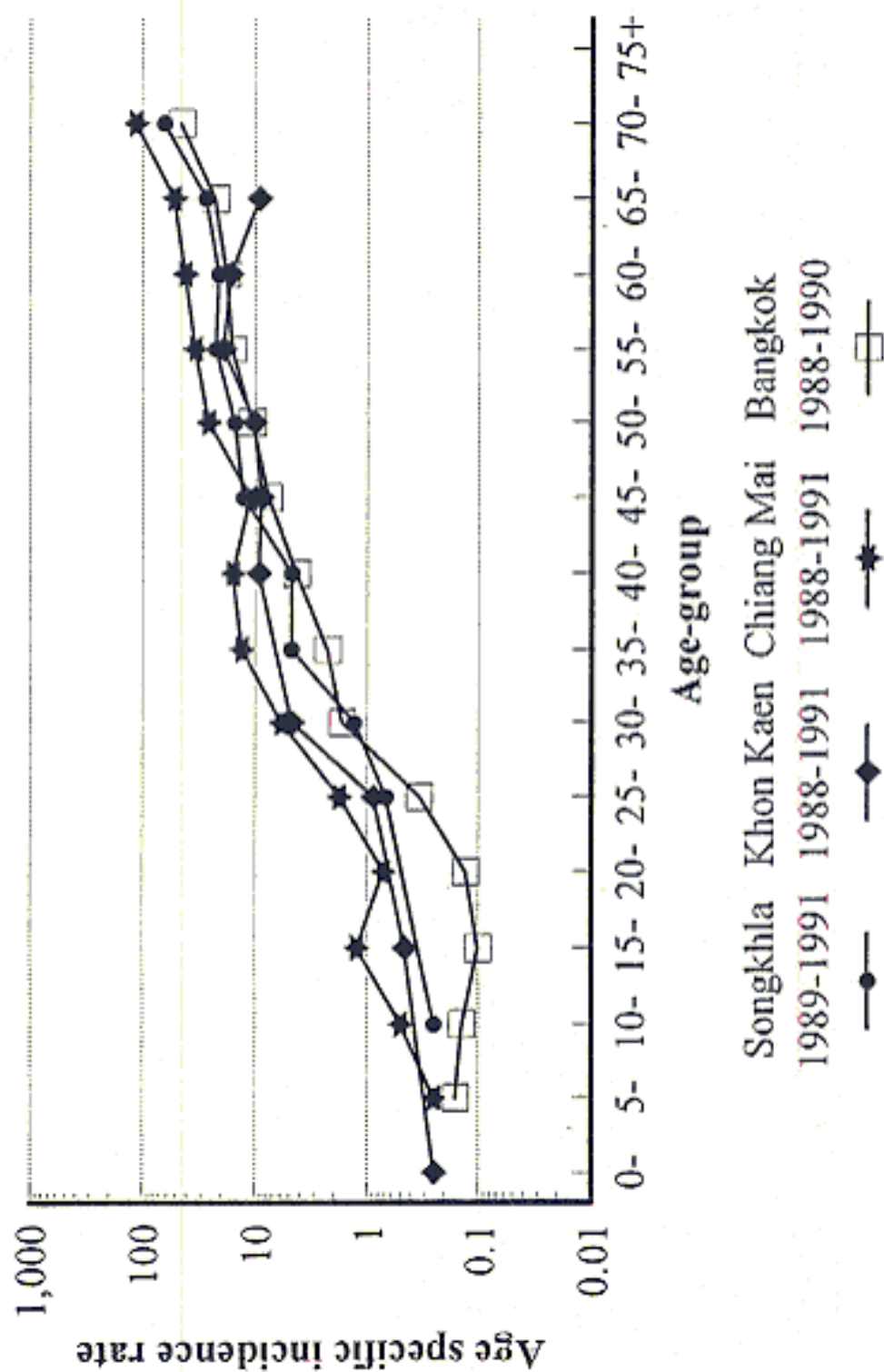
ภูมิสำเนา พบว่า หากดูข้อมูลสถิติมะเร็งจากหน่วยทะเบียนมะเร็ง เรื่องที่มีการทำทะเบียนมะเร็งเรื่องมาตรฐาน องค์การอนามัยโลกเปรียบเทียบ เชียงใหม่ สงขลา ขอนแก่น จะเห็นว่า พบในขอนแก่นซึ่งอาจจะเป็นตัวแทนของภาคอีสานมีมะเร็งท่อน้ำดีตบสูงสุดถึง 94.8 ต่อแสนในชาย และ 39.4 ในหญิง (Vatanasapt, 1993) รองลงมาคือ เชียงใหม่ หรือภาคเหนือ และน้อยสุดเพียงร้อยละ 10.3 ในผู้ชาย ร้อยละ 2.2 ในผู้หญิง คือ ที่สงขลา ซึ่งก็ตรงกับความสัมพันธ์ของพฤติกรรมการรับประทานปลาดิบที่มีพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* ของภาคอีสานส่วนใหญ่ และจำนวนหนึ่งของคนเหนือ

Green A, ทองอวบ อุดรวิเชียร และคณะ (Green, Uttaravichien et al, 1992) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย CHCA ที่มารับรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นเพียงเดือนเดียว (สิงหาคม 2531) พบผู้ป่วย ถึง 187 ราย โดยมีช่วงอายุสูงสุดที่เกิดโรคคือ 56-59 ปี (69 ใน 187 ราย) อัตราส่วนระหว่างชายต่อหญิง เป็น 2.4 ต่อ 1 อาการแสดงส่วนใหญ่บ่งบอกว่าเป็นผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตบ ในระยะ advance แล้วทั้งสิ้น ดังตารางที่ 4-1

ตารางที่ 4-1 แสดง Presenting symptoms และ signs ของ CHCA ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

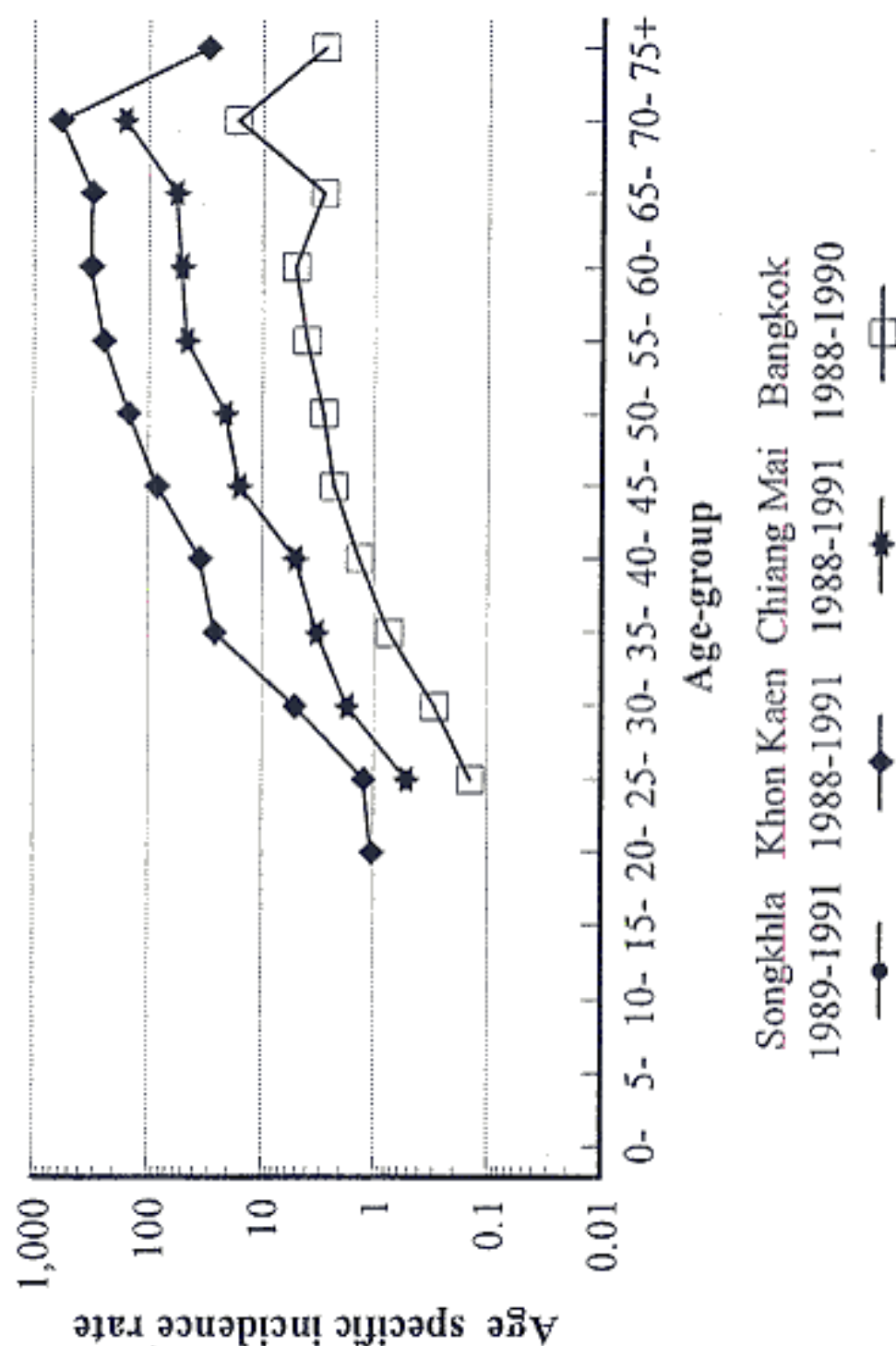
อาการและอาการแสดง	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
HEPATOMEGALY	137	73
PAIN	95	51
JAUNDICE	73	39
GALL BLADDER MASS	31	17
LEFT SUPRACLAVICULAR NODE	30	16
DISTANT METASTASIS (BONE, LUNG etc)	28	15
RECTAL SHELF	19	10
ASCITES	18	10
CHOLANGITIS	10	5
CHOLECYSTITIS	7	4

Fig 4-1 Age-Specific Incidence Rate of Hepatocellular Carcinoma, both sexes



Source : Vatanasapt et al, 1993

Fig 4-2 Age-Specific Incidence Rate of Cholangiocarcinoma, both sexes



Source : Vatanasapt, et al, 1993

อาการและอาการแสดงของมะเร็งท่อน้ำดีตับ

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

ทองอาบ อุตริวิเชียร (1989) ได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่ม เหลือง หรือดีซ่าน (Jaundice) และ ไม่เหลือง (Non-Jaundice)

กลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยอาการดีซ่าน (Obstructive Jaundice)

ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการอุดตันของท่อน้ำดีโดยเนื้องอก อาจมาหาด้วย อาการและอาการแสดง 3 แบบคือ

1. ดีซ่าน โดยไม่มีไข้ คือมีการอุดตันท่อน้ำดีแต่ยังไม่มียาโรคแทรกซ้อน จะมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง พวกนี้มักจะมี serum bilirubin สูงกว่า 15 mg% มีตับโตแข็ง อาจมีถุงน้ำดีโตคล้ำได้ หรือเป็น Hydrops gall bladder หรือมี น้ำในช่องท้องอยู่ด้วย มีอาการขาดอาหาร ร่างกายทรุดโทรม

2. ดีซ่าน มีไข้และปวดแน่นท้อง กลุ่มนี้จะมีอาการท่อน้ำดีอุดตัน ตัวเหลือง ตาเหลือง และมีอาการไข้เป็นๆ หายๆ บางครั้งไข้สูงถึงกว่า 38°C. มีหนาวสั่น ปวดเจ็บท้องด้านขวา คลำตับโตแข็ง คลำขอบไต กดเจ็บที่ถุงน้ำดี มี Charcot's triad

3. ดีซ่าน ไข้สูงและช็อค ผู้ป่วยนี้จะมีอาการเหมือนกลุ่มที่ 1 และ 2 แต่มีภาวะช็อค (Septic shock) ซึ่งเกิดจากท่อน้ำดีอักเสบ (ascending cholangitis) ซึ่งเกิดขึ้นพร้อมก่อกาวะ ไข้สูงปวดและเจ็บที่ท้องด้านขวามาก ความดันต่ำ มี serum bilirubin สูงมากกว่า 20 mg % ถึง 40 mg % ได้ มีภาวะล้มเหลวของตับและ ไตร่วม และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ง่ายๆ

กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีดีซ่าน (Non-obstructive Jaundice)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมาหาแพทย์ด้วยอาการของโรคกระเพาะ ได้รับการรักษาด้วย ยาลดกรดมาเป็นระยะเวลาต่างๆ มีอาการปวดแน่นท้อง ทอนบนเป็นเดือนเป็นปี กลุ่มนี้ อาการแสดงที่ตรวจพบได้ อาจจะมี

1) มีก้อนในท้อง ตับจะโตและอาจมีถุงน้ำดีโตคล้ำได้ ตับจะแข็ง (firm) อาจมีกดเจ็บเล็กน้อยที่ถุงน้ำดีที่โต (hydrops gall bladder) อาการทั่วไป เช่น น้ำหนักอาจไม่เปลี่ยนแปลงก็ได้

2) มีอาการถุงน้ำดีอักเสบ กลุ่มนี้จะมีอาการเหมือนถุงน้ำดีอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ อาจมีถุงน้ำดีอักเสบโดยไม่มีนิ่ว (Acalculous cholecystitis) อาจมีอาการเหลืองเล็กน้อยร่วมกัน

ดีซ่านปัญหาเฉพาะและการวินิจฉัยเกี่ยวกับมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA)

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

กลุ่มดีซ่านจากท่อน้ำดีอุดตัน (Obstructive Jaundice) คนไข้ที่มี อาการเหลืองจากท่อน้ำดีอุดตัน สามารถรักษาให้ดีขึ้นได้โดยการผ่าตัด หรือการ

ระบายท่อทางเดินน้ำดี ผลการรักษาจะดียิ่งขึ้นเมื่อได้รับการรักษาแต่เนิ่นๆ ไม่ปล่อยให้มีการทำลายของเซลล์ตับ แทรกซ้อนจากการติดเชื้อจากท่อทางเดินน้ำดี หรือเป็นผลจากการอุดตันนานๆ ในคนไข้กลุ่มนี้ส่วนมากอายุจะมากกว่า 30 ปีขึ้นไป และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปเมื่อมีติชาน ควรจะนึกถึง การอุดตันจากมะเร็ง มากกว่าสาเหตุอื่นๆ ของติชาน

ประวัติการผ่าตัดในท่อทางเดินน้ำดีมาก่อน และประวัติการมีติชานซ้ำแล้วซ้ำอีก จะเป็นประวัติที่บ่งชี้มาทางติชานจากท่อน้ำดีอุดตัน

ถ้ามี อาการปวดท้องในคนไข้ติชาน ให้นึกถึงสาเหตุจากติชานจากการอุดตันท่อน้ำดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งคนไข้ที่ปวดได้ขาขโครงขวา และปวดร้าวไปที่ปลายของกระดูกสะบักขวา ซึ่งบ่งชี้อาการอุดตันท่อทางเดินน้ำดี และสาเหตุก็น่าจะเป็นจากนิ่ว

แต่อย่างไรก็ดี คนไข้ติชานจากท่อน้ำดีอุดตัน บางคน จะไม่มีอาการปวดท้องเลย (Painless jaundice) โดยเฉพาะในคนไข้ที่เกิดอุดตันจากมะเร็ง

คนไข้ obstructive jaundice มีอาการไข้ได้จากท่อทางเดินน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน (acute cholangitis) ซึ่งไข้แบบนี้จะสูงมากกว่า 38.5° เซลเซียส และมีอาการหนาวสั่นร่วมด้วยเสมอ

อาการทางกายทั่วไปในคนไข้ obstructive jaundice มักมีไม่มาก ถ้าไม่มีการติดเชื้อในท่อทางเดินน้ำดีแทรกซ้อน ในคนไข้ที่มีอาการโดยทั่วไปปกติ แต่ตรวจร่างกายพบว่าติชานเหลืองจัดมาก ให้นึกถึงสาเหตุจาก obstructive jaundice

ส่วนอาการคันตามตัว และองจาระมีสีขุ่นนั้น พบได้บ่อยมากในคนไข้ obstructive jaundice อย่างไรก็ดี ในรายที่มีการอุดตันไม่สมบูรณ์ องจาระอาจมีสีเหลืองเป็นปกติ ซึ่งลดลงกว่าปกติเล็กน้อยได้

การตรวจร่างกาย มักคลำตับได้โตมากๆ ในคนไข้ obstructive jaundice ที่มีการอุดตันอย่างสมบูรณ์ที่ขั้วตับ (porta hepatis) แต่ในคนไข้ที่มีการอุดตันไม่สมบูรณ์ จากนิ่วในท่อทางเดินน้ำดีร่วม (common bile duct) ตับอาจจะคลำได้โตเล็กน้อย หรือมีขนาดปกติก็ได้

การตรวจคลำถุงน้ำดีในคนไข้ติชาน ถ้าพบว่าถุงน้ำดีโต ก็จะบอกได้ว่ามีสาเหตุเกิดมาจากการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี

ลักษณะเฉพาะของการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้ obstructive jaundice ที่อีสาน

ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ซึ่งมีมะเร็งท่อน้ำดีตับ (cholangiocarcinoma) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของ obstructive jaundice การตรวจร่างกายที่พบได้บ่อยในคนไข้กลุ่มนี้ คือ ตับและถุงน้ำดีโต จากประสบการณ์พอจะบอกตำแหน่งของการอุดตันได้ ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 4-3)

ก. ตับและถุงน้ำดี และตำแหน่งของถุงน้ำดียังอยู่ที่ขอบของตับ ติดกับ linea semilunaris (ซึ่งตำแหน่งนี้ถ้าตับไม่โต จะเป็นที่จุดถุงน้ำดี หรือ gall bladder

point พอดี) แสดงว่ามีการอุดตันสมบูรณ์เกิดขึ้นได้ที่ตำแหน่งดังต่อไปนี้

1. อยู่ใต้ต่อ cystic duct junction ลงไป
2. อยู่ที่ cystic duct junction พอดี
3. อยู่ที่ common hepatic duct แต่มีการกระจายที่บริเวณ cystic duct เกิด cystic duct obstruction

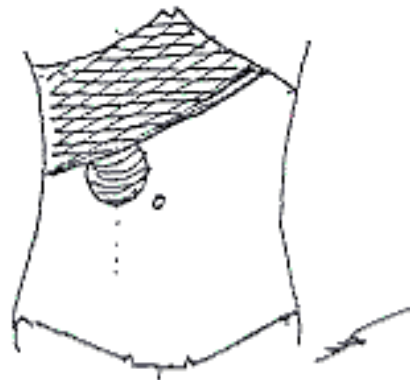
ข. ตับและถุงน้ำดีโต และคลำได้ตำแหน่งของถุงน้ำดีเคลื่อนออกไปทางด้านขวามากกว่าปกติ แสดงว่ามีการอุดตันเกิดที่ porta hepatis และลามไป right intrahepatic duct ทากลับตบด้านขวาได้ (atrophy) และมีการโตทดแทน (compensatory hypertrophy) ของตับด้านซ้าย ทำให้มีการพองของถุงน้ำดี (gall bladder) ออกมาทางด้านขวา ร่วมกับการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี

ค. ตับโตและถุงน้ำดีโต และคลำถุงน้ำดีได้ และมีตำแหน่งเบี่ยงเข้ามาหาเส้นกลางตัว หรือเลยเส้นกลางตัว มาทางด้านซ้ายมือของผู้ป่วย แสดงว่ามีเนื้องอกอุดตัน hepatic duct ด้านซ้าย มีการอุดตันที่สมบูรณ์ ทำให้มีตับกลีบซ้ายลีบ (atrophy) และเกิดมีการโตทดแทน (compensatory hypertrophy) ของตับกลีบขวา และถุงน้ำดีพองไปทางด้านซ้าย

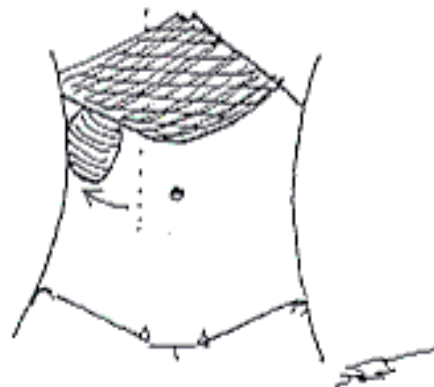
การใช้ตำแหน่งถุงน้ำดีที่คลำได้ หรือตรวจได้ว่าโตจาก ultrasound เพื่อบอกตำแหน่งของการอุดตันนี้ เป็นการสังเกตของผู้เขียน (วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์) จากประสบการณ์ส่วนตัว จากการผ่าตัดคนไข้ obstructive jaundice ที่มีสาเหตุจาก cholangiocarcinoma ขอเรียก physical sign ที่ตรวจพบในข้อ ข. และ ข้อ ค. ว่าเป็น "Khon Kaen gall bladder sign"

ง. ตับโตแต่คลำถุงน้ำดีไม่ได้ ในคนไข้ obstructive jaundice ที่มีสาเหตุจาก cholangiocarcinoma แสดงว่าเนื้องอกนั้น เกิดที่ porta hepatis ถ้าทำ ultrasound ในคนไข้เหล่านี้จะพบว่าถุงน้ำดีปกติหรือแฟบ เนื่องจากการอุดตันอยู่สูงกว่า cystic duct และไม่มีการอุดตันที่ cystic duct

ลักษณะต่างๆ ในรูปแบบการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้มะเร็งรังไข่ทางเดินน้ำดี



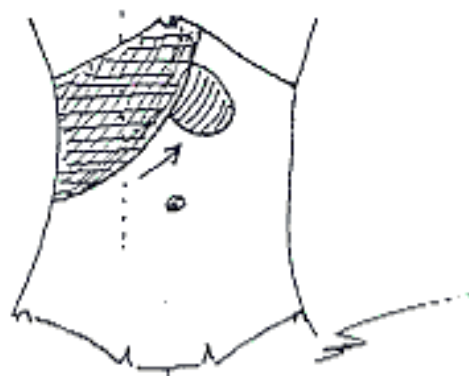
- ก. ตับและถุงน้ำดีโต คล้ำได้ถุงน้ำดีโต ตามแนวของ gall bladder point line แสดงว่าจุดอุดตันอยู่ต่ำกว่า cystic duct junction อยู่ต่ำกว่า cystic duct obstruction ร่วมด้วย



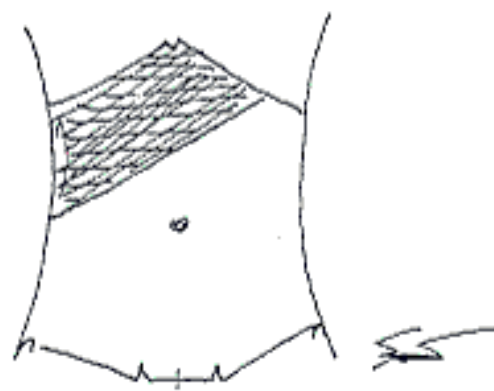
- ข. ตับและถุงน้ำดีโต คล้ำได้ถุงน้ำดีโต เบื้องออกมาทางด้านขวาสูงกว่าปกติ แสดงว่าจุดอุดตันอยู่สูงกว่า common hepatic duct และอุดท่อ hepatic ทำให้ตับกลีบขวาโต และตับกลีบซ้ายโตทดแทน

รูปที่ 4-3

ลักษณะต่างๆ ในรูปแบบการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้มะเร็งเรื้อรังที่ทางเดินน้ำดี



- ก. ตับและถุงน้ำดีโต คลำได้ถุงน้ำดี เบื้องเข้าไปทางด้านซ้ายกว่าปกติ แสดงว่าจุดอุดตันอยู่สูงกว่า common hepatic duct และจุด Left hepatic duct ทำให้มีตับกลับซ้ายลึบ และตับกลับขวาโตทดแทน



- ง. ตับโต แต่ถุงน้ำดีไม่โต
แสดงว่าจุดอุดตันอยู่ที่ common hepatic duct
ขึ้นไปถึงจุดเชื่อมของ Right และ Left hepatic duct
และไม่มี cystic duct obstruction

การใช้ Courvoisier's law ในภาคอีสาน

Courvoisier ได้กล่าวว่า ในคนไข้ obstructive jaundice ถุงน้ำดีมักปกติ หรือโตเมื่อท่อทางเดินน้ำดีนั้นถูกอุดตันจากเนื้องอก และถุงน้ำดีมักมีขนาดเล็ก มีไฟบรืสรัดตัว เมื่อท่อทางเดินน้ำดีถูกอุดตันจากน้ำ

ข้อสังเกตดังกล่าว เป็นจริงเพียงบางส่วนที่อีสาน เพราะที่อีสานสาเหตุทางเดินน้ำดีอุดตันส่วนใหญ่เกิดจาก cholangiocarcinoma ซึ่งเกิดได้หลายระดับ ถ้าการอุดตันเกิดที่ distal common bile duct จะเป็นตามกฎนี้ แต่ถ้าการอุดตันอยู่ที่ cystic duct junction ขึ้นไป ถุงน้ำดีอาจแฟบ เนื่องจากขาดน้ำดีที่จะไหลมาในถุงน้ำดี โดยเฉพาะคนไข้ obstructive jaundice ที่เกิดเนื้องอกที่ porta hepatis

การตรวจทางห้องทดลอง ในคนไข้ obstructive jaundice จะตรวจพบว่ามีน้ำดีในปัสสาวะ แต่จะไม่พบ urobilinogen ส่วนระดับ serum bilirubin ในคนไข้ obstructive jaundice ที่มี complete obstruction จะสูง และคงที่ ที่ระดับ 25-30 mg% ถ้าไตของคนไข้ทำงานปกติ

ส่วนระดับ serum alkaline phosphatase ใน obstructive jaundice ส่วนมากจะสูงกว่าปกติ 3-4 เท่า แต่ระดับ serum transaminase จะปกติ หรือถ้าสูงก็จะไม่เกิน 300 IU/L (O'Connor et al, 1983)

ค่า prothrombin time ในคนไข้ obstructive jaundice บางรายอาจยาวนานจาก vitamin K deficiency แต่ค่า prothrombin time มักกลับมากปกติภายใน 48 ชั่วโมง หลังให้การรักษาด้วย vitamin K ทางเส้นเลือด ยกเว้นในรายที่มีเนื้อตับเสียหายด้วย ซึ่งคนไข้พวกนี้มักมี partial thromboplastin time ยาวนานผิดปกติ

ความสำคัญของการตรวจทางคลินิกในคนไข้ obstructive jaundice

จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ดี ตลอดจนผลห้องปฏิบัติการที่ได้ คือ การประเมินทางคลินิกที่ใช้โดยทั่วไป จะสามารถให้การวินิจฉัย obstructive jaundice ได้แม่นยำถูกต้องประมาณ 80-90% (Zawacki, 1984) ของคนไข้ที่มีดีซ่านทั้งหมด จะมีประมาณ 10-20% ที่มีปัญหาในการแยกโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแยกระหว่าง extrahepatic obstructive jaundice กับ intrahepatic cholestasis ซึ่งบางครั้ง จะไม่สามารถแยกโรคได้จากการประเมินทางคลินิก จำเป็นต้องทำการสำรวจเพิ่มเติมต่อไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ทองอวบ อุดรวิเชียร 1989)

กลุ่มดีซ่าน (Obstructive Jaundice)

การสำรวจเพิ่มเติมที่มีความสำคัญที่สุด ในกรณีนี้คือ การทำ ultrasound ของ liver และ biliary tree

Complete Blood Count (CBA) มักจะมี Hemoglobin (Hb) หรือ Hematocrit ต่ำ จะมีเม็ดเลือดขาวสูง โดยเฉพาะรายที่มีไข้วร่วมด้วยและมี Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) สูงเสมอ

Liver function test พบ Serum bilirubin สูงถึง 10-15 mg % alkaline phosphatase สูงกว่าปกติ 2-3 เท่า Serum albumin จะต่ำ

Blood Urea Nitrogen และ Creatinine อาจจะสูงจากการขาดน้ำ Prothrombine Time (PT) และ Partial Thromboplastine time (PTT) มักจะนานกว่าปกติ

กลุ่มไม่มีดีซ่าน (Non-obstructive Jaundice)

Complete Blood Count ค่า Hb จะปกติ หรืออาจต่ำเล็กน้อยเท่านั้น ESR อาจปกติหรือสูง

Liver function test ส่วนใหญ่ปกติ ยกเว้น alkaline phosphatase จะสูง ซึ่งหากตรวจพบว่า alkaline phosphatase สูงในคนภาคอีสาน จำนวนครั้งให้นึกถึงมะเร็งท่อน้ำดีด้วย

Reference (การวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับ)

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. ใน: วิจารณ์ ว่องไพฑูรย์, เกียรติกร อัครวงศ์, ทองดี ชัยพานิช. บรรณาธิการ. วิวัฒนาการในโรกระบบทางเดินอาหาร 6. สำนักพิมพ์ กรุงเทพเวชสาร, กรุงเทพฯ, 2533; 236-246.

อุดม คชินทร, สวัสดิ์ หิตะนันท์. แอลฟา-ฟีโตโปรตีนในมะเร็งตับปฐมภูมิ. แพทยสภาสาร. 2530; 16; 128-32.

Arakawa, M., Kage, M., Matsumoto, S., et al. Frequency and significance of tumor thrombi in esophageal varices in hepatocellular carcinoma with cirrhosis. Hepatology 1986, 6; 419.

Clain, D., Wartnaby, K., Sherlock, S. Abdominal arterial murmurs in liver disease. Lancet 1966; ii: 516.

Deutsch, H.F. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein. Adv. Cancer. Res. 1991; 56: 253-312.

Didokar, M.S., Fitzpatrick, J.L., Elias, E.B., et al. Risk factors before hepatectomy, hepatic function after hepatectomy and computed tomographic changes as indicators of mortality from hepatic failure, Surg. Gynecol. Obstet. 1989;169:17-26.

Eyskens, E., Van-der Stighelen, Y., Bourgeois, N. Ictero-genic hepatocellular carcinoma and polygonal cell carcinoma with fibrous stroma (fibrolamellar hepatocarcinoma). Acta-Chir-Belg. 1987;87:19-25.

Fujiyama, S., Morshita, T., Hashiguchi, O., et al. Plasma abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma cancer 1988;61:1621-8.

Furusawa, A., Unoura, M., Notsumata, K., et al. Clinicopathological study of juvenile hepatocellular carcinoma. Nippon. Shokakibyō. Gakkai Zasshi. 1989;86:2765-72.

Gralnik, H.R., Girelber, H., Abrams, E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. N. Eng. J. Med 1978;299:221.

Green, A., Uttaravichien, T., Bhudhisawadi, V., Chantbanchachai, V. et al. Incidence and presentation of cholangiocarcinoma in Northeast Thailand: A hospital-based study. Tropical and Geographic medicine 1992;43:193-98

Grieco, A., De Stefano, V., Cassano, A., et al. Hepatocarcinoma in cirrhosis. Is antithrombin III a neoplastic marker? Dig-Dis-Sci 1991;36:990-2.

Helzberg, J.H., McPhee, M.S., Zarling, E.J., et al. Hepatocellular carcinoma: an unusual course with hyperthyroidism and in appropriate thyroid-stimulating hormone production. Gastroenterology 1985;88:181.

Hertzanu, Y., Mendelson, D.B., Epstein, B.M. Massive arterioportal fistula in hepatocellular carcinoma. Am. J.

Gastroenterol. 1984;79:403.

X Israsena, S., Willairatna, S., Tavesin, P., et al. Serum Alpha-Fetoprotein level: Diagnostic Value in Advanced Primary Hepatocellular Carcinoma. Thai Cancer Journal 1987;13:55-60.

X Kiatissevi, F. Primary Liver Cancer in Rajavathi Hospital. Bull Dep. Med. serv. 1986;11:701-714.

X Lee, H.S., Chung, Y.H., Kim, C.Y. Specificities of serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patient in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1991;14:68.

X Liebman, H.A. Isolation and characterization of hepatoma-associated abnormal (des-gammarcarboxy) prothrombin, Cancer. Res 1989;49:6493-7.

X Lok, A.S.F., Lai, C.L. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patient with chronic hepatitis B infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1989; 9:110.

X Miyamoto, M., Sudo, T., Kuyama, T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. Am. J. Gastroenterol. 1991;86:67.

X Motyl, T., Traczyk, Z., Ciesluk, S., et al. Blood plasma pseudouridine in patient with malignant proliferative disease. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 1993;31:765-71.

X Nakao, K., Kimura, Miura, Y., et al. Erythrocytosis associated with carcinoma of the liver (with erythropoietin assay of tumor extract). Am.J.med.Sci, 1966;251:161.

X Nakao, A., Suzuki, Y., Isshiki, K., et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothombin (des-gammarcarboxy-prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other

disease. Am. J. Gastroenterol 1991;86:62.

36 Narayanan, S. Serum alkaline phosphatase isoenzymes as markers of liver disease. Ann. Clin. Lab. Sci. 1991;21:12-8.

37 Nizam, R., Ahmed, F. Hyperthyroxinemia and elevated lipids as paraneoplastic phenomena in hepatocellular carcinoma. A case report. J. Clin. Gastroenterol. 1996;4:237-44.

38 O'Connor, K.W., Snodgrass, P.J., et al: A blinded prospective study comparing four current noninvasive approaches in the differential diagnosis of medical versus surgical jaundice. Am J Gastroenterol:1983;84 1498-1504.

39 Okuda, K., Kondo, Y., Nakano, M., et al. Hepatocellular carcinoma presenting with pyrexia and leukocytosis report of five cases. Hepatology 1991;13:695.

40 Omar, Y.T., Nageeb, N., Nas, S.A., et al. Serum level of CA 125 in patients with gastrointestinal cancers. Tumour. Biol 1989;10:316-23.

41 Order, S.E. The theoretical implication and experimental and clinical result of radiolabeled antiferritin. Acta. Oncol 1990;29:689-94.

42 Osifo, B.O., Ayoola, A., Parmentier, Y., et al b. Correlation between serum enzymes and serum unsaturated Vitamin B₁₂ binding. Enzyme. 1988;39:161-6.

43 Pane, F., Savoia, M., Fortunato, G., et al. Serum pseudouridine in the diagnosis of acute leukemia and as a novel prognostic indicator in acute lymphoblastic leukemia. Clin. Biochem 1993;26:513-20.

44 Phanthumchinda, K., Hemachuda, T. Superior orbital Fissure Syndrome as a Presenting Symptom in Hepatocellular

carcinoma. J. Med. Assoc. Thai. 1991;678-682 .

Phillips, P.J., Rowland, R., Reid, D.P., et al. Alpha-1-fetoprotein in the diagnosis of hepatoma: statistical and cost benefit aspects. J. Clin. Pathol 1977;30:1129-33.

Pinto, M.M., Monteferrante, M., Kaye, A.D. Carcioembryonic antigen in fine-needle aspirate of liver: a diagnostic adjunct to cytology. Diagn. Chtopathol 1991; 7:23-6.

Pun, K.K., Ho, P.W., Yeung, R.T. C-peptide in non-alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J. Endocrinol. Invest 1988;11:337-43.

Shapiro, E.T., Bell, G.I., Polonsky, K.S., et al. Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin-like growth factor II. J. Clin. Invest. 1990;85:1672.

Sherlock, S. Hepatic tumor. In: Sherlock S, Dooley J, (eds). Disease of the liver and Biliary system 9th ed. Blackwell Scientific Publication, London, 1991;502-531.

Srivatanakul, P., Tiwawech, D. Development of ELISA Technique for Detection of Alpha-Fetoprotein. Thai Cancer Journal 1984;10:78-84.

Strohmeyer, F.W., Ishak, K.G., Gerber, M.A., et al. Ground glass cell in hepatocellular carcinoma may contain fibrinogen. Am. J. clin. Path 1980;74:254.

Takada, T., Aschie, T., Kikui, K., et al. Case of hepatocellular carcinoma with a marked reduction in the tumor size induced by PSK administration alone. Gan. To. Kagaku. Ryoho 1983;1530-5.

Takagi, H., Yamada, S., Abe, T., et al. A case report of

transcatheter arteria embolization of cholestatic type of hepatoma. Gastroenterol. Jpn.1989;24:315-9

~~T~~Taketa, K. Alpha-fetoprotein:reevaltion in hepatology. Hepatology. 1990;12:1420.

~~T~~Tanoue, K., Kanematsu, T., Matsumata, T., et al. Sucessful surgical treatment of hepatocellular carcinoma invading into bipiary tree. HPS. Surg. 1991;4:237-44

~~T~~Terada, T., Nakanuma, Y., Kawai, K. Small hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary pedunculated polyp and obstructive jaundice. J. Clin. Gastroenterol.1989;11:578.

~~T~~Tokiwa, T., Endo, A., Sato, J. Alkaline phosphatase expression in human cell lines derived from primary hepatomas. Exp. Cell. Biol.1989;57:324-9.

~~T~~Tu, Z., Xu, S., Wu, M. Clinical value of urinary and serum pseudouridine in diagnosis and monitoring of primary liver cancer. Chin. Med. J. Engl 1995;108:204-8.

~~U~~Uttaravichien, T. Cholangiocarcinoma. In:Vithayangkul N, et al, Eds, Development in Surgery 7. Royal college of Surgeons of Thailand 1989;540(Thai).

~~V~~Vatanasapt, V., Martin, N., Sriplung, H., Chindavichak, K., Sontipong, S., Parkin, D.M., Ferlay, J. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No 16, lyon 1993.

~~W~~Willettt, I.R., Sutherland, R.C., O'Rourke, M.F., et al. Pulmonary hypertension complicating hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1984;87:1180.

~~X~~Xu, K., Meng, X.Y., Wu, J.W., et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzymes for hepatocellular carcinoma:a10 year stydy. Am. J. Gastroenterol 1992;87:991-5.

Xu, K.C., Shi, Y.C., Meng, X.Y., et al. Reappraisal of diagnostic significance of a hepatoma-specific band of serum gamma glutamyl-glutamy transterase. Chin. Med.J. Engl. 1990; 103:228-32.

Zawacki, J.K. Jaundice and bilirubin metabolism. Gastroenterology. Lippincott:Philadelphia. 1984:290-296.

4.3 การตรวจทางรังสีวิทยาของมะเร็งตับ

น.พ จิตเจริญ ไชยคำ

โรคมะเร็งตับในประเทศไทยที่พบบ่อยโดยเฉพาะ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คือ Cholangiocarcinoma (CHCA) จะพบว่ามีพยาธิใบไม้ในตับร่วมด้วยถึงร้อยละ 75 ส่วน Hepatocellular carcinoma (HCC) พบได้น้อยกว่าแต่เป็นมะเร็งตับที่พบบ่อยที่สุดในหลายๆ ประเทศ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับทางรังสีวิทยาสามารถที่จะแบ่งได้ดังนี้

1. Plain Film
2. Radionuclide Scan
3. Ultrasonography
4. Computerized Tomography
5. Magnetic Resonance Imaging
6. Hepatic Angiography
7. Cholangiography

Plain Film

ในปี พ.ศ 2518 สาโรจน์ วรณพฤกษ์ และคณะ ได้เสนอรายงานการถ่ายภาพรังสีปอดที่กระบังลมซึ่งขยายกระบังลมสูงขึ้นผิดปกติเนื่องจากตับที่โตขึ้นจากมะเร็ง โดยที่คนทั่วไปกระบังลมซึ่งขยายร้อยละ 94 อยู่ในระนาบตั้งแต่ปลายหน้าของกระดูกซี่โครงที่ 5 ถึงช่องว่างซี่โครงที่ 6 ด้านหน้า และร้อยละ 4 อยู่ต่ำกว่าระดับซี่โครงที่ 7 ส่วนมากกระบังลมซึ่งขยายจะอยู่สูงกว่าซี่โครงประมาณครึ่งช่อง สาเหตุที่กระบังลมซึ่งขยายสูงขึ้นกว่าปกติอาจจะเกิดจากการที่ภาวะพร่องกล้ามเนื้อแต่กำเนิด หรืออัมพาตของกระบังลม การที่มี infrapulmonary effusion อาจทำให้ภาพรังสีคล้ายกับกระบังลมซึ่งขยายสูงขึ้นได้ภาวะได้กระบังลมที่เกิดจากมะเร็งตับเราสามารถทำการสะแกนด้วยเพื่อช่วยแยกได้ดียิ่งขึ้น

Radionuclide Scan

การสะแกนตับได้ทำในประเทศไทยมาเป็นเวลานาน จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2510 ร่มไทร สุวรรณิก และคณะ ได้รายงานการสะแกนตับด้วย B.S.P. ฉลากด้วย I-131 เนื่องจาก B.S.P. หาได้ง่ายและราคาไม่แพง การตรวจด้วย B.S.P. ดังกล่าว ได้ทำในตับที่เป็นโรคมะเร็งจำนวน 48 ราย การตรวจพบ จะมีก้อนกินเนื้อที่ ซึ่งทำให้เห็นเป็นบริเวณว่างไม่มีรังสีของ B.S.P. ขนาดต่างๆ กัน อาจจะพบว่ามีก้อนเดียวหรือหลายก้อน

พ.ศ. 2534 สมบัติ บุญญประภา และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างก้อนท่อนของตับที่พบโดย Radionuclide liver scan และระดับ Alpha fetoprotein ในซีรัมของผู้ป่วยที่มี พยาธิสภาพในตับจำนวน 53 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เป็น HCC 16 ราย ในจำนวนทั้งหมด 22 ราย จะมี Alpha fetoprotein สูงกว่า 500 ng/ml. และในผู้ป่วยทั้ง 16 รายพบว่ามี Multiple focal defect ส่วนอีก 6 รายเป็น single focal defect มีค่า Alpha fetoprotein ต่ำกว่า 500 ng/ml รวมทั้งก้อนท่อนอื่นๆ ของตับจะพบว่า Alpha fetoprotein ต่ำกว่า 500 ng/ml

Ultrasonography

พ.ศ. 2519 เฉลียว ปิยะชน ได้รายงานการใช้เครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonod) ช่วยในการวินิจฉัยก้อนเนื้องอกในท้อง การตรวจด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง จะมีประโยชน์ต่อคนไข้ค่อนข้างมาก เนื่องจากราคาค่าตรวจไม่สูง ไม่ต้องใช้สารทึบแสงไม่มีรังสีเอกซ์เรย์ และการเตรียมตัวผู้ป่วยไม่ยุ่งยาก

พ.ศ. 2525 สุมราณี นิราศพงศ์พร และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์ผลอัลตราซาวด์ของคนไข้ jaundice 77 รายที่โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยที่สามารถแยก surgical jaundice ออกมาได้ 42 ราย ในจำนวนนี้ถูกต้อง 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 95 เป็นคนไข้ non-obstructive jaundice 35 ราย ในจำนวนนี้ถูกต้อง 32 ราย คิดเป็น ร้อยละ 91

พ.ศ. 2527 เกษร วัชรพงศ์ และคณะ ได้รายงาน ผู้ป่วย 75 ราย ที่มาตรวจที่โรงพยาบาล จฬาลงกรณ์ พบว่าเป็น HCC 51 ราย มะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ 18 ราย และเป็น CHCA 6 ราย คนไข้ที่เป็น HCC 41 รายมีก้อนเดี่ยว 7 ราย มีก้อนหลายก้อน และ 3 ราย มีความผิดปกติในเนื้อตับทั่วไปทั้งหมด สำหรับในกลุ่มที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับพบว่ามีก้อนหลายๆก้อน 12 ราย มีก้อนเดี่ยว 6 ราย ลักษณะการเปลี่ยนแปลงเมื่อตรวจด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูงที่ได้รายงานไว้ว่า ในคนไข้ที่เป็น HCC จะเป็น high level echoic masses ถึง 35 ราย (ร้อยละ 46.7) มีลักษณะเป็น mixed high and low echoic mass 5 ราย (ร้อยละ 6.7) bull's eye nodule 4 ราย (ร้อยละ 5.3) low level echoic masses 4 ราย (ร้อยละ 5.3) และ diffuse alteration of parenchymal echoes 3 ราย (ร้อยละ 4) ในรายที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ พบว่าลักษณะ homogeneous

high level echoic mass 9 ราย poor echogenic masses 6 ราย bull's eye nodule 2 ราย และ inhomogeneous different level echogenic mass 1 ราย สำหรับการเปลี่ยนแปลงที่พบใน CHCA จะพบเป็น high level echogenic masses โดยที่อาจจะมีลักษณะท่อทางเดินน้ำดีโตหรือ ไม่ก็ได้

ในปี พ.ศ. 2527 วชิร บัวชุม ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นดีซ่านที่ได้รับการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ และได้รับการวินิจฉัยโรคด้วยการผ่าตัดและการตรวจทางรังสีวิทยาจำนวน 100 ราย เป็น ชาย 52 ราย และหญิง 48 ราย อายุระหว่าง 8 เดือน ถึง 85 ปี ผลการผ่าตัดและการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าเป็น obstructive jaundice 85 ราย และ non obstructive jaundice 15 ราย และอัลตราซาวด์สามารถวินิจฉัยแยกแยะระหว่าง obstructive และ non obstructive jaundice ได้ถูกต้องร้อยละ 93 สามารถบอกสาเหตุของการอุดตันในท่อน้ำดีได้ถูกต้องร้อยละ 62.35 ในกลุ่ม obstructive jaundice ในจำนวนนี้สงสัยว่าเป็น CHCA 29 ราย และถูกต้อง 21 ราย ผู้รายงานได้ให้ข้อคิดว่าการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นั้นเหมาะในการตรวจเบื้องต้น เพราะไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย สิ้นเปลืองน้อย และสามารถแยกชนิดของดีซ่านได้ดี ความแม่นยำของการตรวจจะขึ้นกับเครื่องมือและประสบการณ์ของผู้ตรวจ

พ.ศ. 2532 ตลา เทียนศิริ และคณะ ได้รายงานคนไข้ที่พิสูจน์ว่าเป็น peripheral type CHCA ทั้งหมด 63 ราย ตั้งแต่ปี 2527 - 2531 พบว่า 44 ราย เป็น solitary lesions 19 รายเป็น multinodular lesions ในจำนวนนี้พบว่าก้อน ร้อยละ 84 อยู่ที่ posterior segment ของ right lobe ส่วนลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่พบจะเป็น hyperechogenic มากที่สุด และโดยมากขอบเขตของก้อนมักจะไม่มีชัดเจน อาจจะทำให้ท่อน้ำดีโตกว่าปกติ ในจำนวนนี้พบว่ามีลักษณะ cystic 5 ราย โดยเป็น multilocular 2 ราย และ unilocular 3 ราย ส่วนการเปลี่ยนแปลงชนิด massive necrosis หรือ vascular invasion จะพบน้อยมาก การเปลี่ยนแปลงที่พบใน hilar type CHCA จะพบว่ามีภาวะ dilate ของท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งในบางรายจะพบว่ามีก้อนอุดกั้นท่อทางเดินน้ำดีทำให้ท่อทางเดินน้ำดีไม่ต่อกัน ในบางรายจะพบมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงโตซึ่งแสดงถึงการแพร่กระจายของมะเร็งออกมาข้างนอกในรายที่เป็น common bile duct carcinoma จะพบว่าท่อทางเดินน้ำดีจะโตทั้งภายในตับและภายนอกตับและจะพบว่าถุงน้ำดีโตเกินกว่า 5 ซม. เรียกว่า hydrop gallbladder

Computed Tomography

การตรวจด้วย CT จะเป็นการตรวจที่ noninvasive ในกรณีที่เป็น focal lesion จะมีความแม่นยำถึงร้อยละ 90 โดยเฉพาะการที่มีการกลายของต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงจะเห็นได้ชัดเจนทั้งนี้อาจจะต้องคำนึงถึงเทคนิคชนิดต่างๆ ที่เลือกใช้ Fujita และคณะ (1994) ได้รายงานว่าจะสามารถจะเห็นก้อน HCC ที่มีขนาดน้อยกว่า 2 ซม. โดยใช้ helical CT ในระหว่าง arterial phase

HCC เมื่อทำ CT จะมีลักษณะ hypodensity และอาจจะมียลักษณะ

heterogeneous internal features อาจจะมีลักษณะ *calcification* ร้อยละ 9 กรณีที่มีเลือดออกในก้อนจะพบว่ามี ลักษณะ *high density* บางกรณีที่มีก้อนมะเร็งระดับมีเลือดออกมากอาจจะโตขึ้นอย่างรวดเร็ว หรืออาจจะแตกออกมานอก capsule เห็นเลือดออกมาที่ peritoneal compartment ได้

เมื่อให้สารทึบแสงทางหลอดเลือดดำจะพบว่าก้อนมะเร็งระดับชนิด HCC มีลักษณะ ที่เรียกว่า *hyperattenuation* ในระหว่าง *arterial phase* ซึ่ง fibrous tissue, necrotic tissue, scar หรือ capsule จะมีลักษณะ hypodensity ในระยะต้นของการให้สารทึบแสงทางหลอดเลือดดำ ในระยะ portal venous phase เนื้อเยื่อต่างๆที่เคย hyperenhancing จะกลายเป็น hypoenhancing ในรายที่เป็น invasive infiltrating tumor จะเห็นเป็นลักษณะ diffuse heterogeneous ในเนื้อของตับต่างๆไป อาจจะพบ arterioportal shunting ในระยะ arterial phase บางรายอาจจะพบ thrombus เป็นลักษณะ low density filling defect ในเส้นเลือดของ portal vein หรือ inferior vena cava CT จะเป็นเทคนิคที่ดีสำหรับการค้นหา extrahepatic disease หรือการที่พบว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปกระดูก ปอด ระบบทางเดินอาหาร หรือ ต่อมน้ำลายได้

Magnetic Resonance Imaging

พ.ศ 2533 ชนิด สิ่งทึบ และคณะ ได้รายงานผู้ป่วยที่เป็น HCC 20 ราย ที่ตรวจโดยเครื่อง MRI ประกอบด้วย ชาย 18 ราย หญิง 2 ราย อายุระหว่าง 35-75 ปี ใน จำนวน ที่มีผลชิ้นเนื้อพยาธิยืนยัน 12 ราย ที่เหลืออีก 8 ราย วินิจฉัยโดยใช้ tumor marker เครื่อง MRI ที่ใช้เป็นเครื่องขนาด 0.5 T (MR Max; GE, Milwaukee) ใช้เทคนิค spin-echo (SE) technique, TR/TE = 600 (T1W) และ 2000/40-80 (PD & T2W) โดยที่มีความหนา 10 มม. และ intersection gap 1 มม. Gradient echo technique ด้วย TR/TE = 550/20, flip angle = 30 ภาพที่ได้ แสดงออกมาที่ 512 X 512 matrix โดยใช้ body coil และใช้ field of view 35 ซม. ผลที่ได้สามารถแบ่ง HCC เป็นชนิด well defined (nodular and massive) จำนวน 18 ราย และ ill-defined (diffuse) จำนวน 2 ราย ก้อนมะเร็งมีขนาดตั้งแต่ 2-12 ซม. ผู้ป่วย จำนวน 17 ใน 20 ราย มีลักษณะ hypointense ใน T1W และมี hyperintense ใน T2W เมื่อเทียบกับเนื้อของตับที่ปรกติ ผู้ป่วย 1 รายมี hyperintense และที่เหลืออีก 2 ราย มีลักษณะ isointense ใน T1W พบว่ามี tumor capsule 8 รายหรือ ร้อยละ 40 มีลักษณะที่แสดงถึงการแพร่กระจายในตับเอง 7 ราย หรือ ร้อยละ 35 พบลักษณะของ tumor thrombi 6 ราย หรือร้อยละ 30 พบมีการเปลี่ยนแปลงเป็น cirrhosis 8 ราย หรือร้อยละ 40 มีลักษณะที่แสดงว่ามีเลือดออกโดยที่มี high signal intensity ใน T1W จำนวน 7 ราย หรือร้อยละ 35

Hepatic Angiography

การตรวจเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงตับเพื่อแยกมะเร็งระดับว่าเป็น HCC หรือ

CHCA หลังจากตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ได้เป็นก้อนเดี่ยวอาจจะมี ความจำเป็นเพื่อวางแผนการรักษา จิตเจริญ ไชยาคำ (Dheinsiri, 1988) ได้ศึกษาคนไข้ตั้งแต่ ปี 2527-2530 ที่มาทำการตรวจ hepatic angiography ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่าก้อน CHCA จะเป็น hypovascular mass 13 ราย จาก 14 ราย คิดเป็น ร้อยละ 98.85 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงจะมี displacement, stretching ของ hepatic artery รอบๆ ก้อนอาจจะมี neovascularity เล็กๆ มี tumor stain ใน late arterial และ capillary phases ไม่พบว่ามี arteriovenous shunting

พ.ศ 2527 อรพรรณ เจียรนัย และคณะ ได้รายงานการศึกษาผู้ป่วย 127 รายที่เป็นมะเร็งตับและนำมาตรวจ angiography พบว่าเป็น HCC 93 ราย เป็น CHCA 34 ราย จากการศึกษารายละเอียดพบว่าใน HCC จะมี tumor vessels staining ร้อยละ 91 CHCA พบได้น้อยกว่าคือร้อยละ 71 arteriovenous shunting พบใน HCC ร้อยละ 36 แต่ใน CHCA พบร้อยละ 11 สำหรับ hepatic artery enlargement พบใน HCC ร้อยละ 67 แต่ใน CHCA พบแค่ ร้อยละ 50 และ tumor invasion พบใน HCC ถึงร้อยละ 26 แต่ใน CHCA พบน้อยมากแค่ ร้อยละ 5 สำหรับ hypervascularity จะพบใน HCC ได้มากกว่าถึงร้อยละ 77 แต่ใน CHCA พบน้อยกว่าแค่ ร้อยละ 20

Cholangiography

การตรวจวินิจฉัยระบบทางเดินน้ำดีที่เรียกว่า cholangiography มีหลายวิธีตั้งแต่ oral cholangiography ใช้สำหรับการทำงานของตับและดูการทำงานของถุงน้ำดี intravenous cholangiography จะดีในรายที่ช่วยวินิจฉัยทางเดินน้ำดี โดยเฉพาะรายที่สงสัยว่ามี cystic duct อุดตัน การทำ percutaneous trans hepatic cholangiography (P.T.C.) จะสามารถช่วยเป็นแนวทางเพื่อการผ่าตัด โดยเฉพาะโรคมะเร็งตับชนิด CHCA

พ.ศ 2530 สมใจ หวังสุกชาติ และคณะ ได้รายงานลักษณะภาพรังสีของ CHCA จากการทำ P.T.C. ซึ่งเป็นการฉีดสารทึบแสงผ่านตับเข้าที่ท่อน้ำดีโดยใช้เข็มขนาดเล็กที่เรียก Chiba needle การทำเช่นนี้สามารถบอกตำแหน่งที่ท่อทางเดินน้ำดี อุดตันได้ชัดเจนเนื่องจากสารทึบแสงไม่ต้องผ่านขบวนการ metabolism ในร่างกาย จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยโรคตับชานทั้งหมด 42 ราย เป็นชาย 33 ราย หญิง 9 ราย อายุระหว่าง 30-75 ปี ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CHCA จากการ ผ่าตัด และผลทางพยาธิวิทยา ตำแหน่งของการอุดตันแบ่งออกเป็น 4 ระดับ คือ

1. การอุดตันภายในตับ 10 lesions
2. ตำแหน่งรอยต่อของ right, left hepatic duct กับ common hepatic duct พบ 23 lesions เป็นตำแหน่งที่พบมากที่สุดร้อยละ 54
3. การอุดตันในตำแหน่งรอยต่อของ common hepatic duct, cystic duct และ common bile duct ซึ่งพบ 5 lesions
4. การอุดตันที่ระดับ common bile duct ส่วนต้น 6 lesions

ลักษณะทางรังสีที่เฉพาะของ CHCA คือ portal trifurcated รูปตัว Y และ rat-tail defect

พ.ศ 2539 Caroline Reinhold และ Patrice M. Bret (1996) ได้รายงานการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาโดยใช้เครื่อง M.R.I. ช่วยการวินิจฉัยทางเดินน้ำดี ที่เรียกว่า MR cholangiopancreatography (MRCP) ข้อดีของการตรวจวิธีนี้ สำหรับมะเร็งตับที่เป็นชนิด CHCA คือ สามารถที่จะเห็นความผิดปกติที่เหนือต่อและใต้ต่อ บริเวณที่มีการอุดตันจากมะเร็งชนิดนี้ แต่ข้อเสียอาจจะเกิดจากการที่มีสัญญาณที่หายไป หรืออาจจะเห็นเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อน้ำดีเล็กกว่าที่ควรจะเป็น

โดยสรุปการตรวจมะเร็งตับจะมีแนวทางการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาได้หลายวิธี การวินิจฉัยที่สะดวกง่ายและประหยัดที่สุดน่าที่จะเป็นการใช้เครื่องอัลตราซาวด์ ส่วนการวินิจฉัยอื่นๆจะช่วยในการแก้ปัญหาและช่วยในการวางแผนการรักษาได้เป็นอย่างดี

References(Imaging)

เฉลียว ปิยะชน. ควรจะมีใช้กันหรือยัง Ultrasonography. รังสีวิทยาสาร 2520, 14:64-70

วิมล ไชยธรรม, ฤดี ปลื้มจินดา, วิกิจ วีรานูวัตต์, สวัสดิ์ หิตนันทน์, เกษม ลิ้มวงศ์. การสะแกนตับด้วย บี.เอส.พี. ติดสลายด้วย 131 ไอโอดีน. สารศิริราช 2510, 19:15-24

วัชรวิ บัวชุม. อัลตราซาวด์ในผู้ป่วยตีชัน. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2527, 28: 965-983

สมบัติ บุญอุปประภา, นงลักษณ์ วิลาสเดชาพันธ์, แสงจันทร์ ปาสาณพันธ์, มลฤดี เอกมหาชัย Relation of Liver Scan and Serum AFP Level for Diagnosis of Hepatic Tumor. รังสีวิทยาสาร 2534, 28:17-24

สินใจ หวังสุภชาติ, จานงค์ แก้วทับทิม, ชมพูน จรัสกลางกูร, ลักษณะภาพ รังสีของ Cholangiocarcinoma จากการทํา P.T.C. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2530; 31:21-28

สาโรจน์ วรรณพุกษ์, สมชัย บวรกิตติ, นิภา จรุณเวสม์ กระบังลมยกระดืบ. สารศิริราช 2518, 27:85-90

Chearanai, O., Damrongsak, D., Tuchinda, S., et al.

Primary Liver Cancer, Angiographic study of 127 cases. J. Med. Ass. Thailand 1984;67:482-480

~~X~~ Dheinsiri, T., Wibulpolprasert, B., Mairiang, E., Chaiyakum, J., Mairing, P. Detection of Cholangiocarcinoma by Multiple Imaging Modalities. In Proceeding of Development of Early Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma Associated with Opisthorchiasis, January 9-11, 1988:48-57

~~X~~ Fugita, M., Kuroda, C., Kumatani, T., et al., Comparison between conventional and spiral CT in patients with hypervascular carcinoma. Eur J Radiol 1994;18:134-136

~~X~~ Nirapathpongorn, S., Udompanich, O., Sukumalanan, S. ~~X~~ รั้งลิ้นขาวสาร 2525,19:33-36

~~X~~ Reinhold, C., and Bret, P.M. Current Status of MR Cholangiopancreatography. AJR 1996;166:1258-1295

~~X~~ Singcharoen, T., Udompanich, O., Chakkaphak, K. Hepatocellular Carcinoma:MR Imaging. The Thai Journal of Radiology 1990;27:39-43

~~X~~ Vajarapong, K., Wechsetnont, D., Vajaracupta, L., Buachum, V., Saksornchai, K. Ultrasonographic Images of Malignant Hepatic Neoplasms . ~~X~~ รั้งลิ้นขาวสาร 2527,21:31-38

4.4 การตรวจโดยใช้เข็มดูดเจาะตับเพื่อวินิจฉัยมะเร็งตับ

Needle aspiration as diagnostic tool for liver Cancer

วันชัย วัฒนศัพท์
พิศาล ไฉ่เรียง

มีรายงานจากประเทศแถบ Asia ถึงปัญหาการวินิจฉัยมะเร็งตับระยะแรกหลายฉบับโดยสรุปจะใช้ Ultrasound แล้วตามด้วย Needle Aspiration Biopsy กรณีสงสัย Fukuda (1994 ภาษาญี่ปุ่น) และคณะ รายงานการวินิจฉัยมะเร็งตับเล็กกว่า 2 ซม. ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง (Cirrhosis) โดยใช้เข็มดูดเจาะตรวจเนื้อเยื่อในผู้ป่วย 2 ราย ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบจะประกอบด้วย

1. มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (increased cellularity)
2. มีการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสกับไซโตพลาซึม
3. มีแบบแผนของทราเบคูล่าที่ยาวไม่สม่ำเสมอ (irregular thin trabecular pattern)
4. มีรูปร่างของโครงสร้างของต่อมหรือต่อมเทียม (pseudoglandular หรือ acinar structure)
5. ตีคลีเพิ่มมากผิดปกติ (โดยเฉพาะฮีโอสิโนฟิล และเบโซฟิล)
6. มีการเปลี่ยนแปลง fatty change พบน้อยมาก และ
7. พบส่วนเหลือของส่วนพอร์ตัล (Residue of the portal tract)

Zhang (1986) และคณะแพทย์ชาวจีนรายงานการรวบรวมผู้ป่วยมะเร็งปี 1979 ถึง 1984 จำนวน 171 รายที่สงสัยมะเร็งตับปฐมภูมิ และสามารถส่งวินิจฉัยโดย Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) ในจำนวน 133 รายจาก ผู้ป่วยทั้งหมด 148 ราย ซึ่งพบการตรวจเซลล์วิทยาให้ผลบวก อีก 14 รายที่สงสัย พบว่ามีความแม่นยำ (accuracy) ถึง ร้อยละ 92.6 ไม่พบผลบวกเทียม และจากการทำ FNAC ไม่พบการกระจาย หรือเลือดออกในผู้ป่วยเลย

Marwoto (1985) และคณะจากประเทศอินโดนีเซีย แนะนำการตรวจกรองระยะแรกโดย Ultrasound ทุก 4 เดือน ร่วมกับการตรวจทางน้ำเหลืองทุกเดือนในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (Chronic liver disease) แต่ไม่ได้พูดถึงการตรวจให้ได้ชิ้นเนื้ออย่างไร

สมพันธ์ บุญคุปต์ (1972) และคณะจาก รพ.รามาธิบดี ได้รายงานการใช้เข็มขนาดเบอร์ 23 (เส้นผ่าศูนย์กลางขอบนอก 0.6 มม) ยาวระหว่าง 5-8 ซม. ร่วมกับกระบอกฉีดยา 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร ในการเจาะตรวจกรณีสงสัยมะเร็งตับ 66 ราย ซึ่งภายหลังได้ผลการตรวจหาเนื้อเยื่อเพื่อยืนยัน ซึ่งแยกเป็นมะเร็งตับ (HCC) 43 ราย มะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) 9 ราย และมะเร็งที่ขยายมาที่ตับร่วมอีก 14 ราย พบว่า ได้การวินิจฉัยถูกต้อง ร้อยละ 85 (positive predictive value)

ตารางที่ 4-2 ผลการตรวจการใช้ Fine Needle Aspiration (โดยการคำนวณเพิ่มเติม) (สมพงษ์ บุตุบคุปต์ 1972)

	เป็นมะเร็ง	ไม่ใช่มะเร็ง	รวม
FNA+	56	10	66
FNA-	1	32	33
รวม	57	42	99

FNA

Sensitivity	98 %	(<u>56</u> x100)
		57
Specificity	76.2 %	(<u>32</u> x100)
		42
Positive predictive value	84.8 %	(<u>56</u> x100)
		66
Negative predictive value	97.0 %	(<u>32</u> x100)
		33

} Paid/ตรวจพบ
(VON)

ตารางที่ 4-3 ผลการตรวจการใช้ Silverman (1938) หรือ Menghini Needle (1958) (โดยการคำนวณเพิ่มเติม)

	เป็นมะเร็ง	ไม่ใช่มะเร็ง	รวม
Asp +	35	10	45
Asp -	0	32	32
รวม	35	42	77

VIM / MINGHINI

Sensitivity	100 %	(35x100) 35
Specificity	76.2 %	(32x100) 42
Positive predictive value	77.8 %	(35x100) 45
Negative predictive value	100 %	(32x100) 32

ถึงแม้ในปีที่มีการศึกษาข้างต้นยังไม่มีการใช้ Ultrasound แต่ผลจากการใช้ Fine Needle Aspiration จากการศึกษาพบว่ามีประโยชน์ ในการนำมาใช้มากขึ้นในปัจจุบันเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แม่นยำยิ่งขึ้น

ต่อมาในปี 1982 เฟื่องเพชร เกียรติเสรี จากโรงพยาบาลราชวิถี ได้รายงานการวินิจฉัยมะเร็งตับโดยวิธีใหม่ ด้วยเข็ม วม-ซิลเวอร์แมน และอัลตราซาวด์ ผู้เขียนได้ทำการทดลอง ในผู้ป่วย 20 ราย ในผู้ป่วยที่อัลตราซาวด์ ตรวจพบสงสัยมะเร็งตับทำการตรวจ Prothombin time แล้วไม่เกิน 3 วินาทีจาก Control ให้ผู้ป่วยงดอาหารเช้า แต่ไม่ต้องให้ยาเตรียมใดๆ และโดยผู้ป่วยนอนหงายอยู่ริมเตียง หลังจากเช็ดทำความสะอาดด้วย เมอร์โทไอโอดีน และฉีดไซเลเทน 1.5 % 2 ซีซี ณ บริเวณที่จะทำการเจาะตับแล้วใช้ เข็ม วม-ซิลเวอร์แมน พบว่าได้ผลพยาธิวิทยา เป็นบวกทั้ง 20 ราย คือเป็นมะเร็งตับชนิดเซลล์มะเร็งตับ 13 ราย และมะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) 7 ราย โดยสรุปว่าได้ความแม่นยำร้อยละ 100 กับทั้งไม่พบความผิดพลาดหรือผลแทรกซ้อนใดๆ

รายงานผู้ป่วยที่มีการใช้เข็มเจาะตับจำนวนมาก โดย ส่องสี ศรีวรรณบุรณ ใน ปี 1981 จากโรงพยาบาลรามาศิริ ได้รวบรวมผู้ป่วยถึง 1255 ราย ในช่วงระยะเวลา 8 ปี (1972-1979) โดยใช้ Fine needle Aspiration (FNA) ขนาด เบอร์ 23 ซม. ยาว 2-3 นิ้ว เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.6 มม. เช่นเดียวกับวิธีที่ สมพนธ์

ได้นำเสนอ ในปี 1972 รายงานนี้ไม่ใช่ร่วมกับอัลตราซาวด์ แต่ใช้ Liver Scan และการตรวจทางคลินิกได้ผลการเจาะตับดังนี้

ตารางที่ 4-4 FNA ตรวจมะเร็งตับในรายร่วมกับ liver scan
(ส่องสี ศรีวรรณบุรณ 1981)

	เป็นมะเร็ง	ไม่เป็นมะเร็ง	รวม
FNA +	193	7	200
-	8	106	114
รวม	201	113	314
Sensitivity	96.0 %		(<u>193</u> x100) 201
Specificity	93.8 %		(<u>106</u> x100) 113
Positive predictive value	96.5 %		(<u>193</u> x100) 200
Negative predictive value	93.0 %		(<u>106</u> x100) 114

พบว่า False + ve ร้อยละ 2.2 และ False Negative ร้อยละ 2.5
กลุ่ม False + ve พบว่า เป็นตับแข็งเรื้อรัง (Cirrhosis) ส่วนราย False
- ve เมื่อนำมาตรวจอ่านอีกที ไม่พบเซลล์มะเร็ง ปัญหาอยู่ที่การเจาะไม่ตรงเนื้อเยื่อ
ตัวมะเร็งที่จะตรวจ

ในกรณีของผู้ป่วย Central type CHCA ซึ่งทำให้เกิด obstructive
jaundice นั้น การทำ percutaneous FNA อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น
bleeding และ bile peritonitis ได้ จึงมีการพัฒนาเทคนิคการทำ
Cytodiagnosis ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดย การทำ ERCP-guide forceps biopsy
สามารถวินิจฉัยได้ 4 ใน 4 ราย (Rustgi A.K. et al, 1989) การทำ
needle aspiration ผ่านทาง Endoscopy ได้ผล 83% (Howell D.A. et al
1992) และการทำ Brush cytology ผ่านทาง ERCP ได้ผล 40%
(Robinovitz et al, 1990)

Reference (Needle Aspiration)

X Fukuda, Y., Koyama, Y., Nakano, I., Urano, F., Isobe, K., Yamada, M., Katano, Y., Marui, A., Imada, K., Kato, O., et al. Early detection of primary liver cancer: diagnosis of small liver cancer by needle aspiration biopsy. Rinsho-Byori 1994;42 (10): 1029. (Japanese)

X Howell, D.A., Beveridge, R.P., Bosco, J., Jones, M. Endoscopic needle aspiration biopsy at ERCT in the diagnosis of biliary stricture. Gastrointest endosc 1992;38:531-35

X Kiatisevi, F. A new diagnosis of liver by liver biopsy under ultrasonic guidance. Dept. of Health Bulletin 1982;7: 675. (Thai)

X Marwoto, W., Diana, S., Roostini, E.S. Epidemiology of liver Cancer in Indonesia. Southeast Asian-J-Trop-Med-Public-Health, 1985;16 (4): 607.

X Menghini, G. One Second Needle Biopsy of the liver. Gastroenterology 1958;35:190.

X Punyagupta, S., Srivannaboon, S., Akararong, K., and Harinasuta, U. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the liver in Hepatic Malignancy. J.Med. Ass. Thailand 1972; 55:639.

X Rabinovitz, M., Zajko, A.B., Hassanein, T., et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma: a study in 65 patients with bile duct strictures. Hepatology 1990;12:747-52

X Rustgi, A.K., Kelsey, P.B., Guelrud M., Saini S., Schapiso, R.H. Malignant tumors of the bile ducts: diagnosis by biopsy during endoscopic cannulation. Gastrointest Endosc 1989;35:248-51

X Silverman, I. A new biopsy needle. Amer J.Surg 1938;40:671.

X Srivannaboon, S. Percutaneous Fine Needle Aspiration Biopsy of 1255 livers. Thai Cancer Journal 1981;7:79.

X Zhang, B.C., Wang, N.J., Huang, X.Y., Wang, M.R., Zhang, G.M., and Shao, L.Q. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of primary liver cancer. Chung-Hua-Chung-Lin-Tsa-Chih. 1986;8 (4):268. (Chinese)

4.5 การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการวินิจฉัยมะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์

การวินิจฉัยมะเร็งตับที่สำคัญและแน่นอนที่สุดคือการให้ได้มาซึ่งการตรวจชิ้นเนื้อ แต่เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่อยู่ในช่องท้อง และส่วนที่กลายเป็นเนื้อมะเร็งบางครั้งก็ ไม่อยู่ที่ผิวให้มองเห็นได้หรือคลำได้ ฉะนั้นกระบวนการที่จะเข้าไปตัดเอาชิ้นเนื้อตับจึง ยุ่งยาก และมีขั้นตอนมากมาย การวินิจฉัยที่จะช่วยนำไปสู่การให้ได้ชิ้นเนื้อ โดยเฉพาะ นำไปสู่การพบมะเร็งระยะแรกๆ ได้มีแนวทางจากการศึกษาวิจัยดังได้กล่าวไว้แล้วใน การป้องกันทุติยภูมิซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อหาวิธีการตรวจกรองที่ดีที่สุดแล้วนำไปสู่ การวินิจฉัยต่อไป จึงจะไม่พูดไว้ ณ. ที่นี้อีก แต่จะเน้นบางกระบวนการตรวจที่จะนำไปสู่ การวินิจฉัยที่แม่นยำ เมื่อการตรวจกรองได้บ่งชี้หรือสงสัยว่าจะเป็นมะเร็งตับแล้ว

4.5.1 การศึกษาวิจัยเพื่อหาเครื่องมือการหาตำแหน่งของมะเร็งตับที่แม่นยำ ที่สุด เช่น เปรียบเทียบการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ (Ultrasound:US) เครื่องสะแกน เครื่องคอมพิวเตอร์โตโมกราฟี (Computer Tomography:CT) เครื่องแมกเนติกเรโซแนนซ์ (Magnetic Resonance Imaging;MRI) การตรวจ ฉีดสารทึบแสงในเส้นเลือด ได้แก่ เซปฮาติก อาร์ทีริโอแกรม (hepatic arteriogram) อาร์ทีเรียล พอร์โตกราฟี (arterial portography) เป็นต้น ว่าเครื่องมือชนิดใดสามารถวินิจฉัยมะเร็งตับได้แม่นยำ ที่จะตรวจพบมะเร็งขนาดเล็ก ที่สุด โดยไม่พลาดหรือผิดพลาดน้อยที่สุด เมื่อผ่าลงไป ซึ่งได้มีการศึกษาใช้ Intraoperative Ultrasonography ว่า สามารถให้การวินิจฉัยแม่นยำมากกว่า การตรวจ วินิจฉัยก่อนการผ่าตัด (Belghiti 1984) Nagasue และคณะ (1984) ได้ยืนยันถึงประโยชน์ของ Intraoperative Ultrasonography ซึ่งเขาได้รายงาน จากผู้ป่วย 50 รายว่านอกจากจะช่วยให้รู้ตำแหน่งที่แน่นอนแล้วยังช่วยให้รู้ตำแหน่งของ เส้นเลือด ช่วยลดการไปตัดเส้นเลือดสำคัญและทำการผ่าตัด Subsegmental หรือ Segmental ได้อย่างดี Ferrucci (1990) ให้ความเห็นว่าการวินิจฉัยด้วยเครื่องมือ ที่ตรวจภาพมะเร็งตับออกมาให้เห็นดีที่สุดคือ ทำ CT แล้วทำ arterial

portography และ Intraoperative sonography แต่เนื่องจากค่อนข้าง Invasive ฉะนั้นความนิยมจึงหันมาทางเครื่อง MRI โดยเฉพาะสามารถที่จะแยกแยะ hemangioma และซิสต์ออกจากเนื้อมะเร็ง ที่เกิดจากการกระจาย โดยไม่ต้องฉีดสารทึบแสงและ Ferrucci (1986) ยังพบว่า MRI สามารถตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งตับได้มากกว่า CT ถึงร้อยละ 3 จากจำนวนที่รับการตรวจ 142 คน และมี Specificity สูงกว่าคือ ร้อยละ 98 ส่วน CT ร้อยละ 91

Fortunato และคณะ (1995) ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ CT ระหว่างการทำ arterial portography (CTAP) และ intraoperative ultrasound (IOUS) พบว่า Sensitivity ของการตรวจด้วย C.T, CTAP, IOUS และการตรวจโดย exploration พบได้ผลร้อยละ 67, 65, 100 และ 75 ตามลำดับ สันนิษฐานว่า IOUS เป็นเครื่องมือที่ sensitive ที่สุด ($P < 0.001$)

Lin และคณะ (1987) ใช้กล้อง Gamma (Liver Gamma Imaging) ในการตรวจกรองเนื้อเยื่อของตับพบว่าสามารถแยกแยะมะเร็งและความผิดปกติ ชนิดอื่น เมื่อเปรียบเทียบกับผลพิสูจน์ในการผ่าตัด การตรวจศพและตรวจชิ้นเนื้อ แล้วพบความแม่นยำร้อยละ 85.9 และโดยเฉพาะการใช้ตรวจสำหรับมะเร็งตับ พบความแม่นยำถึงร้อยละ 88

โดยสรุปสำหรับประเทศไทยบ้านเรา น่าจะมีการศึกษาในเรื่อง Imaging หรือ localization ของตำแหน่งมะเร็งตับหรือหากสามารถอ่านได้แม่นยำใน Sensitivity สูงและ specificity สูงก็จะยังมีประโยชน์มากโดยเฉพาะต้องมองถึงค่าใช้จ่ายด้วย เช่น

4.5.1.1 ความแม่นยำ (Specificity และ Sensitivity) จากการใช้อัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยกลุ่มเสี่ยง ร่วมหรือไม่ร่วมกับ AFP สำหรับ HCC และร่วมหรือไม่ร่วมกับ IgG พยาธิใบไม้ตับสำหรับ CHCA ในการวินิจฉัยมะเร็งตับแต่ละชนิด

4.5.1.2 การใช้ MRI ในการวินิจฉัยหรือตรวจกรองมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงที่กรองมาแล้วชิ้นหนึ่ง ดูถึงความแม่นยำและความคุ้ม เปรียบเทียบกับเครื่องมือชนิดอื่น

4.5.2 การศึกษาวิจัยการให้ได้ผลชิ้นเนื้อมะเร็งตับพิสูจน์สูงสุด ในผู้ป่วยที่ผ่านการตรวจกรอง หรือวินิจฉัยเบื้องต้นมาแล้วดังได้กล่าวมาแล้วถึงการใช้นeedle Aspiration ในเรื่องการป้องกันทุกขุมที่จำเป็นต้องมีการศึกษาอย่างมาตรฐานเชิงวิเคราะห์ในประเทศไทย

Reference (การวินิจฉัย)

- Belghiti, J., Menu, Y., Nahum, H., and Fekete, F.
Peroperation echotomography in the surgery of liver tumors.
Presse-Med. 1984;13 (30):1839 (French).

~~J~~Perrucci, J. T Liver tumor imaging:current concepts.
AJR Am J Roentgenol 1990;155(3):473.

~~J~~Perrucci, J.T. MR imaging of the liver (Leo J. Rigler
lecture) AJR Am J Roentgenol 1986;147(6):1103

~~J~~Fortunato, L., Clair, M., Hoffmand, J., Sigurdson, E.R.,
Sauter, E.R., Barber, L.W., Eisenberg, B. Is CT portography
(CTAP) really useful in patients with liver tumors who undergo
intraoperative ultrasonography(IOUS)?, AM Surg. 1995;61(7):560.

~~J~~Li G.H. and Li, J.G. Localization of small liver tumors,
J. Surg. Oncol 1990;44(2):115-8.

~~J~~Lin, Z.L., Xu, M.L., Jin, F.L. Liver Gamma Imaging and
its clinical evaluation:an analysis of 80 cases. Chung Hua
Chung Liu Tsa Chih 1987;9(2):149.

~~J~~Nagasue, N., Suehiro, S., Yukaya, H. Intraoperative
ultrasonography in the surgical treatment of hepatic tumors.
Acta chir scand 1984;150(4):311.

บทที่ 5

การรักษาและผลการรักษามะเร็งตับ

วันชัย วัฒนศัพท์

5.1 ปัญหาการรักษามะเร็งตับ

มะเร็งตับเป็นโรคที่รักษาก่อนข้างยาก นับแต่การวินิจฉัยให้แม่นยำก่อนการรักษา ผ่าตัดโดยเฉพาะผู้ป่วยมักจะมาหาแพทย์ก่อนข้างช้ามาก คือ เมื่อมีอาการแล้ว ในอดีตที่ผ่านมาการทำการตรวจกรอง เพื่อค้นหามะเร็งระยะแรกไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร เพราะแม้เมื่อค้นพบได้แล้ว แต่ก็ไม่สามารถช่วยเหลือผู้ป่วยได้ดีเท่าใดนัก การรักษาที่ถือว่าได้ผลที่สุดในอดีต จะเป็นการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ผลการรักษา 5 year survival rate ก่อนข้างต่ำ สถิติของสหรัฐอเมริกาที่รายงานผลการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ relative 5 year survival rate ระหว่างปี พ.ศ.2503-2506 (1960-1963) มีเพียง ร้อยละ 2 และเพิ่มขึ้นเพียงช่วงระยะเวลาประมาณ ร้อยละ 1 ในรอบสิบ ปีสืบกว่าปีถัดมา คือ ร้อยละ 3 ระหว่าง พ.ศ.2513-2516 (1970-1973) ร้อยละ 4 ระหว่างปี พ.ศ. 2517-2519 (1974-1976) ร้อยละ 3 ระหว่างปี พ.ศ.2520-2523 และร้อยละ 5 ระหว่างปี พ.ศ. 2524-2529 ในอดีตแทบจะไม่พบรายงานที่ผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิอยู่รอดเกิน 5 ปี (Tang et al, 1992) ในปี พ.ศ.2514 Curutchet (1971) รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทั่วโลกจากผู้เขียน 45 คน ครอบคลุมระยะเวลาถึง 65 ปี (พ.ศ.2448-2513 หรือ 1905-1970) พบผู้ป่วยเพียง 45 รายที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ ที่รอดชีวิตถึง 5 ปี อรุณ เผ่าสวัสดิ์ ได้กล่าวไว้ในเรื่อง ความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิ เมื่อปี 2532 (Paosawasd, 1989) ว่า "สำหรับผลการรักษามะเร็งของตับในประเทศไทย เรานั้น จนถึงปัจจุบันกล่าวได้ว่ายังอยู่ในขั้นเลว มีผู้รอดชีวิตเกิน 5 ปีน้อยเหลือเกิน อาจกล่าวได้ว่า ไม่มีเลยก็ว่าได้ เพราะผู้ป่วยมาหาเราเกือบทั้งหมดสายเกินแก้แล้ว"

5.2 อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์

โดยรวมแล้ว 5 year survival rate ของมะเร็งตับ จากรายงานของ National Cancer Institute ของ America (Carriaga and Henson, 1995) พบเพียงร้อยละ 3.1 (รวมทุกระยะระหว่างปี 1978-1986) สุพรรณิ ศรีอำพร และคณะ (1995) ในปี พ.ศ.2538 ได้เปรียบเทียบ 5 year relative survival rate ของผู้ป่วยมะเร็งตับ ของขอนแก่น และต่างประเทศ พบสถิติของขอนแก่นดีกว่า คือร้อยละ 9.2 เมื่อเปรียบเทียบกับ US White (ร้อยละ 5.9) US Black (ร้อยละ 3.5) Scotland (ร้อยละ 4.2) และได้สรุปว่าที่เป็นเช่นนี้เพราะว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ประมาณร้อยละ 4-8 ที่สูญหาย ไม่ได้มาติดตามการรักษาจึงทำให้ผล

การคำนวณสถิติการรอดชีวิตเกินไป

5.3 การรักษามะเร็งเซลล์ตับ HCC

วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ

เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้เป็นชนิดที่มีความรุนแรงสูง การดำเนินของโรคสัน ผู้ป่วยจะมีอายุหลังการวินิจฉัยเฉลี่ย 3-6 เดือน ซึ่งทั้งนี้แล้วแต่เชื้อชาติ เช่น ญี่ปุ่น 1.6 เดือนมาเลเซีย 4.5 เดือน (Joishy *et al*, 1982) และในไทย 4.1 เดือน (Viranuvatti *et al*, 1959) การรักษาที่ให้อาจเป็นการรักษาตามอาการ และประคับประคองเป็นส่วนใหญ่ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปยังที่อื่นแล้ว หรือมะเร็งก้อนใหญ่มาก โอกาสที่จะทำการรักษาจึงเพียงการระงับยับยั้งชั่วคราว เท่านั้น ส่วนใหญ่จะทำอะไรไม่ได้แล้ว

การรักษาที่ได้ในบัจจุบันมีดังนี้

Resection จะใช้ได้ผลดีในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีโรคตับแข็ง มะเร็งมีขนาดเล็ก หรืออยู่ในเนื้อหุ้ม ซึ่งถ้าพบมะเร็งชนิดนี้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น โอกาสเข้าสู่ Remission มากกว่าร้อยละ 90 แต่ถ้ามะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น หรือลุกลามไปหลายกลีบตับ หรือ อวัยวะข้างเคียงการผ่าตัดจึงเป็นการรักษามรรเทาอาการเท่านั้น

Hepatic transplantation เป็นสิ่งที่ไม่ค่อยได้ผลดี ถ้าผู้ป่วยรอดชีวิต มักมีโอกาเป็นใหม่ได้สูง ภายใน 2 ปี กลับมาเป็นใหม่ร้อยละ 39 อัตรารอดใน 2 และ 5 ปี ประมาณร้อยละ 30 และร้อยละ 18 ตามลำดับ (Penn I, 1991) วิธีนี้ จะได้ผลดีกว่าที่มะเร็งนั้นถูกตรวจพบในระยะเริ่มแรก มีขนาดน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ไม่มีการกระจายออกไปจากตับซึ่งกลุ่มนี้เมื่อไปทำ Resection ก็มีโอกาสรอดสูง เช่นกัน

Systemic chemotherapy ผลการตอบสนองต่ำ เช่น การใช้ Mitozantrone ฉีดเข้าเส้นเลือดดำทุกวัน อัตราการตอบสนองเพียง 27% (Dunk *et al*, 1985)

5.4 การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งตับ

5.4.1 การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งเซลล์ตับ

วันชัย วัฒนศัพท์

การศึกษารายงานเกี่ยวกับการรักษาด้วยการผ่าตัดตับในผู้ป่วยเป็นมะเร็งตับ ในต้นปี พ.ศ.2513 ได้เริ่มมีความพยายาม และค้นพบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ไม่มีอาการ (Asymptomatic HCC) ทำให้เปิดศักราชใหม่แห่งการค้นคว้าวิจัยการรักษา มะเร็งตับปฐมภูมิจนสามารถตรวจวินิจฉัยภาพของเนื้องอกมะเร็งตับปฐมภูมิ ขนาด

เพียง 1 เซนติเมตร เป็นผลให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงขึ้นหลังจากการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ คือสูงถึงร้อยละ 72.9 (Zhou *et al*, 1991) Tang (1992) รายงานการตรวจผู้ป่วย 1,450 ราย ที่เป็น HCC พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2.8 ในปี (1958-1968) มาเป็นร้อยละ 10.5 ในปี 1969-1979 และมาเป็นร้อยละ 36.6 ในปี 1980-1990 เพราะว่าพบผู้ป่วยเป็นมะเร็งขนาดเล็ก (Kanematsu *et al*,) ในปี พ.ศ. 2528 (1985) ได้รายงานผู้ป่วยในช่วงปี 1971-1980 โดยใช้ Alpha fetoprotein (AFP) ร่วมกับ angiography, scanning และ peritoneoscopy ซึ่งพอมาถึงปี 1981-1983 ก็มาใช้ เครื่อง ultrasound ร่วมกับ AFP ที่สามารถวิเคราะห์มะเร็งเซลล์ ปฐมภูมิ (HCC) ได้ ความแม่นยำเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25 เมื่อสิบกว่าปีก่อนถึงปัจจุบันเป็นร้อยละ 90 และจากการพัฒนาเครื่อง Ultrasound มาเป็น High-Resolution linear array real time ทำให้สามารถตรวจพบได้อย่างแม่นยำเพิ่มเป็นร้อยละ 95 ในบางสถาบัน (Chen *et al*, 1982; Sheu *et al*, 1984) นอกจากนั้นเมื่อใช้เข็มเจาะดูด (Needle Aspiration) ร่วมด้วย ยิ่งทำให้การวินิจฉัยได้แม่นยำมากขึ้นอีกโดยลด "Nonspecificity" คือในกลุ่ม false positive ลงไปของข้อจำกัด Ultrasound

ความสามารถในการผ่าตัดเนื้องอกมะเร็งตับออกได้ (Resectability)

อย่างไรก็ดีแม้จะมีความพยายามตรวจหาเนื้องอกมะเร็งตับตั้งแต่ระยะแรก แต่ผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลก็ยังมีมาเมื่อเป็นมากแล้วมาตลอด อัตราความสามารถที่จะผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกได้ (Resectability) ค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะในอดีตที่ผ่านมา Balasegaram (1975) รายงานจากมาเลเซียพบว่าจากผู้ป่วย 352 ราย มีเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นที่สามารถผ่าตัดเอาออกได้ (Resectable) พู และคณะ (1992) ได้รายงานผู้ป่วย 282 ราย ในผู้ป่วยที่เรียกว่า small cancer (เล็กกว่า 5 เซนติเมตร) พบว่าอัตราการตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกได้สูงถึงร้อยละ 90 Tang (1980) ได้เปรียบเทียบสถิติความสามารถที่จะผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกได้ ในกลุ่มที่เข้ามารับการรักษาตามปกติกับกลุ่มที่ทำ Mass Survey พบว่า อัตราร้อยละของ Resectability ต่างกันถึง 3 เท่า คือ ร้อยละ 17.7 ในกลุ่มทั่วไปเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 56.1 ในกลุ่มที่ได้จากการตรวจกรอง ตามลำดับ (Zhou *et al*, 1996) ได้ศึกษาผลการผ่าตัดมะเร็งตับขนาดเล็ก (Small PLC= Primary liver cancer) จำนวน 514 ราย จาก มะเร็งตับทั้งหมด 2,030 ราย พบว่ากลุ่มที่มีขนาดเล็กสามารถผ่าตัดเอาออกได้มากกว่า คือ ร้อยละ 92.4 เปรียบเทียบกับร้อยละ 49.1 ในรายที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร Carriaga และ Henson ได้เปรียบเทียบ 5 year survival rate ของมะเร็งตับปฐมภูมิใน ระยะต่างๆ และแนกชนิดของเนื้องอกมะเร็ง ได้ผลดังนี้

ตารางที่ 5-1 อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของมะเร็งตับปฐมภูมิ แยกตาม
เนื้อเยื่อชนิดของมะเร็งระดับระยะต่างๆ (ระหว่างปี 1978-1986)
(Carriaga and Henson 1995)

เนื้อเยื่อชนิดต่าง ของมะเร็ง	N	ระยะแรก (เป็นเฉพาะที่)	การกระจาย ต่อน้ำเหลือง (Regional)	กระจาย ไปไกล (Distant Met.)	ไม่ได้แบ่ง ระยะ (Unstaged)	รวม
รวมทุกชนิด	3340	10.3	3.3	2.1	2.4	4.5
Carcinoma	3164	7.3	1.9	1.4	2.4	3.1
HCC	2231	7.6	1.8	1.4	2.5	3.2
CHCA	708	6.9	0.0	1.6	2.5	3.0
CA, Nos	177	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Angiosarcoma	631	-	-	-	-	10.3
Hepatoblastoma	56	-	-	-	-	59.2

(- = น้อยกว่า 25 ราย)

จากตารางและรายงานต่างๆ จึงจะเห็นได้ว่า ปัญหาสำคัญ คือ ผู้ป่วยเมื่อมีอาการจึงมา
หาและมีอาการก็เป็นอย่างแล้ว การรักษาไม่ได้ผลดี จึงมีความพยายามที่จะเพิ่มความ
สามารถการผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกให้ได้ (Resectability) โดยการลด ขนาด
ของมะเร็งให้เล็กลง ก่อนผ่าตัดโดยวิธีการต่างๆ

การลดขนาดของเนื้องอกมะเร็งตับให้เล็กลง (Cytoreduction)

กลุ่มของ Tang และ Zhou ได้ทำการศึกษาและทดลองรักษาเพื่อลดขนาดของ
เนื้องอกมะเร็งตับ เพื่อให้สามารถผ่าตัดได้ ในปี พ.ศ. 2538 Tang และคณะ (1995) ได้
รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับ 72 ราย จาก 663 ราย ที่พิสูจน์ว่าไม่สามารถผ่าตัดออกได้
แล้วเปลี่ยนกลับให้ผ่าตัดได้ โดยลดขนาดลงจาก 10 เซนติเมตร ให้เหลือ 5 เซนติเมตร
โดยวิธีการรักษาหลายๆ อย่างรวมกันสองถึงสามชนิด ได้แก่ การผูกเส้นเลือดแดง
เขปatica การสวนเส้นเลือดแดงเขปaticaแล้วให้ยาเคมีบำบัด การใช้เรดิโออิมมูน
(Radio immunotherapy) การให้การฉายแสงเฉพาะที่เป็นส่วนๆ (Fractioned
regional radiotherapy) ช่วงระยะเวลาจากการผ่าตัดครั้งแรกที่พบว่าไม่

สามารถตัดได้จนทำ Cytorreduction แล้วผ่าตัดใหม่ประมาณ 5 เดือน มีอัตราการรอดชีวิตจากการผ่าตัดประมาณ ร้อยละ 1.4 และมีอัตราการรอดชีวิต ที่ 5 ปี ประมาณ ร้อยละ 62.1 Tang พบว่า องค์ประกอบที่สำคัญ ที่ทำให้การผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกได้สูงขึ้น ได้แก่

1. มีก้อนเดียว
2. มีเปลือก (capsule) หุ้มเนื้องอก
3. อยู่ ในระดับด้านขวา หรือ บริเวณซีกตับ (Hilar)
4. กรณีเป็นตับแข็ง เป็นชนิด Micronodular (ไม่ใช่ Macro Nodular)
5. ได้รับการรักษาร่วมด้วยวิธีการ 2 หรือ 3 อย่างดังกล่าวแล้ว

Tang ยังพบว่าองค์ประกอบที่ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นหลังจากการผ่าตัดดังกล่าวคือ

1. มะเร็งก้อนเดียว อยู่ในระดับด้านเดียว
2. ไม่พบ เนื้องอก มะเร็ง กระเจายอยู่ในเส้นเลือด (Tumor emboli)
3. ไม่พบ เนื้องอก มะเร็ง หลงเหลืออยู่ในการผ่าตัดเป็นขั้นตอนแต่ละครั้ง

(Sequential Resection)

โดยสรุปมะเร็งตับที่จะมีผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตดี จะต้องประกอบด้วย

1. ก้อนมะเร็งที่อาจผ่าตัดไม่ได้ แต่พบตั้งแต่ตอนแรกเป็นก้อนเดียวอยู่แล้ว
2. มีเปลือกหุ้ม (capsular)
3. อยู่ด้านข้างขวา หรือ ซีกตับ (Hilar)
4. กรณีตับแข็ง เป็นก้อน Micronodular

จึงจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เมื่อให้การรักษาโดย Cytorreduction แล้วตามด้วยการผ่าตัดจะได้ผลดี

จากการทำ Cytorreduction ดังกล่าว Tang และคณะ (1991) รายงานการศึกษาย้อนหลัง 24 ปี พบว่า อัตราการรอดชีวิต เพิ่มขึ้นจากเดิมที่ผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกไม่ได้ในมะเร็งตับ และไม่มีใครรอดถึง 5 ปี ระหว่างปี 1966-1977 (จำนวนผู้ป่วย 137 ราย) คือ มี 5 year survival เป็นศูนย์เพิ่มขึ้นมาเป็นร้อยละ 16.9 ระหว่างปี 1978-1989 (จำนวนผู้ป่วย 345 ราย) พบอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ทำ sequential resection หลังจาก cytorreduction therapy มีอัตราการรอดร้อยละ 63.2 ที่ 5 ปี

ในรายงานของ อรรถพร เจริญ (1979) พบว่า อัตราความสามารถที่จะผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกได้ มีเพียง 23 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 511 ราย หรือ ร้อยละ 4.5 จึงได้แนะนำที่จะรักษาโดยให้การรักษาบรรเทาอาการ (Palliative Treatment) โดยใช้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสี หรือการผูกเส้นเลือดแดงของตับ แต่ไม่ได้พูดถึงการใช้การผ่าตัดตับ ตามหลังการรักษาเหล่านี้กรณีเนื้องอกมะเร็งบุลง

กรณีการ พหุสัมพันธ์ ได้ทำการวิจัยร่วมกับ Handagoon (1990) ณ.จังหวัด เชียงใหม่ โดยใช้ Transarterial oily chemoembolization (TOCE) ใน ผู้ป่วยเป็นมะเร็งเซลล์ตับ 68 ราย ยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับ Lipiodol คือ Mitomycin ในผู้ป่วย 51 ราย และ Epirubicin ในผู้ป่วย 17 ราย มีผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้ทำการผ่าตัด Hepatectomy หลังจากเนื้องอกมะเร็งยุบลง Median survival time ในกลุ่ม Mitomycin นั้น(35 ราย) ประมาณ 10.9 เดือน ในกลุ่ม Epirubicin ในรายงานยังไม่ได้สรุป อย่างไรก็ตามก็ตีรายงานไม่ได้สรุปเกี่ยวกับการศึกษา Survival Analysis

Sitzman (1995) ในปี พ.ศ.2538 ได้รวบรวมและวิเคราะห์รายงานการศึกษา เรื่องมะเร็งตับในรอบ 10 ปี ที่ผ่านมาของประสบการณ์การใช้ยาเคมีบำบัดทาง เส้นเลือดแดงและการใช้ รังสีบำบัด โดยการฉายแสงจากภายนอก และการใช้สาร กันมันตรังสีร่วมกับ อิมมูโนโกลบูลิน (Isotopic immunoglobulin directed radiotherapy) ซึ่งการรักษาเหล่านี้จะได้ผลดีระยะสั้น แต่ระยะยาวจะไม่ได้ผลดีนัก ยกเว้น จะเป็นการรักษา ร่วมกับการผ่าตัด ซึ่งจะทำให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น คือ จาก กรณีที่ตัดออกไม่ได้ ซึ่งจะมีการรอดชีวิต เพียงประมาณ 18 เดือน เพิ่มขึ้น 24 เดือน กรณีให้ยาเคมีบำบัด หรือ รังสีรักษาอย่างเดียว แต่เมื่อรวมการรักษา ดังกล่าวกับการ ผ่าตัด จะยืดชีวิตได้ ถึงประมาณ 44 เดือน ฉะนั้น แนวทางการรักษา ที่พยายามทำให้ ผู้ป่วยที่ผ่าตัด เราออกไม่ได้ให้สามารถผ่าตัดเราออกได้ จึงมีความสำคัญ

Konno และคณะ (1994) ในปี พ.ศ.2537 ได้ใช้วิธีการฉีดยาฆ่ามะเร็ง โดยใช้ Lipiodol Ultrafluid ใช้เป็นตัวนำยา โดยฉีดเข้าทางเส้นเลือดแดงตับ ในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ จำนวน 330 ราย ที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกได้ และได้ทดลองในผู้ป่วยมะเร็งตับที่เกิดจากการกระจายจากอวัยวะอื่นด้วย อีก 110 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ พบว่า ขนาดของเนื้อเยื่อมะเร็งยุบลง 256 ราย จาก 269 รายของผู้ป่วย HCC.

ปัญหาผู้ป่วยตับแข็งร่วมกับมะเร็งตับในการผ่าตัดตับ (Cirrhosis of liver)

ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิ (HCC) ที่มีเซลล์ ที่ค่อนข้าง differentiated ชัดเจนมักจะพบในผู้ป่วยตับแข็งมากๆ (cirrhosis) อันเกิดจากภาวะตับอักเสบเรื้อรัง จากไวรัส ซึ่งต่างจากมะเร็งตับชนิด anaplastic HCC จะพบในพวกที่ไม่มีตับแข็งร่วม (noncirrhosis liver) ซึ่งทำให้เชื่อว่า พยาธิสภาพการเกิดมะเร็งคงจะมีความ แตกต่างกัน (Vitale et al, 1986) ความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งเซลล์ตับกับ Cirrhosis เป็นที่ทราบโดยทั่วกัน มีผู้รายงานความสัมพันธ์ระหว่าง ร้อยละ 26-78 ตามลำดับ อุทกฤษต์ เบล่งวานิช พบประมาณร้อยละ 62.6 ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 324 ราย (Plengvanit, 1968) ส่วนใหญ่ของ cirrhosis จะเป็นชนิด Macronodular

ซึ่งมีลักษณะเป็น nodule ใหญ่ๆ เกิดขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่มาเลี้ยงตับ ซึ่งส่วนใหญ่จะมาจากเส้นเลือดแดง hepatic ที่มาเลี้ยงบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงนี้ ซึ่งรวมไปถึงส่วนที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ

ปัญหาของภาวะตับแข็ง Cirrhosis ในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิ ก็คือทำให้การผ่าตัดใหญ่ เช่น ตัดตับออกทั้งซีก (lobectomy) หลังผ่าตัดจะเกิดภาวะตับวาย (hepatic failure) ตามมาค่อนข้างบ่อย จนทำให้อัตราการตายหลังการผ่าตัดสูง (Ong, 1976; Inouye, 1979) ผลการผ่าตัดมะเร็งตับในซีกโลกตะวันออกที่สัมพันธ์กับตับอีกเสบเรื้อรัง จึงทำให้ผลไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับทางตะวันตกที่มีเบื้อตับปกติ (Foster, 1977)

Child (1967) จึงได้เสนอการแบ่งระดับหน้าที่ของตับออกเป็น 3 กลุ่ม โดยดูจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น bilirubin และ albumin ตลอดจนอาการและอาการแสดงที่ตรวจพบ เพื่อประโยชน์ในการตัดสินใจและเตรียมการก่อนและหลังผ่าตัด รวมถึงการพยากรณ์โรคซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหน้าที่ตับเสียจากภาวะตับอักเสบเรื้อรัง (ตารางที่ 5-2)

ตารางที่ 5-2 การแบ่งกลุ่มหน้าที่ของตับตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางคลินิก (Child Classification)

Class	A	B	C
Functional impairment	Minimal	Moderate	Severe
Serum bilirubin (mg percent)	< 2.0	2.0 to 3.0	> 3.0
Serum albumin (gm percent)	> 3.5	3.0 to 3.5	< 3.0
Ascitis	None	Easily controlled	Poorly controlled
Neurologic disorders	None	Minimal	Moderate to severe
Nutrition	Excellent	Good	Poor, wasted
Operative Mortality	<1 percent	10 percent	>50 percent

จาก Stone, H.H. Preoperative and postoperative care. Surgical clinics of North America 1977;52(2):410 ซึ่ง adapt จาก table 1-4 และ 1-5 ใน Child, C.G., III. The liver and portal hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1967

โดยสรุปผู้ป่วย Class A จะเทียบเท่ากับการสูญเสียตับไป ร้อยละ 30 ส่วน Class B ประมาณ ร้อยละ 50-70 ในขณะที่ Class C จะเสียไปถึงร้อยละ 90-95 ฉะนั้นหลังการผ่าตัดโอกาสที่ตับจะงอกกลับมาเพื่อช่วยทำหน้าที่กรณีเสียตับมาก แล้วจะเกิดใหม่ได้

ยาก Joishy และ Balasegaram (1980) รายงานการผ่าตัดมะเร็งระดับปฐมภูมิในผู้ป่วย 126 ราย พบอัตราการตายสูง ร้อยละ 14.9 โดยเฉพาะในกลุ่มที่ผ่าตัดตับออกมาก ๆ เช่น Rt.hemihepatectomy ถึง extended Rt.hemihepatectomy ตายสูงถึงร้อยละ 25 Okawoto และคณะ (1984) รายงานผลการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิในรอบ 10 ปี มีผู้ป่วย 226 ราย โดยการตัดตับ 103 ราย และโดยการผูกเส้นเลือดแดงเซปาติก 93 ราย ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีโรคตับร่วมคือ ตับแข็ง หรือโรคตับอื่นๆ ประมาณหนึ่งในสามมีหลอดเลือดดำ ของหลอดอาหารโป่งพอง (esophageal varices) ผลการรักษาอัตราการรอดชีวิต พบในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกมะเร็งขนาดเล็กเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่า 3 เซนติเมตร มี actuarial survival rate ที่ 3 ปี ถึงร้อยละ 90 ในรายที่มีการผ่าตัดเพื่อหวังผลหายขาด (curative resection) ในผู้ป่วย 25 ราย มี 5-year survival rate ร้อยละ 70.8 และมี 3-year Survival ในผู้ป่วย 16 ราย ที่มีเนื้องอกมะเร็งขนาดเล็กกว่า 5 เซนติเมตร ถึง ร้อยละ 100 นอกจากนั้นยังพบว่า การผูกตัดเส้นเลือดแดงเซปาติก จนบริเวณเนื้องอกมะเร็งขาดเลือดหมด ในผู้ป่วย 84 ราย ที่รอดชีวิตมาจะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ารายที่ผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งแต่เอาออกไม่หมด (Non curative hepatic resection) โดยสรุปก็คือ Okawoto แนะนำว่าถ้าจะผ่าตัดก็ควรผ่าตัดเอาเนื้องอกมะเร็งออกให้หมด ถ้าไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดก็ควรใช้วิธีผูกเส้นเลือด เซปาติกผูก ให้บริเวณเนื้องอกมะเร็งที่มีการขาดเลือดและตายให้หมด อัตราตายโดยเฉลี่ยจากการผ่าตัด ประมาณร้อยละ 12.6 โดยเฉพาะในรายทำ Extended lobectomy หรือ lobectomy อัตราตายสูงถึงร้อยละ 20 และ 18.2 ตามลำดับ แต่ Okawoto ก็ยังแนะนำให้ทำ aggressive curative Resection แม้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับร่วมกับหลอดเลือดดำของหลอดอาหารโป่งพองก็ตาม

การผ่าตัดเอาเนื้องอกตับออกแต่น้อยเฉพาะบริเวณที่เป็นมะเร็ง (Limited Resection of Liver Cancer)

ในปีใกล้เคียงกัน คือ พ.ศ.2527 Kanematsu และคณะ (1984) ได้รายงานนำเสนอผลการรักษาโดยการผ่าตัดตับที่เอาออกแต่น้อยเฉพาะบริเวณที่เป็นมะเร็ง (Limited hepatic resection) ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งเพื่อลดปัญหาตับวาย หลังผ่าตัด ที่เกิดจากการตัดตับออกจำนวนมาก Kanematsu ได้ทำ Limited hepatic resection ในผู้ป่วย 37 ราย เปรียบเทียบกับการทำการผ่าตัดตับ แบบทั่ว ๆ ไป 13 ราย ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีปัญหา หน้าที่ของตับเสียหายมาก กลุ่ม Limited hepatic Resection หน้าที่ตับก่อนผ่าตัดโดยเฉลี่ยเสียมากกว่าโดยดูจาก albumin และ BSP test ผลปรากฏว่า อัตราตายจากการผ่าตัดในกลุ่ม Limited resection เพียงร้อยละ 10.8 โดยเฉลี่ยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดตับออก ทั้ง lobe ตามปกติซึ่งอัตราตายสูงกว่า คือ ร้อยละ 15.4 แม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($X^2=0.00354$) ยังพบว่าอัตราการรอดชีวิต ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันด้วยคือ ร้อยละ 79.9, 60.3

และ 32.6 ที่หนึ่งปี สองปี และ 5 ปี ของการรอดชีวิต ตามลำดับในกลุ่ม Limited Resection เปรียบเทียบกับ 78.7, 67.5 และ 22.5 ในกลุ่มที่ตัดตับออกมากกว่า ตามวิธีการทั่วไป ทำให้เห็นว่าการตัดตับออกมากไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้นแล้ว อัตราตายยังสูงกว่าด้วย

Zhou และคณะ (1996) ได้วิเคราะห์ผู้ป่วย 2032 ราย ระหว่างปี 1958-1993 พบมีมะเร็งขนาดเล็ก (< 5 ซม. จำนวน 514 ราย) ซึ่งพบมากขึ้นเรื่อยๆ จากการใช้ alpha-feto protein มาตรฐานในผู้ป่วย มีอัตราการตัดออกได้สูงกว่า คือร้อยละ 92.4 เปรียบกับ ขนาดใหญ่ (> 5 ซม. จำนวน 1516 ราย) ตัดออกได้เพียงร้อยละ 49.1 อัตราตายจากการผ่าตัดในมะเร็งขนาดเล็กก็ต่ำกว่า คือ ร้อยละ 1.7 เปรียบกับ 5.2 อัตราการรอดชีวิตในมะเร็งขนาดเล็กก็พบสูงกว่าที่ 5 ปีคือ ร้อยละ 63.8 V/S ร้อยละ 36.6 และอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี เป็น 46.8 V/S 28.5 โดยสรุปกรณีใช้ Limited resection เปรียบเทียบกับการทำ lobectomy ไม่พบความแตกต่างในการรอดชีวิตที่ 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญ จึงแนะนำการทำ Limited resection

พันธุพิศ สาครพันธ์ และ สุรีย์ อรรถไพศาล (1974) ได้รายงานการผ่าตัดตับทั้งในรายมะเร็งปฐมภูมิ (10 ราย) ทติภูมิ (2 ราย) และเนื้องอกธรรมดา และ ผิบบิด อัมมิก (อย่างละรายเป็น 2 ราย) รวม 14 ราย ผู้เขียนรายงานว่าพบอัตราตายค่อนข้างต่ำ คือ มีตายหลังผ่าตัด เพียง 1 ราย หรือ ประมาณร้อยละ 7 แต่หากดูจำนวนที่ผ่าตัด Right hepatectomy ในรายมะเร็งตับเท่านั้น (6 ราย) เสียชีวิต 1 ราย อาจคำนวณได้ประมาณ ร้อยละ 16.6 ใกล้เคียงกับสถิติประเภทเดียวกันของรายงานอื่นๆ เนื่องจากในรายงานไม่ได้คำนวณ Survival rate จึงไม่อาจทราบผลการผ่าตัดที่สามารถนำไปเปรียบเทียบกับราย งานอื่นได้

ความรู้เกี่ยวกับการแบ่งตับทางกายวิภาค (Segmental anatomy โดย Bismuth, 1982 และ 1982 a) ทำให้สามารถที่จะผ่าตัดได้ในสัดส่วนตามกายวิภาคที่เล็กลง

การใช้เครื่องอัลตราซาวด์ช่วยขณะผ่าตัด

Makuuchi และคณะ (1985) ได้รายงานการใช้ เครื่อง ultrasound ในขณะผ่าตัดเพื่อค้นหาถุง เนื้องอกและเส้นเลือด ทำให้สามารถเราเอาเนื้องอกออกได้โดยไม่ต้องตัดเนื้อตับส่วนที่ไม่เป็นมะเร็งได้อย่างพอดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งได้ผลดี Belghiti และคณะ (1984) ก็รายงานการใช้ intraoperative ultrasonography สามารถตรวจพบมะเร็งเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ก่อนผ่าตัดเข้าใจว่ามีมะเร็งก้อนเดียวและยังพบการลุกลามสู่เส้นเลือดดำตับ และก้อนเลือดแข็งใน Portal vein ซึ่งหากไม่ใช้เครื่อง Ultrasound ตรวจอาจจะพลาดได้

Chen และคณะ (1982) ได้รายงานผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิ จากไต้หวัน จำนวน 13 ราย ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่า 3 เซนติเมตร ($\leq 3 \times 3$ ซม.) ซึ่ง

ได้จากโครงการตรวจมะเร็งระยะแรก ได้ทำการผ่าตัดเอาออกได้ 10 ราย อีก 3 ราย มีมะเร็งมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง หรือ มี Cirrhosis มากจนหน้าที่ตับเสียมาก จึงไม่ได้ผ่า Chen ไม่พบการเสียชีวิตจากการผ่าตัดใน 10 รายของเขา เนื่องจากเป็นการเสนอรายงานในขณะที่ยังติดตามผู้ป่วยไม่มากนักจึงไม่พอรายงานอัตราการรอดชีวิตได้

จากข้อสรุปจากทั้ง Chen ก็ดี รวมถึง Makuuchi ก็ดี รวมถึง Kanematsu เห็นถึงความเหมาะสมในการผ่าตัดเนื้องอกมะเร็งจำกัดเฉพาะส่วนที่เป็น (limited resection) และโดยเฉพาะในขนาดที่เล็ก จะทำให้ลดอัตราการตายลงได้มากในกรณีที่มีตับแข็งร่วมด้วย

องค์ประกอบสำคัญ ที่บ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ดีและอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่า

Zhang และ Wang (1992) วิเคราะห์ผู้ป่วย 26 ราย ที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ ที่ได้รับการผ่าตัดแล้วมีอายุยืนยาวกว่า 10 ปี แล้วสรุปว่า ผู้ป่วยจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีด้วยองค์ประกอบต่อไปนี้

1. ตรวจพบแต่ระยะแรกๆ
2. ผู้ป่วยอายุน้อย
3. เนื้องอกก้อนเดียว
4. มีเปลือกหุ้มดี (Capsulation)
5. ไม่มี หรือมีการทำลายเนื้อเยื่อตับแต่น้อย
6. Alpha fetoprotein กลับมาให้ผลลบ หลังผ่าตัดอย่างรวดเร็ว

ซึ่งได้ข้อสรุปคล้ายกับ Tang และคณะ (1995) ดังได้สรุปไว้เบื้องต้นแล้ว

พูน และคณะ ได้วิเคราะห์ผลการรักษาผู้ป่วย 1,102 รายซึ่งเป็นมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิที่ได้รับการผ่าตัดตับในรอบ 30 ปี ที่ผ่านมา เพื่อดู องค์ประกอบที่ทำให้ผลการรักษาระยะยาวได้ผลดี ได้ข้อสรุปดังนี้

1. ต้องได้รับการวินิจฉัย ระยะแรกๆ และผ่าตัดโดยเร็ว โดย พูน พบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีมะเร็งขนาด 3 เซนติเมตร หรือเล็กกว่าจำนวน 48 ราย มีอัตราสูงถึงร้อยละ 83.3 เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ทั้งๆ ของทั้งกลุ่ม ประมาณเพียง ร้อยละ 28.4 ส่วนกลุ่ม 5 เซนติเมตร หรือเล็กกว่ามีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 75.0 (survival rate)

2. การผ่าตัดตับซ้ำอีก (Rehepatectomy) ในรายที่มีการกลับเป็นใหม่ซึ่งมักจะพบได้เสมอ ร้อยละ 72.3 ภายใน 5 ปี สำหรับมะเร็งขนาดใหญ่ และร้อยละ 34.5 สำหรับมะเร็งขนาดเล็ก มีการผ่าตัดตับเมื่อพบการกลับเป็น (Rehepatectomy) 170 ครั้งใน 78 ราย พบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี หลังการผ่าตัดครั้งที่หนึ่ง ร้อยละ 54.7 และหลังการผ่าตัดครั้งที่สองร้อยละ 34.6

3. กรณี รายที่เป็นมะเร็งขนาดใหญ่ผ่าไม่ได้ ควรทำเป็นสองระยะ (two stage operation) ซึ่งเขาได้ทำในผู้ป่วย 26 ราย พบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 60.0

4. ปรับปรุงเทคนิควิธีการผ่าตัดซึ่งสำคัญมากในการลดอัตราการตายจากการผ่าตัด
5. การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดอย่างรอบคอบและใกล้ชิด

เมื่อพูดถึงการผ่าตัดซ้ำอีก กรณีตรวจพบการกลับเป็น ได้มีผู้ศึกษาเห็นด้วยว่าควรทำและเป็นผลดี บัคชีวิตผู้ป่วยออกไปอีก Chen และ Wu (1989) ได้รายงานผู้ป่วย 41 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดใหม่หลังจากตรวจพบการกลับเป็น ในจำนวนนี้ ต้องผ่าตัดครั้งที่สอง 39 ราย อีกสองรายผ่าคนละ 3 และ 4 ครั้ง พบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี 3 ปี และ 5 ปี หลังจากการผ่าตัดครั้งที่ 1 อัตราอด ร้อยละ 100 ร้อยละ 69.58 และ 54.68 ตามลำดับ ส่วนอัตราการรอดชีวิตหลังผ่าตัดครั้งที่สองเป็น ร้อยละ 75.0, 34.62 และ 34.62 ตามลำดับ ฉะนั้นจะเห็นว่าจากสถิติดังกล่าวสนับสนุนการตรวจสอบสม่ำเสมอหลังผ่าตัดแล้ว และนำมาผ่าตัดใหม่กรณีกลับเป็นใหม่ได้ผลการรักษาดี

ตำแหน่งของมะเร็งระดับชนิดที่อยู่ขอบและชนิดที่อยู่ตรงกลาง
(Peripheral type และ Central type of Ca Liver)

ตำแหน่งของมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิ ที่อยู่บริเวณใดของตับมีความสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเช่นกัน Yu และคณะ ในปี 1991 ในรายงานการผ่าตัดมะเร็งตับ โดยแยกเป็น Central type ซึ่งจะอยู่ใน Segment ที่ I, IV, V หรือ VIII ส่วนชนิด Peripheral type จะอยู่ใน Segment ที่ II, III, VI หรือ VII การผ่าตัดบริเวณ Central type จะยากและอันตรายกว่า Yu รายงานผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 118 ราย พบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี 3 ปี หรือ 5 ปี เป็นร้อยละ 70.9, 43.2 และ 39.2 ในขณะที่กลุ่ม peripheral type ซึ่งมีอยู่ 65 ราย ที่ผ่าตัดได้ พบอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 98.3, 85.0 และ 76.4 ตามลำดับ ($P < 0.001$)

กลุ่มใหญ่ที่ทำการศึกษามะเร็งตับในที่นี้คือ "The Liver Cancer Study Group of Japan" (1994) ได้รายงานการศึกษามะเร็งตับในผู้ป่วย 5,800 คน ซึ่งเป็นมะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิและลงทะเบียนไว้กับกลุ่มผู้ศึกษา ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการผ่าตัดระหว่าง มกราคม 1982 ถึงธันวาคม 1989 และได้คำนวณตัวแปรที่สำคัญที่บ่งบอกการพยากรณ์โรคได้ โดยใช้ Cox's multivariate proportional hazard model พบตัวแปรที่สำคัญดังนี้คือ

1. ระดับ alpha-fetoprotein
2. ขนาดของมะเร็ง
3. จำนวนของก้อนมะเร็ง
4. สภาพระดับแข็งที่ผู้ป่วยมีร่วม
5. อายุ
6. ความสามารถในการตัดมะเร็งออกเพื่อหวังผลการหาย (surgical curability)

7. การมีมะเร็งลุกลามมาที่ส่วน portal. และยังพบว่าตัวแปรที่ดีที่สุดสองตัวที่สามารถใช้ร่วมกันในการพยากรณ์โรคคือ จำนวนของเนื้อมะเร็ง และ ระดับ

alphafeto protein ส่วนตัวแปรที่ดีที่สุดสามตัว ที่ใช้ร่วมกันในการพยากรณ์คือ
alphafeto protein. ขนาดของเนื้องอก และจำนวนของก้อนมะเร็ง

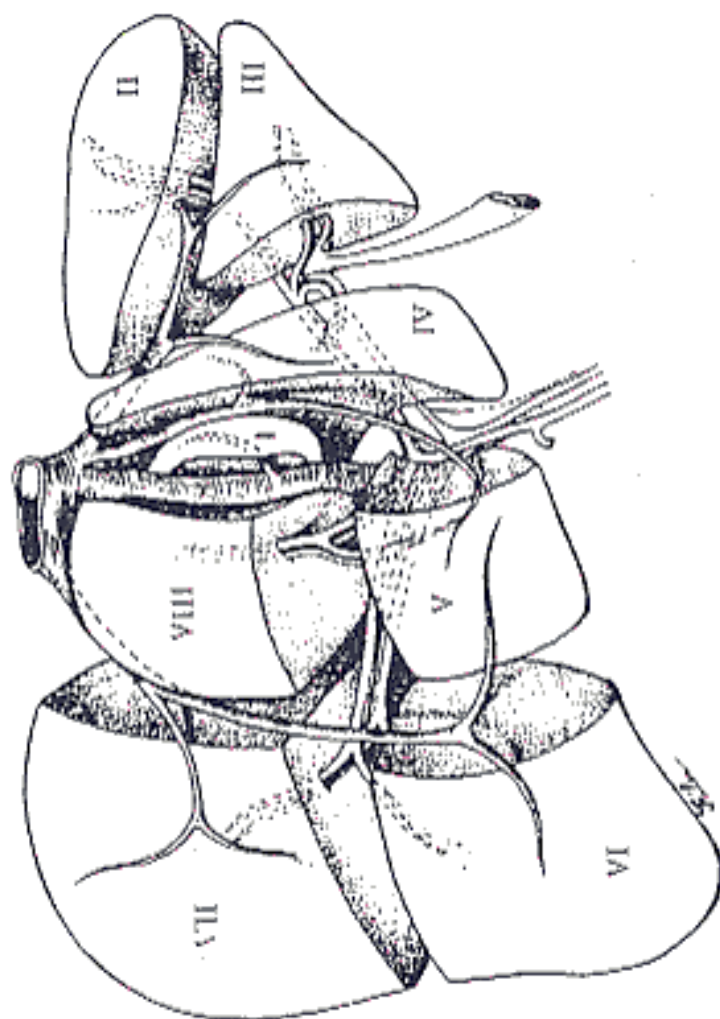


Fig. 5-1 Segmental liver anatomy as originally described by Couinaud. Each of the eight segments is based on its separate and distinct blood supply and biliary drainage. (Iwatsuki *et al*, 1989)

5.4.2 การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งท่อน้ำดีของตับ (Cholangiocarcinoma : CHCA)

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

จนถึงปัจจุบันวิธีการรักษามะเร็งท่อน้ำดีตับที่เกิดจากพยาธิใบไม้ตับ จะเป็น ศัลยกรรมเป็นหลัก และหลักสำคัญก็คือการเอาเนื้องอกมะเร็งออกมากที่สุดเท่าที่จะทำได้ และรักษาหน้าที่ของระบบท่อน้ำดี วิธีการรักษาอื่นๆ มักจะ ไม่ค่อยได้ผลดี ใน กรณีที่มีการอุดตันท่อน้ำดี การรักษาเพื่อหวังผลหายขาดเป็นเรื่องยาก เพราะการมีติ่งชาน จากกรณีดังกล่าว แสดงว่าเป็นอาการระยะท้ายแล้ว ลักษณะของเนื้องอกมะเร็งท่อน้ำดีตับ ทำให้ยากต่อการตัดออกหมด จากการรวบรวมผู้ป่วย 125 ราย มีเพียง 21 ราย (ร้อยละ 16.8) เท่านั้นที่สามารถตัดออกได้ อย่างไรก็ตาม ศัลยกรรมสามารถช่วยบรรเทา อาการได้ดีพอสมควร

ทองอวบ อุดรวิเชียร (2532) ได้รายงานถึงการตรวจพบในการผ่าตัดมะเร็ง ท่อน้ำดีตับ ซึ่งเกือบทั้งหมดจะเป็น มะเร็งระยะที่เป็นมากแล้ว และในกลุ่มที่พบมะเร็ง ท่อน้ำดีในเนื้อตับ (Intrahepatic) จะเป็นชนิด Central ประมาณร้อยละ 60 และ peripheral ประมาณร้อยละ 20 และมีกลุ่ม diffuse คือมีอยู่ทั้ง 2 lobe ควบกับ Central tumor อยู่อีกร้อยละ 20 ส่วนกลุ่มมะเร็งท่อน้ำดีที่อยู่นอกตับ (Extrahepatic) ประมาณ 1 ใน 3 ของมะเร็งในเนื้อตับ

ลักษณะพิเศษของมะเร็งท่อน้ำดีตับ คือ จะโตช้าๆ และลุกลามไปยังอวัยวะข้าง เคียงบางครั้งจนมีมะเร็งกระจายอยู่ในช่องท้องเต็ม โดยไม่พบการกระจายไปที่ไกลๆ อื่นใดเลยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาจะมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองถึงร้อยละ 70 มักจะเป็น อาการนำที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลร่วมกับอาการปวดหรือแน่นท้องจากก้อนในท้อง

การรักษาด้วยการผ่าตัดมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดีนี้ (CHCA) การผ่าตัดจะ ขึ้นอยู่กับลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา คือ มีอาการตัวเหลืองตาเหลืองหรือไม่ กรณีมีอาการดีซ่าน (Jaundice) ร่วมด้วยจะเป็นการผ่าตัดระบายท่อน้ำดีออกมา เพื่อบรรเทาอาการ ซึ่งมีหลายวิธี

1. ระบายออกภายนอก (External drainage) ใช้ในรายมะเร็งอยู่ที่ porta hepatis หรือซุนทางของท่อเซปาติก ช้ายขวาหรืออยู่สูงกว่าส่วนบน 1/3 ของท่อน้ำดีนอกตับ

2. การระบายภายใน (Internal drainage) โดยการใช้ท่อที่จะระบาย ออกภายนอกแต่สอดกลับเข้าไปในลำไส้ที่ทําเป็น loop jejunum-jejunostomy แต่ปัจจุบันเลิกใช้แล้ว จะใช้วิธีที่ Longmire (1948) ซึ่งได้ทดลองใช้ left-lobe-hepato-jejunostomy แล้วมาดัดแปลงเป็น Bilateral lobe peripheral internal drainage คือเอาลำไส้ส่วน jejunum ต่อเข้ากับตับโดยตรง โดยทํา wedging ที่บริเวณขอบตับซึ่งจากการที่ท่อน้ำดีไปพองจะขยายมาถึงผิวๆ ของตับ

3. วิธีการระบายจากส่วนกลาง จะทํากรณีที่ท่อน้ำดีใหญ่จากตับส่วนซ้ายหรือขวา สามารถเข้าถึงได้โดยตรง แต่ไม่สามารถจะตัดเนื้องอกมะเร็งออกได้ ซึ่งเป็นแนวทางที่

Bismuth และคณะ ได้นำเสนอในปี 1975 โดยใช้ลำไส้ส่วน jejunum มาต่อเช่นกัน

4. โดยการทำให้ exclusion bypass คือ ตัดแยกเอาเนื้อกระเพาะอาหารออกจากตำแหน่งที่จะต่อ แต่มันจะทำได้ยากเพราะจะเชื่อมโยงกระเพาะติดต่อกันหมด

5. ทำการผ่าตัดเอาเนื้อกระเพาะอาหารบางส่วนแล้วต่อลำไส้ระบายน้ำดี

6. ทำร่วมกับ Hepatectomy กับ hepaticocenterostomy รายเป็นอยู่ lobe หนึ่งแล้ว ไตไปติดต่อเซปตัมของอีก lobe

กรณีไม่มีดีซ่าน (No Jaundice)

โดยการผ่าตัดทำ Hepatectomy และการใช้ยาเคมีบำบัดทาง Regional infusion ที่ใช้กันมากคือ 5 Fluorouracil หรือ Mitomycin-C หรือร่วมกันทั้งสองอย่าง

พบว่าการใช้ Systemic Combination Chemotherapy กรณีไม่มีดีซ่านหรือตาเหลือง หรือหลังผ่าตัดทำ By pass แล้ว ผู้ป่วยจะมี Subjective Response สบายขึ้นถึงร้อยละ 70

ผู้เขียน (วัชรพงศ์ พทธิสวัสดิ์) ได้ทำการศึกษาในลักษณะ Prospective study ใน 125 ราย ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ โดยไม่เลือกผู้ป่วย สามารถที่จะกำหนดปัจจัยเสี่ยง (Risk factors) 8 อย่าง ที่จะนำไปสู่การเกิดผลแทรกซ้อน และการเสียชีวิตหลังผ่าตัด โดยการวิเคราะห์ Univariate แต่เมื่อได้ทำการวิเคราะห์ Multivariate โดยใช้ Multiple logistic regression พบว่ามีเพียง ค่าของ Blood Urea Nitrogen (BUN) และ Serum Alkaline Phosphatase ที่จะสามารถพยากรณ์ผลแทรกซ้อนของการผ่าตัด

ตารางที่ 5-3 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนผ่าตัดที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดผลแทรกซ้อนหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับที่มีดีซ่าน (obstructive jaundice) (จากการวิเคราะห์ผู้ป่วย 125 ราย)

การตรวจ	ผล
1. Hematocrit	$\leq 30\%$
2. Neutrophil in white blood cell count	$> 80\%$
3. Serum albumin	$\leq 2.7 \text{ gm\%}$
4. Prothrombin activity	$\leq 85\%$
5. Serum creatinine	$> 3.0 \text{ mg\%}$
6. BUN	$> 30 \text{ mg\%}$
7. Serum Alkaline Phosphatase	$> 10 \text{ SU}$
8. Serum SGOT	$> 150 \text{ IU}$

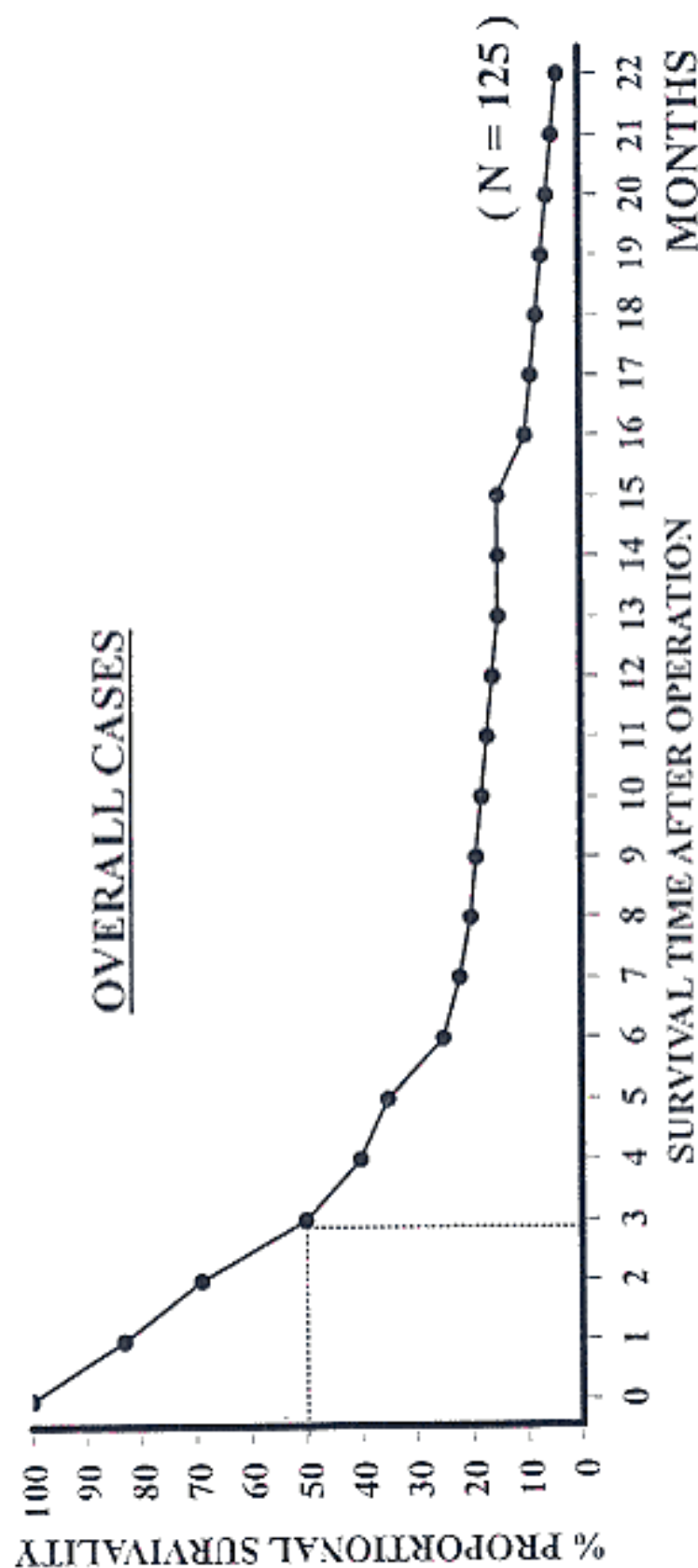
การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย 125 รายของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระดับที่มีติ่งชาน เหล่านี้รวมทั้งผู้ที่เสียชีวิตหลังผ่าตัด ร้อยละ 50 รอดชีวิตถึงประมาณ 90 วัน มีผู้รอดชีวิตหนึ่งปีเพียงร้อยละ 15 สิ่งที่ช่วยให้การรักษาได้ผลดี คือชนิดและระยะของ มะเร็งรวมทั้งการระบายน้ำดี ภายในท้องเข้าสู่ทางเดินอาหาร รูปภาพที่ 5-2, 5-3 5-4

การผ่าตัดโดยการทำ Hepatectomy ในลักษณะต่างๆ กรณีไม่มีติ่งชานจะได้ผลดีกว่ามาก แม้ในรายที่กระจายแล้ว หรือลุกลามไปกระบังลมก็ยังสามารถทำการ ผ่าตัดตัดออกได้

พบว่ากรณีเนื้องอกมะเร็งใหญ่กว่า 6 เซนติเมตร หรือมีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง การกลับเป็นใหม่หลังผ่าตัดจะพบได้บ่อย และจะมีการกระจายเร็วกว่าในรายที่สามารถตัดออกได้หมด

Kawarada (1990) รายงานการรอดชีวิตผู้ป่วย cholangiocellular carcinoma (CHCA) โดยเขาได้รักษาผู้ป่วย CHCA 27 ราย จากมะเร็งตับปฐมภูมิ 239 ราย ผู้ป่วย 24 รายได้รับการผ่าตัด (ร้อยละ 88.9) และ 16 ราย ได้ทำ hepatic resection (ร้อยละ 66.7) ไม่มีการตายหลังผ่าตัด พบมะเร็งชนิด Hilar type มีชีวิตรอดไม่เกิน 2 ปี ในขณะที่ Peripheral type พบ Cumulative survival ร้อยละ 63.6, 33.9 และ 33.9 ที่หนึ่งปี สามปี และ ห้าปี ตามลำดับ Kawarada ได้สรุปว่าควรรักษา CHCA ด้วยวิธีการผ่าตัดรวมกับการรักษาอื่นๆ

125 OBSTRUCTIVE JAUNDICE CASES
FROM CHOLANGIOCARCINOMA
 NOV. 1982 - NOV. 1985

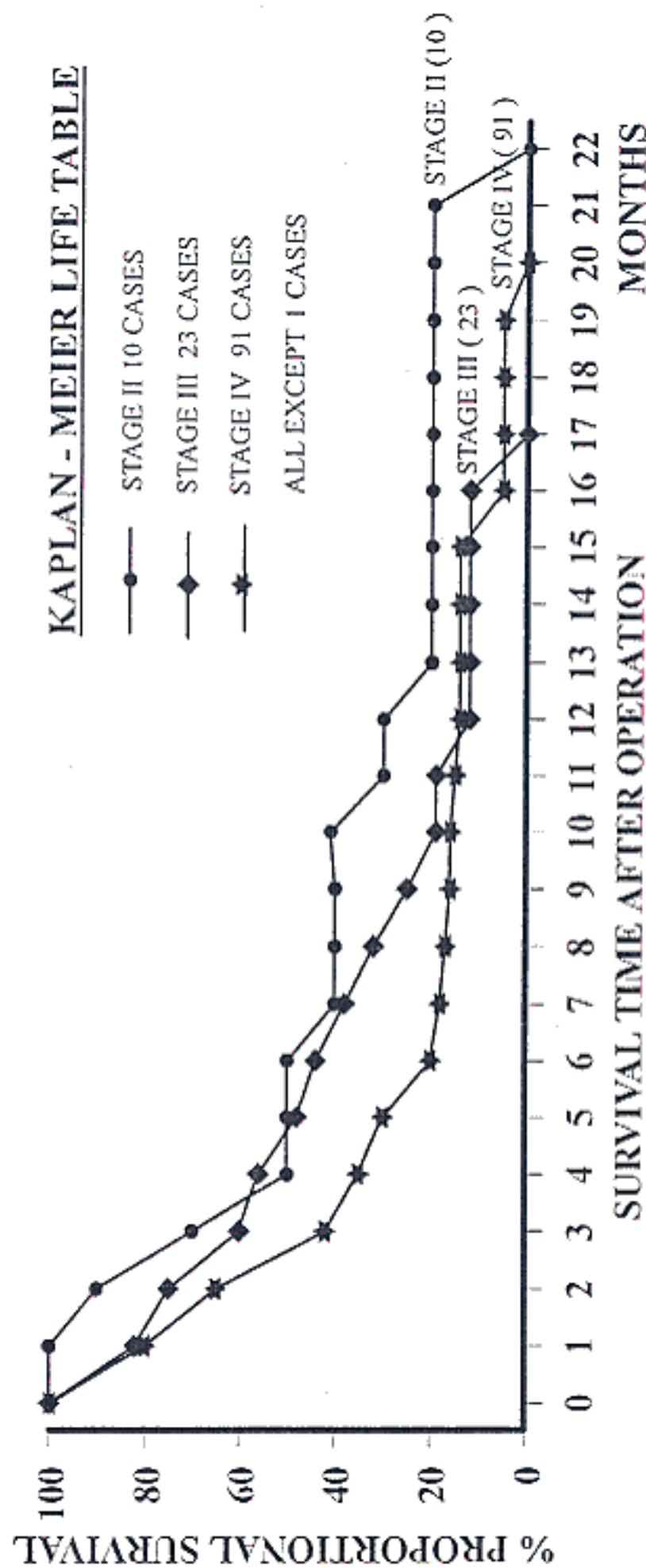


รูปที่ 5-2 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย 125 ราย ที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับและมีการอุดตันท่อน้ำดี

Source : Bhudhisawasdi 1996, (unpublished data)

125 OBSTRUCTIVE JAUNDICE CASES FROM CHOLANGIOCARCINOMA

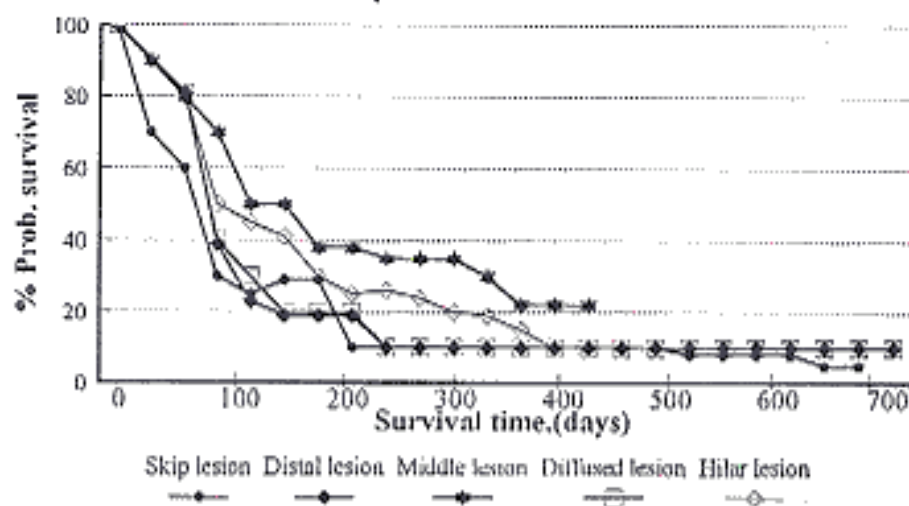
NOV. 1982 - NOV. 1985



รูปที่ 5-3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย CHCA ที่มีตำแหน่งระยะของโรค

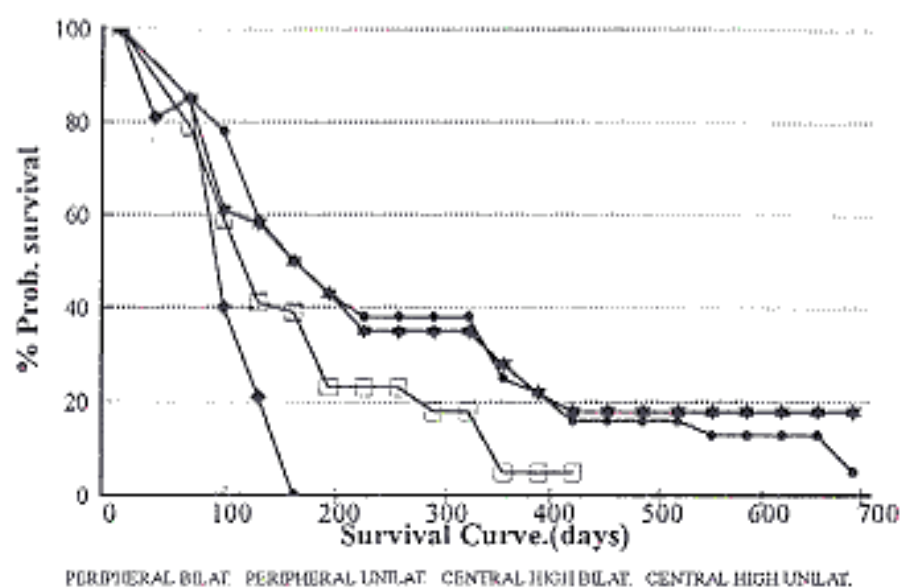
Source : Bhudhisawasdi 1996 (unpublished data)

OBSTRUCTIVE JAUNDICE from OV-CCA.
125 person cases, 1982-85



รูปที่ 8-4-a อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งท่อน้ำดีที่มีตำแหน่งแยกตามตำแหน่งต่างๆ

Source : Bhudhisawasdi 1996 (unpublished data)



รูปที่ 8-4-b อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งท่อน้ำดีที่มีตำแหน่งแยกตามตำแหน่งต่างๆ

Source : Bhudhisawasdi 1996 (unpublished data)

Reference (การผ่าตัดมะเร็งตับ)

- ✓ Bhudisawasdi, V. Place of Surgery in OV-associated cholangiocarcinoma (handout). Department of surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University 1996 (เอกสารอัดสำเนา).
- ✓ Balasegaram, M., Management of primary liver cell carcinoma. Am. J. Surg 1975;130:33.
- ✓ Belghiti, J., Menu, Y., Nahum, H. and Fekete, F. Peroperation echotomography in the surgery of liver tumors. Presse-Med. 1984;13(30):1839 (French)
- ✓ Bismuth, H., Corlette, M.B. Intrahepatic cholangio enteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975; 140:170
- ✓ Bismuth, H., Houssin, D. and Castaing, D. Major and minor segmentectomies. " Reglees" in liver Surgery. World J. Surg. 1982(a):6:10.
- ✓ Bismuth, H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J.Surg. 1982;6:3
- ✓ Carriaga, M.T. and Henson, D.E. Liver, gall bladder, extrahepatic bile ducts ,and pancreas. Cancer supplement 1995,75:71.
- ✓ Cheeranai, O., Boonyapisit, S., Plengvanit, U. Assessment of the palliative Treatment in primary liver cancer. J. Med Ass. Thailand. 1979;62(69):487.
- ✓ Chen, D.S., Sheu, J.C., Sung, J.L., et al. Small Hepatocellular carcinoma - a clinico,pathological study in thirteen patients. Gastroenterology 1982;83:1109.
- ✓ Chen, H., and Wu, M.C. Rehepatectomy for treating

X Kanematsu, T., Sonoda, T., Takenaka, K. et al: The Value of ultrasound in the diagnosis and treatment of small hepatocellular carcinoma, Br. J. Surg 1985;72:23.

X Kanematsu, T., Takenaka, K., Matsumata, T., Furuta, T., Sugimachi, K., and Inokuchi, K. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann. Surg 1984;199(1):51.

X Kawarada, Y., Mizumoto, R. Diagnosis and treatment of cholangio cellular carcinoma of the liver, Hepatogastroenterology. 1990;37(2):176.

X Konno, T., Kai, Y., Yamashita, R., Nagaritsu, A., and Kitmura, M. Targetted chemotherapy for unresectable primary and metastatic liver cancer, Acta Oncol. 1994;33(2):133.

X Makuuchi, M., Hasegawa, H., and Yamazaki, S. Ultrasonically guided Subsegmentectomy. Surg. Gynecol. Obstet. 1985;161:346.

X Okamoto, B., MU, T., Yomanaka, N., and Toyosaka, A. Results of Surgical treatment of primary hepatocellular carcinoma: Some aspects to improve long-term survival. World-J. Surg 1984; 8:360.

X Ong, G.B., Cham, P.K.W. Primary carcinoma of the liver. Surg. Gynecol Obstet 1976;143:31.

X Pausawasdi, A. Progress in the treatment of primary liver cancer. In: Vithayangkul, N. et al, Eds. Development in Surgery 7., Royal College of surgeons of Thailand 1989:593(Thai)

X Penn, I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 1991;110-75.

X Plengvanit, U., Viranuvatti, V., Sthitnirnarnkarn, T.,

Kalayasiri, C., Hitanant, S., Chearanai, O., and Tuchinda, S.,
Relationship between primary carcinoma of the liver and
cirrhosis in Thailand, a clinical study of 324 patients.
Proceeding of 3rd Asian Pacific Congress of Gastroenterology.
Melbourne, 1968;1:5.

~~X~~ Sakornpant, P., and Athapaisal, S. Major hepatic
resection J. Med. Ass. Thailand 1974;52(12):587.

~~X~~ Sheu, J.C., Sung, J.L., Chen, D.S., et al. Early
detection of hepatocellular carcinoma by real-time
ultrasonography. Cancer 1984;56:660.

~~X~~ Shone, H.H. Preoperative and postoperative care.
Surgical Clinics of North America. 1977;57(2):409.

~~X~~ Sitzmann, J.V. Conversion of unresectable liver cancer
an approach and follow-up study. World J. Surg. 1995;19(6)
790.

~~X~~ Sriamporn, S., Black, R.J., Sankaranarayanan, R.,
Kamsa-ard, S., Parkin, D. and Vatanasapt, V. Cancer survival
in Khon Kaen Province, Thailand. Int. J. Cancer 1995;61:296.

~~X~~ Tang, Z.Y. Surgical treatment of 1450 patients with
hepatocellular carcinoma. Chung-Hua-Wai-Ko-Tsa-Chih 1992;30
(6):325. (Chinese)

~~X~~ Tang, Z.Y., Treatment of primary liver cancer with
special reference to the east part of China. Ann-Acad-Med-
Singapore. 1980;9 (2):251.

~~X~~ Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Zhon, X.D., et al. Treatment of
unresectable primary liver cancer: with reference to
cytoreduction and sequential resection. World-J-Surg. 1995;
19(1):47-52.

~~X~~Tang, Z.Y., Uy, Y.Q., Zhou, X.D., Ma, Z.C., Yang, B.H., Lu, J.Z. Lin, H.Y., Tay, C.L. Analysis of one hundred and twenty five patients with primary liver cancer surviving more than five years. Gan-to Kagaku-Ryoho, 1992;19 (8): 1202.

~~X~~The liver cancer study group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer 1994;74(10):2772.

~~X~~Uttaravichien T. Cholangiocarcinoma. In:Vithayangkul N, et al,Eds. Development in Surgery 7. Royal College of Surgeons of Thailand 1989;540(Thai)

~~X~~Virauvatti V,Stapanakul C. Primary carcinoma of the liver,analysis of 90 cases. In:Proceeding of World congress of Gastroenterology and the Fifty-ninth Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Washington DC. Baltimore:William & Wilkins,1959;516-26.

~~X~~Vitale, G.C., Heuser, L.S., and Polk, H.C. Malignant tumors of the liver. Surg.Clinics of North America. 1986;66 (4):723.

~~X~~Wu, M., Zhang, X., Chen, H., Yao, X. and Yang, J. Surgical approaches for improving the operating results of primary liver cancer GAN-To-Kagaka-Ryoho 1992;19(8 suppl.): 1177.(English)

~~X~~Yu, Y.G., Tang, Z.Y., Ma, Z.C., Zhou, X.D. and Lu, J.Z. Resection of the primary liver cancer of the hepatic hilus. Cancer 1991;67(5):1322.

~~X~~Zhang, S.P. and Wang, N.J. Clinical and pathological features of primary hepatocellular carcinoma in 26 patients survived over 10 years after operation. Chung-Hua-Ping-Li-Hsueh Tsa-Chih 1992;21(5):290 (Chinese)

X Zhou, X.D., Tang, Z.Y., Yu, Y.G., et al. Longterm results of surgery for small primary liver cancer in 514 adults. J. Cancer. Res. Clin. Oncol. 1996;122(1):59.

X Zhou, X.D., Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Yang, B.H., Lin, Z.Y., Lu, J., Zand, M.A., Z.C. Longterm results of surgery small primary liver cancer in 514 adults. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1996;122(1):59.

X Zhou, X.D., Tang, Z.Y., Yu, Y.Q. and Hou, Z. Current Management of hepateocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1991; 38 (1)46.

5.5 การรักษามะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีด้วยยาเคมีบำบัด

วันชัย วัฒนศัพท์
พิศาล ไม่เรียง

จากสถิติทะเบียนมะเร็งในโรงพยาบาลของที่ต่างๆ ในประเทศไทยที่มีรายงานระยะของโรคพบว่าผู้ป่วยที่มาหาแพทย์ในระยะแรกนั้นมีน้อยมาก สถิติของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่พบผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกคิดเป็น ร้อยละ 14.32 (Martin et al 2535) สถิติของ โรงพยาบาลศรีนครินทร์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบประมาณ ร้อยละ 2.9 (Vatanasapt et al, 2538) สถิติเหล่านี้รวมผู้ป่วยมะเร็งทุกอวัยวะ ซึ่งหากแยกมะเร็งตับออกมาจะพบว่าสถิติผู้ป่วยที่มาหาในระยะแรกเกือบจะไม่มีเลย จากทะเบียนมะเร็งชุมชนของจังหวัดขอนแก่นไม่พบมะเร็งตับระยะแรกเลย ฉะนั้นการรักษาผู้ป่วยโดยวิธีการที่เชื่อว่า อาจจะได้ผล คือการผ่าตัดจึงหวังผลให้หายขาดได้ยากมาก

การรักษาโดยใช้เคมีบำบัดในมะเร็งของอวัยวะในช่องท้อง หรือ ระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะมะเร็งตับได้ผลไม่ดี ส่วนใหญ่ที่ใช้กันเป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (Palliative treatment) หรือเป็นการให้ยาพร้อมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่นการผ่าตัด (Adjuvant Therapy) รายงานการรักษาโดยยาเคมีบำบัดในเมืองไทยเชื่อว่า มีน้อยมากที่ค้นรายงานได้มีกลุ่มเดียวคือ กลุ่ม อุกฤษดิ์ เปล่งวานิช และ อรรถพร เจริญชัย จาก โรงพยาบาลศิริราช โดยในปี พ.ศ.2507 (1974) ได้รายงานผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 51 ราย โดยใช้ Nitrogen Mustard และ Prednisolone ได้ผลมีระยะ "remission" กว่าสองเดือนประมาณร้อยละ 18 (Plengvanit et al, 1964) ถึงประมาณร้อยละ 30 (Plengvanit et al, 1972) การให้ยามักจะให้ในลักษณะ systemic และจะทำการผูกเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงตับ (Hepatic artery) เนื่องจากการศึกษาพบว่า มะเร็งตับทั้งปฐมภูมิและทุติยภูมิ จะได้รับเลือดมาเลี้ยงจาก Hepatic artery เกือบทั้งหมด ซึ่งต่างจากเนื้อตับปกติที่ได้รับเลือดมาเลี้ยง ร้อยละ 75 จากเส้นเลือดดำ ปอร์ทัล (Portal vein) (Breedis and Young 1949, Bierman et al, 1952, Shenk et al, 1962, Tuchinda et al, 1973) อรรถพร เจริญชัย (1974) ได้รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับ 60 ราย ซึ่งเป็นมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) 47 ราย มะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) 4 ราย และมะเร็งที่เซลล์เป็น undifferentiated 9 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด และเป็นมากแล้ว หรือมีตับแข็งร่วมด้วย ในจำนวนนี้ 11 ราย เคยได้รับการรักษาโดยการผูกเส้นเลือดแดงของตับมาแล้ว ดีขึ้น แล้วกลับโตขึ้นมาอีก ผู้ป่วยได้รับยา Nitrogen Mustard ในขนาด 0.8 mg/Kg body weight ทางสายสวนที่สอดไปถึง Coeliac artery เข้าไปในระดับต่างๆ การให้ยาก็มีตั้งแต่ ให้ครั้งเดียว (27 ราย) 2 ครั้ง (22 ราย) 3 ครั้ง (6 ราย) 4 ครั้ง (3 ราย) 5 ครั้ง

(1 ราย) และ 8 ครั้ง (1 ราย) โดยเว้นระยะ 3-5 สัปดาห์ พบว่าผลการรักษาได้ผลในเชิงลดอาการปวดหรือปวดหายไปสูงถึงร้อยละ 73 โดยเฉลี่ยผู้ป่วยมี remission มากกว่าสองสัปดาห์ ถึงประมาณร้อยละ 47 ปัญหาการรักษาวิธีนี้ คือ ผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย ที่มีอาการตัวเหลืองตาเหลืองก่อนการรักษา พบผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin สูงกว่าร้อยละ 2.9 mg% สี่รายจากเจ็ดราย เสียชีวิตจากภาวะตับล้มเหลว ฉะนั้นผู้ป่วยที่มีการอุดตันท่อน้ำดีจึงเป็นข้อห้ามในการใช้ยาเคมีบำบัดทางเส้นเลือดแดง เพราะจะทำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับมากขึ้นจากที่เสียอยู่แล้วจากภาวะความดันสูงของท่อน้ำดีที่มีผลต่อเซลล์ตับ

ในปี พ.ศ.2522 (1979) อรพรรณ เจียรนัย ได้รายงานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอีก 324 ราย เป็นมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) 251 ราย มะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) 80 ราย และชนิด undifferentiated อีก 23 ราย ซึ่งได้รับการรักษาต่างกัน 4 วิธี คือ

วิธีที่หนึ่ง โดยการให้ยาเคมีบำบัดทางเส้นเลือดดำเป็น systemic treatment โดยแบ่งให้ยาสองชนิด คือ กลุ่มแรกให้ Nitrogen Mustard 0.4 mg/kg แล้วให้ซ้ำทุกๆ 3-6 สัปดาห์ กลุ่มที่สองให้ Fluorouracil (5FU) ขนาด 5-7 gm. โดยแบ่งให้เป็น 5-7 วัน แล้วให้ซ้ำอีก 1 gm. ทุก ๆ สองสัปดาห์

วิธีที่สอง ให้ยา Nitrogen Mustard ทางเส้นเลือดแดงขนาด 0.8 mg/kg โดยผ่านทางสายสวนไปสู่ Coeliac artery และให้ซ้ำทุกๆ 3-6 สัปดาห์

วิธีที่สาม ในรายที่เป็นเฉพาะที่เฉียบให้รังสีขนาด 200 หน่วยเร็นต์เกน ด้านหน้าและด้านหลัง ประมาณ 20 ครั้ง และด้านข้างอีก 5 ครั้ง

ทั้งวิธีฉายแสงและการให้ยาเคมีบำบัด ผู้เขียนจะให้ Prednisolone ร่วม

วิธีที่สี่ โดยการผูกเส้นเลือดแดงเอ็กซาดิกโดยความรู้ที่วามะเร็งตับจะได้รับเลือดเลี้ยงร้อยละร้อย จากเส้นเลือดแดงเอ็กซาดิก ซึ่งต่างจากเนื้อตับธรรมดาที่มีเลือดมาเลี้ยงเพียงร้อยละ 25

ผลการรักษาพบว่า การให้ยา Nitrogen Mustard ทางเส้นเลือดแดง เอ็กซาดิกให้พอดีที่สุด มี remission สูงถึงร้อยละ 48 ในขณะที่ผลจากการฉายแสง มี remission ร้อยละ 28 การผูกเส้นเลือดแดงเอ็กซาดิก ร้อยละ 35 การให้ยา Nitrogen Mustard ทางเส้นเลือดดำ systemic ได้ผล ร้อยละ 23 และผลจากการให้ยา 5FU ได้ผลประมาณร้อยละ 9 และพบว่าอาการเจ็บปวดที่ลดลง ประการตามการเปลี่ยนแปลงคั่งทั้งขนาดที่เล็กลงและความนุ่ม ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ พบว่าผู้ป่วยที่มีตับแข็ง (cirrhosis) ได้ผลไม่ด้นัก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง

ยาตัวหนึ่งซึ่งเป็น Alkaloid จาก Chelidonium Majus ในชื่อว่า "UKRAIN" ได้นำมาทดลองรักษามะเร็งตับและรายงานโดยวันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ (1991) ได้ทดลองรักษาในมะเร็งตับระยะที่สี่ 4 ราย พบว่าได้ผลช่วยบรรเทาอาการใน 2 ราย ในจำนวนนี้มีอาการบุบลง 1 ราย ข้อดีของยา UKRAIN คือ ในขนาดรักษา 10 มิลลิกรัม ให้ทางเส้นเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อไม่มีผลข้างเคียงเลย

รายงานจากต่างประเทศโดย Falkson และคณะ (1978) ใช้ Adriamycin

ร่วมกับ Lomustine (Methyl CCNU) กับ 5 Fluouracil (5FU) ในมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) พบอัตราการได้ผลบางส่วน (partial response rate) ประมาณร้อยละ 10-15 ซึ่งหากมีการเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสม เช่น รายงานของ Ihde และคณะ (1985) จะได้ผลดีกว่า อย่างไรก็ตามก็ตีรายงานการให้ยาเคมีบำบัดทางเส้นเลือดแดงเข้ปาดักในต่างประเทศ ส่วนใหญ่จะเป็นการรักษามะเร็งตับที่เกิดจากการกระจายจากมะเร็งอวัยวะอื่น ๆ (Metastatic CA)

การใช้ combine chemotherapy ซึ่งประกอบด้วย 5FU adriamycin และ mitomycin C (FAM) เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในการรักษา advanced unresectable CHCA พบว่าทำให้เกิด partial response ประมาณ 29% (4 ใน 14 ราย) (Harvey J.H. *et al*, 1984)

การทดลองนำ interferon ซึ่งเป็น immunomodulator มาใช้ร่วมกับ chemotherapy ในการรักษา CHCA นั้น ได้มีรายงานการใช้ fluouracil ทางเส้นเลือดดำ 750 mg/m²/วัน เป็นเวลา 5 วัน ร่วมกับการให้ interferon alfa 2-6 5 MU/m² ในวันที่ 1, 3 และ 5 ทุก 14 วัน จำนวน 4 ครั้ง ได้ผล partial response 34% (11 ใน 32 ราย) (By Yehuda, Z. Patt, 1996) ซึ่งถือว่าได้ผลดีกว่า regimen อื่น แต่จำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย ควรจะได้มีการวิจัย เพื่อบินันผลทดลองในผู้ป่วย CHCA กลุ่มใหญ่ขึ้น

Reference (บาเคมีบำบัด)

1. Bierman, H.R., Byron, R.L., Kelly, K.H., Grady, A. Study on blood supply of tumors in man III Vascular of liver by hepatic arteriography in vivo. J. Nat. Cancer 1952;12:107

2. Breedis, C. and Young, C. Blood supply of neoplasm in liver. Fed. Proc. 1949;8:351.

3. Ckearanai, O., Boonyapisit, S., and Plengvanit, U. Assessment of the palliative treatment in primary liver cancer. J. Med Ass. Thailand 1979;62:487.

4. Chearanai, O., Plengvanit, U., Tuchinda, S., Kalayasiri, C., and Viranuvatti, V. Treatment of advanced primary liver carcinoma using intermittent intra arterial nitrogen mustard. South east Asian J. Trop. Med Pub. Hlth. 1974;5:96.

X Falkson, G., Moertel, C.G., Lavin, P., *et al.* Adriamycin Chemotherapy studies in primary liver Cancer: A. prospective randomized clinical trial. Cancer 1978;42:2149.

X Harvey, J.H., Smith F.P., Schein, P.S. 5 Fluouracil, mitomycin and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. J clin oncol 1984;2:1245

X Ihde, D.C., Matthews, M.J., Makuih, R.W., *et al.* Progsnostic factors in patcents with hepatocellular carcinoma receiving sytemic chemotherapy. Identification of two groups of patients with prospects for prolonged survival. Am. J. Med, 1985;78:399.

X Plengvanit, U., Cheeranai, O., Sindhavananda, K., Damrongsak, D., Tuchinda, S., and Viranuvatti, V. Collateral arterial supply of liver after hepatic artery ligation; angiographic study of 20 patients. Ann Surg 1972;175.

X Plengvanit, U., Limwong, K., Viranuvatti, V., Hitanant, S., and Chearanai, O. Treatment of primary carcinoma of the liver by hepatic artery ligation, preliminary report of 40 cases. Liver research Trans. 3rd Inter Symposium. Int. Ass. for the study of the Liver Kyoto, Japan. 1967;P 490.

X Plengvanit, U., Suwanik, R., Chearani, O., Intrasupt, S., Sadeyavanich, S., Kalayasiri, C., and Virauvatti, V., Regional hepatic flow studied by the intrahepatic injection of 133 Xenon in normals and patients with primary carcinoma of the liver with particular reference to the effect of hepatic artery ligation. Aus New Zeal. J. Med. 1972;2:44.

X Plengvanit, U. and Viranuvatti, V. Treatment of primary carcinoma of the liver with and prednisolone, report of 51 cases. Amer. J. Gastroent. 1964;42.

X Shenk, W.G., MC Donald, L.C., McDonald, K. and Drapanas, J. Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients. Ann, Surg. 1962 156:463.

X Tuchinda, S., Gaew-IM, K. and Plengvanit, U. Injection corrosion studies of intrahepatic vascular and bile duct patterns in normal and diseased livers. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Helth. 1973;4:263.

X Vatanasapt, V., Wongpratom, W., Mairiang, P., Mairiang, E., Chaiyakam, C., Buddhisawad, V., Pairojkul, C. and Nowicky, J.W. Primary report on clinical experience in the use of Ukrain. Thai Cancer Journal 1991:17:20.

X Yehuda, B, Patt, Z, Dennic, V., Jones, J.R., et al. Phase II Trial of intravenous Fluouracil and subcutaneous interferon alfa 2b for biliary tract cancer. J clin oncol 1996;14:2311-15

5.6 การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ในการรักษามะเร็งตับ

วันชัย วัฒนศัพท์
วัฒนา สขีไพศาลเจริญ
พิศาล ไม้เรียง

ความพยายามในการรักษามะเร็งตับด้วยวิธีต่างๆ หรือช่วยให้ได้ผลโดยรวมดีขึ้น ได้มีการพัฒนามากมาย แต่ก็มักจะหนีไม่พ้น การรักษา ร่วมกับการผ่าตัด กรณีผ่าตัดได้ หรือแม้แต่ผ่าตัดไม่ได้ ก็มีความพยายามที่จะทำให้ขนาดของมะเร็งลดลง จนผ่าตัดเอา เนื้องอกมะเร็งออกไปจนถึงเอาตับออกทั้งหมด เพื่อเปลี่ยนตับใหม่ (Transplantation of the liver)

5.6.1 การรักษาโดยการไ้ความเย็น (Hepatic Cryosurgery) เนื่อง จากเป็นการรักษาโดยใช้เครื่องมือ และวิธีการที่ไม่ใช่การผ่าตัดตามวิธีการทั่วไป จึง แยกออกมาน่าเสนอ Zhou และคณะ ในปี 1988 ได้ใช้ liquid Nitrogen ในการ รักษาผู้ป่วย 60 ราย ที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิที่ประเทศจีน ระหว่างปี 1973-1987 ซึ่ง เป็นผู้ป่วยระยะตั้งแต่ Subclinical (ร้อยละ 35) ถึงระยะท้ายๆ ไม่พบอัตราการตาย

จากการผ่าตัด ไม่มีผลแทรกซ้อน ไม่ว่าจะเป็นการมีเนื้องอกเรื้อรังดับแตก การมีการตกเลือดภายหลัง การมีน้ำคั่งซึม หรือการติดเชื้อ พบผลการรอดชีวิตผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ 1 ปี, 2 ปี, 3 ปี, 4 ปี, และ 5 ปี, เป็นร้อยละ 51.7 (30/58), 33.9 (19/56), 20.8 (11/53), 15.6 (7/45) และ 11.4 (5/44) ตามลำดับ ส่วนกรณีเนื้องอกเรื้อรังขนาดน้อยกว่า 5 ซม. พบอัตราการรอดชีวิตที่ 1-5 ปี ดีกว่า คือ ร้อยละ 76.2 (16/21), 61.9 (13/21), 50.0 (9/18), 41.2 (7/17) และ 37.5 (6/16) ตามลำดับ Zhou สรุปว่าการใช้ความเป็นเนื้อเยื่อในการรักษามะเร็งตับ มีประโยชน์ที่ควรพิจารณาในรายที่ผ่าตัดออกไม่ได้ในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ ที่ไม่มีการอุดตันท่อน้ำดี ไม่มีน้ำในท้อง (ascites) และหน้าที่ตับยังไม่ถึงกับเลวมากนัก เนื้องอกทั้งหมดสามารถจะทำการจี้เป็นทำลายทั้งหมดได้

ต่อมาในปี 1992 Zhou ได้รายงานเพิ่มเติมในวารสารจีนและได้ใช้ intraoperative ultrasonography พร้อมทั้งพัฒนา Single และ Multiple needle Cryoprobes มาใช้ในการทำให้เนื้องอกเรื้อรังเป็นจันแข็ง พบว่าอัตราการรอดชีวิต ณ ที่ 1 ปี 3 ปี และ 5 ปี เป็นร้อยละ 60.5, 32.0 และ 20.2 ตามลำดับ โดยเฉพาะมะเร็งตับที่ขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม. พบอัตราการรอดชีวิต ที่ 1, 3 และ 5 ปี เพิ่มขึ้นเป็น 92.6, 66.6 และ 50.8 ตามลำดับ และไม่พบอัตราตาย หรือผลแทรกซ้อนรุนแรงเช่นกัน

มาในปี 1995 Zhou ได้รวบรวมรายงาน วิธีรักษามะเร็งตับโดยวิธีต่างๆ ซึ่งได้พูดถึง Cryoprobes ด้วย คือรายงานผู้ป่วย 107 ราย ที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ พบอัตราการรอดชีวิต ที่ 5 ปี ร้อยละ 22.0 และสำหรับมะเร็งที่มีขนาดเล็ก (≤ 5 ซม. จำนวน 32 ราย) อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 48.8

Gilbert (1985) ได้แนะนำการใช้ Real time ultrasound ในการ Monitor ในขณะที่กำลังใช้ Cryo probe จี้เนื้องอก โดยได้ทดลองในสุนัข พบว่าเห็นการเปลี่ยนแปลง ในเนื้อเยื่อขณะที่มีการแข็งตัวของบริเวณที่ทำการจี้เนื้องอก เห็นภาพการแข็งตัวของบริเวณ "Cryolesion" ชัดเจน และเมื่อความเป็นเนื้อเยื่อแข็งละลายตัวก็จะมีลักษณะเปลี่ยนไป มีลักษณะ echo ลดลงกว่าตอนก่อนจี้เนื้องอก และยังพบความสัมพันธ์สอดคล้องจากการตรวจเนื้อเยื่อกับผลการตรวจพบในอัลตราซาวด์และเนื้องอกเรื้อรังที่ถูกทำลาย

Wong (1995) ได้ทำการทดลองใช้ cryosurgery ในผู้ป่วยที่ฮาวาย ประสบการณ์การทำในผู้ป่วย 9 ราย ใช้ intraoperative ultrasound guidance แล้วใช้ liquid nitrogen ที่ความเย็น -196°C ไม่พบอัตราตายและมีรายเดียวที่ต้องให้เลือด ผู้ป่วยมีชีวิตรอดรายงานถึง 11 เดือน

5.6.2 การรักษาด้วยวิธี Microwave Surgery

วันชัย วัฒนศัพท์

Zhou (1993) ได้รายงานการใช้เข็มอิเล็กโทรดสอดเข้าไปในตับ โดยใช้คลื่น

ไมโครเวฟ เพื่อทำลายเนื้องอกมะเร็งตับปฐมภูมิจำนวน 50 ราย โดยเป็นการผ่าตัดทำ Hépatectomy 46 ราย และเป็นการจี้ทำลายเนื้อเบื้อ 4 ราย พบว่าปริมาณเลือดที่ใช้ใช้น้อยกว่าในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดด้วยวิธีผ่าตัดทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบการตายหลังผ่าตัด รวมถึงไม่พบอันตรายแทรกซ้อน ไม่ว่าจะเป็นการตกเลือด การมีน้ำดีไหลรั่ว หรือการติดเชื้อ

5.3.3 การศึกษาวิจัยการใช้ High-intensity focused ultrasound (HIFU) ในการรักษามะเร็งตับในสัตว์ทดลอง HIFU ได้ถูกนำมาทดลองใช้ในการรักษามะเร็งตับหนู Morris พบมีการตายของเซลล์จากความร้อนในเนื้ออกของหนู โดย Yang (1991, 1992) ได้รายงานการวิจัยสรุปว่าน่าจะสมารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือการรักษาในคนได้ โดยอาศัยลำแสงของ HIFU ทำลายเนื้องอกมะเร็งผ่านทางผิวหนัง โดยมีเครื่อง ultrasound ในการชี้นำร่อง โดยไม่จำเป็นต้องลงไปตัดเอาตับออกมา

5.6.4 การผ่าตัดเปลี่ยนตับ ปัญหาการที่มะเร็งตับบางครั้งมีมากกว่าหนึ่งแห่ง และบางครั้งการกลับเป็นใหม่ จึงมีผู้พยายามตัดตับออกหมดแล้วใช้การเปลี่ยนตับรักษา มะเร็งตับ กลุ่ม Boston Center for Liver transplantation ได้นำเสนอรายงานโดย Jenkins และคณะ (1989) ในผู้ป่วย 169 ราย พบว่าร้อยละ 52 เป็นมะเร็งตับ HCC อีกร้อยละ 24 เป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA พบมี Median Survival ประมาณ 1 ปี และอัตราการตายหลังผ่าตัด 90 วัน สูงร้อยละ 30 พบมี Acturial survival ที่ 1 ปี, 2 ปี และ 3 ปี ร้อยละ 49, 37 และ 30 ตามลำดับ Wolfz (1990) รายงานการเปลี่ยนตับ 33 ราย พบว่าอัตราการรอดชีวิตในมะเร็งเซลล์ตับ HCC 16 ราย สูงถึงร้อยละ 37.5 มี Median survival ประมาณ 2 ปี 2 เดือน ส่วนในกลุ่มมะเร็งท่อน้ำดีตับ (10 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำว่า คือ 5 year survival เพียงร้อยละ 10 Ringe B และคณะ (1991) สรุปว่าการผ่าตัดเปลี่ยนตับอาจจะจำเป็นในมะเร็งตับโดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น Nonresectable หรือกลุ่มที่กลับเป็นใหม่ Goldstein และคณะ (1993) รายงานการวิเคราะห์การเปลี่ยนตับในกลุ่มมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA (16 ราย) ผลไม่ดีขึ้น จึงไม่แน่ใจว่าควรทำไหม

5.6.5 การรักษาโดยใช้รังสี

การฉายรังสีมะเร็งตับจะไม่ค่อยมีประโยชน์นัก แม้ในการให้เพื่อบรรเทาอาการ (palliation) ยกเว้นราย embryonal หรือ Germ-cell tumors เนื่องจากรังสีทำให้เกิด Radiation hepatitis ได้จึงต้องจำกัดปริมาณรังสีไม่ให้เกิน 3000 Rad Vitale et al 1986 Kinsella และคณะ (1983) ใช้การฉายรังสีจากภายนอกหรือรังสีจากการฉีด Radio-labelled Microspheres ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ได้ผลดีพอสมควร

นอกจากการรักษาโดยใช้รังสีจากภายนอกแล้ว ได้มีความพยายามที่จะสอดใส่สารบรรจุรังสีเข้าไปกระจายให้ทั่วในตับ Burton และคณะ (1989) ได้ใช้การฉีดสารไมโครสเฟียร์ที่ใส่ Yttrium 90 เข้าไปทางเส้นเลือดแดง ไมโครสเฟียร์ หรือลูกกลมเล็กๆ ที่บรรจุสารกัมมันตรังสีดังกล่าวนี้จะถูกจับติดอยู่ในตับและแผ่รังสีไปทั่วตับ โดยการ

พยายามฉีดให้ไม่โครสเฟียร์ไปตรงบริเวณที่เป็นเนื้องอก โดยใช้การควบคุมการเดินของเลือดโดย angiotensin II

5.6.6 การใช้ Radio immunotherapy ในการรักษามะเร็งตับ

Zeng และคณะ (1993) ได้ทดลองใช้ I^{131} -labelled anti-HCC Monoclonal antibody (Hepama-1) ร่วมกับการผูกเส้นเลือดแดงเฮปาติกในผู้ป่วย 23 ราย พบระดับ alpha-fetoprotein ลดลงร้อยละ 75 (12/16) และเนื้องอกลดลงร้อยละ 78 (18/23) ตามลำดับ หลังจากนั้นได้ใช้ Sequential resection ในผู้ป่วย 11 ราย แต่ยังไม่พบผลมะเร็งที่ขอบๆ ของเนื้องอก Zeng เสนอแนะว่าการใช้วิธีนี้คือฉีด I^{131} -Hepama-1mAb น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษา

5.6.7 Trans-catheter arterial embolization

วัฒนา สุวิไลสาธิตเจริญ

หลักการคือ ต้องการลดปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงเนื้องอก (Hepatic artery) และยังใช้ยาเคมีบำบัดฉีดเข้าสู่เนื้องอกโดยวิธีนี้ก็ได การใช้วิธีนี้มีประโยชน์ในรายที่มะเร็งไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือใช้ทำให้ก้อนมีขนาดเล็กลงก่อนผ่าตัด หรือใช้ในการที่มะเร็งกลับมาเป็นใหม่ (Nakao *et al*, 1991) สุดท้ายวิธีนี้ยังมีประโยชน์ในการควบคุมภาวะเลือดออกในช่องท้อง เนื่องจากการแตกของเนื้องอก (Okazaki *et al*, 1991)

สารอุดตัน (Embolic material) (พรทัศน์กุล และคณะ 2533)

สารอุดตันมีหลายชนิด ได้แก่ Gelatin sponge (Gel foam), Spongell, Gelfoam powder, Microcapsule of anticancer drug, Albumin microsphere, Lipiodol, Ivalon, Magnetic particle, Steel coil, Isobutyl-2-cyanocrylate (IBC) และ Ethanol

Gelatin sponge (Gel foam) เป็นสารที่ใช้มากที่สุดเนื่องจากสามารถอุดตันหลอดเลือดในก้อนมะเร็งได้ถึงปลายสุด และถูกดูดซึมได้ทำให้หลอดเลือดเส้นนั้นใช้งานได้อีก จึงนิยมใช้โดยทั่วไป ส่วนสาร Microcapsules, Albumin microcapsule ก็ใช้ได้ เพราะใช้อุดตันหลอดเลือดได้ดี และมีผลทำให้ตับขาดเลือดเล็กน้อย Ivalon, Magnetic particle, Steel coil ไม่ค่อยนิยมใช้ เนื่องจากการอุดตันหลอดเลือดอย่างถาวร จนใช้ไม่ได้อีก

บาด้านมะเร็งที่ใช้ร่วมกับ Gel foam ที่นิยมใช้ประกอบด้วย

Doxorubicin, (Johnson *et al*, 1978) Mitomycin (Audisio *et al*, 1990) หรือ Cisplatinum นอกจากยาเหล่านี้ ยังใช้ Yttrium-90 glass microsphere ร่วมไปกับ Gel foam เพื่อทำ Internal radiation ต่อเนื้องอก เน้นแต่เป็นที่น่าเสียดายว่า Hepatocellular carcinoma ไม่ตอบสนองต่อ Radiotherapy

Lipiodized oil เนื่องจกสารตัวกลางชนิดนี้หลังจากฉีดเข้าเส้นเลือด

แดงดับสามารถค้างอยู่ในเนื้องอกมะเร็งได้นานถึง 7 วัน หรือมากกว่านั้น และสารนี้สามารถไปจับกับเนื้องอกที่มีขนาดเล็กๆ จนไม่สามารถตรวจพบโดยการทำ CT หรือ Angiography ได้ ดังนั้นด้วยเหตุผลจึงนำมาใช้เป็น Lipiophilic anti-cancer drug เช่น Epirubicin emulsion (Kanematsu *et al*, 1989) หรือ Cisplatin และ Lipiodol ที่ใช้ก็เป็น Radio-active iodinated จะมีประโยชน์มากกว่า

ผลลัพธ์ของการทำ Gel foam จะได้ผลดีกว่า Lipiodol แต่ผลที่ได้พบได้ตั้งแต่มีอายุยืนยาวขึ้นจนไม่ได้ผลเลย (Pelletier *et al*, 1990) ดังนั้นพยากรณ์ของโรคนี้น่าจะขึ้นอยู่กับขนาดของเนื้องอก ตำแหน่งที่อยู่ การลุกลามเข้า Portal vein และการมีท่อน้ำหรือดีซ่าน

5.6.8 Percutaneous alcohol injection

โดยการฉีด 100% แอลกอฮอล์เข้าไปยังเนื้องอกมะเร็งโดยตรงโดยใช้อัลตราซาวด์เป็นตัวนำ เหมาะกับการรักษามะเร็งที่มีขนาดเล็ก (น้อยกว่า 2-3 เซนติเมตร) หรือเป็นการฉีดก่อนมะเร็งให้เล็กลงก่อนนำไปตัด หรือในกรณีที่มีมะเร็งกลับมาเป็นใหม่ มะเร็งที่มีหลายๆก้อน ก็ใช้ได้เหมือนกัน นอกจากนั้นวิธีนี้ยังใช้ควบคุมเลือดออกที่เกิดจากการแตกของก้อนมะเร็ง โดยฉีดแอลกอฮอล์ทำให้ก้อนยุบลง (Chung *et al*, 1990)

ผลแทรกซ้อนคล้ายคลึงกับที่พบในการทำ Embolization วิธีการเช่นนี้อาจใช้ร่วมกับวิธีแรกก็ได้

ผลการรักษา อัตรารอดใน 1 ปี ร้อยละ 82 และ 3 ปี ร้อยละ 53 (Shina *et al*, 1990)

5.6.9 Immuno-Targeting

โดยใช้สารกัมมันตภาพรังสีร่วมกับ Monoclonal antibody ซึ่งต่อต้านต่อแอนติเจนที่อยู่บนผิวของมะเร็ง เช่น I^{125} ferritin หรือ I^{125} alphafetoprotein (Liu, 1983) วิธีนี้ใช้โดยฉีดสารเหล่านั้นเข้าไปในเส้นเลือดแดงตับ แต่ผลขณะนี้ยังไม่เป็นที่ยืนยัน (Keegan-Roger and Wu, 1989; Takahashi *et al*, 1989)

5.6.10 Immunotherapy

หลักการที่นำมาใช้โดยเชื่อว่าการเจริญเติบโตของเนื้องอกมะเร็งส่วนหนึ่งอาจเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายที่บกพร่อง จึงไม่สามารถกำจัดหรือทำลายเซลล์มะเร็งได้ (Forbes, 1985) จึงใช้การกระตุ้น Autologous lymphokine activated killer (LAK) ร่วมกับ Interleukin (Onishi *et al*, 1989)

ผลลัพธ์พบว่าการทำลายเนื้องอกมะเร็งเกิดขึ้นได้ และผู้ป่วยทนได้ดีต่อการใช้ แต่ผลยังสรุปไม่ได้

5.6.11 Hormone manipulation

เนื่องจากการทดลองพบว่าฮอร์โมนเพศหญิงและชาย เป็นสารเคมีที่สามารถกระตุ้นให้เกิดมะเร็งได้ และมะเร็งชนิดนี้พบว่ามี Receptor ทั้ง Estrogen

และ Androgen อยู่ทั้งเซลล์มะเร็ง (Ohnishi *et al*, 1986)

ยาที่นำมาใช้คือ Tamoxifen (Farinati *et al*, 1990) Goserelin
ยาที่กระตุ้นให้มีการสร้าง Androgen เช่น Flutamide และ Goserlin
ที่มีการนำมาใช้ด้วยเหมือนกัน (Carr *et al*, 1990)

5.6.12 Internal radiation สำหรับมะเร็งท่อน้ำดี

โดยการสอดใส่ iridium 192 wire ผ่าน malignant bile
duct stricture อาจโดย percutaneous transhepatic cholangiography
หรือผ่านทาง ERCP และ stent หรือ intraoperative ก็ตาม สามารถทำให้ผู้ป่วย
มีอายุยืนยาวขึ้นเป็น 10-11.5 เดือน โดยมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ cholangitis
(30%) stent blockage (40%), radiation hepatitis และ duodenal
stricture (Levitt, M.D. *et al*, 1988; Meyers W.C. *et al*, 1988)

5.7 การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์

จากการค้นรายงานการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็งตับในประเทศไทยพบว่า มักจะเป็นการเสนอแนะแนวทางการรักษา และลงรายละเอียดถึงวิธีการ
เช่น การผ่าตัดวิธีต่างๆ โดยเฉพาะเพื่อบรรเทาอาการ หรือเป็นรายงานผู้ป่วย เกือบ
ไม่พบรายงานการวิเคราะห์ผลการรักษามะเร็งตับที่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบ เช่น มี
การวิเคราะห์ทางสถิติประกอบไม่ว่าจะเป็น Survival rate Mortality rate
หรือ complication ต่างๆ ฉะนั้นจึงไม่อาจสรุปว่าผลการรักษามะเร็งตับในประเทศไทย
ได้ผลดีขึ้นเช่นเดียวกับการรักษาในต่างประเทศหรือไม่ ฉะนั้นแนวทางการศึกษา
วิจัยน่าจะเป็นไปในการนำรายงานผู้ป่วยมาวิเคราะห์ผลการรักษาเปรียบเทียบในมะ
เร็งทั้งสองชนิดที่สำคัญ และที่สำคัญที่สุดคือการพัฒนาแนวทางการรักษามะเร็งตับ โดย
วิธีการใหม่ๆ ที่ดีกว่า เพื่อให้ลดอัตราการตาย (ซึ่งสำคัญกว่าอัตราการรอดชีวิต) โดย
รวมตลอด

โดยสรุปแนวทางการศึกษาวิจัยด้านการรักษาควรจะพิจารณาดังนี้

5.7.1 การศึกษาพัฒนาแนวทางการรักษา โดยวิธีการใหม่ๆ อาจจะร่วม
หรือไม่ร่วมกับการผ่าตัดก็ตาม เพื่อผลสุดท้ายของอัตราการตายโดยรวม

5.7.2 การศึกษาวิเคราะห์ผลการรักษาในมะเร็งตับแต่ละชนิดถึง
Survival Rate, Operative Mortality and Morbidity

5.7.3 การศึกษาผลการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ที่สามารถทำได้ โดยเฉพาะที่มี
การทำในประเทศต่างๆ เช่น ประเทศจีน จนประสบผลสำเร็จดีแล้ว

5.7.4 ควรศึกษาร่วมไปกับการตรวจมะเร็งระยะแรกหรือการตรวจกรอง
มะเร็งขนาดเล็กและผลการรักษาดีขึ้นหรือไม่ และถ้าเป็นการ Screening ใน
population เฉพาะ ควรประเมินการลด Mortality rate โดยรวมด้วย

primary liver cancer. Proc-Chin-Acad-Med-Sci-Peking-Union-Med-Coll. 1989 4(2) 68.(English)

Child, C.G. III The liver and portal hypertension, W.B. Saunders Co. 1967;PP48-77.

Curutchet, H.P., Terez, J.J., Kay, S., Lawerice, W. Primary Liver Cancer. Surgery 1971;Sep;70(3):467.(English)

Dunk, A.A., Scott, S.C., Johnson, P.J., et al. Mitoxantrone as a single agent therapy in hepatocellular carcinoma. A phase II study. J. Hepatol. 1985;1:395.

Foster, J.H., Berman, M.M. Solid liver tumor. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1977,pp 63-66.

Handagoon, P., Sirivanichchai, C., Pornpathul, K. and Nakawura, H. Hepatocellular Carcinoma and Chemoembolization. Program and Abstract of First Cancer Research Symposium, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,Chiang Mai 1990, :P20

Inouye, A.A., Whelen, T.J., Jr. Primary liver cancer. A review of 205 cases in Hawaii. Am. J. Surg. 1979;138:53.

Iwatsuki, S., Sheahan, D., G., Starzl, T.E. The changing face of hepatic resection. Curr Probl Surg 1989;26:291.

Joishy, S., and Balasegaram, M. Hepatic resection for malignant tumors of the liver: Essentials for a unified surgical approach. Am. J. Surg. 1980;139:360.

Joishy, S.K., Bennett, J.M., Balasegaram, M., et al. Clinical and chemotherapeutic study of hepatocellular carcinoma in Malaysia:A comparison with Africa and American patient. Cancer 1982;50:1065-9.

References

การรณรงค์ พรหมณกุล. พิมพ์ อัครกุล. ชุศักดิ์ ศิริวนิชชัย และคณะ ใน:
 วีระศักดิ์ ว่องไพฑูรย์. เกรียงไกร อัครวงศ์ ทองดี ชัยพานิช บรรณาธิการ
 วิชาการในระบบโรคทางเดินอาหาร 6 สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร กรุงเทพ.
 2533;280-308

Audisio, R.A., Doci, R., Mazzaferro, V., et al. Hepatic
 arterial embolization with microcapsulated mitomycin C for
 unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Cancer
 1990;66:228-36.

Burton, M.A., Gray, B.N., Klemp, P.I.F., Kelleler, D.K.,
 Hardy, N. Selective internal radiation therapy: distribution
 of radiation in the liver. Eur J. Cancer Clin Oncol 1989;
 25(10) :1481

Carr, B.I., Van thiel, D.H. Hormone manipulation on
 human hepatocellular carcinoma, A Clinical investigative and
 therapeutic opportunity. J. Hepatol. 1990;11:287-289.

Chung S.C., Lee, T.W., Kwok, S.P., et al. Injection
 of alcohol to control bleeding from ruptured hepatomas.
 Br. Med. J. 1990;301:421.

Dunk, A.A., Scott, S.C., Johnson, P.J., et al.
 Mitoxantrone as a single agent therapy in hepatocellular
 carcinoma. A phase II study. J. Hepatol. 1985;1:395.

Farinati, F., Salvagnini, D.E., Maria, N., et al.:
 Unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective controlled
 trial with tamoxifen J. Hepatol. 1990;11:297.

Forbes, A., Johnson, P.J., William, R. Recombinant
 human gamma interferon in primary hepatocellular carcinoma.
 J. R. Soc. Med. 1985;78:826.

3 Gilbert, J.C., Onik, C.M., Hoddick, W.K., Rubinsky, B.
Real time ultrasonic monitoring of hepatic cryosurgery.
Cryobiology. 1985;22(4):319.

3 Goldstein, R.M., Stone, M., Tillery, G.I.W., Senzer, N.,
Levy, M., Husberg, B.S., Gonwa, T., Klintmalm, C. Is liver
transplantation indicated for cholangiocarcinoma? Am. J. Surg
1993; 166(6):768 discussion 771.

3 Jenkins, R.L, Pinson, D.W., Stone, M.D. Experience with
transplantation in the treatment of liver cancer cancer
chemother Pharmacol 1989;23 Suppl:s104

3 Johnson, P.J., William, R., Thomas, H., et al.
Induction of remission in hepatocellular carcinoma with
doxorubicin, Lancet 1978;i:1006.

3 Kanematsu, T., Furata, T., Takenaka, K., et al.
A 5-year experience of lipiodization:selective regional
chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma.
Hepatology 1989;10:98.

3 Keegan-Roger, V., Wu, G.Y. Immunotargeting in the
diagnosis and treatment of liver cancer. Hepatology 1989;9:
646.

3 Kinsella, T.T.: The role of radiation therapy alone and
combined with infusion chemotherapy for treating liver
metastases. Semin. Oncol., 10:215-222, 1983

3 Levitt, M.D., Laurence, B.H., Comeson, F. and Klemp,
P.F.B. Transpapillary iridium-192 wire in the treatment of
malignant bile duct obstruction Gut 1988;29:149-52

3 Liu, Y.K., Yang, K.Z., Wu, Y.D., et al. Treatment of
advanced primary hepatocellular carcinoma by I^{131} -anti-AFP

(Letter). Lancet 1983;1:531-2.

3) Meyers, W.C., Jones Scott, R. Internal radiation for bile duct cancer. World J surg 1988;12:99-104

4) Naka, O., Kimura, K., Miura, K., et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy; value of treatment with transcatheter arterial chemoembolization. Am. J. Roentgenol. 1991;156:1177.

5) Ohnishi, S., Marakami, T., Moriyama, T., et al. Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding non-cancerous liver tissue. Hepatology 1986;6:440.

6) Okazaki, M., Higashihara, H., Koganemaru, F., et al. Intraperitoneal hemorrhage from hepatocellular carcinoma: emergency chemoembolization or embolization. Radiology 1991; 180:647.

7) Onishi, S., Saibara, T., Fujikawa, M., et al. Adoptive immunotherapy with lymphokine-activated killer cells plus recombinant interleukin 2 in patient with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 1989;10:349-353.

8) Pelletier, G., Roche, A., Ink, O., et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patient with unresectable hepatocellular carcinoma J. Hepatol. 1990;11:181.

9) Penn, I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 1991;110-75.

10) Ring, B., Pichlmayr, R., Wittekind, C.L., Tusch, G. World J Surg 1991; 15(2):270

11) Shina, S., Tagawa, K., Unuma, T., et al. Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: analysis of 77 patients. Am. J. Roentgenol. 1990;155:1221.

Takahashi, H., Ozturk, M., Wilson, B., et al. In vivo expression of two novel tumor-associated antigens and their use in immunolocalization of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1989;9:625-34.

Virauvatti, V., Stapanakul, C. Primary carcinoma of the liver, analysis of 90 cases. In: *Proceeding of World congress of Gastroenterology and the Fifty-ninth Annual Meeting of the American Gastroenterological Association*. Washington DC. Baltimore: William & Wilkins, 1959; 516-26.

Vitale, G.C., Louis, S.H. and polk, H.C. Malignant tumor of the liver. *Surgical Clinics of North America* 1986; 66(4):723

Wolf, H. Transplantation in primary liver cancer. *Langenbecks Arch Chir Supple II Verh Dtsch Ges Chir* 1990;157

Wong, L.L., Limm, W.M., Cheung, A.H., Fan, F.L., Wong, L.M. Hepatic cryosurgery: early experience in Hawaii. *Hawaii-Med-J.* 1995;54(12):811-3.

Yang, R., Reilly, C.R., Rescorla, F.J., Faught, P.R., Sanghvi, N.T., Frey, F.J., Franklin, T.L.D., Lumeng, L., Grosfeld, J.L. Extracorporeal liver ablation using sonography-guided high-intensity focused ultrasound. *Invest. Radiol* 1992; 27(10):796

Zeng, Z.C., Tang, Z.Y., Xik, H.L., Liu, K.D., Lu, J.Z., Chai, X.J., Wang, G.F., Yao, Z., Gian, J.M. Radio immunotherapy for irresectable hepatocellular carcinoma using ¹³¹I-Hepama-1mAb : preliminary results. *J. Cancer Res Clin Oncol* 1993;119(5):257

Zhon, X.D., Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Ma, Z.C., Xu, D.B., Aheng, Y.Y., Zhang, B.H. Microwave surgery in the treatment

of hepatocellular carcinoma. Semin Surg Oncol 1993;9(4):318

2. Zhou, X.D. Microwave surgery in the treatment of hepatic cancer. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih 1993 a;31(3):153 (Chinese)

3. Zhou, X.D. Cryosurgery for primary hepatic cancer of 87 patients. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih.1992;30(6):334

4. Zhou, X.D., Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Ma, Z.C. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases. Cancer,1988;61(9):1989.

5. Zhou, X.D., Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Yang, B.H., Lu, J.Z, Lin, Z.Y., Ma, Z.C. Multimodality treatment in advanced primary liver cancer Gan To Kagaku Ryoho 1995;Suppl 3:286

บทที่ ๘

การดูแลบรรเทาอาการและการควบคุมความเจ็บปวดจากมะเร็งตับ
(Palliative care and Pain control of CA liver)

วันชัย วัฒนศัพท์

Bonica (1990) ประเมินการว่าในโลกนี้มีผู้ป่วยทนทุกข์ทรมานจากการเจ็บปวดจากมะเร็งประมาณ 9 ล้านคน และประมาณร้อยละ 50 ไม่ได้รับการดูแลเพื่อบรรเทาอาการปวดและปัญหาอื่นๆ อย่างถูกต้อง

มะเร็งตับนอกจากจะมาหาแพทย์ด้วยก้อนแล้ว ส่วนใหญ่จะมาหาแพทย์ด้วยความเจ็บปวดที่บริเวณตับ Vitale (1986) พบว่าอาการปวดในท้อง ปวดร้าวไปหลัง และหัวไหล่พบเป็นอาการสำคัญประมาณร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วยทั้ง series ที่มาจากอเมริกาจากเอเชียและแอฟริกา การควบคุมความเจ็บปวดมีทั้งการให้ยาระงับปวดไปจนถึงการผ่าตัดเส้นประสาทด้วยการผ่าตัดหรือการฉีดยา ไปที่กลุ่มประสาท

การศึกษาวิจัยในเรื่องความเจ็บปวดเกี่ยวกับมะเร็งมักจะเป็นการศึกษารวมๆ ไปไม่แยกออกไปว่าเป็นการปวดโดยรวมและปวดที่ระดับที่กระดูกหรือที่ไต โดยเฉพาะในบทนี้จะพูดถึงเรื่องความเจ็บปวดโดยรวมและปวดจากมะเร็งตับและพูดถึงการดูแลบรรเทาอาการของผู้ป่วยมะเร็งตับ ซึ่งก็ถือว่าเป็นองค์ประกอบส่วนสุดท้ายของการควบคุมโรคมะเร็ง แม้ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะท้ายๆ แล้วก็ตาม การให้การดูแลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ได้อยู่ในสภาพที่ดีที่สุดในช่วงท้ายก็มีความจำเป็น เพราะจากการพัฒนาการรักษาทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นกว่าเดิมแม้จะรักษาไม่หายขาดก็ตาม

6.1 อุบัติการณ์ความปวดในผู้ป่วยมะเร็งและการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็ง

วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ (1992a) ได้รายงานการศึกษาปัญหาความเจ็บปวดของผู้ป่วยมะเร็งที่มารับการรักษา ซึ่ง WHO (1986) ได้ชี้ให้เห็นว่าความสนใจของแพทย์หรือบุคลากรทางสาธารณสุขยังให้ความสนใจปัญหาความปวดในผู้ป่วยมะเร็งน้อยอยู่มาก Stjernsward (1985) ก็ได้เน้นให้เห็นประเด็นดังกล่าวไม่ว่าจะเป็นประเทศที่พัฒนาแล้วก็ตาม หากจะดูตามรายงานของวันชัย วัฒนศัพท์ แล้วจะพบว่าจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 238 รายที่มาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยเฉลี่ยจะมีอาการปวดปานกลางถึงปวดมากประมาณร้อยละ 62.2 โรคมะเร็งที่ปวดมากที่สุดคือ เนื้องอกในสมองคือปวดทุกราย (ร้อยละ 100) โรคมะเร็งที่ปวดรองลงมาคือมะเร็งตับ (N=85) พบมีอาการปวดปานกลางถึงปวดมากร้อยละ 75.2 อมรา พานิช (1992) ได้คาดคะเนว่าอุบัติการณ์ของอาการปวดของผู้ป่วยมะเร็ง ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ประมาณร้อยละ 20-40

จากความเจ็บปวดของโรคมะเร็งดังกล่าว วันชัย วัฒนศัพท์ (1992a) พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งโดยรวมถึงร้อยละ 30 ที่ไม่ได้รับยาแก้ปวด ในส่วนของมะเร็งตับพบ

ประมาณร้อยละ 25 ที่ไม่ได้ยาแก้ปวด ยาแก้ปวดที่นิยมให้มากที่สุดคือ Acetaminophen (paracetamol) โดยให้ประมาณร้อยละ 45.9 ในมะเร็งทุกชนิดและร้อยละ 40.6 สำหรับมะเร็งตับ สำหรับยาแก้ปวดที่เป็นยาในกลุ่ม Narcotic ได้รับเพียงร้อยละ 4 สำหรับกลุ่มมะเร็งทุกชนิด และได้รับประมาณร้อยละ 9.3 ในกลุ่มมะเร็งตับ การให้ยาแก้ปวดของผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็จะให้เมื่อมีการร้องขอ (ร้อยละ 50-52) ในกลุ่มมะเร็งตับ นับว่ามีการให้ยาแก้ปวดโดยไม่ต้องร้องขอสูงสุด (by clock) คือให้ตามกำหนดเวลาที่ควรจะให้ ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำของ WHO เพราะหากให้ตามเวลาผู้ป่วยจะไม่ต้องทนทุกข์ทรมานจากความเจ็บปวดนั้นๆ เหมือนอย่างกรณีที่ต้องร้องขอ ซึ่งจะเสียเวลาดังแต่เริ่มปวด จนเริ่มขอ ถึงเวลาที่พยาบาลจะนำยามาให้ วันชัย วัฒนศัพท์ ยังประมาณการจากการคำนวณอุบัติการณ์ การพบผู้ป่วยมะเร็งใหม่ในประเทศไทย อาจจะประมาณการว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีความเจ็บปวดปานกลางถึงปวดมากในบ้านเราน่าจะมีประมาณ 72,152 รายต่อปี และในจำนวนนี้ น่าจะมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการดูแลให้ยาแก้ปวดเท่าที่ควร น่าจะมีมากกว่า 21,645 รายต่อปี ฉะนั้น จึงเป็นเรื่องที่ควรจะให้ความสนใจดูแลหรือศึกษาวิจัยเรื่องความเจ็บปวดในมะเร็งมากขึ้น

ยาแก้ปวดในปัจจุบันได้มีการพัฒนาไปมาก ยาแก้ปวดที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งคือกลุ่ม Opiates และ Opioids และตัวที่ดีที่สุดคือ Morphine โดยเฉพาะในปัจจุบันมียา Oral Morphine ที่สามารถให้การควบคุมความเจ็บปวดระยะยาว คือเป็น 12-hour controlled-release (MS Contin) ซึ่งมีขนาดตั้งแต่ 15 mg/30mg/60 mg/ ถึง 100 mg สามารถให้ได้ทุก 12 ชั่วโมง แต่ข้อด้อยของยา Morphine ชนิด 12-hour-controlled release ก็คือราคาจะค่อนข้างสูงอยู่

วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ (1992b) ยังพบว่าสาเหตุของแพทย์ไทยที่ไม่ชอบใช้ยา Morphine จากการสำรวจแบบสอบถาม สำหรับแพทย์จบใหม่จะกลัวอาการข้างเคียง เช่น การกดศูนย์หายใจ ส่วนแพทย์ที่จบมาเกือบ 10 ปี ปรากฏว่าไม่ชอบใช้ เพราะว่าไม่อยากจะเสียเวลาเขียนฟอร์มใบ บส.5 (ยาเสพติด) ตัวผู้ป่วยเองก็ไม่อยากใช้เพราะกลัวยาเสพติดทำให้กลัวติดยาแม้เป็นมะเร็งระยะท้ายๆแล้ว

อมรา พานิช (1992) ได้รายงานการใช้ยาและวิธีการต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากมะเร็ง โดยได้เปิดเป็น Pain Clinic และให้บริการทำ nerve blocks โดยเฉพาะการทำ Celiac plexus block ในรายปวดจากมะเร็งในช่องท้อง และให้ยาเสริมด้วย Amitriptyline 10 mg ก่อนนอนได้ผลดีในการระงับปวด อมรา พานิช ยังได้ชี้ให้เห็นปัญหาดังเมื่อมีการใช้ยา Oral Morphine โดยเฉพาะที่ให้ผลระยะยาวได้ผลดี จึงมีการสั่งยามอร์ฟีนมากขึ้นปรากฏว่าปริมาณยามอร์ฟีนที่กระทรวงสาธารณสุขอนุญาตให้โรงพยาบาลใช้จะไม่พอ สล่านันทกิจ (1991) ได้ชี้ให้เห็นปัญหาการใช้ยาแก้ปวดในการบำบัดความปวดจากมะเร็งในประเทศไทยหลายเรื่องที่เดี๋ยว นับแต่ความไม่รู้ความไม่คุ้นเคย จนถึงปริมาณยาไม่เพียงพอ

องค์การอนามัยโลกได้เล็งเห็นถึงปัญหาความเจ็บปวดจากมะเร็ง และได้กระตุ้นให้ประเทศต่างๆ ทำโครงการที่เรียกว่า "Cancer Pain Relief program" ซึ่งจะดูได้จากรายงานของ Takeda (1992) ถึงโครงการดังกล่าวใน Western Pacific Countries ถึงปัญหาและผลการดำเนินการได้เป็นอย่างดี สำหรับ

ประเทศไทยก็ได้มีความพยายามในโครงการดังกล่าว และได้มีเอกสารที่เผยแพร่ โดยเฉพาะเกี่ยวกับการใช้ยาแก้ปวด แต่การประสานงานในระดับผู้ใช้ทั่วไปถึงการให้ยาให้ถูกต้อง การมียาแก้ปวดที่ได้ผลอย่างพอเพียง ยังเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาดำเนินการต่อไปอีก

6.2 การดูแลบรรเทาอาการผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรัง

วันชัย วัฒนศัพท์

การดูแลบรรเทาอาการ (Palliative care) เป็นเรื่องของการดูแลผู้ป่วยทั้งหมด หรือทั้งคน ในกรณีที่โรคมะเร็งที่เขาเป็นอยู่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อหวังผลหายขาดได้ ความสนใจเรื่องนี้ในบ้านเรายังมีน้อย แม้จะเริ่มมีบ้าง เช่น การสร้างบ้านผู้ป่วยมะเร็ง ก็เพื่อเป็นที่พักชั่วคราวในการรับการฉายแสง การดูแลในลักษณะ Home care หรือ Hospice care เพิ่งจะเริ่มจะพูดและสนใจกันโดยเฉพาะในกลุ่มคณาจารย์พยาบาล

การดูแลบรรเทาอาการจึงเป็นเรื่องของการบรรเทาอาการต่างๆ อาการสำคัญที่สุด คือ ความเจ็บปวด ดังได้กล่าวมาแล้ว Baines และ Kearney (1991) จาก Irish Cancer Society ได้ทำคู่มือ Palliative care และลำดับอาการที่ผู้ป่วยมะเร็งมักจะเกิดอาการได้และแนะนำวิธีการรักษาได้อย่างดี สำหรับประเทศไทยในวัฒนธรรมที่แตกต่างกัน อาจมีการศึกษาจัดลำดับหรือแนวทางการให้การดูแลได้เช่นเดียวกัน

"อาการที่ผู้ป่วยมะเร็งอาจจะเกิดมีขึ้นมาได้" (เรียงตามลำดับตัวอักษร)
(Baines and Kearney 1991)

Acute Spinal Cord Compression	Cough	Emergencies
Altered taste	"Death Rattle"	Fungating tumor
Anorexia	Cramps	Hiccup
Anxiety and Depression	Diarrhoea	Insomnia
Confusion	Dry or Sore Mouth	Nausea and Vomitting
Constipation	Dysphagia	Night sweats
Convulsions	Dyspnoea	Oedema
		Pain

6.3 การศึกษาวิจัยที่เกี่ยวกับความเจ็บปวดและการดูแลบรรเทาอาการของผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรัง *

ในปัจจุบันได้มีสมาคมที่รวบรวมผู้สนใจเกี่ยวกับเรื่องความเจ็บปวดคือ International Association for the Study of Pain (IASP) ซึ่งมีการประชุมอยู่เป็นประจำ เช่น World Congress on Pain ทำให้มีผู้ศึกษาด้านนี้มากขึ้น IASP ของประเทศไทยก็ได้กระตุ้นให้เกิดมี Newsletter และดึงดูดผู้สนใจเรื่องปัญหาความเจ็บปวดมาร่วมประชุมกันอยู่เป็นประจำทุกปี หัวข้อของการศึกษาความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งน่าจะมองถึงการนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย

TABLE 6-1 Cancer pain relief programme (December 1991) (Takeda 1992)

	Country						
	Australia	China	Japan	Korea	Philippines	Singapore	Papua New Guinea
Process Measures	Policy	+	±	+	-	+	±
	Drug*	+	±	+	±	+	±
Outcome	Training program	+	±	+	±	+	+
	Short term	+	-	+	-	+	±
	Medium term	+	-	+	-	+	-
	Long term	+	-	+	-	+	-

* Availability of drugs, notably of oral morphine

Reference : (การควบคุมความเจ็บปวด)

~~B~~Baines, M., Kearney, M., The Essentials of Palliative Care. Irish Cancer Society, Dublin 1991:5

~~B~~Bonica, J.J. Cancer Pain in The Management of Pain. Ed., Bonica, J.J. Lea & Febiger 1990;400.

~~L~~Leelananthakit, S. Problem and Constrain in Pain Management in Thailand and possible solution. IASP pain news, Thai Chapter 1991;2(4):3

~~P~~Panich, A. Pain management for cancer patients at Songklanagarind Hospital. IASP pain News, Thai Chapter 1992; 3(3):2(Thai)

~~T~~Takeda, F. Cancer Pain Relief Programs in the Western Pacific Countries. IASP new letter 1992:7

~~S~~Stjernsward, J. Cancer pain relief: an important global health issue. The Clinical Journal of Pain 1985; 1:95

~~V~~Vatanasapt, V., Areemitr, P. Problem of analgesic drugs in cancer pain. IASP pain news, Thai Chapter 1992 b; 3(3):6(Thai)

~~V~~Vatanasapt, V., Sripun, M., Tailerd, J, Vatanasaksiri, D., Sriamporn, S., Boonrodchu, D. Incidence of Cancer Pain in KhonKaen, Thailand. Thai Cancer Journal 1992 a;18:64 (Thai)

~~V~~Vitale, G.C., Heuser, L.S., and Polk, H.C. Malignant Tumors of the Liver. Surg. Clin. N. America. 1986;66(4):723

~~W~~World Health Organization (WHO). Cancer Pain Relief Switzerland:WHO,1986:7

บทที่ 7

การนำแนวความรู้ที่มีอยู่ไปสู่การควบคุมมะเร็งระดับในประเทศไทย
(Application of Knowledges in "Cancer" to National Cancer
Control Program for Liver Cancer in Thailand)

วันชัย วัฒนศัพท์

การควบคุมมะเร็งในประเทศไทยได้มีความพยายามริเริ่มมานานแล้ว จนกระทั่งมีการจัดตั้งสถาบันมะเร็งแห่งชาติ แต่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ก็มีสถานภาพเป็นเพียงโรงพยาบาลหนึ่ง ในกรมการแพทย์ จะเน้นบทบาทจึงเน้นไปในเรื่องการรักษาผู้ป่วยเป็นหลัก

การดำเนินการควบคุมโรคมะเร็งจะต้องจัดทำเป็น National Cancer Control Program และจำเป็นจะต้องมีข้อมูลพื้นฐานของมะเร็งที่พบบ่อย มีการศึกษาวิจัย ที่จะช่วยให้การตัดสินใจดำเนินการควบคุมมะเร็งที่เป็นปัญหาได้อย่างเหมาะสม

ตามคำกล่าวใน ปาฐกถาพิเศษ ในการสัมมนา เรื่องการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งระดับชาติ โดย นายแพทย์ไพจิตร ปะบุตร เมื่อ 8 สิงหาคม 2537 ณ โรงแรมหัวหินแกรนด์ไฮเตลแอนด์พลาซ่า ได้กล่าวว่า "กระทรวงสาธารณสุขได้จัดตั้งคณะกรรมการป้องกันควบคุมโรคมะเร็งในระดับชาติ เพื่อศึกษาแนวทางและแผนดำเนินการให้เป็นรูปธรรมมากยิ่งขึ้น และได้มอบหมายให้สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ดำเนินการในเรื่องนี้ ซึ่งสถาบันมะเร็งแห่งชาติก็ได้ ดำเนินตามแนวทางการป้องกันควบคุมโรคมะเร็งขององค์การอนามัยโลกมาตั้งแต่ปี พ.ศ.2521 ได้ขยายขอบข่ายงาน ป้องกันควบคุมมะเร็งออกไปทั่วประเทศ ซึ่งจะเห็นได้จากการจัดตั้งศูนย์ป้องกันควบคุมโรคมะเร็งขึ้นตามจังหวัดต่างๆ รวม 6 ศูนย์ ได้แก่ ที่ ลพบุรี ชลบุรี อุบลราชธานี ลำปาง อุตรดิตถ์ และสุราษฎร์ธานี ซึ่งจะเปิดดำเนินการได้ภายในปี 2538 รวม 3 ศูนย์ คือ อุบลราชธานี ชลบุรี และลพบุรี ส่วนอีก 3 ศูนย์ จะดำเนินการในระยะต่อไป

ในการวางนโยบายด้านการป้องกันควบคุมโรคมะเร็งของประเทศนั้น ได้ดำเนินการตามแผนงานการป้องกันควบคุมโรคมะเร็ง ขององค์การอนามัยโลกซึ่งได้ดำเนินการโดยคณะกรรมการป้องกันควบคุมโรคมะเร็งและผู้แทนองค์การอนามัยโลก พ.ศ.2522 ดังนี้

นโยบาย : รัฐจะพยายามปรับปรุงการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งในชุมชนทั่วไปให้ดีขึ้น เพื่อสามารถลดอัตราการป่วยและอัตราการตายด้วยโรคมะเร็งในประเทศไทยลงได้ในระยะยาวทั้งนี้โดยมีวัตถุประสงค์ทั่วไปในการปฏิบัติงานในขั้นต้นคือ

1. ส่งเสริมให้มีการศึกษาสภาพปัญหาเกี่ยวกับโรคมะเร็ง
2. ส่งเสริมและสนับสนุนให้มีการจัดตั้งหน่วยงานและอุปกรณ์การปฏิบัติงานด้าน

การป้องกันและควบคุมโรคเริมที่มียู่แล้วให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

3. เร่งรัดการผลิตบุคลากรและการกระจายแพทย์ทางรังสีรักษา เคมีบำบัด พยาธิวิทยา และนักวิทยาศาสตร์สาขาเซลล์วิทยา รวมทั้งเจ้าหน้าที่สาธารณสุขอื่นๆ พร้อมทั้งพิจารณาให้สิ่งจูงใจแก่บุคลากรที่หายาก

4. เร่งรัดการดำเนินงานต่อต้านโรคเริม ในประเทศไทยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. ผสมผสานการดำเนินงานการป้องกันและควบคุมโรคเริม เข้ากับงานบริการสาธารณสุข

2. จัดให้มีระบบการแจ้งรายงานในงานป้องกันและควบคุมโรคเริม

3. ให้มีการประสานงานและการใช้ทรัพยากรอย่างเหมาะสมในการป้องกันและควบคุมโรคเริม

4. ให้การศึกษาแก่ประชาชนให้มีความรู้และสนใจในเรื่องเกี่ยวกับโรคเริม

5. ทำการฝึกอบรมเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและเจ้าหน้าที่อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องในงานป้องกันและควบคุมโรคเริม

6. ส่งเสริมงานวิจัยโรคเริม

7. จัดให้มีระบบดำเนินการเกี่ยวกับการศึกษาเพื่อขอจัดอันดับจากพิษภัยของคาร์ซีในเจน

8. ประสานงานกับนานาชาติในประเทศในการดำเนินงานป้องกันและควบคุมโรคเริม

แผนขั้นตอนในการปฏิบัติงาน

1. การดำเนินงานด้านบริหาร ได้แก่

1.1 จัดตั้งคณะกรรมการป้องกันควบคุมโรคเริม โดยมีปลัดกระทรวงสาธารณสุขเป็นประธาน

1.2 จัดการประชุม สัมมนา เจ้าหน้าที่สาธารณสุขระดับบริหาร ให้ทราบนโยบายและระบบการดำเนินงานควบคุมโรคเริม

2. การดำเนินงานด้านวิชาการ

2.1 ปรับปรุงงานสถิติโรคเริม โดยจัดระบบงานเวชระเบียนและการลงทะเบียนกลางโรคเริมให้เร็วที่สุด

2.2 ปรับปรุงการให้บริการทางแพทย์ที่เกี่ยวกับโรคเริมทั้งในส่วนกลางและส่วนภูมิภาค

2.3 ส่งเสริมงานด้านสุขภาพศึกษาในโรงเรียนและชุมชนเกี่ยวกับการป้องกันและการตรวจค้นหาโรคเริมระยะเริ่มแรก

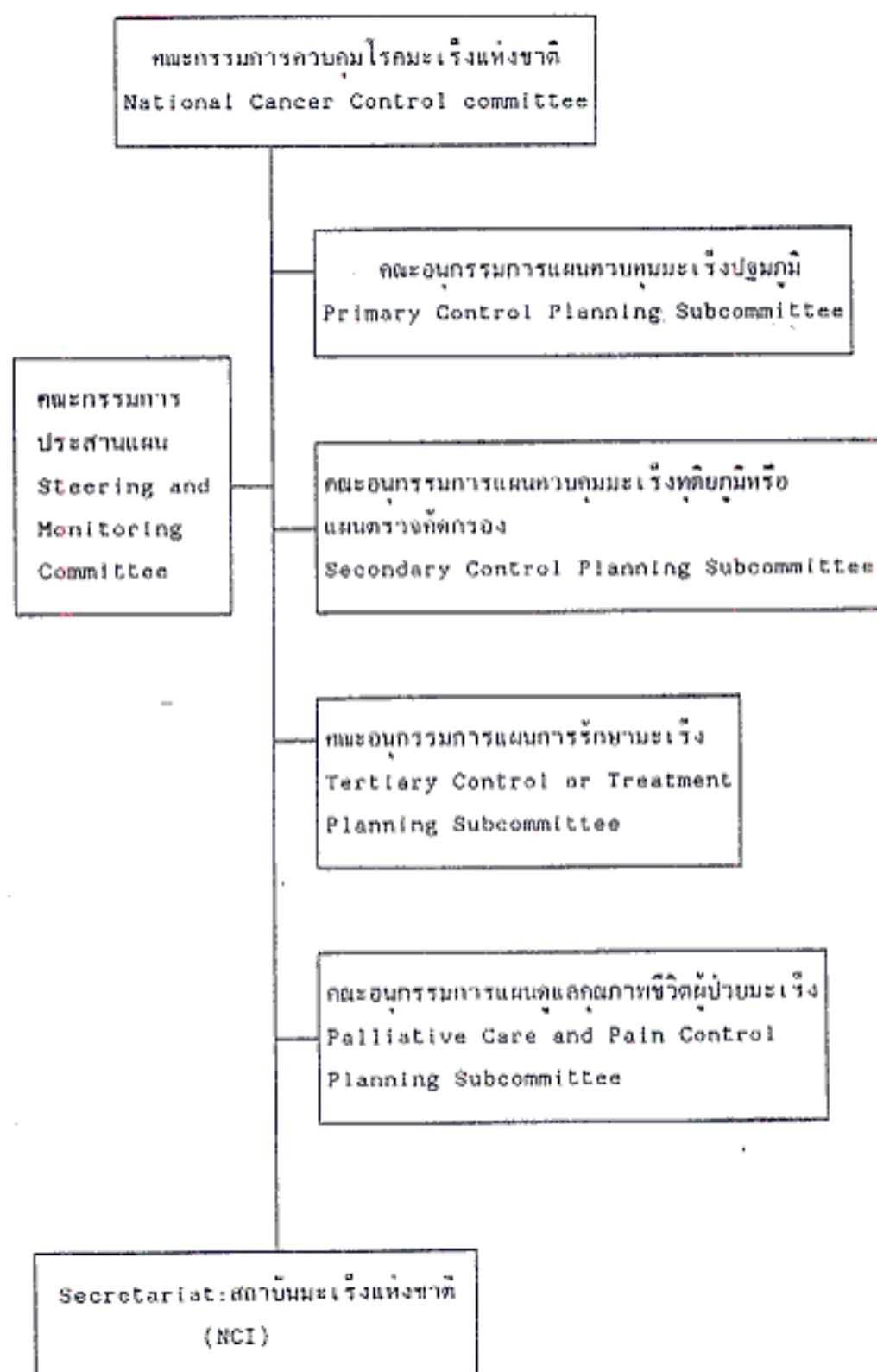
2.4 จัดให้มีการอบรมบุคลากรทางสาธารณสุขและสายงานที่เกี่ยวข้องให้เข้าใจถึงวิธีการปฏิบัติงานร่วมกันเป็นทีมในงานการป้องกันและควบคุมโรคเริม

การรักษาและการดูแลเมื่อเป็นแล้ว ทั้งระยะแรกและระยะท้าย ก็จำเป็นต้องมีมาตรการในการกำกับดูแล การรักษาที่มาตรฐานให้แพทย์และหน่วยงานต่างๆ ดำเนินตามโดยมองถึงภาพรวมความสูญเสีย คุณภาพชีวิตและความเป็นธรรมด้วย ฉะนั้น จะเห็นว่า มีความจำเป็นอย่างยิ่งยวดที่จะดำเนินการกำหนดแผนการควบคุมโรคมะเร็งของประเทศไทยอย่างเป็นรูปธรรมและปฏิบัติได้ให้เหมาะสมกับ เศรษฐกิจสังคม ปัญหาเฉพาะที่และความเสมอภาค

มาตรการ

จัดให้มีคณะกรรมการระดับชาติ เพื่อกำหนดแผนดังกล่าวจากผู้กำหนดนโยบาย ผู้ปฏิบัติ นักวิชาการ ผู้ให้บริการ องค์กรเอกชน สื่อมวลชน ฯลฯ โดยให้สถาบันมะเร็งแห่งชาติเป็นเลขานุการ และให้มีคณะกรรมการย่อยแต่ละชุดเพื่อวางแผนทาง แนวลึก และศึกษาปัญหาติดตามในแต่ละแผน ได้แก่ แผนควบคุมปฐมภูมิ (Primary Control), แผนควบคุมทุติยภูมิ หรือแผนตรวจคัดกรอง (Secondary Control or Screening) แผนการรักษา (Tertiary treatment plan) และแผนการดูแล คุณภาพชีวิต (Palliative and Pain Control) ทั้ง 4 แผน ควรมีคณะกรรมการประสานแผนหรือ Steering Committee เพื่อเร่งรัดและติดตามปฏิบัติ แล้วนำเสนอคณะกรรมการชาติเพื่อทราบ และกำหนดเป็นนโยบายต่อไป

รูปที่ 7-1 แผนภูมิคณะกรรมการและอนุกรรมการควบคุมมะเร็งแห่งชาติ



จะเห็นว่าการควบคุมมะเร็งระดับชาติเป็นงานใหญ่ที่จะต้องมีการวางแผนอย่างดี และต้องมีคณะกรรมการระดับชาติ กับทั้งจะต้องมีการเห็นชอบและสนับสนุนจากรัฐบาลอย่างจริงจัง จึงจะนำไปสู่ความสำเร็จได้

Reference (การนำความรู้ไปควบคุมมะเร็งดับ)

Paichit Paowabutra. "National Cancer Prevention and Control" Seminar Documents in Cancer Prevention and Cancer Control at National level" Aug 7-10, 1993 National Cancer Institute, Ministry of Health 1993:17.

บทที่ 8

บทสรุป

มะเร็งตับเป็นปัญหาสำคัญโดยเฉพาะกับประเทศไทย เนื่องจากมีสถิติการป่วยจากมะเร็งชนิดนี้ สูงเป็นอันดับหนึ่งของมะเร็งในผู้ชาย และสูงเป็นอันดับสองของมะเร็งในผู้หญิง ภาคอีสานจะมีปัญหาโดยเฉพาะเกี่ยวกับมะเร็งท่อน้ำดี ส่วนภาคอื่นๆ จะมีปัญหาจากมะเร็งเซลล์ตับ และบางส่วนจากมะเร็งท่อน้ำดีตับ

ในการควบคุมมะเร็งให้ได้ผลจะต้องมองตั้งแต่การควบคุมปฐมภูมิ ทดัยภูมิ และการรักษาเป็นหลักสำคัญ มะเร็งตับไม่ว่าจะเป็นชนิดมะเร็งเซลล์ตับ ซึ่งสัมพันธ์เป็นสำคัญกับไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย หรือมะเร็งท่อน้ำดีตับ ซึ่งสัมพันธ์กับพยาธิใบไม้ตับก็ตาม การควบคุมปฐมภูมิจะเป็นหลักสำคัญที่จะต้องพิจารณาคำแนะนำการ ทั้งนี้เพื่อลดอุบัติการณ์การของโรค

นอกจากนั้น นับเนื่องถึงปัจจุบันการรักษามะเร็งตับแม้วิวัฒนาการมาตลอด จนทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น โดยเฉพาะความพยายามที่จะค้นตรวจกรองให้พบมะเร็งตับระยะแรกมากขึ้น แต่ผลที่สำคัญ คือ อัตราตายโดยรวมจากการที่มีการปรับปรุงการรักษาให้ดีขึ้นนี้ ก็ยังไม่เปลี่ยนแปลง นั่นคือการตรวจกรองระยะแรก อาจเพียงเลื่อนวันวินิจฉัยโรคมะเร็งตับให้เร็วขึ้นเท่านั้นเอง แต่ Time Escape from Curability ยังไม่สามารถจะมองเห็นได้ จากการตรวจกรองที่ดี หรือการตรวจรักษาที่ดี โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีตับการรักษายังไม่สามารถจะช่วยให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้นเท่าใดเลย ฉะนั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมมะเร็งตับโดยสรุปดังนี้

มะเร็งเซลล์ตับ

1.) ศึกษาแนวทางการควบคุมปฐมภูมิมะเร็งเซลล์ตับ อาจโดยการใช้ Mass Immunization โดยคำนึงถึงการลงทุนและผลที่จะได้รับ โดยมีกระบวนการที่เหมาะสม

2.) พัฒนา แนวทางการศึกษามะเร็งเซลล์ตับ โดยวิธีการต่างๆ ซึ่งอาจรวมวิธีการผ่าตัด เพื่อสามารถลดอัตราตายโดยรวมของผู้ป่วยได้

3.) หาวิธีการควบคุมทดัยภูมิ โดยการตรวจกรอง เพื่อให้ได้มะเร็งตับระยะแรกสุด แล้วนำไปรับการรักษาได้ทันการ ที่จะลดอัตราตายโดยรวมได้

4.) การให้การดูแลระยะท้าย ที่เหมาะสมยังขาดการวิจัย และการนำไปใช้ ที่เหมาะสม ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยยังมีคุณภาพชีวิตขั้นปลายที่ไม่ดี

มะเร็งท่อน้ำดีตับ

1.) ศึกษาแนวทางการควบคุมปฐมภูมิมะเร็งท่อน้ำดีตับ อาจโดยการควบคุมการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ โดยวิธีการที่ได้ผลและคุ้มค่าการลงทุนที่สุด

2.) พัฒนาแนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีตับโดยวิธีการต่างๆ ซึ่งอาจรวมวิธีการผ่าตัด เพื่อสามารถลดอัตราการตายโดยรวมของผู้ป่วยได้

3.) หาวิธีการควบคุมทุติยภูมิ โดยการตรวจกรอง เพื่อให้ได้มะเร็งตั้งแต่ระยะแรกสุด อาจโดยการใช้การตรวจภูมิคุ้มกัน IgG ของพยาธิใบไม้ตับร่วมกับ ultrasound แล้วนำไปรับการรักษาโดยวิธีที่มีประสิทธิภาพ เพื่อให้ลดอัตราการตายลงได้

4.) การให้การดูแลระยะสุดท้าย ที่เหมาะสม โดยเฉพาะปัญหาความเจ็บปวดจากบริเวณที่เป็นมะเร็ง การใช้ยาบำบัดความเจ็บปวดยังต้องการการศึกษานำไปใช้และเผยแพร่เพื่อให้คุณภาพของชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

การควบคุมโรคมะเร็ง ซึ่งเป็นระดับชาติ จำเป็นต้องมีคณะกรรมการ ที่สามารถกำหนดกระบวนการ วิธีการจากผลการศึกษาวิจัย เพื่อนำไปสู่การปฏิบัติ และติดตามผลอย่างจริงจัง การมีคณะกรรมการ โดยมีตำแหน่งบริหาร ควรเป็นคณะกรรมการนโยบายซึ่งต้องอาศัยคณะกรรมการฝ่ายวิจัย หรือ Steering Committee ที่จะผลักดันโครงการต่างๆ ให้เกิดผลทางปฏิบัติได้

