

การคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดี ในประชากรไทย

สุราสินี คำหลวง*
ปฤษฎพร กิ่งแก้ว*
ยศ ตรีวัฒนนานนท์*

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่พบบ่อยมากในประเทศไทย โดยมีอุบัติการณ์สูงเมื่อเทียบกับประเทศอื่น โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ปัจจุบันยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประโยชน์ของการคัดกรองโรคในระดับประชากร การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดีในประชากร โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาประสิทธิผลของวิธีการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดีในระดับประชากร ผลการศึกษาพบว่าข้อมูลยังไม่เพียงพอ จึงไม่แนะนำให้การตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไป สิ่งที่สำคัญคือการพัฒนามาตรการป้องกันที่เหมาะสมในการลดการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ รณรงค์และส่งเสริมให้ประชาชนเลิกรับประทานปลาน้ำจืดดิบ หรือดิบๆ สุกๆ และกำหนดนโยบายควบคุมการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เพื่อลดความเสี่ยง

คำสำคัญ: การคัดกรอง, มะเร็งท่อน้ำดี, พยาธิใบไม้ตับ, ปัจจัยเสี่ยง

Abstract

A literature review of cholangiocarcinoma screening in Thailand
Suthasinee Kumluang*, Pritaporn Kingkaew*, and Yot Teerawattananon*

*Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP), Ministry of Public Health

Cholangiocarcinoma (CCA) is a malignant disease with a high incidence in Thailand, especially in the North-eastern region. In 2002, the incidence of CCA in Thailand is the world's highest. Without indicative symptoms in its early stage, the cancer is often detected when the disease becomes severe. Early detection of CCA is thus important. The study aims to assess the population-based screening methods for CCA through a systematic review. Due to an absence of clinical-effectiveness evidence of the screening methods, no screening method was recommended for CCA. Health promotion is still the only option for disease reduction through behavioral modification.

Key words: mass screening, early detection, cholangiocarcinoma, risk factors

ภูมิหลังและเหตุผล

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่เยื่อผนังของท่อน้ำดีในตับ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ หมายถึง มะเร็งที่เกิดขึ้นที่ท่อน้ำดีภายในตับและขยายออกสู่เนื้อตับข้างๆ

ทำให้มีลักษณะเป็นก้อนมะเร็งคล้ายกับมะเร็งตับ 2) มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ หมายถึง มะเร็งที่เกิดขึ้นที่ท่อน้ำดีใหญ่ตั้งแต่ช่วงตับ จนถึงท่อน้ำดีร่วมส่วนปลาย มะเร็งท่อน้ำดีไม่รวมเยื่อของถุงน้ำดีและ papilla of Vater⁽¹⁾

*โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข



โรคมะเร็งท่อน้ำดีพบได้น้อยในประเทศตะวันตก จากรายงานของสหราชอาณาจักร ในปีค.ศ. 2008 อุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุของมะเร็งท่อน้ำดีภายในตบมีค่าเท่ากับ 1.84 และเป็น 1.15 ต่อแสนประชากรในเพศชายและเพศหญิง มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตบมีค่าเท่ากับ 0.51 และ 0.39 ต่อแสนประชากรในเพศชายและเพศหญิง⁽²⁾ ซึ่งต่างจากประเทศแถบเอเชีย การศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุในโรคมะเร็งท่อน้ำดี ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 - 2002 พบว่าประเทศไทยมีอัตราอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลก พื้นที่ที่มีอัตราอุบัติการณ์สูงที่สุด คือ จังหวัดขอนแก่น⁽³⁾ (ตารางที่ 1)

อาการและการแสดงขึ้นกับชนิดของโรค โรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตบไม่มีอาการแสดงชัดเจน ได้แก่ แน่นท้อง ปวดชายโครงขวา ปวดหลัง ปวดไหล่ ไข้ เพลีย คลื่นไส้ เมื่ออาหารและน้ำหนักลด โรคมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตบมีอาการนำ คือ อาการตัวเหลือง ตาเหลือง เมื่อโรคพัฒนาไปสู่ระยะที่ 3-4 อาการของโรคจะชัดเจนขึ้น ได้แก่ อาการปวด เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ซีด ตาเหลือง ตัวเหลือง ตับโต ท้องโต ขาบวม คันตามัวและอาจมีการติดเชื้อที่บริเวณทางเดินน้ำดี⁽⁴⁾ มะเร็งอาจลุกลามไปยังอวัยวะใกล้เคียง หรืออาจกระจายสู่ระบบต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียง การรักษาจึงมักไม่ได้ผล เพราะผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงและมีการพัฒนาระยะของโรคแล้ว⁽⁵⁾

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติระบุว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ ภาวะอักเสบเรื้อรังของท่อน้ำดี การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (ชนิด *Opisthorchis viverrini*

และ *Clonorchis sinensis*) นี้ว่ในระบบทางเดินน้ำดีเรื้อรัง ท่อน้ำดีโป่งพองแต่กำเนิด โรค Calori's disease โรค multiple biliary papillomatosis และการสัมผัสสารที่รังสีบางชนิด เช่น thorotrast โดยแนะนำรังสีวินิจฉัย เช่น ultrasound, computed tomography (CT) และ magnetic resonance imaging (MRI) ในการวินิจฉัยโรค การรักษามีแนวทางหลากหลาย ตั้งแต่การผ่าตัดด้วยกล้อง การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยรังสีรักษา และการรักษาพร้อมหลายวิธี⁽¹⁾ โดยทั่วไปในการรักษา มะเร็งแทบทุกชนิด การผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุด การผ่าตัดเนื้องอกออกได้หมด (negative margin) เป็นโอกาสเดียวที่จะรักษาให้หายขาด (ชนิดของคำแนะนำ 1) แต่ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยในระยะที่โรคลุกลาม ทำให้บางครั้งไม่สามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยจึงมักได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ซึ่งเป็นการรักษาแบบประคับประคอง⁽¹⁾

การศึกษาในประเทศไทยโดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง พบว่า ปัจจัยเสี่ยงหลัก คือ การมีพยาธิใบไม้ตับจากการรับประทานปลาน้ำจืดดิบ การรับประทานอาหารที่มีสารไนโตรซามีนหรือสารตกค้าง การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง อีกทั้งมีญาติสายตรงเจ็บป่วยจากโรคมะเร็งท่อน้ำดี⁽⁶⁻⁸⁾ การคัดกรองผู้มีความเสี่ยงจึงอาจมีประโยชน์ในการค้นหาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกของโรคเพื่อเข้าสู่ระบบบริการสุขภาพเร็วขึ้น

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดีในประชากรโดยศึกษาข้อมูล

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ จำแนกตามชนิดของมะเร็งท่อน้ำดี เพศ และพื้นที่รายงาน

พื้นที่	อัตราอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุ (ต่อแสนประชากร)			
	มะเร็งท่อน้ำดีภายในตบ		มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตบ	
	เพศชาย	เพศหญิง	เพศชาย	เพศหญิง
ขอนแก่น	71.3	31.6	0.4	0.1
เชียงใหม่	8.2	4.0	0.4	0.2
กรุงเทพฯ	2.5	1.4	0.3	0.1
สงขลา	1.6	0.5	0.1	0.2

จากแนวเวชปฏิบัติทั้งในและต่างประเทศ ข้อสรุปจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญ ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรม เพื่อให้เป็นข้อมูลในการพัฒนาการคัดกรองสุขภาพระดับประชากรในประเทศไทยต่อไป

ระเบียบวิธีการศึกษา

การศึกษามี 2 ขั้นตอน ได้แก่ 1) ศึกษาข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัติจากต่างประเทศและในประเทศไทย และประชุมร่วมกับผู้เชี่ยวชาญ 2) ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ขั้นตอนที่ 1 ศึกษาข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัติทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ สหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร ออสเตรเลียและสิงคโปร์⁽⁹⁻¹¹⁾ จากนั้นประชุมร่วมกับผู้เชี่ยวชาญโรคมะเร็งจำนวน 11 คนในวันที่ 7 มิถุนายน พ.ศ. 2555 เพื่อตรวจสอบความถูกต้องและความครบถ้วนของการทบทวนวรรณกรรม และรับทราบข้อเสนอแนะเพื่อการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติม

ขั้นตอนที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ และแนวทางการคัดกรองโรคทั้งใน

ประเทศไทยและต่างประเทศ โดยแบ่งเป็น 2 ส่วน

1. การทบทวนวรรณกรรมเรื่องปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งท่อน้ำดี

สืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline โดยผ่าน Pubmed เมื่อวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2555 โดยใช้คำสำคัญดังตารางที่ 2

การสืบค้นพบบทความที่เกี่ยวข้อง 109 เรื่อง จากนั้นพิจารณาคัดเลือกโดยประเมินจากชื่อเรื่องและเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- 1) เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน
- 2) ประชากรกลุ่มสุขภาพดีหรือประชากรกลุ่มเสี่ยง
- 3) ผลลัพธ์ของการศึกษาระบุค่า odds ratio (OR)

เกณฑ์คัดออก

- 1) งานวิจัยไม่มีนิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- 2) เป็นบทบรรณาธิการหรือจดหมายข่าว

ตารางที่ 2 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล

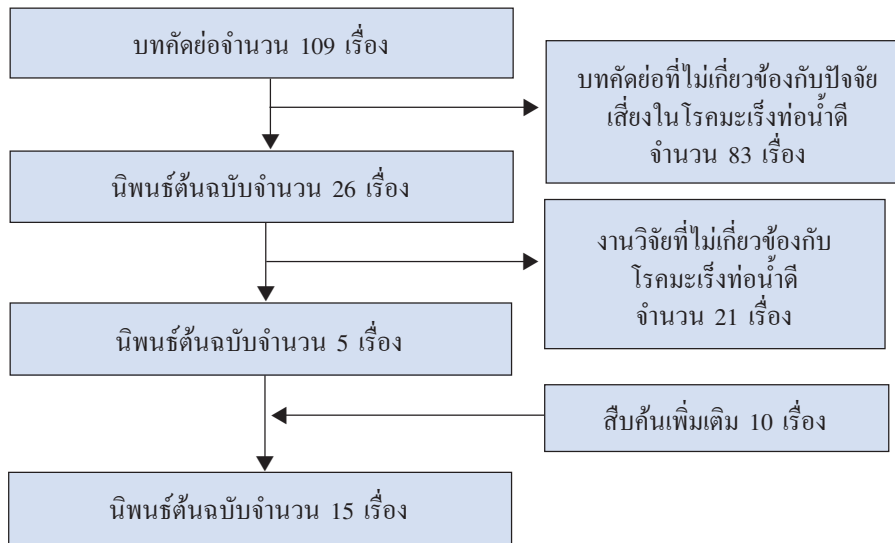
ลำดับที่	คำสำคัญ	จำนวนที่ค้นพบ
#9	(#6 AND #7) AND #5 Filters: Humans; English	109
#8	(#6 AND #7) AND #5	125
#7	“risk factors” [tiab]	224,777
#6	“Risk Factors” [Mesh]	486,642
#5	((#1 OR #2) OR #3) OR #4	13,916
#4	“Adenoma, Bile Duct” [Mesh]	1,711
#3	“Bile Duct Neoplasms” [Mesh]	12,126
#2	“Intrahepatic cholangiocarcinoma” [supplementary Concept]	76
#1	“Cholangiocarcinoma” [Mesh]	4,363

เมื่อพิจารณาด้วยเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก พบบทความที่เกี่ยวข้อง 83 เรื่อง เมื่อพิจารณานิพนธ์ต้นฉบับโดยละเอียด 26 เรื่อง พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 5 เรื่อง รวมบทความที่สืบค้นเพิ่มเติมอีก 10 เรื่อง ขั้นตอนการทบทวน

วรรณกรรมดังรูปที่ 1

2. การทบทวนวรรณกรรมเรื่องแนวทางการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดี

สืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล



รูปที่ 1 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ตารางที่ 3 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล

ลำดับที่	คำสำคัญ	จำนวนที่ค้นพบ
#9	#5 AND #8	19
#8	#6 OR #7	94,051
#7	“Early Detection of Cancer” [Mesh]	4,057
#6	“Mass Screening” [Mesh]	90,931
#5	((#1 OR #2) OR #3) OR #4	13,916
#4	“Adenoma, Bile Duct” [Mesh]	1,711
#3	“Bile Duct Neoplasms” [Mesh]	12,126
#2	“Intrahepatic cholangiocarcinoma” [supplementary Concept]	76
#1	“Cholangiocarcinoma” [Mesh]	4,363

Medline โดยผ่าน Pubmed เมื่อวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2555 โดยใช้คำสำคัญดังตารางที่ 3

การสืบค้นพบบทความที่เกี่ยวข้อง 19 เรื่อง จากนั้นพิจารณาคัดเลือกโดยประเมินจากชื่อเรื่องและเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

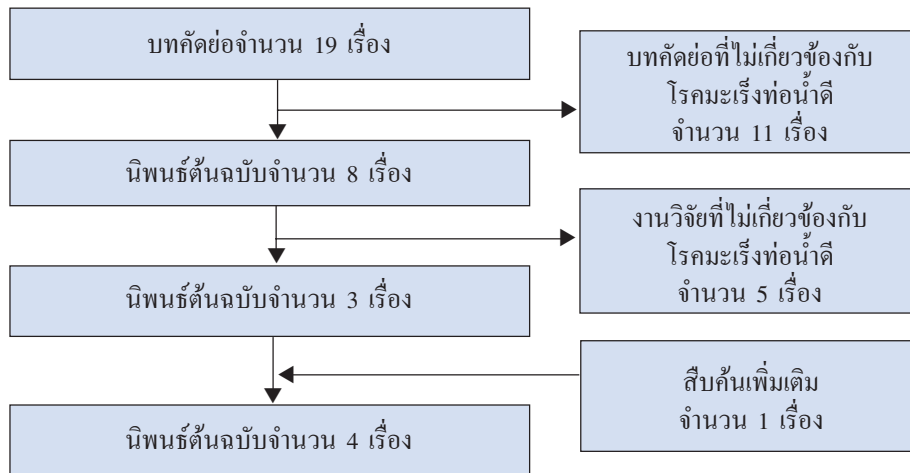
- 1) เป็นการทบทวนวรรณกรรมหรือการศึกษาเชิงทดลอง
- 2) ประชากรกลุ่มสุขภาพดีหรือประชากรกลุ่มเสี่ยง

- 3) เป็นการศึกษาคัดกรองผู้ป่วยในโรคมะเร็งท่อน้ำดี

เกณฑ์คัดออก

- 1) ไม่มีนิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- 2) เป็นบทบรรณาธิการหรือจดหมายข่าว

เมื่อพิจารณาด้วยเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก พบบทความที่ไม่เกี่ยวข้อง 11 เรื่อง เมื่อพิจารณานิพนธ์ต้นฉบับโดยละเอียด 8 เรื่อง พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 3 เรื่อง รวมบทความที่สืบค้นเพิ่มเติมอีก 1 เรื่อง ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ผลการศึกษา

1. ผลการทบทวนแนวเวชปฏิบัติในไทยและต่างประเทศ

จากการทบทวนแนวเวชปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และไทย ประโยชน์ของการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดียังไม่ประจักษ์ชัด โดยเฉพาะในประเทศฝั่งตะวันตกที่มีอุบัติการณ์ของโรคน้อย ประกอบกับแนวทางการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดียังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ อีกทั้งประเทศไทยยังมีข้อจำกัดด้านศักยภาพในการให้บริการตรวจคัดกรองโรคและการรักษาภายหลังการตรวจพบโรค อย่างไรก็ตาม มีคำแนะนำให้ค้นหาผู้ป่วยในระยะแรกในประชากรกลุ่มเสี่ยง⁽¹⁾ แนวเวชปฏิบัติของประเทศออสเตรเลียและสิงคโปร์ไม่ได้กล่าวถึงการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดี⁽¹²⁻¹⁴⁾ และหากพิจารณาตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกในการกำหนดวิธีตรวจคัดกรองโรคในระดับประชากรที่เหมาะสม ซึ่งระบุถึงศักยภาพของระบบบริการสาธารณสุขภายหลังจากการคัดกรองโรคเป็นหนึ่งในเกณฑ์การพิจารณา⁽¹⁵⁾ การคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดีในระดับประชากรจึงยังไม่เหมาะสมในบริบทของประเทศไทย แต่ควรสนับสนุนการศึกษาวิธีคัดกรองที่เหมาะสมและมีประสิทธิผลในกลุ่มเสี่ยงมากกว่า

2. ผลการประชุมผู้เชี่ยวชาญ

ข้อสรุปจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็ง คือ ไม่สนับสนุนการการตรวจคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดีตบในระดับ

ประชากร แต่เสนอให้คัดกรองในกลุ่มเสี่ยงด้วย ultrasound โดยหวังว่าจะตรวจพบผู้ป่วยในระยะเริ่มต้น เพราะการรักษาทำได้ง่าย ให้ผลดี และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยกว่า และควรคัดกรองแบบ voluntary screening เนื่องจากระบบสาธารณสุขในประเทศไทยยังไม่สามารถรองรับการรักษาภายหลังการตรวจพบได้ทั้งหมด

ทั้งนี้ ปัจจัยเสี่ยงที่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้พิจารณา ได้แก่

- 1) เป็นชาวฮิสแปนิกโดยกำเนิด อายุ 40 ปีขึ้นไป
- 2) ตรวจพบหรือมีประวัติเคยเป็นโรคพยาธิใบไม้ตับ
- 3) มีญาติสายตรงเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดี
- 4) มีประวัติกินยาฆ่าพยาธิใบไม้ตับเองและกินซ้ำซาก

ทั้งนี้ หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงข้อ 1 หรือ มีปัจจัยเสี่ยงข้อ 2-4 เพียง 2 ใน 3 ข้อ จึงแนะนำให้คัดกรอง

3. ผลการศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งท่อน้ำดี

จากการทบทวนวรรณกรรม ปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่สำคัญ มีดังนี้

3.1 การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ

ในประเทศไทย มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าพยาธิใบไม้ตับจากการรับประทานเนื้อปลาน้ำจืดแบบปรุงดิบหรือดิบๆ สุกๆ เช่น ก้อยปลา มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งท่อน้ำดี^(1,6,16,17) โดยพบว่าพยาธิใบไม้ตับเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี รวมถึงการเข้ารักษาพยาธิเป็นประจำ⁽¹⁶⁾ เชื่อว่ากลไก



คือ การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับมีการทำลายดีเอ็นเอในเซลล์เยื่อ
บุผิวท่อน้ำดี ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมจน
กลายเป็นเซลล์มะเร็ง

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบ nested case-control ในผู้
ที่ป่วยและไม่ป่วยด้วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีในโครงการ Khon Kaen
Cohort Study, KKCS ระหว่างปีพ.ศ. 2533- 2544⁽¹⁸⁾ สันนิษฐาน
ว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ คือ การตรวจพบไข่พยาธิใบไม้ตับ
ในอุจจาระ และความหนาแน่นของไข่พยาธิใบไม้ตับ ความ
หนาแน่นของไข่พยาธิใบไม้ตับยังบ่งบอกโอกาสเกิดความผิด
ปกติของท่อน้ำดีอีกด้วย⁽¹⁸⁻²⁰⁾ ผลการศึกษานี้สอดคล้องข้อมูล
การศึกษาในต่างประเทศ^(8,16,21) สถาบันวิจัยโรคมะเร็ง
นานาชาติ (International Agency for Research on Can-
cer; IARC) ระบุว่าหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่า การเกิด
โรคมะเร็งท่อน้ำดีสัมพันธ์กับสารก่อมะเร็งที่เกิดจากการติดเชื้อ
พยาธิใบไม้ตับ โดยเฉพาะพยาธิชนิด *Opisthorchis*
viverrini และ *Clonorchis sinensis*⁽⁶⁾

3.2 การรับประทานอาหารที่มีสารไนโตรซามีน

มีการศึกษาสันนิษฐานว่าสาร N-nitroso compounds
และสาร nitrosamines ซึ่งมักพบในอาหารหมักดอง เช่น ปลาร้า
ปลาล้ม ปลาจ่อม แหนม และอาหารพวกเนื้อสัตว์ที่ผสมดิน
ประสิว^(8,22) เช่น กุนเชียง ไส้กรอก เนื้อเค็ม ปลาเค็ม เป็นปัจจัย
เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี เพราะเร่งให้เกิดมะเร็งได้เร็ว
ขึ้น^(1,23) สาร nitric oxide และ oxygen radicals ซึ่งเกิด
จากการอักเสบจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับยังทำความเสี
หายต่อดีเอ็นเอของเซลล์เยื่อบุผิวท่อน้ำดีได้เช่นเดียวกัน^(16,23,24)

3.3 ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากความผิดปกติของระบบ ทางเดินน้ำดี

การทบทวนวรรณกรรม พบว่า ภาวะอักเสบเรื้อรัง
ของท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ เช่น primary sclerosing
cholangitis (PSC) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของมะเร็งท่อน้ำดี
โดยเฉพาะประเทศฝั่งตะวันตกที่รายงานการพบมะเร็งท่อน้ำดี
ในผู้ป่วย PSC ถึงร้อยละ 36 อย่างไรก็ตาม โรค PSC พบได้
น้อยในแถบประเทศอาเซียน⁽¹⁾

สำหรับโรคที่ส่งผลต่อความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำดี

ที่มีความชุกและอุบัติการณ์ในประเทศแถบอาเซียนมากกว่า
ประเทศฝั่งตะวันตก คือ การเป็น bile-duct cysts และโรค
นี้ในตับ ทั้งสองโรคมีความสัมพันธ์กับท่อน้ำดีอักเสบเรื้อรัง
และสามารถพัฒนาเป็นโรคมะเร็งในที่สุด^(6,7)

นอกเหนือจากข้างต้น ภาวะโรคอื่นๆ ที่อาจเป็นปัจจัย
เสี่ยงต่อโรคมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ chronic intrahepatic duct
stone, congenital choledochal cyst, Calori's disease,
inflammatory bowel disease, choledocholithiasis and
cholangitis, hepatic cirrhosis เป็นต้น^(5,25)

3.4 การสัมผัสสารทึบรังสี thorotrast

Thorotrast เป็นสารรังสีที่ใช้ในรังสีวิทยาในรูปของ
thorium dioxide ผู้รับสารมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งตับและ
ท่อน้ำดีสูงกว่าคนปกติกว่า 10 เท่า หลังจากรับหรือสัมผัสสาร
ประมาณ 20-35 ปี เชื่อว่าเกิดจากการทำลายเยื่อบุผิวท่อน้ำดี
แบบเรื้อรัง^(7,10,26)

3.5 การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีและซี

ไวรัสตับอักเสบก่อให้เกิดการอักเสบที่ตับ หากมีการ
อักเสบเรื้อรังจะทำให้มีการตายของเซลล์ตับเกิดเป็นพังผืด
และแผลเป็น จนพัฒนาเป็นตับแข็งและมะเร็งตับได้^(27,28) การ
ศึกษาแบบวิเคราะห์ห้วงิมาณในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ
พบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีและซี มีความสัมพันธ์
กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีค่า OR เท่ากับ 5.54 (95%CI
3.19 - 9.63) และ 4.84 (95%CI 2.41 - 9.71) ตามลำดับ

ทั้งนี้ เมื่อผู้วิจัยแยกกลุ่มประเทศออกเป็นประเทศแถบ
ตะวันออก (ญี่ปุ่น จีน เกาหลี) และประเทศแถบตะวันตก
(สหรัฐอเมริกาและอิตาลี) พบว่าความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ
ไวรัสตับอักเสบนิตบีกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีของประเทศ
แถบตะวันออกสูงขึ้น โดยมีค่า OR เท่ากับ 6.04 (95%CI 2.90-
12.57) ซึ่งสูงกว่าประเทศแถบตะวันตก ซึ่งมีค่า OR เท่ากับ 3.97
(95%CI 2.38 - 6.62) ต่างกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตซี
ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตซีกับการเป็น
มะเร็งท่อน้ำดีในประเทศแถบตะวันออกมีค่าต่ำกว่าประเทศ
แถบตะวันตก โดยมีค่า OR เท่ากับ 3.20 (95%CI 0.60 - 16.91)
และ 6.91 (95%CI 4.87 - 9.81) ตามลำดับ⁽²⁹⁾

การทบทวนวรรณกรรมโดย Gia L. Tyson และ Hashem B. Ei-Serag พบว่า ทหลายงานวิจัยให้ข้อสรุปที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ข้อมูลของประเทศเกาหลีและไทยพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีนีแทนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับ ในขณะที่ข้อมูลของประเทศญี่ปุ่นและประเทศฝั่งตะวันตก รวมถึงสหรัฐอเมริกาพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีนีและโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับ ทั้งนี้อาจเพราะประเทศดังกล่าวมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีนีมากกว่าชนิดบี⁽⁷⁾

3.6 ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

การวิเคราะห์ห่อภิมานพบว่าการสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับ โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.31 (95%CI 0.95 - 1.82)⁽²⁹⁾ การศึกษาในประเทศไทยพบว่าการสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีเช่นกัน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.2 (95%CI 0.49 - 2.82)⁽⁸⁾ สอดคล้องกับรายงานการศึกษาในต่างประเทศโดย Gia L. Tyson และ Hashem B. Ei-Serag ที่ระบุว่าข้อมูลความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดียังไม่สามารถสรุปได้⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยแนะนำว่าควรมีการศึกษาความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่และโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับต่อไป⁽²⁹⁾

การศึกษาที่จังหวัดขอนแก่น พบว่าผู้ดื่มสุรามีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR เท่ากับ 9.5 (95%CI 4.55 - 19.79)⁽⁸⁾ สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาน ประกอบด้วยการศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกา (4 การศึกษา) จีน (3 การศึกษา) อิตาลี ญี่ปุ่น และเกาหลี ระหว่างปีค.ศ. 1991 - 2008 ที่พบว่าการดื่มสุรามีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR เท่ากับ 2.81 (95%CI 1.52 - 5.21)⁽²⁹⁾

การศึกษาที่จังหวัดขอนแก่น 2 การศึกษาสำรวจความสัมพันธ์ของการบริโภคผักและผลไม้กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี การศึกษาแรกระบุว่าบริโภคผักโดยเฉลี่ยมากกว่า 52

ครั้งต่อเดือนหรือการบริโภคผลไม้โดยเฉลี่ยมากกว่า 35 ครั้งต่อเดือน มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.4 (95%CI 0.23 - 0.76) และ 0.6 (95%CI 0.33 - 0.98) ตามลำดับ⁽⁸⁾ ขณะที่อีกงานวิจัยระบุว่าการบริโภคผักสดหรือผลไม้สด (มากกว่า 2 ครั้งต่อวัน) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.74 (95%CI 0.20 - 2.82) และ 0.65 (95%CI 0.25 - 1.70) ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

ภาวะทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ปัจจัยทางพันธุกรรม⁽¹⁶⁾ และปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับสิ่งแวดล้อมอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมต่อการเกิดโรคได้เช่นกัน⁽⁷⁾

4. ผลการศึกษาเรื่องแนวทางการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดี

จากการทบทวนวรรณกรรม แบ่งประเภทของการคัดกรองได้ดังนี้

4.1 การตรวจคัดกรองด้วยการตรวจเลือด

การตรวจเลือดเพื่อตรวจการทำงานของตับที่เป็นตัวชี้วัดความผิดปกติของระบบท่อน้ำดี เช่น ระดับ alkaline phosphatase และ gamma glutamyl transpeptidase มีรายงานการศึกษาถึงความไวและความจำเพาะของการตรวจด้วย biliary alkaline phosphatase (BALP) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่มีภาวะดีซ่าน พบว่ามีค่าความไวร้อยละ 85 และความจำเพาะ 79⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตาม แนวทางเวชปฏิบัติในต่างประเทศระบุว่ายังไม่มีการตรวจเลือดใดที่จำเพาะต่อการคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดี⁽¹⁰⁾

4.2 การตรวจคัดกรองด้วยตัวบ่งชี้ชีวภาพของโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ตัวบ่งชี้ชีวภาพของโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่มีการใช้โดยทั่วไป คือ carbohydrate antigen (CA) 19-9 และ carcinoembryonic antigen (CEA) อย่างไรก็ตาม ยังไม่แนะนำให้ใช้ในการคัดกรอง เนื่องจากไม่สามารถใช้คัดกรองหรือบ่งชี้การเป็นมะเร็งในระยะเริ่มแรกได้ อีกทั้งตัวบ่งชี้ทั้งสองชนิดไม่จำเพาะต่อโรคมะเร็งท่อน้ำดี รวมทั้งมีค่าความไวและความจำเพาะแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย⁽³¹⁾ CA 19-9 มี



ค่าความไวตั้งแต่ร้อยละ 53 - 92 และความจำเพาะตั้งแต่ร้อยละ 50 - 98 ส่วน CEA มีค่าความไวตั้งแต่ร้อยละ 33 - 68 และความจำเพาะตั้งแต่ร้อยละ 79 - 100⁽³²⁾ ทั้งนี้อาจเพราะวิธีคัดเลือกอาสาสมัครในแต่ละงานวิจัยมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาทราบว่าค่า cut-off ที่เหมาะสมที่สุดของ CA 19-9 คือ 20 U/mL ซึ่งให้ค่าความไวร้อยละ 78 ค่าความจำเพาะร้อยละ 67 ค่าพยากรณ์ผลลบวร้อยละ 23 และค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 96⁽³³⁾ การนำตัวบ่งชี้ชีวภาพมาใช้ในการตรวจคัดกรองจึงยังอยู่ระหว่างการวิจัยและติดตามผล

4.3 การตรวจคัดกรองด้วย ultrasound

การทบทวนวรรณกรรมพบเพียง 1 การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ศึกษาการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยโรค PSC เมื่อปี พ.ศ. 2543 - 2549 ด้วยตัวบ่งชี้ชีวภาพ CA 19-9 และ ultrasound โดยพบว่า ultrasound ให้ค่าความไวร้อยละ 57 ค่าความจำเพาะร้อยละ 94 ค่าพยากรณ์ผลลบวร้อยละ 48 และค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 95 การใช้ CA 19-9 ควบคู่กับการ ultrasound ให้ค่าความไวร้อยละ 91 ค่าความจำเพาะร้อยละ 62 ค่าพยากรณ์ผลลบวร้อยละ 23 ค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 98 และค่าความถูกต้องร้อยละ 65 ผู้วิจัยแนะนำว่าการใช้ CA 19-9 (ค่า cutoff value 20 U/mL) คู่กับการตรวจช่องท้องด้วยวิธี ultrasound ทุก 12 เดือน อาจเป็นแนวทางที่เป็นประโยชน์ในการคัดกรองสำหรับผู้ป่วย PSC⁽³³⁾

การสืบค้นเพิ่มเติมพบงานวิจัยที่ทำการศึกษาศึกษาในประเทศไทยโดย เอมอร์ ไม้เรียง และคณะ⁽³⁴⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ cohort study ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 - 2544 โดยศึกษาใน 20 อำเภอของจังหวัดขอนแก่น ตัวอย่าง 25,000 รายได้รับการตรวจอุจจาระเพื่อหาพยาธิใบไม้ตับ พบผู้มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ 4,145 ราย ผู้มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับจะได้รับการตรวจ ultrasound ช่องท้อง การตรวจคัดกรอง 3,212 ราย (ร้อยละ 77.3) ให้ผล ultrasound ปกติ ในขณะที่ 21 ราย (ร้อยละ 0.5) อยู่ในกลุ่มเข้าข่ายว่าอาจเป็นมะเร็งท่อน้ำดี การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้พบผู้ที่เสียชีวิตจากมะเร็งตับ 8 ราย (ร้อยละ 38) เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก 1 ราย (ร้อยละ 5) เสีย

ชีวิตจากโรคหัวใจ 3 ราย (ร้อยละ 14) และยังมีชีวิต 8 ราย ภายหลังการติดตาม 14 ปี ผู้วิจัยให้ข้อเสนอแนะว่าการทำการตรวจคัดกรองด้วย ultrasound ในประชาชนจำนวนมากยังให้ผลไม่เจาะจง รวมทั้งอาจไม่คุ้มกับค่าใช้จ่าย จึงควรใช้สำหรับผู้มีอาการแสดงชัดเจน และ/หรือ ผู้ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และควรมีวิธีคัดกรองอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการตรวจ สิ่งที่สำคัญ คือ มาตรการป้องกันที่เหมาะสมในการลดความเสี่ยงของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ได้แก่ การให้ความรู้แก่ประชาชนในการรับประทานอาหารปรุงสุก หลีกเลี่ยงการรับประทานปลาน้ำจืดดิบ และการขับถ่ายที่ถูกสุขอนามัย เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของพยาธิใบไม้ตับ⁽³⁴⁾

วิจารณ์และข้อยุติ

โรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทย ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การรับประทานปลาน้ำจืดแบบดิบหรือ ดิบๆ สุกๆ เช่น ก้อยปลา ซึ่งส่งผลให้มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ รวมทั้งการรับประทานอาหารหมักดอง เช่น ปลาร้า ปลาส้ม ปลาจ่อม การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และการดื่มสุรา ขณะที่ความสัมพันธ์ของการบริโภคผักผลไม้และการสูบบุหรี่ยังต้องศึกษาเพิ่มเติม ดังนั้น เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี จึงควรรณรงค์และส่งเสริมให้ประชาชนเลิกรับประทานปลาน้ำจืดดิบหรือดิบๆ สุกๆ โดยเฉพาะผู้อยู่ในพื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูงของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และมีนโยบายควบคุมโรคไวรัสตับอักเสบบี

การเปรียบเทียบแนวทางการคัดกรองพบว่าการใช้ ultrasound เป็นการตรวจเบื้องต้นที่ให้ผลไม่แน่นอน ทั้งนี้มีข้อจำกัดด้านจำนวนของการศึกษาที่มีน้อย อาจเนื่องจากโรคนี้มีอุบัติการณ์ต่ำในต่างประเทศ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าควรมีการตรวจคัดกรองด้วย ultrasound ในประชาชนหรือไม่ หรือควรตรวจคัดกรองในผู้ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับหรือไม่ และด้วยวิธีใด ข้อสรุปนี้สอดคล้องกับข้อเสนอแนะของแนวทางการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีของประเทศไทย โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข ปีพ.ศ. 2554 ที่ระบุว่าในปัจจุบันยังไม่มียุทธศาสตร์การคัดกรองวิธีการใดที่ให้ข้อมูล

ชัดเจนหรือมีหลักฐานประจักษ์ชัด แต่แนะนำให้คัดกรองในประชากรกลุ่มเสี่ยง กล่าวคือ ผู้มีอายุ 40 ปีขึ้นไป เป็นชาวอีสานโดยกำเนิด และมีอาการอึดแน่นท้อง อาหารไม่ย่อย อาการคล้ายโรคกระเพาะอาหาร ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด 1 เดือนแล้วไม่ดีขึ้น ควรได้รับการตรวจ ultrasound ที่ตับและทางเดินน้ำดีอย่างน้อย 1 ครั้ง หรือผู้ที่มีอายุ 40 ปี เป็นชาวอีสาน มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับมาก่อน ควรได้รับการตรวจ ultrasound ปีละ 2 ครั้ง⁽¹⁾

กล่าวโดยสรุป โรคมะเร็งท่อน้ำดีมีอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงในประเทศไทย การรักษาผู้ป่วยมักไม่ได้ผล เพราะผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงและมีการพัฒนาระยะของโรคแล้ว จึงเป็นหนึ่งในปัญหาสุขภาพที่สำคัญในประเทศไทย การทบทวนวรรณกรรมพบว่าข้อมูลทางคลินิกและประสิทธิผลของการคัดกรองยังไม่เพียงพอ ทั้งนี้ ก่อนพิจารณาความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดี จึงควรศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลของการคัดกรองโรคมะเร็งท่อน้ำดี เพื่อให้ได้แนวทางที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

ปัจจุบันคณะแพทยศาสตร์และศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น ร่วมกับ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) และกระทรวงสาธารณสุข ได้มีนโยบายเฝ้าระวังและคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดี พร้อมทั้งสร้างเครือข่ายบริหารจัดการโรคมะเร็งท่อน้ำดี ผลที่คาดหวัง คือ การสร้างแนวทางคัดกรองและเฝ้าระวังโรคมะเร็งท่อน้ำดีในประชากรกลุ่มเสี่ยงในประเทศไทย⁽³⁵⁾

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ร่วมให้ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

หนึ่งการศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของ “โครงการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ด้านการคัดกรองทางสุขภาพระดับประชากรในประเทศไทย” ภายใต้การสนับสนุนงบประมาณจาก สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยคณะผู้วิจัยจากโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ซึ่งเป็นองค์กรที่ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุน

การวิจัย ภายใต้ทุนเมธีวิจัยอาวุโส เพื่อพัฒนาศักยภาพการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (RTA5580010) และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. อาคม ชัยวีระวัฒน์, เสาวคนธ์ สุกรโยธิน, อนันต์ กรลักขณ์, ชีรวุฒิกุฑระเปรมะ. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี: กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2554.
2. Khan SA, Emadossady S, Ladeb NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? J Hepatol 2012;56:848-54. Epub 2011/12/17.
3. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, et al. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma focus on East and South-Eastern Asia. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11:1159-66. Epub 2011/01/05.
4. ชุทธิ กุชชัยสิทธิ์, ศิริพร มงคลถาวรชัย, นวลจันทร์ ธานินทร์สุรัตน์, สลักจิต ศรีมงคล. การจัดการอาการในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี. ศรีนครินทร์เวชสาร 2548;20(3):190-6.
5. พิศาล ไม้เรียง, กรรณิการ์ พรพัฒน์กุล, ชุติมา ประมูลสินทรัพย์, อนุชิต กุฑระพุทธิ, ทวีศักดิ์ แทนวันดี, ชีระ พิรัชวิสุทธิ. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี: สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย.
6. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. Cancer Sci. 2010;101:579-85. Epub 2010/01/21.
7. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology (Baltimore, Md) 2011;54:173-84. Epub 2011/04/14.
8. Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: Role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. Cancer Epidemiol 2012;36:e89-e94.
9. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut 2012;61:1657-69. Epub 2012/08/17.
10. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2002;51 Suppl 6:VII-9. Epub 2002/10/12.
11. American Cancer Society. Bile Duct (Cholangiocarcinoma)



- Cancer.[cited 2012 15 Sep.]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003084-pdf.pdf>.
12. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer screening programs in Australia. Available from: <http://www.aihw.gov.au/cancer/screening/>.
 13. Health Promotion Board. Health Screening. Singapore; Available from: <http://www.hpb.gov.sg/HOPPortal/faces/webcenter/portalapp/pages/HealthTopics/HealthTopicsSelectedPage.jspx?topic=Health%20Screening>.
 14. Australian Government Department of Health and Ageing. 2010; Available from: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/home>.
 15. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
 16. Poomphakwaen K, Promthet S, Kamsa-Ard S, Vatanasapt P, Chaveepojnkamjorn W, Klaewkla J, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand: a nested case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:251-8. Epub 2009/06/23.
 17. Srivatanakul P, Honjo S, Kittiwatanachot P, Jedpiyawongse A, Khuhaprema T, Miwa M. Hepatitis viruses and risk of cholangiocarcinoma in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:985-8. Epub 2010/12/08.
 18. สุพจน์ คำสะอาด, สุพรรณิ-ศรีอำพร พรหมเทศ, ไพบุญย์ สิทธิถาวร, ภัทรวุฒิ วัฒนศัพท์, ณรงค์ ขันดีแก้ว, นพดล พิมพ์จันทร์, และคณะ. สมการทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีของประชาชนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประเทศไทย. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2552;24:231-9.
 19. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4:e201. Epub 2007/07/12.
 20. Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Vatanasapt V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard P, et al. A prospective study of diet, lifestyle, and genetic factors and the risk of cancer in Khon Kaen Province, northeast Thailand: description of the cohort. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:295-303. Epub 2005/10/21.
 21. Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Parkin DM. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Tropical Medicine International Health: TM & IH* 2004;9:588-94. Epub 2004/05/01.
 22. ณรงค์ ขันดีแก้ว. โรคมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma). *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2548;20:143-9.
 23. Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, et al. MTHFR polymorphisms and *Opisthorchis viverrini* infection: a relationship with increased susceptibility to cholangiocarcinoma in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:1341-5. Epub 2011/08/31.
 24. Sawanyawisuth K. Genes and cholangiocarcinoma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40:701-12. Epub 2009/10/22.
 25. Charbel H, Al-Kawas F. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, Pathogenesis, and Diagnosis 2011(2):182-7.
 26. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-25. Epub 2004/06/12.
 27. ทวีศักดิ์ แทนวันดี. ไวรัสตับอักเสบบี กัยร้ายใกล้ตัวคุณ. *มูลนิธิโรคตับ*; [20 พฤศจิกายน 2555]; เข้าถึงได้จาก: <http://www.thailiverfoundation.org/th/cms/detail.php?id=57>.
 28. ทวีศักดิ์ แทนวันดี. เอชชณะ...ไวรัสตับอักเสบ C. *มูลนิธิโรคตับ*; 2546 [20 พฤศจิกายน 2555]; เข้าถึงได้จาก: <http://www.thailiverfoundation.org/th/cms/detail.php?id=10>.
 29. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012;57:69-76. Epub 2012/03/17.
 30. Bhudhisawasdi V, Muisuk K, Areejitranusorn P, Kularbkaew C, Khampitak T, Saeseow OT, et al. Clinical value of biliary alkaline phosphatase in non-jaundiced cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:87-92. Epub 2003/12/03.
 31. โสพิศ วงศ์คำ. ตัวยบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็งท่อน้ำดี. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2548;20:155-8.
 32. Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, Napoli C, Gentile R, Torrice A, et al. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2010;42:253-60. Epub 2010/01/26.
 33. Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008;48:1106-17. Epub 2008/09/13.
 34. Mairiang E, Chaiyakum J, Chamadol N, Laopaiboon V, Srinakarin J, Kunpitaya J, et al. Ultrasound screening for *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinomas: experience in an endemic area. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:431-3. Epub 2006/10/25.
 35. ณรงค์ ขันดีแก้ว, พวงรัตน์ ยงวนิชย์. แนวคิดด้านนโยบายและยุทธศาสตร์ในการบริหารจัดการโรคมะเร็งท่อน้ำดีอย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพ. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2555;27:422-6.