

บทบาทการวินิจฉัยของระดับ ซีเอ 19-9 จากน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี
อันเกิดจากโรคมะเร็ง



นาย ประเดิมชัย คงคำ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

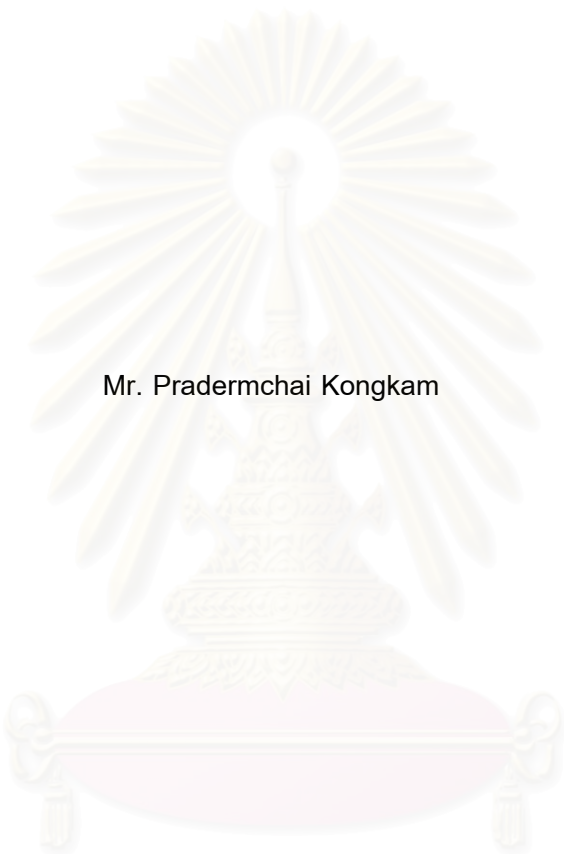
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-3200-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DIAGNOSTIC ROLE OF BILIARY CA 19-9 FOR MALIGNANT BILIARY STRICTURE



Mr. Pradermchai Kongkam

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2002

ISBN 974-17-3200-7

ประเดิมชัย คงคำ : บทบาทการวินิจฉัยของระดับ ซีเอ 19-9 จากน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี
อันเกิดจากโรคมะเร็ง (DIAGNOSTIC ROLE OF BILIARY CA 19-9 FOR MALIGNANT BILIARY
STRICTURE) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์;
55 หน้า. ISBN 974-17-3200-7.

คำนำ : ปัจจุบัน Serum CA 19-9 ได้รับการใช้เป็น Tumor marker ที่ได้ประโยชน์ในการจำแนกโรคมะเร็งของ
ตับอ่อนและทางเดินน้ำดี อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า Serum CA 19-9 มีความไวน้อยกว่า 55 % ในการ
วินิจฉัยแยกมะเร็งทางเดินน้ำดีซึ่งไม่ได้เกิดจากภาวะ Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) นอกจากนี้ยังมีข้อมูล
ไม่มากนักเกี่ยวกับบทบาทของระดับ CA 19-9 ในน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากมะเร็งตับอ่อน ด้วยภาวะการ
หมุนเวียนของน้ำดีจากลำไส้สู่กระแสเลือดโดยตับ ดังนั้น การวิเคราะห์ระดับของ CA 19-9 ในน้ำดีอาจเพิ่มความไวใน
การวินิจฉัยแยกสาเหตุการอุดตันทางเดินน้ำดีที่เกิดจากมะเร็งทางเดินน้ำดีและตับอ่อน

จุดประสงค์ : ต้องการพิสูจน์ว่าระดับของ CA 19-9 ในน้ำดีนั้นสามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกสาเหตุการอุดตัน
ทางเดินน้ำดีที่เกิดจากมะเร็งได้หรือไม่

วิธีการ : มีผู้ป่วย 59 ราย ที่มีทางเดินน้ำดีอุดตันและได้รับการทำการส่องกล้องทางเกิดน้ำดี (ทางเดินน้ำดีอุด
ตันจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง 21 ราย และจากมะเร็งของตับอ่อนหรือทางเดินน้ำดี 38 ราย) จากนั้นก็นำน้ำดีซึ่งไม่มีการ
ปนเปื้อนกับวัสดุที่ใช้ฉีดสีจากในท่อน้ำดีมาทำการตรวจวัดระดับ CA 19-9 แล้วนำมาวิเคราะห์ หาความไว, ความ
จำเพาะ, ความถูกต้องของสาเหตุการอุดตันทางเดินน้ำดี

ผลการศึกษา : หลังจากการวิเคราะห์ พบว่า เมื่อใช้ระดับของ CA 19-9 ในน้ำดีที่ 80,000 U/ml เป็นจุดตัดจะ
ได้ค่าความไว 63%, ความจำเพาะ 62% โดยเมื่อใช้ระดับของ Serum CA 19-9 ที่ 100 U/ml เป็นจุดตัดจะได้ค่าความไว
53%, ความจำเพาะ 86% พื้นที่ใต้กราฟ ROC ของ Biliary CA 19-9 คือ 0.629 ส่วนของ serum CA 19-9 คือ 0.736

สรุป : ระดับของ CA 19-9 ในน้ำดีมีความไวดีกว่าระดับของ CA 19-9 ในน้ำเลือดสำหรับการจำแนกสาเหตุ
การอุดตันทางเดินน้ำดีและอาจนำมาใช้คัดกรองได้ถึงแม้จะมีความจำเพาะน้อยกว่าก็ตาม

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิติ
สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ปีการศึกษา 2545 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4475235030 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORDS : BILIARY STRICTURE / BILIARY CA 19-9 / CHOLANGIOCARCINOMA / PANCREATIC
CANCER

PRADERMCHAI KONGKAM : DIAGNOSTIC ROLE OF BILIARY CA 19-9 FOR MALIGNANT
BILIARY STRICTURE. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. RANGSAN RERKNIMITR, M.D., ASSO.
ORRAWADEE HANVIVATVONG. 55 pp. ISBN 974-17-3200-7.

Introduction: Currently serum CA 19-9 is accepted as a useful tumor marker for primary pancreatico-biliary malignancy. However, previous studies have shown that serum CA19-9 has sensitivity of less than 55 % in the diagnosing of cholangiocarcinoma (CCC) of patients without primary sclerosing cholangitis (PSC). In addition , there is little information about the role of biliary CA 19-9 in pancreatic cancer (PC) presented with biliary obstruction. With enterohepatic recirculation, CA 19-9 concentration in the bile is higher than in the serum. Thus, analyzing CA 19-9 in the bile may increase the sensitivity for detecting CCC and PC .

Aim: To determine whether using biliary CA19-9 will improve sensitivity for the diagnosis of biliary obstructed PC and non PSC - CCC.

Patient and Methods: There were 59 patients with biliary obstruction who underwent ERCP for endoscopic biliary drainage (benign stricture = 21, CCC and PC =38). Bile was collected during ERCP without dye contamination. Biliary CA 19-9 level were determined by ELISA technique. Sensitivity, specificity, accuracy for diagnosis of biliary stricture cause were calculated.

Results : By using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, concentration of biliary CA 19-9 greater than 80,000 U/ml is the best cut off value in malignant biliary stricture. Sensitivity, specificity, are 63%, 62% respectively. And when using serum CA 19-9 greater than 100 U/ml as cut off point Sensitivity, specificity, are 53%, 86% respectively. Area under biliary CA19-9 and serum CA 19-9 ROC curve was 0.629, 0.736 respectively

Conclusion : Biliary CA 19-9 seems to have higher sensitivity than serum CA 19-9 for malignant biliary stricture detection and may be used as screening although lesser specificity.

Department Medicine Student's signature _____
Field of study Medicine Advisor's signature _____
Academic year 2002 Co-advisor's signature _____

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือ คำแนะนำ และข้อคิดเห็นในการทำวิจัย นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำเป็นอย่างดีจากรองศาสตราจารย์นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์ เลขาธิการแพทยสภาและประธานราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ซึ่งถ้าปราศจากท่านทั้งสองนี้แล้ว การทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้คงเป็นไปไม่ได้ จึงต้องขอกราบขอขอบพระคุณอาจารย์ทั้งสองท่านไว้ ณ ที่นี้ นอกจากนี้ยังต้องขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมจากหน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา, คุณภัสสินทร์ สุนทรานุสร, คุณ พนารัตน์ ไทยใหม่ ห้องเจาะเลือดตึกพร้อมพันธ์ ซึ่งมีส่วนสำคัญที่ทำให้การเก็บตัวอย่างน้ำดีและการวัดระดับ CA 19-9 ในน้ำดี เป็นจริงขึ้นมาได้

ท้ายสุดนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ประจำห้องส่งกล้อง หน่วยโรคทางเดินอาหาร ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการวิจัย, คุณอัญชลี พัชรภรณ์ ผู้ให้คำแนะนำในเรื่องระเบียบการและการจัดรูปเล่มวิทยานิพนธ์ และสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยที่ได้ให้การสนับสนุนทุนวิจัยบางส่วนสำหรับการวิจัยครั้งนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภาพ.....	ฎ
สารบัญคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
คำถามการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	3
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีการวิจัย.....	28
รูปแบบการวิจัย.....	28
สมมติฐาน.....	28
ระเบียบวิธีการวิจัย.....	28
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	29
ขั้นตอนในการวิจัย.....	29
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	30
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	30
การรวบรวมข้อมูล.....	31
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	31
ปัญหาทางจริยธรรม.....	31
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	31

สารบัญ

	หน้า
อุปสรรคที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	31
4. ผลการศึกษา.....	32
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	40
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง.....	43
ภาคผนวก.....	51
ก. ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	52
ข. ข้อมูลดิบ.....	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	55

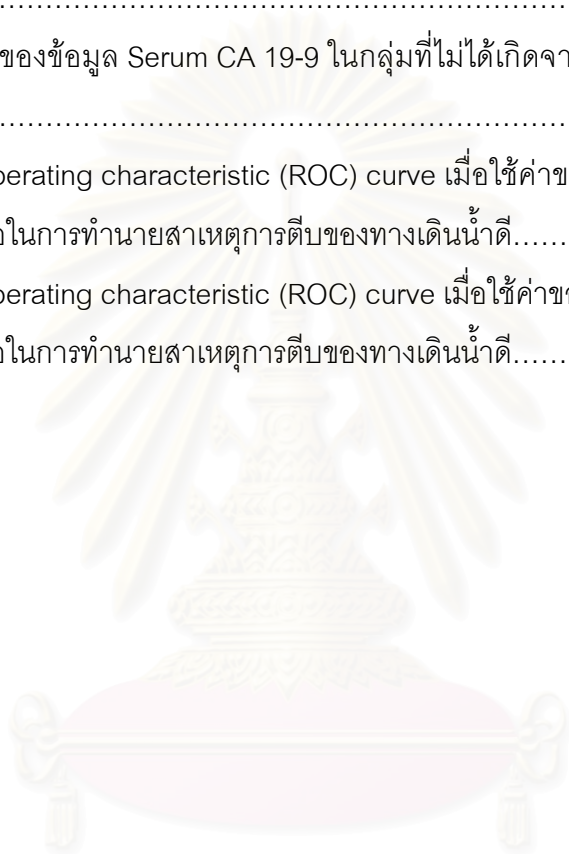
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การดูน้ำดีจากท่อที่อยู่ในส่วนของตับมาตรวจเซลล์วิทยา เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย.....	6
2. ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การตรวจสอบเซลล์ที่ได้จากท่อพลาสติกที่ใส่ในทางเดินน้ำดีและมีการอุดตันท่อเป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย.....	8
3. ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การใช้เข็มเจาะดูดเซลล์มาตรวจเซลล์วิทยา (Fine Needle Aspiration Cytology) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย.....	9
4. ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การแปรงเพื่อนำเซลล์มาตรวจทางเซลล์วิทยา (Brush Cytology) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย.....	11
5. ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การใช้คีบคีบตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้อง (Endobiliary Forceps Biopsy) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย.....	15
6. ผลรวมจากการใช้หลายวิธีร่วมกันในการเก็บชิ้นเนื้อ (Multimodal Tissue Sampling) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย.....	16
7. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีตีบ.....	32
8. ค่าความไวและความจำเพาะเมื่อใช้ค่า Biliary CA 19-9 ที่ระดับต่างๆ กันเป็นจุดตัด.....	35
9. ตารางเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าต่างๆของ Serum CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ.....	37

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. ค่าระดับของ Biliary CA19-9 กับระดับของ Bilirubin.....	33
2. การกระจายของข้อมูล Biliary CA 19-9 ในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งและกลุ่มที่เป็นมะเร็ง.....	34
3. การกระจายของข้อมูล Serum CA 19-9 ในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งและกลุ่มที่เป็นมะเร็ง.....	36
4. Receiver operating characteristic (ROC) curve เมื่อใช้ค่าของ Biliary CA19-9 เป็นเครื่องมือในการทำนายสาเหตุการตีบของทางเดินน้ำดี.....	38
5. Receiver operating characteristic (ROC) curve เมื่อใช้ค่าของ Serum CA19-9 เป็นเครื่องมือในการทำนายสาเหตุการตีบของทางเดินน้ำดี.....	39



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภาพ

แผนภาพที่ 1	แนวทางการจัดการกับภาวะท่อน้ำตีตีบจากมะเร็ง.....	หน้า 25
-------------	-------------------------------------------------	------------



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญคำย่อ

ERCP : Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

CA 19-9 : Carbohydrate Antigen 19-9

CEA : Carcinoembryonic Antigen

PTBD : Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage

FNA : Fine Needle Aspiration

PCR : Polymerase Chain Reaction

DIA : Digital Image Analysis

LOH : Loss of Heterogeneity

EUS : Endoscopic Ultrasonography

ROC : Receiver Operating Characteristic



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะอุดตันของทางเดินน้ำดี คือ การที่มีการสกัดกั้นการไหลของน้ำดีซึ่งโดยปกติจะไหลจากตับไปสู่ลำไส้เล็กเพื่อช่วยในการย่อยสลายไขมัน เมื่อมีภาวะนี้เกิดขึ้นก็จะทำให้เกิดอาการได้หลายอย่าง เช่น อาการอาหารไม่ย่อย ท้องอืด ท้องเฟ้อ อาการเหลือง การติดเชื้อในทางเดินน้ำดีซึ่งอาจทำให้มีอันตรายถึงชีวิตได้

มีภาวะหรือโรคหลายชนิด ที่ทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีในผู้ป่วย จนกระทั่งเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะอุดตันของทางเดินน้ำดีขึ้นในผู้ป่วย ซึ่งโรคเหล่านี้มีทั้งกลุ่มโรคที่ไม่เป็นมะเร็ง เช่น นิ่ว, พังผืด, ตับอ่อนอักเสบ, Postoperative Stricture, Traumatic cyst, Papillitis, Primary sclerosing Cholangitis, Chronic Pancreatitis, Acute pancreatitis, cystadenoma หรือกลุ่มที่เป็นมะเร็ง ซึ่งก็เกิดได้จากมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma), มะเร็งตับอ่อน (Pancreatic cancer), Periampullary cancer, มะเร็งที่ลุกลามจากที่อื่น ซึ่งการรักษาภาวะอุดตันของทางเดินน้ำดีนั้น ก็อาจจะแบ่งได้เป็น 2 ขั้นตอนใหญ่คือ

ขั้นตอนแรก ต้องรีบแก้ไขอาการที่เกิดจากการอุดตันของทางเดินน้ำดีเช่น การติดเชื้อ อาการเหลือง ให้ได้ก่อน

ขั้นตอนที่สอง ก็คือ พยายามหาสาเหตุของการอุดตันและรักษาเพื่อที่จะไม่ให้กลับเป็นซ้ำ โดยแนวทางการรักษานั้นขึ้นกับปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งก็คือ การทราบว่าสาเหตุที่อุดตันนั้นเกิดจากการเป็นมะเร็งหรือไม่เป็นมะเร็ง

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการที่สามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยที่มีการตีบของท่อน้ำดีนั้นเกิดจากสาเหตุที่เป็นมะเร็งหรือไม่เป็นมะเร็งนั้นมีความสำคัญมาก ยกตัวอย่างเช่น ถ้าสาเหตุการอุดตันไม่ได้เกิดจากมะเร็งก็จะทำให้มองหาหนทางในการแก้ไขโดยการไม่ผ่าตัดเป็นหลัก และมีเวลาติดตามการรักษาได้อย่างไม่ต้องกังวล แต่ถ้าทราบว่าเป็นมะเร็งและมีลักษณะที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด ให้ยาเคมีบำบัด หรือฉายแสงได้แล้ว ก็จะได้พยายามให้การรักษาแบบประคับประคองโดยไม่ต้องไปเสี่ยงต่อการผ่าตัด ซึ่งอาจจะทำให้มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้

การทำ ERCP(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) คือ การใส่กล้องเข้าไปทางปาก ผ่านไปถึงกระเพาะจากนั้นก็ไปถึงบริเวณ Ampulla ซึ่งเป็นปากทางของทางเดิน

น้ำดีที่จะไหลออกมาแล้วก็พยายามใส่ท่อเข้าไปในทางเดินน้ำดีเพื่อจะทำหัตถการต่างๆ ซึ่งนับว่าเป็นหัตถการที่ได้ประโยชน์ในภาวะทางเดินอุตันน้ำดีมาก เพราะได้ประโยชน์ทั้งในแง่ของการวินิจฉัย คือ อาจตัดชิ้นเนื้อมาดู การฉีดสีเพื่อดูว่าลักษณะไปในทางบ่งว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ และยังสามารถได้ประโยชน์ในแง่ของการรักษา คือ ช่วยแก้ไขภาวะการอุดตันได้ด้วย ซึ่งจะทำให้รักษาอาการต่างๆ ที่เกิดจากการอุดตันทางเดินน้ำดีได้เป็นอย่างดี

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าโดยปกติแล้วผู้ป่วยที่มีอาการอุดตันในทางเดินน้ำดีนั้น โดยส่วนใหญ่จะมักจะต้องได้รับการทำ ERCP เสมอ เพื่อที่จะทำให้น้ำดีได้ไหลผ่านออกมาเป็นปกติหรือเพื่อการวินิจฉัย ในกรณีที่สาเหตุของการอุดตันที่เกิดจากนิ่วนั้น เราสามารถวินิจฉัยได้โดยง่าย โดยการฉีดสีและทำการดึงหรือลากนิ่วออกมา โดยเครื่องมือต่างๆ แต่ในกรณีที่สงสัยว่าสาเหตุของการอุดตันทางเดินน้ำดีจะเกิดเนื่องจากรวมดา หรือเนื้อร้ายนั้นยังไม่มีวิธีใดที่จะมีความสมบูรณ์แบบในการวินิจฉัยทั้งในแง่ของความไว ความจำเพาะ โดยไม่จำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานาน

ในทางปฏิบัติที่ทำกันอยู่ทุกวันนี้ก็คือ การดูอาการทางคลินิกอย่างเช่น น้ำหนักลด การมีสาร Tumor marker บางชนิดขึ้นสูงเช่น CA 19-9, CEA หรือการดูผลทางรังสีวิทยา อย่างเช่น มีการกระจายหรือลูกกลมเข้าเส้นเลือดหรือกระจายไปอวัยวะต่างๆ หรือการติดตามผลการรักษาอย่างเช่น หลังจากใส่ท่อระบายไปแล้ว จุดที่ตีบมีลักษณะที่ตีขึ้นหรือหายไปเองหรือไม่ หรือมีลักษณะของเนื้อร้ายที่ลูกกลมเข้ามาในท่อหรืออุปกรณที่ใส่เพื่อขยายจุดที่ตีบของทางเดินน้ำดี

เมื่อได้ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องของเครื่องมือในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการอุดตันทางเดินน้ำดีในอดีตที่ผ่านมา ก็พบว่า สามารถแยกเป็นประเภทต่างๆ ได้ดังนี้

- การดูน้ำดีจากท่อที่อยู่ในส่วนของตับมาตรวจเซลล์วิทยา (Intraductal bile aspiration cytology)
- การตรวจสอบเซลล์ที่ได้จากท่อพลาสติกที่ใส่ในทางเดินน้ำดีและมีการอุดตันท่อ (Cytopathologic analysis of retrieved plastic biliary stents)
- การใช้เข็มเจาะดูดเซลล์มาตรวจเซลล์วิทยา (Fine Needle Aspiration Cytology)
- การแปรงเพื่อนำเซลล์มาตรวจทางเซลล์วิทยา (Brush Cytology)
- การใช้คีบคีบตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้อง (Endobiliary Forceps Biopsy)
- การใช้หลายวิธีร่วมกันในการเก็บชิ้นเนื้อ (Multimodal Tissue Sampling)
- การแปรงในท่อน้ำดีของตับอ่อนเพื่อนำมาตรวจทางเซลล์วิทยา
- การตรวจน้ำคัดหลังจากตับอ่อน
- Flow cytometry
- Molecular genetic analysis

- Immunocytochemical techniques
- Genotyping
- การใช้ระดับของ Tumor marker ในน้ำเลือด
- การตรวจระดับ Tumor marker บางชนิดเป็น CA19-9, CEA, CA125 ในน้ำดี

โดยมีรายละเอียดของวิธีต่างๆ ดังที่จะนำเสนอต่อไปในส่วนของการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการหาเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยสาเหตุการอุดตันทางเดินน้ำดีนั้นมีความจำเป็นมากเพราะวิธีต่างๆที่มีในปัจจุบันยังมีข้อด้อยบางอย่างดังจะกล่าวต่อไปในส่วนของการทบทวนวรรณกรรม ทางคณะผู้ศึกษาจึงมีความคิดว่าการนำน้ำดีจากการทำ ERCP ซึ่งมักจะต้องทำทุกรายอยู่แล้วนั้น อาจมีประโยชน์มากในการเป็นเครื่องมือและยังมีข้อมูลเกี่ยวกับเรื่องนี้ไม่มากนัก จึงได้ตัดสินใจทำการศึกษานี้ขึ้นมา

คำถามการวิจัย

ระดับของ Biliary CA 19-9 มีความไวและความจำเพาะเพียงพอในการวินิจฉัยการอุดตันทางเดินน้ำดีอันเกิดจากมะเร็งของ ทางเดินน้ำดี หรือมะเร็งของตับอ่อน หรือไม่.

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อต้องการทราบว่าระดับของ Biliary CA 19-9 จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยสาเหตุของการอุดตันทางเดินน้ำดีอันเกิดจากมะเร็ง ของทางเดินน้ำดีหรือตับอ่อน หรือไม่

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

จะทำให้ทราบว่าเราสามารถนำค่า Biliary CA 19-9 มาทำนายว่า Bile duct obstruction นั้นเกิดจาก Malignant หรือ Benign cause ซึ่งถ้าการวิจัยได้ผล สมมติฐานเป็นจริง ก็จะทำให้สามารถช่วยทำให้มีเครื่องมือในการวินิจฉัยที่ดีกว่าในอดีตและไม่มีผลแทรกซ้อนต่อผู้ป่วย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การดูดน้ำดีจากท่อที่อยู่ในส่วนของตับมาตรวจเซลล์วิทยา (Intraductal bile aspiration cytology)

วิธีนี้มีความเหมาะสมคือ ไม่ปนเปื้อนกับเซลล์ที่ได้จากในลำไส้เล็ก และป้องกันการเสื่อมของเซลล์ที่เกิดจากการหลุดร่วงลงไปอยู่ในบริเวณของลำไส้เล็ก โดยปกติจะดูดออกมาประมาณ 10 ถึง 50 มิลลิลิตร และตำแหน่งที่ดูดว่าดูดจากบริเวณก่อนตีบ จุดที่ตีบ บริเวณหลังรอยตีบนั้น มีผู้ทำทั้ง 3 วิธี แต่ไม่มีการศึกษา เปรียบเทียบไว้ว่าวิธีใดดีกว่ากัน

ถึงแม้ว่าความจำเพาะของวิธีนี้จะค่อนข้างสูงมากคือ เกือบ 100% แต่ก็พบว่าความไวค่อนข้างจะต่ำคือ ประมาณ 6-32% ดังรายละเอียดของแต่ละการศึกษางานการศึกษาดังนี้คือ

จากการศึกษาของ Foutch และคณะ¹ ได้นำผู้ป่วย 30 รายที่มีการตีบของท่อน้ำดี โดย 17 รายตีบจากมะเร็ง อีก 13 รายตีบจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง โดยคณะผู้ศึกษาได้ตัวอย่างทั้งสิ้น 78 ตัวอย่าง และพบว่าเมื่อใช้ น้ำดีมาตรวจทางเซลล์วิทยาจะมีความไวเพียง 6% แต่ความจำเพาะนั้นถึง 100%

การศึกษาของ Desa La และคณะ² ได้นำผู้ป่วย 117 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี โดย 88 รายเกิดจากมะเร็งทางเดินน้ำดี 29 ราย ไม่ได้เกิดจากมะเร็ง และได้ตัวอย่างมาตรวจจากน้ำดี 80 ราย โดยเป็นมะเร็งทางเดินน้ำดี 64 ราย พบว่ามีความไวในการวินิจฉัย 30% และมีความจำเพาะ 100%

การศึกษาของ Davidson B และคณะ³ นำผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีมา 62 รายโดยเป็นการตีบจากมะเร็ง 47 ราย พบว่าความไวเมื่อใช้การตรวจทางเซลล์วิทยาจากน้ำดีมีค่า 30% และความจำเพาะมีค่า 100% โดยมีผู้ป่วยที่มีการตีบที่บริเวณ 1/3 ด้านบน 43% (27 ราย) บริเวณ 1/3 ตรงกลาง 10% (10 ราย) และบริเวณ 1/3 ด้านล่าง 47% (29 ราย) จากการศึกษานี้มีผลจากพยาธิวิทยายืนยันผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง 22 ใน 47 ราย (47%) โดยชิ้นเนื้อจะได้จากวิธีต่าง ๆ กัน คือ การเจาะก้อนเนื้อโดยใช้รังสีวิทยาเป็นเครื่องมือ การส่องกล้อง การผ่าตัด การชันสูตร

การศึกษาของ Kurzawinski TR และคณะ⁴ ได้นำผู้ป่วย 93 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี และได้รับการทำหัตถการช่วยแก้ไขการตีบโดย ERCP หรือ PTBD จากนั้นก็นำน้ำดีมาตรวจทางเซลล์วิทยาพบว่ามี 81 รายที่มีการตีบเนื่องจากมะเร็ง และได้ค่าความไวเมื่อใช้การตรวจทางเซลล์วิทยาเป็นเครื่องมือ 32% โดยมีความจำเพาะ 100%

การศึกษาของ Sugiyama และคณะ⁵ นำผู้ป่วย 43 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี มี 31 รายตีบจากมะเร็ง 12 รายตีบจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง มาทำการนำน้ำดี ไปตรวจทางเซลล์วิทยาพบว่ามีความไวในการวินิจฉัยมะเร็ง 32% และมีความจำเพาะเป็น 100%

การศึกษาของ Mansfield⁶ และคณะนำผู้ป่วยมา 43 ราย โดยเป็นมะเร็ง 41 รายพบว่ามีความไวในการวินิจฉัยโดยใช้วิธีตรวจทางเซลล์วิทยาในทางเดินน้ำดีเป็น 15%โดยมีความจำเพาะ 100%

การศึกษาของ Jin⁷ และคณะมีอัตราความไวในการวินิจฉัยประมาณ 56% โดยนำน้ำดีมาตรวจทั้งหมด 43 ตัวอย่างจากผู้ป่วย 34 รายที่มีการอุดตันจากมะเร็งซึ่งพบว่าค่าความไวของการศึกษานี้้นมากกว่าการศึกษาอื่นที่ได้กล่าวไปแล้ว จึงมีแนวโน้มที่ว่าเมื่อทำการดูน้ำดีมาตรวจหลายครั้งอาจจะเพิ่มความไวของการตรวจขึ้นได้

หลายคนเชื่อว่าการใช้เครื่องมือขยายท่อน้ำดีก่อนจะนำน้ำดีมานั้นทำให้เซลล์นั้นหลุดตัวออกจากผนังมาตรวจได้มากขึ้น ซึ่งการศึกษาของ Mohanda⁸ และคณะนำผู้ป่วย 64 รายที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีจากมะเร็ง นำมาทำ ERCP และนำน้ำดีจากในท่อของน้ำดีมาตรวจโดยแบ่งเป็นผู้ป่วย 49 รายที่ได้ทำการขยายท่อน้ำดีด้วยเครื่องมือก่อนแล้วจึงนำน้ำดีมาตรวจและผู้ป่วยอีก 15 รายไม่ได้ทำการขยายท่อน้ำดีด้วยเครื่องมือก่อน พบว่า อัตราความไวในการวินิจฉัยของการนำน้ำดีมาตรวจหาเซลล์มะเร็งในกลุ่มแรกคือ 63% และกลุ่มหลังคือ 29% ซึ่งพบว่ามีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.03$) ทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่าการใช้เครื่องมือขยายท่อน้ำดีจะทำให้อัตราความไวในการวินิจฉัยดีขึ้น

แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Kurzawinski⁹ นั้นไม่สนับสนุนแนวคิดที่ว่าการใช้เครื่องมือขยายท่อน้ำดี จะทำให้อัตราความไวในการวินิจฉัยเพิ่มมากขึ้นโดย Kurzawinski ได้นำน้ำดี หลังจากทำการแปรงและใส่ท่อขยายหรือหลังใส่ท่อขยายจากผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีจากมะเร็งมา 29 รายพบว่า การใช้แปรงทำให้มีความไว 59% ส่วนการดูน้ำดีมาตรวจก่อนการแปรงมีความไว 24% โดยที่ไม่พบผู้ป่วยที่ได้ผลลบจากการใช้แปรงจะมีผลลบจากการดูน้ำดี ทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่าการขยายท่อน้ำดีนั้นไม่ได้ทำให้ความไวในการตรวจเซลล์วิทยามากไปกว่าการใช้แปรงเลย ในกลุ่มนี้นั้นเป็นมะเร็งในถุงน้ำดี 33 ราย มะเร็งทางเดินน้ำดี 14 ราย มะเร็งตับอ่อน 11 ราย และมะเร็งที่ลุกลามจากที่อื่น 6 ราย

ดังนั้นเมื่อรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 351 รายจากทั้งหมด 6 การศึกษาก็จะพบว่าอัตราการวินิจฉัยมะเร็งนั้น มีความไวโดยรวมเพียง 27% ดังรายละเอียดในตารางที่ 1¹⁰ ทำให้วิธีนี้ซึ่งถึงแม้ว่าจะจะเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ราคาไม่แพง และมีความจำเพาะสูง แต่ก็ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมมากนักเพราะไม่สามารถนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองที่ดี ซึ่งอาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองต่อไป

ตารางที่ 1 : ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การดูน้ำดีจากท่อที่อยู่ในส่วนของตับมาตรวจเซลล์วิทยาเป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย¹⁰

Author	Year	No.pts.	No.ca	True positive	Sensitivity	Specificity
Foutch ¹	1991	30	17	1	6%	100%
Desa	1991	80	64	19	30%	100%
Davidson ²	1992	62	47	14	30%	100%
Kurzwinski ³	1993	93	81	26	32%	100%
Sugiyama ⁴	1996	43	31	10	32%	100%
Mansfield ⁵	1997	43	41	6	15%	100%
Total		351	281	76	27%	100%

การตรวจสอบเซลล์ที่ได้จากท่อพลาสติกที่ใส่ในทางเดินน้ำดีและมีการอุดตันท่อ (Cytopathologic analysis of retrieved plastic biliary stents)

การนำท่อพลาสติกซึ่งใส่ไว้ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีอันสงสัยว่า สาเหตุการอุดตันน่าจะเกิดจากมะเร็งมาตรวจสอบเซลล์ที่ค้างอยู่ในท่อพลาสติกก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่น่ามาใช้เพื่อตรวจวินิจฉัยแยกสาเหตุที่ท่อน้ำดีอุดตัน ซึ่งก็มีผู้ทำการศึกษาไว้หลายคณะดังนี้

การศึกษาของ Leung¹¹ และคณะรายงานอัตราความไวในการวินิจฉัยโรคที่ 79% สำหรับการตรวจเซลล์หรือตรวจทางพยาธิวิทยา โดยได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 14 รายซึ่งเป็นมะเร็งและมีทางเดินน้ำดีตีบ ซึ่งเชื่อว่าสาเหตุที่ได้ความไวในการวินิจฉัยถึง 79% นั้นเป็นเพราะว่าการใส่ท่อพลาสติกนั้นเวลาที่จะทำการนำออกเพราะท่อพลาสติกอุดตันนั้นจำเป็นต้องขยับท่อพลาสติกไปมาซึ่งทำให้มีเนื้อเยื่อจากบริเวณท่อน้ำดีหลุดเข้ามาในท่อพลาสติก

จากการศึกษาของ Foutch และคณะ¹ นำผู้ป่วยที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีมา 16 ราย โดยเป็นการตีบจากมะเร็ง 11 ราย ตีบจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง 5 ราย และมาทำ ERCP หลังจากนั้นก็ได้ใส่ท่อพลาสติกไว้ในจุดที่ตีบเพื่อให้ น้ำดีไหลผ่านได้แล้ว เมื่อถึงเวลาที่ต้องนำท่อพลาสติกออกเพราะข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ก็ก็นำท่อพลาสติกนั้นมาทำการตรวจหาเซลล์ที่ติดออกมาพบว่าได้ค่าความไว 36%

ความจำเพาะ 100% โดยระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ใส่ท่อพลาสติกจนนำท่อพลาสติกออกมาตรวจคือ 3.4 เดือน

การศึกษาของ Pescatore P. และคณะ¹² ได้ทำการใส่ท่อพลาสติกในผู้ป่วยที่มีทางเดินน้ำดีตีบจากมะเร็ง 36 ราย และหลังจากนั้นก็นำท่อพลาสติกที่ใส่ไว้มาตรวจหาเซลล์มะเร็ง โดยระยะเวลาเฉลี่ยของท่อพลาสติกที่ใส่ไว้คือ 94 วัน พบว่ามีค่าความไวต่อมะเร็งถุงน้ำดี 66% ต่อมะเร็งทางเดินน้ำดีและมะเร็งบริเวณ Ampulla 50% ต่อมะเร็งที่ลุกลามมา 33% ต่อมะเร็งตับอ่อน 25% และมีค่าความไวโดยรวม 44%

การศึกษาของ Simsir และคณะ¹³ ได้นำผู้ป่วย 8 ราย ที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากมะเร็งพบว่าวินิจฉัยได้ 6 ใน 8 ราย คิดเป็นความไว 75%

การศึกษาของ Devereaux และคณะ¹⁴ พบว่าการใช้วิธีนี้มีความไว 11% และความจำเพาะ 100% โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีทางเดินน้ำดีอุดตัน 101 ราย (เป็นการอุดตันจากมะเร็ง 57 ราย) โดยในการศึกษานี้ถ้าอ่านผลของ Atypia เป็นมะเร็งก็จะเพิ่มความไวเป็น 16 % และมีความจำเพาะ 97%

ดังจะเห็นได้ว่าความไวของวิธีนี้มีตั้งแต่ 11 % ถึง 76 % ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เป็นเช่นนี้ เพราะในแต่ละการศึกษานั้นประชากรกลุ่มตัวอย่างที่นำมาทำการศึกษานั้น บางกลุ่มก็ได้มีการทำตรวจเซลล์จากน้ำดีและพบว่าเป็นมะเร็งมาก่อนแล้วแต่บางกลุ่มก็เป็นประชากรที่ไม่ทราบมาก่อนว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ ซึ่งทำให้ความไวของการศึกษาหลายการศึกษาแตกต่างกันมาก

เมื่อนำผลการศึกษา 6 การศึกษามารวมกันจะได้อัตราความไวในการวินิจฉัย โดยรวมประมาณ 34% เท่านั้นดังตารางที่ 2¹⁰ และที่สำคัญก็คือ การที่จะทราบผลจากวิธีนี้ได้ นั้น ต้องรอไประยะเวลาหนึ่งจึงจะทราบผล ทำให้ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการปฏิบัติงานจริง เพราะเมื่อต้องรอนานก็อาจจะทำให้มะเร็งเปลี่ยนระยะจากที่ไม่ลุกลามเป็นระยะที่ลุกลามจนไม่สามารถรักษาให้หายขาดด้วยวิธีการผ่าตัดได้แล้ว

ตารางที่ 2 : ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การตรวจสอบเซลล์ที่ได้จากท่อพลาสติกที่ใส่ในทางเดินน้ำดีและมีการอุดตันท่อเป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย¹⁰

Author	Year	No.pts.	No.ca	True positive	Sensitivity	Specificity
Leung ¹¹	1989	14	14	11	79%	100%
Foutch ¹	1991	16	11	4	36%	100%
Pestacore ¹²	1995	36	36	16	44%	100%
Mansfield ¹⁵	1997	19	19	7	37%	100%
Simsir ¹³	1997	11	8	6	75%	100%
Devereaux ¹⁴	2000	101	57	6	11%	100%
Total		197	145	50	34%	100%

การใช้เข็มเจาะดูดเซลล์มาตรวจเซลล์วิทยา (Fine Needle Aspiration Cytology)

การใช้เข็มเจาะดูดจากตำแหน่งที่มีการอุดตันในทางเดินน้ำดี ก็เป็นอีกวิธีที่มีการทำการศึกษา ดังการศึกษาต่อไปนี้

Howell และคณะ¹⁶ ได้พัฒนาวิธีเจาะดูดเซลล์จากบริเวณที่มีการตีบของท่อน้ำดี โดยจะทำการตัดเปิดบริเวณกล้ามเนื้อหูรูดของ Ampulla จากนั้นก็ใส่ท่อขนาด 7 F ซึ่งมีเข็มอยู่ด้านในเบอร์ 22 ความยาว 7 มิลลิเมตร (HBAN 22 : Wilson-Cook Medical, Inc Winston Salem, N.C.) จากนั้นก็จะดันเข็มไปยังบริเวณส่วนปลายของจุดตีบและก็ใส่เข้าไปในก้อนเนื้อ แล้วก็ทำการดูดด้วยกระบอกฉีดยา 20 ml โดยขยับเข็มเดินหน้าและถอยหลังไปมา ภายในก้อนเนื้อโดยไม่ถอนเข็มออกมา ส่วนใหญ่จะทำการเจาะดูดซ้ำประมาณ 3 ครั้ง จากนั้นก็จะดึงเข็มเข้าไปในปลอก และนำเซลล์มาตรวจต่อไป

Howell และคณะ¹⁶ ทำในผู้ป่วย 31 ราย ซึ่งเป็นการอุดตันจากมะเร็ง 26 ราย ได้ความไวของวิธีนี้เป็น 62 % และความจำเพาะ 100 % ซึ่งถ้าดูจากผลของการศึกษานี้ก็นับว่าน่าสนใจมาก แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ต่อมาโดยใช้วิธีเดียวกับของ Howell และคณะไม่พบว่าค่าความไวจะสูงมาก ดังเช่นการศึกษาต่อไปนี้

การศึกษาของ Jaiwala และคณะ¹⁷ นำผู้ป่วย 133 ราย ซึ่งมีการตีบของทางเดินน้ำดี โดย 104 รายตีบจากมะเร็ง 29 รายตีบจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง พบว่าได้ค่าความไวเมื่อใช้การทำ เจาะดูดชิ้นเนื้อ เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยคือ 30% และมีความจำเพาะ 100%

การศึกษาของ Farrell และคณะ¹⁸ นำผู้ป่วยที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีมา 46 ราย พบว่าเป็น การตีบจากมะเร็ง 34 ราย และได้แบ่งเป็นกลุ่ม A 14 รายกลุ่ม B 20 ราย โดยกลุ่ม A จะได้รับการแปลง บริเวณทางเดินน้ำดีและนำเซลล์มาตรวจส่วนในกลุ่ม B จะทำตามวิธีของ Howell และคณะ⁴⁵ ทางด้าน บนพบว่ามีค่าความไว 45% เมื่อใช้วิธีของ Howell และคณะ

การศึกษาของ Wiersema และคณะ¹⁹, Lo และคณะ²⁰ พบว่าความไวเป็น 26% และ Lo พบ ว่าความไวเป็น 26% และ 33% ตามลำดับ ยิ่งไปกว่านั้น Howell และคณะ²¹ ได้ทำการศึกษาอีกครั้ง โดยใช้เทคนิคเดียวกันพบว่าความไวของเครื่องมือในการวินิจฉัยนี้มีเพียงแค่ 27% โดยทำการศึกษาใน ผู้ป่วย 28 ราย ซึ่งเป็นมะเร็ง 26 ราย

การทำวิธีนี้นั้นมีข้อจำกัดคือ ต้องใส่เครื่องมือผ่านเข้าไปในท่อน้ำดีและต้องทำการดูดชิ้นเนื้อที่ บริเวณด้านข้างของท่อน้ำดี ซึ่งอาจจะทำให้ไม่สามารถดูได้ตรงบริเวณของที่เป็นมะเร็ง ข้อจำกัดอื่นก็ คือ ต้องการเครื่องมือเป็นพิเศษ ต้องการผู้มีความชำนาญเพราะต้องทำการตัดบริเวณปากทางท่อน้ำดี ด้วย ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีรายงานของภาวะแทรกซ้อนของการทำหัตถการนี้ แต่เมื่อดูความไวของการใช้ วิธีนี้ก็พบว่า มีความไวโดยรวมเพียง 34% ดังรายละเอียดในตารางที่ 3¹⁰ จึงเป็นวิธีการที่ยังไม่น่าจะเป็น วิธีมาตรฐานในการตรวจคัดกรอง หรือวิธีแรกในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการอุดตันทางเดินน้ำดี

ตารางที่ 3 : ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การใส่เข็มเจาะดูดเซลล์มาตรวจเซลล์วิทยา (Fine Needle Aspiration Cytology) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย¹⁰ NA : Not available

Author	Year	No.pts.	No.ca	True positive	Sensitivity	Specificity
Howell ¹⁶	1992	31	26	16	62%	100%
Howell ²¹	1996	28	26	7	27%	100%
Lo ²⁰	1996	31	31	8	26%	NA
Jaiwala ¹⁷	1999	133	104	31	30%	100%
Farrell ¹⁸	2001	20	20	9	45%	NA
Total		223	187	62	34%	100%

การแปร่งเพื่อนำเซลล์มาตรวจทางเซลล์วิทยา (Brush Cytology)

วิธีนี้ทำโดยการนำแปรงใส่เข้าไปในท่อน้ำดีผ่านทางกล้องจากนั้นก็ขยับไปมาประมาณ 10 ครั้ง จากนั้นก็นำเซลล์ที่ได้มาตรวจทางเซลล์วิทยา พบว่า มีอัตราความไวในการวินิจฉัย ตั้งแต่ 30 – 75 % และมีความจำเพาะตั้งแต่ 97 – 100 % โดยถ้ารวมผลการศึกษาทั้งหมด 8 การศึกษา จะพบว่าความไวโดยรวมคือ 42 % ดังรายละเอียดในตารางที่ 4²² โดยมีรายละเอียดของการศึกษาบางการศึกษาดังที่จะกล่าวต่อไป

การใช้แปรงเพื่อนำเนื้อเยื่อบริเวณทางเดินน้ำดีมาตรวจทางเซลล์วิทยานั้นทำกันแพร่หลายนับตั้งแต่ Osnes และคณะ²³ ได้บรรยายเกี่ยวกับวิธีนี้ตั้งแต่ปี 1975 การใช้แปรงนั้นเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย รวดเร็ว และปลอดภัย ซึ่งนับว่าเป็นข้อดีที่สำคัญ

วิธีการทำมาตรฐานในปัจจุบันคือการใส่แปรงขนาด 6F ผ่านกล้องเข้าไปในทางเดินน้ำดีโดยอาจจะใส่โดยไม่ต้องมีสายนำ ใส่ไปข้าง ๆ ของสายนำหรือใส่ไปคู่กับสายนำไปเลยก็ได้¹⁸ ปัจจุบันมีเครื่องมือของหลายบริษัทที่ทำสำเร็จรูปมาให้ใช้ได้เลย

แปรงและปลอกจะถูกนำไปใส่ในท่อน้ำดีและจากนั้นแปรงก็จะถูกดันไปข้างหน้าให้ผ่านจุดตีบของทางเดินน้ำดีเข้าไปจากนั้นแปรงก็จะถูกดึงกลับไปตามผ่านจุดตีบประมาณ 10 ครั้งหลังจากนั้น แปรงจะถูกดึงกลับเข้ามาในปลอก และก็จะได้รับการนำไปตรวจทางเซลล์วิทยา ซึ่งจากการศึกษาของ Baron และคณะ²⁴ พบว่าการส่งไปทั้งแปรงและปลอกนั้นจะได้ผลดีกว่าการส่งไปแต่แปรงอย่างเดียว โดย Baron ได้นำตัวอย่างจากการทำ ERCP มา 20 ตัวอย่าง จากนั้น ก็สุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก ดันแปรงเข้าไปในปลอก กลุ่มที่สองดึงแปรงออกจากปลอก จากนั้นนำแต่แปรงมาตรวจ พบว่าในกลุ่มที่สองจะทำให้ไม่สามารถตรวจทางเซลล์วิทยาได้มากกว่ากลุ่มแรกอย่างชัดเจน ($P < 0.001$) แต่เมื่อได้ทำการล้างสายในกลุ่มที่สองและนำน้ำที่ได้จากการล้างมาตรวจเพิ่มเติมด้วย จะพบว่า มีประสิทธิภาพในการตรวจทางเซลล์วิทยาเท่ากับกลุ่มแรก รายละเอียดแต่ละการศึกษาที่ใช้แปรงเป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยมีดังนี้

การศึกษาของ Foutch PG และคณะ¹ ได้นำผู้ป่วย 30 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี มี 17 รายที่เป็นมะเร็ง 13 ราย ไม่ได้เป็นมะเร็ง นำมาทำเป็น ECRP พบว่า ค่าความไวเมื่อใช้แปรงเป็นการตรวจคือ 33% โดยมีความจำเพาะ 100%

การศึกษาของ Lee JG และคณะ²⁵ พบว่า เมื่อนำผู้ป่วย 149 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีมาตรวจ ค่าความไวของการใช้แปรงเป็น 37% และมีความจำเพาะ 100% โดยมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งทั้งสิ้น 106 ราย

การศึกษาของ Ponchon และคณะ²⁶ ได้นำผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีมา 204 ราย โดยเป็นมะเร็ง 127 ราย เมื่อนำการใช้แปรงมาเป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยจะพบค่าความไว 35% และมีความจำเพาะ 97%

การศึกษาของ Pugliese V. และคณะ²⁷ ได้นำผู้ป่วย 94 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีโดยตีบจากมะเร็ง 64 ราย และไม่ใช่มะเร็ง 30 ราย พบว่าเมื่อใช้แปรงเป็นเครื่องมือจะมีค่าความไว 54% และค่าความจำเพาะ 100%

การศึกษาของ Glasbrenner และคณะ²⁸ ได้นำผู้ป่วย 78 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยเป็นการตีบจากมะเร็ง 57 ราย (มะเร็งตับอ่อน 31 ราย, มะเร็งทางเดินน้ำดี 20 ราย, มะเร็งอื่น ๆ 6 ราย) และตีบจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง 21 ราย พบว่าเมื่อใช้แปรงเป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยจะได้ความไว 56% โดยแยกเป็นความไวในกลุ่มมะเร็งทางเดินน้ำดี 80%, กลุ่มมะเร็งตับอ่อน 35.5% ซึ่งพบว่าความไวของทั้งสองกลุ่มนี้มีความไวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาของ Jaiwala และคณะ¹⁷ นำผู้ป่วย 33 รายที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี โดยเป็นการตีบจากมะเร็ง 104 ราย และไม่ใช่มะเร็ง 29 ราย พบว่ามีความไวเมื่อนำการใช้แปรงมาเป็นเครื่องมือตรวจเป็น 30% โดยจากการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการทำหัตถการ

ตารางที่ 4 : ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การแปรงเพื่อนำเซลล์มาตรวจทางเซลล์วิทยา (Brush Cytology) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย²²

Author	Year	No.pts.	No.ca	True positive	Sensitivity	Specificity
Foutch PG ¹	1991	30	17	6	33%	100%
Lee JG ²⁵	1995	149	106	40	37%	100%
Ponchon ²⁶	1995	204	127	45	35%	97%
Pugliese ²⁷	1995	94	64	35	54%	100%
Glasbrenner ²⁸	1999	78	57	32	56%	90%
Mansfield ⁶	1997	43	41	17	42%	100%
Jaiwala ¹⁷	1999	133	104	31	30%	100%
Macken ²⁹	2000	106	62	35	57%	100%
Total		837	578	241	42%	98%

การดัดแปลงวิธีการแปรง (Medified brushing method)

โดยทางทฤษฎีแล้ว เมื่อมีการจัดการกับบริเวณส่วนที่ตีบของท่อน้ำดีจะทำให้เพิ่มอัตราการพบเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางเซลล์วิทยาได้ วิธีที่ง่ายที่สุดคือ การแปรงก่อนและหลังการขยายส่วนที่ตีบของทางเดินน้ำดีด้วยท่อ ดังการศึกษาต่อไปนี้

การศึกษาของ Fogel EL และคณะ³⁰ นำผู้ป่วย 87 รายที่สงสัยว่าจะมีการตีบของท่อน้ำดีจากมะเร็ง จากนั้นก็มาทำการแปรงบริเวณท่อน้ำดีแล้วนำเซลล์มาตรวจทางเซลล์วิทยา ก่อนและหลังการใส่ท่อขยาย พบว่ามีความไวในการวินิจฉัยเป็น 33.3% และ 31% ตามลำดับ ซึ่งไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อนำผลของทั้งก่อนและหลังการขยายท่อน้ำดีมารวมกัน พบว่าทำให้ความไวเพิ่มจาก 33% เป็น 44% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาของ Rabinowitz และคณะ³¹ ได้นำผู้ป่วย 65 รายที่มีการตีบของท่อน้ำดีโดย 37 รายตีบจากมะเร็ง, 28 รายตีบจากไม่ใช่มะเร็ง มาทำการใส่ท่อขยายทางเดินน้ำดีที่ตีบด้วยท่อเบอร์ 8.3 F จากนั้น (อีก 2-3 วัน) ก็ทำการแปรงทั้งหมด 3 รอบ โดยแต่ละรอบจะแปรง 3 ครั้ง พบว่า ในการแปรงรอบแรกวินิจฉัยได้ 15 ราย รอบที่สองวินิจฉัยได้เพิ่มขึ้น 5 ราย และรอบที่สามได้เพิ่มขึ้นอีก 3 ราย ทำให้ความไวในการวินิจฉัยเพิ่มจาก 40% ในรอบแรกเป็น 62% ในรอบที่สาม ดังนั้น ทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่า การแปรงท่อน้ำดีหลายครั้ง หลังการขยายท่อน้ำดีจะทำให้ความไวในการวินิจฉัยสูงขึ้น

Farrell และคณะ³² ได้นำผู้ป่วยที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี และแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่ม A มี 24 รายจะได้รับการแปรงอย่างเดียว กลุ่ม B จะได้รับการขยายท่อน้ำดี จากนั้นก็ทำการเจาะดู จากนั้นก็ทำการแปรงต่อแล้วก็นำเซลล์มาดู พบว่า ความไวในการวินิจฉัยของกลุ่ม A คือ 8 ใน 14 ราย (57%) ความไวของกลุ่ม B 17 ใน 20 ราย (85%) ดังนั้นทางคณะผู้ทำการศึกษาก็สรุปว่า การขยายท่อน้ำดีแล้วเจาะดูแล้วตามด้วยการแปรงนั้นมีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยมากกว่าการแปรงอย่างเดียว

ภาวะแทรกซ้อนของการแปรงนั้นพบได้น้อย โดยทั้งหมดที่ได้กล่าวมาทางด้านบนนั้น พบว่ามีเพียงการศึกษาของ Ponchon และคณะ²⁶ เพียงการศึกษาเดียวที่มีผู้ป่วย 223 รายเข้าร่วมการศึกษา และพบว่า มี 1 รายที่แปรงทะลุออกนอกทางเดินน้ำดี ส่วนที่ตีบ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ก็ไม่แสดงอาการ และได้รับการศึกษาดูด้วยการใส่ท่อผ่านจุดที่ทะลุเพียงเท่านั้น อย่างไรก็ตาม คณะผู้ทำการศึกษานี้ทำการแปรงโดยไม่ใส่สายนำ จึงเป็นคำแนะนำว่า ถ้าจะทำการศึกษาโดยการแปรงน่าจะใส่สายนำทุกครั้ง

กล่าวโดยสรุปวิธีการใช้แปรงมาเป็นวิธีการตรวจคัดกรอง ก็นับว่าเป็นวิธีที่สะดวกปลอดภัยทำได้ง่าย ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองได้ แต่ควรจะทำการแปรง 3 รอบโดยจะขยายทางเดินน้ำดีส่วนที่ตีบหรือไม่ก็ได้ จะทำให้ความไวในการวินิจฉัยดีขึ้นมาก

การใช้คีมคิบบัดชิ้นเนื้อผ่านกล้อง (Endobiliary Forceps Biopsy)

การใช้คีมคิบบัดชิ้นเนื้อจากผนังของทางเดินน้ำดีผ่านกล้องนั้น เป็นวิธีที่ตัดชิ้นเนื้อเข้าได้ลึก โดยทางทฤษฎีแล้วน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการได้ชิ้นเนื้อให้เพียงพอต่อการวินิจฉัย แต่ในทางปฏิบัติแล้ววิธีนี้นั้นทำได้ยาก และต้องใช้เวลาอันจึงไม่เป็นที่นิยมกันแพร่หลายมากนัก

คีมคิบบัดที่ใช้นั้นอาจจะใช้คีมคิบบัดที่เข้ากับกล้อง ERCP ตามปกติหรือจะใช้คีมคิบบัดของกล้องที่เอาไว้ส่องในเด็กก็ได้ โดยจะใส่คีมคิบบัดเข้าไปหลังจากที่ได้ทำการตัดเปิดบริเวณปลายของท่อน้ำดี (Sphincterotomy) เรียบร้อยแล้ว จากนั้น ก็ใส่คีมคิบบัดเข้าไปภายใต้เครื่องฉายรังสี โดยปกติจะได้ชิ้นเนื้อประมาณ 1 หรือ 2 ชิ้น หลังจากนั้นควรจะทำการซ้ำอีกเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้ออย่างน้อย 3 ชิ้น

จากผลการศึกษาของทั้งหมด 6 การศึกษาที่ใช้วิธีนี้ในการวินิจฉัยสาเหตุการตีบของท่อน้ำดี พบว่า จากผู้ป่วย 502 ราย ซึ่งมีมะเร็งเป็นสาเหตุ 343 ราย จะมีความไวเมื่อใช้วิธีนี้ 56% และมีความจำเพาะ 97% ดังตารางที่ 5²² โดยมีรายละเอียดของการศึกษาบางการศึกษาดังนี้

การศึกษาของ Schoefl และคณะ³³ ได้นำผู้ป่วย 103 ราย ที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี โดย 58 รายเป็นมะเร็ง พบว่ามีอัตราการวินิจฉัยมะเร็งเป็น 65%

การศึกษาของ Ponchon และคณะ²⁶ ได้นำผู้ป่วยมา 223 ราย ที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี มาทำการใช้คีมคิบบัดชิ้นเนื้อ ได้ชิ้นเนื้อเพียงพอ 128 ราย โดยเป็นมะเร็ง 82 ราย พบว่าความไวเมื่อใช้วิธีนี้เป็น 43% (35 รายใน 82 ราย) เนื่องจากประสิทธิภาพของการวินิจฉัยขึ้นกับปริมาณของชิ้นเนื้อที่ได้ ดังนั้น ทางคณะผู้ทำการศึกษาก็แนะนำให้ใช้น้ำดีอย่างน้อย 3 ชิ้นมาแปลผล

Pugliese V และคณะ²⁷ นำผู้ป่วย 94 ราย ที่มีการตีบของทางเดินน้ำดี มาใช้วิธีนี้ สามารถนำชิ้นเนื้อมาได้ 52 ราย โดยเป็นมะเร็ง 36 ราย จาก 52 ราย และมีความไว 53% (19 รายจาก 36 ราย)

Sugiyama และคณะ⁵ ได้ใช้เครื่องมือคีมคิบบัดลักษณะพิเศษที่เรียกว่า "Malleable Forceps" ซึ่งมีความง่ายและสะดวกต่อการใส่เข้าไปในท่อน้ำดีมากจนไม่จำเป็นต้องทำการตัดเปิดปากทางท่อน้ำดีก่อน โดยคณะผู้ศึกษาได้นำผู้ป่วยที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีมา 52 ราย สามารถนำชิ้นเนื้อมาได้ 45 ราย (87%) โดยเป็นมะเร็ง 31 รายใน 45 ราย และเมื่อให้วิธีนี้เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยจะได้ค่าความไวในการวินิจฉัยเป็น 81% (25 รายใน 31 ราย)

หลังจากนั้น Vandervoot และคณะ³⁴ ก็ได้ใช้ Malleable Forceps เช่นเดียวกับ Sugiyama และคณะ พบว่ามีความสำเร็จคล้ายคลึงกัน แต่จำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก

อย่างไรก็ตาม การใช้คีมคิบบของ Sugiyawa นี้ก็ไม่สามารถนำมาใช้ได้ดีในทุกการศึกษาเพราะจะพบปัญหาว่าเมื่อใส่คีมคิบบเข้าไปก็จะติดและมีการกระเด็นสวนออกมาเมื่อเจอบริเวณที่ตีบมาก และเป็นมุมที่แคบ

เร็ว ๆ นี้ Tada และคณะ³⁵ ได้เสนอเครื่องมือชิ้นใหม่ซึ่งออกแบบให้ปลายที่ตัดชิ้นเนื้อเป็นรูปกรวย (Mighty Bite, Wilson-Cook) มาทำการตัดชิ้นเนื้อจากท่อหน้าตีของผู้ป่วยที่ตีบจากมะเร็ง พบว่ามีความไว 86% (6 รายใน 7 ราย) แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นการศึกษาแรกและจำนวนผู้ป่วยยังน้อยมาก ดังนั้นคงไม่สามารถสรุปได้ ต้องรอข้อมูลต่อไป

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการใช้คีมคิบบตัดชิ้นเนื้อนั้นพบได้ไม่บ่อยโดยในบางครั้งอาจมีเลือดออกได้บ้าง(28) แต่อย่างไรก็ตาม ก็มีรายงานว่ามีการภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงอยู่ 2 รายงาน รายงานแรกของ Schoefl และคณะ³³ พบว่า มีเลือดออกจากการตัดชิ้นเนื้อจนต้องให้เลือดถึง 4 หน่วย และต้องต่อสายจากท่อหน้าตีออกมาที่จมูก โดยผู้ป่วยเป็นมะเร็งทางเดินน้ำดีชนิด Klatskin ส่วนรายงานที่สองมาจาก Pugliese และคณะ²⁷ รายงานว่ามีการทะลุของท่อหน้าตีในขณะที่ตัดชิ้นเนื้อ ซึ่งในที่สุดได้ว่าเป็นการตีบของทางเดินน้ำดีจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง ผู้ป่วยต้องเข้าได้รับทำการผ่าตัดเพื่อปิดรูที่ทะลุ

กล่าวโดยสรุป การใช้คีมคิบบตัดชิ้นเนื้อเป็นวิธีที่มีความไวสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธีอื่นในการวินิจฉัยแยกสาเหตุที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดี แต่เนื่องจากในเวลาปฏิบัติจริง ต้องใช้เวลานาน และทำได้ค่อนข้างยาก ต้องอาศัยผู้ที่ทำ ERCP ได้ดีมากจึงสามารถทำได้ และอาจต้องใช้เครื่องมือพิเศษมาช่วยทำให้ต้องเพิ่มค่าใช้จ่าย ซึ่งนับว่าเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงอีกด้วย จึงทำให้ในปัจจุบันวิธีนี้ไม่เป็นที่ยอมรับให้ใช้กันได้อย่างแพร่หลาย

ตารางที่ 5 : ผลรวมจากการศึกษาที่ใช้การใส่เข็มคิบบัดชิ้นเนื้อผ่านกล้อง (Endobiliary Forceps Biopsy) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย²²

Author	Year	No.pts.	No.ca	True positive	Sensitivity	Specificity
Kubota ³⁶	1992	41	32	26	81%	100%
Pugliese ²⁷	1994	52	36	19	53%	100%
Ponchon ²⁶	1995	128	82	35	43%	97%
Sugiyama ⁵	1996	45	31	25	81%	100%
Schoefl ³³	1997	103	58	38	65%	100%
Jaiwala ¹⁷	1999	133	104	48	43%	90%
Total		502	343	191	56%	97%

การใช้หลายวิธีร่วมกันในการเก็บชิ้นเนื้อ (Multimodal Tissue Sampling)

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นของการวินิจฉัยสาเหตุของการตีบของทางเดินน้ำดีโดยใช้หลายวิธีร่วมกันในการเก็บชิ้นเนื้อ (Multimodal Tissue Sampling) ดังรายละเอียดในตารางที่ 6¹⁷ พบว่าทำให้มีความไวตั้งแต่ 39 % ถึง 62% โดยเมื่อใช้ถึง 3 วิธีร่วมกัน คือ การใช้แปรง, การเจาะดูดชิ้นเนื้อ และการตัดชิ้นเนื้อจะทำให้ได้ความไวมากที่สุดคือ 62% โดยมีความจำเพาะ 90% แต่ก็แน่นอนว่าการใช้หลายวิธีร่วมกันก็ย่อมทำให้ใช้เวลามากขึ้น มีความลำบากมากขึ้นไปอีก ดังรายละเอียดของการศึกษาบางการศึกษาดังนี้

การศึกษาของ Howell และคณะ²¹ นำผู้ป่วยที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีจากมะเร็ง พบว่า เมื่อใช้การเจาะดูดชิ้นเนื้อ (FNA) เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยจะมีความไว 27% ถ้าใส่เข็มคิบบัดชิ้นเนื้อจะมีความไว 31% เมื่อใช้แปรงจะมีความไว 58% และเมื่อนำทั้ง 3 วิธีมารวมกัน จะมีความไว 69% ซึ่งดีกว่าเมื่อใช้แยกจากกันแต่ละวิธีอย่างมีนัยสำคัญ โดยวิธีในการทำคือ ใช้การเจาะดูดเป็นวิธีแรก ตามด้วยการใส่เข็มคิบบัดชิ้นเนื้อและสุดท้ายก็แปรง ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าวิธีที่ได้ความไวสูงสุด คือ การใช้แปรงนั้น อาจมีผลจากการที่ได้ใช้ 2 วิธีอื่น นำหน้าไปก่อนแล้ว เช่นเดียวกับการศึกษาของ Farrell และคณะ³² ที่มีการจัดการกับส่วนของท่อน้ำดี ที่ตีบด้วยการขยายท่อน้ำดีและใช้การเจาะดูดชิ้นเนื้อก็ทำให้ประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโดยใช้แปรงสูงขึ้น

การศึกษาของ Cunningham และคณะ³⁷ นำผู้ป่วย 94 ราย ที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งมาอุดต้นทางเดินน้ำดี และได้ใช้วิธีการดูน้ำดีมาตรวจผสมกับการใช้แปรง พบว่ามีความไวเมื่อเทียบกับการตัดชิ้นเนื้ออย่างเดียว เป็น 59 % ต่อ 36 %

การศึกษาของ Ponchon และคณะ²⁶ นำผู้ป่วย 204 ราย มาศึกษา พบว่า ถ้าใช้การตัดชิ้นเนื้อจะมีความไว 35 % ถ้าใช้แปรงจะมีความไว 43 % แต่เมื่อใช้ 2 วิธี ร่วมกันจะทำให้เพิ่มความไวเป็น 63 %

การศึกษาของ Schoeft และคณะ³³ พบว่าความไวเมื่อใช้การตัดชิ้นเนื้อเป็น 47 % และเมื่อใช้แปรงเป็น 65 % แต่ถ้าใช้ 2 วิธีร่วมกัน จะทำให้เพิ่มความไวเป็น 70 %

การศึกษาของ Jaiwala และคณะ¹⁷ นำผู้ป่วย 133 ราย มาศึกษา พบว่า การใช้แปรง, การเจาะดูชิ้นเนื้อ, การตัดชิ้นเนื้อมีความไวเป็น 30 % , 30 % , 43 % ตามลำดับ แต่เมื่อรวมวิธีการใช้แปรงเข้ากับการเจาะดูชิ้นเนื้อ พบว่ามีความไว 39 % ในขณะที่เมื่อรวมการตัดชิ้นเนื้อกับการใช้แปรงหรือการเจาะดูชิ้นเนื้อจะมีความไวเป็น 55 % และ 53 % ตามลำดับและพบว่าถ้ารวม 3 วิธีเข้าด้วยกันก็ไม่มี ความแตกต่างกับการใช้ 2 วิธีร่วมกัน จึงทำให้คณะผู้ทำการศึกษานำว่าการใช้ 2 วิธีร่วมกันน่าจะมีความไวเพียงพอและไม่จำเป็นต้องใช้ 3 วิธี ทั้งหมดมาใช้ด้วยกัน

กล่าวโดยสรุป การใช้หลายวิธีร่วมกันในการวินิจฉัยสาเหตุการตีบของท่อน้ำดีโดยใช้ 2 วิธี เป็นต้นไป เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุด ในทุกวิธีที่กล่าวมา แต่ก็ยังมีข้อเสียหลายประการ คือ ใช้เวลามาก ทำได้ยาก มีรายงานถึงภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้จากบางวิธี ดังนั้น คงต้องพยายามหาวิธีที่ทำได้ง่ายกว่านี้และมีประสิทธิภาพดีกว่านี้โดยไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อไป

ตารางที่ 6 : ผลรวมจากการใช้หลายวิธีร่วมกันในการเก็บชิ้นเนื้อ (Multimodal Tissue Sampling) เป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย¹⁷

Technique	Sensitivity	Specificity
Brush	30%	100%
FNA	30%	100%
Biopsy	43%	90%
Brush+FNA	39%	100%
Brush+biopsy	55%	90%
FNA+biopsy	53%	90%
Brush+FNA+biopsy	62%	90%

การเพิ่มประสิทธิภาพของวิธีการวินิจฉัยสาเหตุท่อน้ำดีตีบ

จากการศึกษาที่ได้กล่าวมาแล้วคงเป็นที่ชัดเจนแล้วว่าวิธีการนำเนื้อเยื่อหรือการนำน้ำดีไปตรวจทางเซลล์วิทยาเพื่อให้ได้การวินิจฉัยสาเหตุการตีบของท่อน้ำดีนั้นมีประสิทธิภาพต่ำกว่าการตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณอื่น ๆ เช่น หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้ จึงมีผู้พยายามทำการศึกษา ค้นหาแนวทางใหม่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยดังนี้

1. การแปรงในท่อน้ำดีของตับอ่อนเพื่อนำมาตรวจทางเซลล์วิทยา

มะเร็งตับอ่อนเป็นสาเหตุที่สำคัญประการหนึ่งที่ทำให้มีการอุดตันทางเดินน้ำดี ดังนั้น จึงมีการศึกษาหลายการศึกษาที่พยายามนำเนื้อเยื่อจากบริเวณท่อน้ำดีของตับอ่อนมาเพื่อให้ได้สาเหตุที่มีการตีบของท่อน้ำดี

Osnes และคณะ³⁸ รายงานอัตราการวินิจฉัยโดยใช้แปรงเข้าไปในท่อน้ำดีของตับอ่อนแล้วนำเซลล์มาตรวจว่ามีความไว 73% ในผู้ป่วย 32 รายที่มีการตีบของท่อน้ำดีจากมะเร็งตับอ่อน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยอีก 28 รายที่ไม่สามารถใส่สายหรือแปรงเข้าไปในทางเดินน้ำดีของตับอ่อนได้ ซึ่งถ้ารวมผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าด้วยแล้วพบว่าอัตราความไวในการวินิจฉัยจะมีค่า 53%

ต่อมา Sawada และคณะ³⁹ ได้พัฒนาวิธีการใส่สายเข้าท่อน้ำดีของตับอ่อนให้ดีขึ้น โดยศึกษาในผู้ป่วย 72 รายที่เป็นมะเร็งของตับอ่อน ซึ่ง Sawada สามารถใส่สายหรือแปรงเข้าไปในท่อน้ำดีของตับอ่อนได้หมดทุกรายของผู้ป่วย และได้ความไวในการวินิจฉัยถึง 85% ซึ่งเป็นค่าที่สูงมากกว่าการศึกษาอื่นที่ใช้วิธีนี้มาก

McGuire และคณะ⁴⁰ ได้ทำการแปรงในท่อน้ำดีของตับอ่อนในผู้ป่วย 32 รายที่เป็นมะเร็งตับอ่อน และมีท่อน้ำดีของตับอ่อนตีบ โดยคณะผู้ศึกษาได้ทำการแปรงในท่อน้ำดีจากตับในผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีของตับตีบด้วย 22 ราย พบว่าได้มีการวินิจฉัยจากการแปรงท่อน้ำดีของตับอ่อน 15 รายจาก 32 ราย (47%) ในขณะที่การแปรงท่อน้ำดีจากตับได้ผล 9 ราย จาก 22 ราย (41%) โดยการแปรงจากทั้งสองตำแหน่งนี้ให้ผลบวกพร้อมกัน 1 ราย และเมื่อนำผลจากทั้ง 2 วิธีมารวมกัน ก็จะได้ความไว 72% (23 รายจาก 32 ราย) แต่ถ้าแยกเฉพาะผู้ป่วยที่มีการตีบของทั้งท่อน้ำดีจากตับอ่อน และท่อน้ำดีจากตับ จะพบความไวเมื่อใช้แปรงเข้าไปในท่อน้ำดีของตับอ่อนและตับเป็น 45% และ 41% ตามลำดับ โดยเมื่อรวม 2 วิธีเข้าด้วยกันแล้วจะได้ความไว 81% ดังนั้นทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่าในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามะเร็งทางเดินน้ำดีเป็นสาเหตุการตีบของท่อน้ำดีทั้งจากตับและตับอ่อน ควรจะได้รับการแปรงในท่อน้ำดีจากทั้ง 2 แห่ง

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาต่อมามากอีก 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การแปลงที่ท่อน้ำดีของตับอ่อนในผู้ป่วยที่มีการตีบของทางเดินน้ำดีนั้นไม่ได้ช่วยทำให้ความไวของการแปลงท่อน้ำดีในตับดีขึ้นเลย ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Vandervoort และคณะ⁴¹ ทำการศึกษาผู้ป่วย 129 ราย ที่มีท่อน้ำดีตีบ โดย 88 รายตีบจากมะเร็ง เนื้อเยื่อจากท่อน้ำดีของตับอ่อน 42 ราย และจากท่อน้ำดี 101 ราย พบว่าอัตราการวินิจฉัยจากท่อน้ำดีของตับอ่อน และจากท่อน้ำดีมีค่า 58% และ 51% ตามลำดับ ในผู้ป่วย 67 รายที่มีสาเหตุจากมะเร็งตับอ่อน การแปลงในท่อน้ำดีของตับอ่อนได้ผลบวก 66% ส่วนการแปลงในท่อน้ำดีได้ผลบวก 50% และการนำทั้ง 2 วิธีมารวมกันจะได้อัตราการวินิจฉัยเพิ่มขึ้นเพียง 10% ทางคณะผู้ทำการศึกษาลงสรุปได้ว่าการแปลงในท่อน้ำดีของตับอ่อนได้ประโยชน์ขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การแปลงในท่อน้ำดีของตับอ่อนนั้นในทางปฏิบัติทำได้ค่อนข้างยากและจะไม่สามารถทำได้ประมาณ 25% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด และนอกจากนี้ยังอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอย่างเช่นตับอ่อนอักเสบ ซึ่งอาจพบได้ตั้งแต่ 0% ถึง 21.5%⁴⁵ ด้วยเหตุดังกล่าวทั้งหมดจึงทำให้วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมกันมากนักในปัจจุบัน

2. การตรวจน้ำคั่งหลังจากตับอ่อน

Pugliese และคณะ⁴² ได้นำผู้ป่วย 47 รายที่มีการตีบของท่อน้ำดีของตับอ่อน (34 รายตีบจากมะเร็ง) โดยเริ่มจากการแปลงท่อน้ำดีของตับอ่อน จากนั้นก็นำแปลงมาป้ายบนแผ่นกระจกเพื่อดูเซลล์ แล้วนำแปลงมาจุ่มในน้ำเกลือสละบัคและล้างทั้งแปลงและปลอกที่สวมแปลงเป็นวิธีที่หนึ่ง แล้วก็เริ่มวิธีที่สองคือ ดูดน้ำคั่งคั่งจากตับอ่อนมาตรวจทางเซลล์วิทยา พบว่า วิธีแรกมีความไว 74% ส่วนวิธีที่สองมีความไว 58% และเมื่อรวมทั้ง 2 วิธีเข้าด้วยกัน จะมีความไวเป็น 76% ทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่าการดูดน้ำคั่งหลังจากท่อน้ำดีของตับอ่อนมาตรวจนั้นไม่ได้ให้ประโยชน์เพิ่มเติมจากการแปลงมากนัก

Lee และ Levny⁴³ เคยทำการศึกษาพบว่าประมาณ 50% ของน้ำดีจากตับอ่อนที่ดูมานานนั้นไม่เพียงพอสำหรับการตรวจเพราะปริมาณน้อยเกินไป และไม่มีเซลล์ออกมาในน้ำคั่งหลัง วิธีแก้ไขก็คือการใส่สายดูดเข้าไปให้ลึกและให้ฮอร์โมน Secretin ซึ่งพบว่าจะเพิ่มความสามารถในการเก็บน้ำดีได้ แต่อย่างไรก็ตาม ฮอร์โมน Secretin นั้นหาได้ยาก และการใส่สายเข้าไปลึก ๆ ก็อาจทำให้เกิดปัญหาคือ มีอัตราการเป็นตับอ่อนอักเสบสูงมาก อีกทั้งการทำวิธีนี้ในทางปฏิบัติก็ทำได้ยากและต้องใช้เวลา จึงพบว่าวิธีที่ไม่ใช้กันแพร่หลายในปัจจุบัน

3. Flow cytometry

การตรวจ Flow cytometry คือ การวัดปริมาณ DNA ในแต่ละเซลล์ การพบปริมาณของ DNA (aneuploidy) นั้นเข้ากันได้กับสภาวะก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็ง

Ryan และ Baldauf⁴⁴ ได้นำผู้ป่วย 48 รายที่สงสัยว่าจะมีการติบของท่อน้ำดีจากมะเร็ง นำมาตรวจด้วยวิธีนี้ จะเพิ่มความไวเป็น 63% แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีความจำเพาะเพียง 69% ซึ่งนับว่าค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้แปร่งซึ่งมีความจำเพาะเป็น 92%

4. Digital image analysis (DIA)

เป็นวิธีที่คล้ายกับ Flow cytometry แต่สามารถวัดปริมาณของ DNA เป็นจำนวนที่นับได้

มีการศึกษาของ Rumalla และคณะ⁴⁵ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังได้นำน้ำดีมา 29 ชุด ซึ่งได้จากการแปร่งท่อน้ำดี ที่สงสัยว่าจะมีการติบจากมะเร็ง พบว่า DIA นั้นให้ผลบวกถึง 85% โดยมี 13 รายที่การวินิจฉัยโดยการแปร่งแล้วมาตรวจทางเซลล์วิทยานั้นไม่สามารถวินิจฉัยได้

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังและมีจำนวนผู้ป่วยน้อย ดังนั้นจึงควรรอผลการศึกษาใหม่ที่มีความมาตรฐานกว่านี้ก่อนที่จะสรุปผล

5. Molecular genetic analysis

การใช้ Polymerase chain reaction (PCR) ได้รับการศึกษามาพอสมควรว่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการวินิจฉัยสาเหตุท่อน้ำดีตับได้ ส่วนใหญ่ของการศึกษามักจะมุ่งไปที่การเปลี่ยนรูปของ ตำแหน่ง Codon ที่ 12 ของ K-ras gene และโดยส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นในมะเร็งของตับอ่อนมากกว่ามะเร็งทางเดินน้ำดี

Iguchi และคณะ⁴⁶ ได้ระบุการเปลี่ยนรูปของ K-ras gene จากน้ำคั่งหลังในลำไส้เล็ก ส่วน Duodenum ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับอ่อนได้ 12 รายจาก 19 ราย

Lee และคณะ⁴⁷ นำผู้ป่วย 20 รายที่สงสัยว่าจะมีการติบของท่อน้ำดีจากมะเร็งมาทำการเปรียบเทียบระหว่างการดูเซลล์จากน้ำดีและการวิเคราะห์การกลายของ K-ras พบว่า ความไวของวิธีแรกเป็น 0% ส่วนวิธีหลังเป็น 53%

Saurin และคณะ⁴⁸ ศึกษาผู้ป่วย 110 รายที่สงสัยว่าจะมีการติบของท่อน้ำดีจากมะเร็ง โดยนำน้ำดีมาทำการวิเคราะห์หาการกลายของ K-ras พบว่าอัตราความไวในการวินิจฉัยเป็น 24% และเพิ่มขึ้นเป็น 31% เมื่อเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีการติบของท่อน้ำดีจากมะเร็งของตับอ่อนหรือทางเดินน้ำดี

Sturm และคณะ⁴⁹ พบว่าเมื่อใช้การกลายของ K-ras และการแปร่งในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีการติบของท่อน้ำดีจากมะเร็ง จะมีความไวเป็น 42% และ 36% ตามลำดับ และเมื่อรวม 2 วิธีเข้าด้วยกัน

จะมีความไว 62% แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ K-ras มาวิเคราะห์นั้นมีความจำเพาะต่ำ สามารถพบการกลายของ K-ras ได้ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังถึง 25% ซึ่งทำให้มีความจำเพาะเพียง 72% เท่านั้น ซึ่งทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่า การใช้ K-ras นั้นไม่สามารถแทนที่การใช้แปร่งได้ เช่นเดียวกับ Pugliese และคณะ⁴² ซึ่งก็พบว่า 4 รายจาก 11 รายของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังซึ่งติดตามถึง 60 เดือนว่า ไม่มีมะเร็งนั้น สามารถมีการกลายของ K-ras ได้

กล่าวโดยสรุป K-ras คงยังไม่ใช่วิธีที่เหมาะสมของการวินิจฉัยสาเหตุการตีบของท่อน้ำดีในปัจจุบันนี้

6. Immunocytochemical techniques

การย้อมดู p 53 จากเซลล์ที่ได้จากการแปร่งท่อน้ำดี เป็นอีกวิธีหนึ่งที่น่าสนใจว่าจะมาใช้ในการวินิจฉัยแยกสาเหตุการตีบของท่อน้ำดี

Ishimuru และคณะ⁵⁰ กับ Iwao และคณะ⁵¹ รายงานว่าการย้อมดู p 53 ในผู้ป่วยที่มีการตีบของท่อน้ำดีจากตับอ่อน โดยนำเซลล์ที่ได้จากการแปร่งมาย้อมเปรียบเทียบกับการดูเซลล์วิทยาจากน้ำดี พบว่ามีความไวจากวิธีการแปร่งประมาณ 80% ถึง 90% ในขณะที่วิธีการดูเซลล์วิทยาจากน้ำดีจะมีความไว 60% และเมื่อนำทั้ง 2 วิธีมารวมกันก็พบว่ามีความไวเพิ่มขึ้นเป็น 91% โดยมีความจำเพาะ 100%

แต่อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาทั้งสองนั้น ไม่ได้รับการสนับสนุนจากอีกการศึกษาของ Stewart และ Burhe⁵² ผู้ซึ่งนำเซลล์ที่ได้จากการแปร่งท่อน้ำดีมา 143 ชุดในผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีหรือท่อน้ำดีของตับอ่อนตีบจากมะเร็ง พบว่าการใช้ p 53 มีความไว 51% ในขณะที่การดูเซลล์วิทยาจากการแปร่งมี

ความไว 71% (63 รายจาก 89 ราย) และพบว่า ไม่มีน้ำดีชุดใดเลยที่ได้ผลลบจากการแปร่งมา ดูเซลล์วิทยา จะได้ผลบวกจาก p 53 ทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปได้ว่า การใช้ p 53 นั้น มีความไวน้อยกว่าการใช้เซลล์วิทยาจากการแปร่ง และไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติม

ดังนั้น เนื่องจากผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน จึงทำให้ยังสรุปไม่ได้และต้องรอดูผลการศึกษาใหม่ต่อไป

7. Genotyping

Khalid และคณะ⁵³ ได้นำเซลล์จากการแปร่งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการตีบของท่อน้ำดีจากมะเร็งของทางเดินน้ำดีและตับอ่อน 12 ราย มาทำการวิเคราะห์หา Allelic loss markers (LOH) โดยได้นำน้ำดีจากผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งอีก 12 ราย มาเปรียบเทียบ พบว่า เมื่อใช้เซลล์ที่มีผลผิดปกติหรือสรุปไม่ได้ ที่มี LOH อยู่เป็นเกณฑ์และวินิจฉัยเซลล์เหล่านี้ว่าเป็นมะเร็ง ก็จะได้ผลการวิเคราะห์คือ สามารถ

วินิจฉัยมะเร็งได้ 11 ราย จาก 12 รายที่เป็นมะเร็ง ในขณะที่ไม่พบความผิดปกติในน้ำดีที่ไม่เป็นมะเร็งเลย

ผลจากการศึกษานี้ดูจะเป็นการศึกษาที่ดีมากและมีแนวโน้มว่าจะดีมากแต่อย่างไรก็ตามคงต้องรอผลการศึกษาที่ใหญ่กว่านี้และใช้วิธีที่เหมาะสมในทางสถิติก่อนที่จะสรุป

การใช้ระดับของ Tumor marker ในน้ำเลือด

สารบางชนิดได้รับการนำมาวัดระดับเพื่อเป็นตัวบ่งบอกว่ามีมะเร็งเกิดขึ้นในร่างกายหรือไม่ ซึ่งในมะเร็งหลายชนิดมีสารที่มีความจำเพาะสูงและความไวสูง แต่ในมะเร็งที่ทำให้เกิดการอุดตันทางเดินน้ำดีนั้น มีการใช้ระดับของ Tumor marker จากเลือดในลักษณะต่าง ๆ กัน ดังรายละเอียดของการศึกษาดังนี้

1. ในมะเร็งทางเดินน้ำดี

CEA (carcinoembryonic antigen)

ระดับ CEA ในน้ำเลือดนั้นไม่มีทั้งความไวและความจำเพาะเพียงพอสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งทางเดินน้ำดี ส่วนระดับของ CEA ในน้ำดีนั้น มีการศึกษาโดย Nakeeb และคณะ⁵⁴ พบว่าในมะเร็งทางเดินน้ำดีจะมีค่าสูงกว่าในผู้ที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็งประมาณ 5 เท่า ส่วนผู้ป่วยที่มี PSC (Primary Sclerosing Cholangitis) หรือ (Choledochol cyst) จะมีค่าปานกลาง

CA 19 – 9

CA 19-9 (Carbohydrate antigen) นั้นเป็น High molecular weight glycolipid โดยเป็น Antigen ที่พบใน human cell line, SW116 ซึ่งพัฒนามาจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ และ CA 19 – 9 นี้ได้รับการจำแนกเป็น sialylated lacto-N-fucopentoase II ซึ่งเป็น oligosaccharide ที่มีความสัมพันธ์กับหมู่เลือด Lewis โดยมีรายงานว่า ในผู้ป่วยที่มี Lewis blood type negative นั้นจะไม่แสดง CA 19-9 ดังเช่นที่พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนพอสมควรในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับอ่อนที่ค่า CA 19-9 ไม่เพิ่มขึ้น

ค่า serum CA 19-9 นี้ได้รับการนำมาใช้ประโยชน์ในด้านของการเป็น Tumor marker ของมะเร็งชนิดต่าง ๆ ซึ่งก็สามารถใช้ได้ในระดับหนึ่ง แต่ไม่ดีนัก ดังการศึกษาที่ได้กล่าวต่อไป

การใช้ Serum CA 19-9 เป็น Tumor marker เพื่อช่วยในการวินิจฉัยนั้นก็มีผู้ศึกษาไว้เช่น J.Christopher Nichols และคณะ⁵⁵ ได้นำผู้ป่วย 9 รายที่เป็น Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) และมี Cholangiocarcinoma มาเปรียบเทียบกับผู้ที่เป็น PSC อย่างเดียว พบว่าค่า Serum CA 19-9 ในผู้ป่วยกลุ่มแรกเพิ่มขึ้น 8 ใน 9 ราย (89%) (mean 391 U/ml) ในขณะที่กลุ่มหลังเพิ่มขึ้นเพียง 4 ใน

28 ราย (14%) (mean 61 U/ml) ดังนั้นความไวเมื่อค่า Serum CA 19-9 > 100 U/ml จึงมีค่า 89% และมีความจำเพาะ 86%

ระดับของ CA 19 – 9 ในเลือดสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งทางเดินน้ำดีในผู้ป่วยที่เป็น PSC นั้นมีการศึกษาหลายการศึกษาจุดตัดของระดับ CA 19 – 9 ในเลือดที่เหมาะสมในการวินิจฉัยแยกระหว่างมะเร็งทางเดินน้ำดี หรือโรคของทางเดินน้ำดีซึ่งไม่ได้เกิดจากมะเร็งขึ้นกับปัจจัยอีก 2 ประการ ด้วยคือ การที่มีภาวะการติดเชื้อในทางเดินน้ำดี (มีไข้ , จำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น , ปวดท้องด้านขวาบน) หรือการที่มีภาวะน้ำดีคั่ง (ระดับ Bilirubin มากกว่า 3 mg/dl) โดย Kim และคณะ⁵⁶ ได้พบว่าค่าความไวเมื่อใช้ระดับของ CA 19 – 9 ในเลือดที่ 37 U/ml เป็น 73% และมีความจำเพาะ 63% ในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยทั้ง 2 ประการนี้ ในทางตรงกันข้าม ถ้าผู้ป่วยมีภาวะน้ำดีคั่งหรือมีการติดเชื้อ การใช้จุดตัดที่ 300 U/ml จะทำให้เพิ่มความจำเพาะมากขึ้นเป็น 87% แต่จะให้ความไวลดลงเหลือ 41%

หรือการศึกษาของ Anand H Patel และคณะ⁵⁷ ที่ทำการศึกษาค่าของ Serum CA 19-9 ในผู้ป่วยที่มี Biliary duct obstruction และไม่เป็น PSC โดยนำผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งทางเดินน้ำดี 36 ราย, nonmalignant liver disease 41 ราย และ ผู้ที่มี benign bile duct stricture 26 ราย พบว่าค่า sensitivity ของ serum CA 19-9 ที่ > 100 U/ml ในการวินิจฉัยมะเร็งทางเดินน้ำดี คือ 53%, specificity 76 % สำหรับ liver disease และ 92 % สำหรับ benign stricture ตามลำดับและผู้ป่วยที่มีมะเร็งที่ผ่าตัดไม่ได้จะมีค่าของ CA 19-9 สูงกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาของ Anand H Patel นี้เป็นการศึกษาเดียวที่บอกถึงค่าของ Serum CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีที่ไม่มีภาวะ PSC ซึ่งก็พบว่ามีความไวเพียง 53%

การใช้ CEA และ CA 19 – 9 ร่วมกัน

จากการศึกษาของ Ramage และคณะ⁵⁸ พบว่าผู้ป่วย 10 ใน 15 ราย ที่เป็นมะเร็งทางเดินน้ำดี รวมทั้ง 6 ใน 11 ราย ซึ่งมองรอยโรคไม่เห็นจากทางรังสีวิทยา ไม่ปรากฏว่ามีผลบวกลงเลยเมื่อใช้ดัชนีในการประเมินเป็น $CA\ 19 - 9 + (CEA \times 40)$ และใช้ค่า 400 เป็นระดับที่แยกระหว่างการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ ซึ่งทำให้มีค่าความไวเพิ่มมากขึ้นโดยไม่ทำให้ความจำเพาะลดลง

การศึกษาของ Bjornsson และคณะ⁵⁹ พบว่าในผู้ป่วย 72 ราย ที่เป็น PSC เมื่อใช้ระดับ CA 19 – 9 เพียงอย่างเดียว โดยใช้จุดตัด 37 U/ml พบว่าจะได้ค่าความไว 63% ในการวินิจฉัยมะเร็งทางเดินน้ำดี แต่ได้ค่าความไวเพียง 33% เมื่อใช้ค่าทั้งสองมาเป็นดัชนีร่วมกัน

2. ในมะเร็งตับอ่อน

CA 19 – 9 เป็น Tumor marker ที่ได้รับการนำมาใช้มากที่สุดในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน โดยมีรายงานว่ามีความไวและความจำเพาะ เป็น 80% และ 90% แต่ระดับค่า CA 19 – 9 นั้น มีความสัมพันธ์กับขนาดของเนื้องอกอย่างใกล้ชิด การที่ระดับของ CA 19 – 9 ในเลือดมีค่าสูงมากกว่า 1,000 U/ml พบว่ามีความสัมพันธ์กับการที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ และนอกจากนั้นระดับของ CA 19 – 9 ในเลือดที่มีค่าสูงได้ในผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองโดยไม่มีมะเร็งอยู่

จากการศึกษาของ Kim และคณะ⁵⁶ พบว่าถ้าใช้จุดตัดที่ 37 U/ml เป็นเครื่องมือแยกระหว่างมะเร็งตับอ่อนกับโรคของตับอ่อนที่ไม่ได้เป็นมะเร็งพบว่ามีค่าความไว 77% และความจำเพาะ 87% จะเห็นได้ว่าระดับของ Serum CA 19 – 9 นั้นเป็น marker ตัวสำคัญที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยแยกมะเร็งตับอ่อน และมะเร็งทางเดินน้ำดีออกจากการอุดตันทางเดินน้ำดีที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งและมีข้อดีว่าการใช้เนื้อเยื่อในการวินิจฉัย เพราะไม่จำเป็นต้องทำหัตถการ แต่ผลจากการศึกษาที่ได้กล่าวไว้ก็พบว่าความไวและความจำเพาะยังไม่ดีนัก และนอกจากนั้นการศึกษาร่วมใหญ่ในมะเร็งทางเดินน้ำดีนั้นก็เป็นมะเร็งทางเดินน้ำดีซึ่งเกิดหลังจาก PSC ซึ่งในประเทศไทยนั้น มะเร็งทางเดินน้ำดีนั้น ส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจาก PSC

ในบางการศึกษานั้นได้นำ Bile มาวัดระดับ CA 19 – 9 เพราะมีแนวคิดว่าระดับของ Biliary CA 19-9 อาจจะดีกว่า serum CA 19-9 นั้นเป็นเพราะการที่มี Enterohepatic circulation นั้นทำให้ค่าของ Biliary CA 19-9 นั้นสูงกว่า serum CA 19-9 เมื่อมีโรคเกิดขึ้น โดยได้มีการศึกษาที่นำ Bile มาเพื่อตรวจหา CA 19-9 ในอดีตดังนี้

การศึกษาของ Montgomery RC และคณะ⁶⁰ ได้นำผู้ป่วย 38 ราย ที่กำลังรักษา Adenocarcinoma ของ Pancreas มาทำการตรวจ Biliary CA 19-9 ซึ่งได้จาก stent ที่วางผ่านผิวหนังในช่องผ่าตัด พบว่า 5 ราย มีค่าต่ำมาก (< 2 u/ml) จึงตัดออกจากการศึกษา และอีก 27 ใน 33 ราย มีการลุกลาม โดยพบว่า 17 ราย ลุกลามไปที่ตับ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่มีการลุกลามไปที่ตับนั้นมีค่ามัธยฐาน 267,400 U/ml (34,379-5,000,000 U/ml) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการลุกลามมีค่ามัธยฐาน 34,103 U/ml (6,620-239,880 U/ml p<0.006)

การศึกษาของ Brockmann J และคณะ⁶¹ ได้นำ Bile จากถุงน้ำดีที่ถูกตัดออกจากสาเหตุของมะเร็งบริเวณ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี มาตรวจหาระดับ CA19-9,CEA,CA72-4,CA125, AFP โดยนำผลไปเปรียบเทียบกับผู้ที่เป็นถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน, นิ่วในถุงและทางเดินน้ำดี, และเนื้องอกธรรมดาในบริเวณนี้ พบว่า Sensitivity ในการวินิจฉัยมะเร็งทางเดินน้ำดีโดยเมื่อใช้ระดับ Biliary CA19-9 ที่มากกว่า 368,900 U/ml เป็นจุดแยก คือ 100% , และSensitivity ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ

อ่อนคือ 76.5% โดยมีความจำเพาะต่อมะเร็งตับอ่อน 96.4% และค่าของ Biliary CA19-9 นั้นยังมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อมะเร็งลุกลาม หรือเมื่อมีต่อมน้ำเหลืองที่เป็นโรคอยู่ด้วย

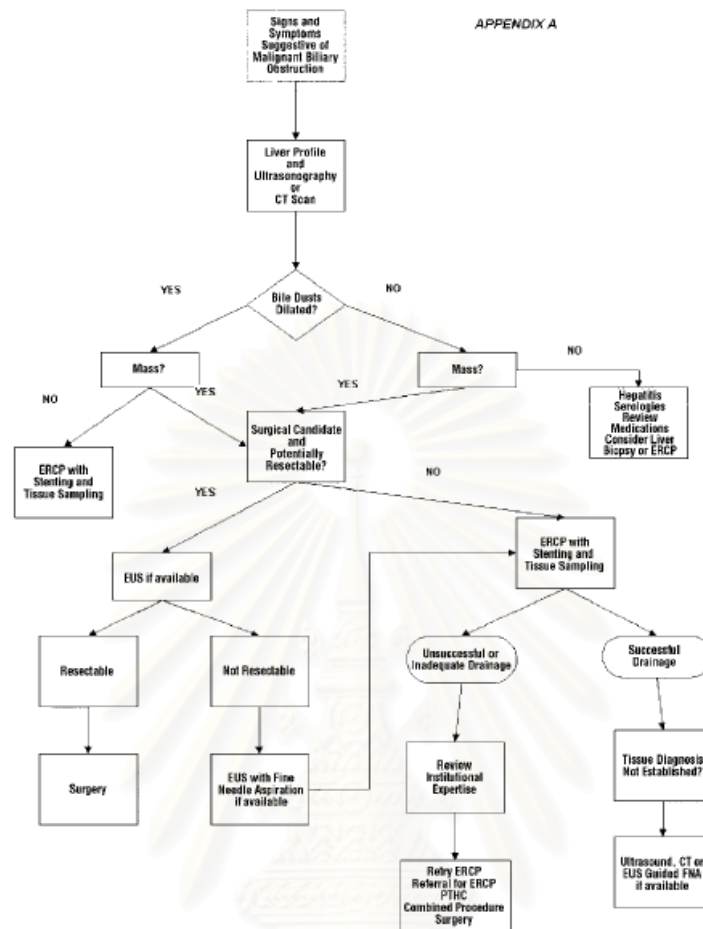
จากการศึกษาของ Chen CY และคณะ⁶² โดยนำน้ำดีที่ได้จากผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดี โดยได้นำน้ำดีมาวัดระดับ CA 19-9 , CA 125 และ CEA โดยหาสาเหตุของการอุดตันในผู้ป่วยมีดังนี้คือ เป็นนิ่วในทางเดินน้ำดี 51 ราย เป็นนิ่วในตับ 19 ราย และเป็นมะเร็งทางเดินน้ำดี 28 ราย พบว่าความไวในการใช้ค่าทั้ง 3 ค่าเป็นเครื่องมือในการแยกโรคของทั้ง 3 ค่าล้วนน้อยกว่า 70% และความจำเพาะของ CA 19-9 คือ 60% แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้อาจไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ ในความเป็นจริงมากนักเพราะโดยปกติเมื่อทำ ERCP ก็ทราบได้อยู่แล้วจากผลของการฉีดสีในทางเดินน้ำดีว่าผู้ป่วยเป็นนิ่วอุดตันในทางเดินน้ำดีหรือไม่

จึงทำให้มีแนวคิดว่า เนื่องจากในปัจจุบัน หน่วยโรคทางเดินอาหาร รพ.จุฬาลงกรณ์มีอัตราการทำการทำ ERCP และทำใน indication ของ biliary duct obstruction เป็นจำนวนมาก ประกอบกับทั้งปัญหาในการวินิจฉัยจากสาเหตุของ biliary duct obstruction ด้วยแนวทางต่าง ๆ ก็ยังไม่ดีนักและ Cholangiocarcinoma ในประเทศไทยก็เป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยถ้าทำการวินิจฉัยได้ช้าก็จะยิ่งทำให้อัตราตายสูงขึ้น จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ที่ต้องการนำ Bile เพื่อมาตรวจหา CA 19-9 เพื่อต้องการหาแนวทางที่ดีกว่าเดิมในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะนี้

สำหรับแนวทางการจัดการกับภาวะท่อน้ำดีตีบจากมะเร็งนั้นทางสมาคมแพทย์ส่องกล้องของประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดแนวทางเพื่อช่วยในการตัดสินใจกับปัญหาท่อน้ำดีตีบจากมะเร็งดังรายละเอียดต่อไปนี้

แนวทางการจัดการกับภาวะท่อน้ำดีตีบจากมะเร็ง⁶³

การจัดการกับภาวะท่อน้ำดีตีบนั้นต้องใช้ความร่วมมือของแพทย์หลายฝ่าย คือ แพทย์ระบบทางเดินอาหาร, แพทย์รังสีวิทยา, แพทย์ศัลยกรรม สิ่งที่สำคัญคือการได้เนื้อเยื่อ, การประเมินการลุกลาม, การประเมินว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่, ความจำเป็นของการให้ยาเคมีบำบัด, การรักษาแบบประคับประคองในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ จึงเป็นที่มาของการกำหนดแนวทางเพื่อช่วยในการตัดสินใจกับปัญหาท่อน้ำดีตีบจากมะเร็ง โดยสมาคมแพทย์ส่องกล้องของประเทศสหรัฐอเมริกาดังแผนภาพที่ 1 นี้ และรายละเอียดของวิธีต่าง ๆ ในการดำเนินการตามแผนภาพจะกล่าวเป็นสังเขปต่อไป



แผนภาพที่ 1 : แนวทางการจัดการกับภาวะท่อน้ำดีตีบจากมะเร็ง⁶³

ภาพรังสีคอมพิวเตอร์, คลื่นเสียงความถี่สูง, ภาพรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

ความไวของภาพรังสีคอมพิวเตอร์ และคลื่นเสียงความถี่สูงในการแยกสาเหตุของผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองจากตับทำงานไม่ดี ออกจาก มีการอุดตันทางเดินน้ำดี นั้นมีค่าไม่ต่างกัน ในกรณีที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดี คลื่นเสียงความถี่สูง สามารถบอกระดับของการอุดตันได้ 95% และบอกสาเหตุได้ 88%⁶⁴ คลื่นเสียงความถี่สูงนั้นมีข้อดีที่ราคาถูก ทำได้ง่าย แต่มีข้อเสียคือความแม่นยำขึ้นกับผู้ทำ ถ้ามีลมในลำไส้มาบังภาพจะเห็นไม่ชัด ส่วนภาพรังสีคอมพิวเตอร์นั้นแม้จะแพง แต่ก็สามารถบอกการลุกลามที่ตับ หรือลุกลามเข้าเส้นเลือดหรือเข้าต่อมน้ำเหลืองได้

ความไวของการใช้ภาพรังสีคอมพิวเตอร์แบบเดิมเมื่อก่อนเนื้อมียขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร คือ 53% ส่วนการใช้เทคนิคใหม่จะทำให้ความไวในการวินิจฉัยก้อนเนื้อที่สามารถผ่าตัดได้เป็น 85-95

%⁶⁵ เมื่อก้อนเนื้อมีขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร จะมีความไว 67% เปรียบเทียบกับ 100% เมื่อก้อนมีขนาดมากกว่า 15 มิลลิเมตร

Endoscopic ultrasonography (EUS)

EUS นั้นควรได้รับการพิจารณาให้ทำเมื่อมีหลักฐานว่ามีก้อนซึ่งมีแนวโน้มที่จะสามารถผ่าตัดได้จากภาพรังสีคอมพิวเตอร์ นอกจากนั้นก็แนะนำให้ทำในผู้ที่สงสัยว่าจะมีก้อนและผ่าตัดได้ แต่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จากภาพรังสีวิทยาแบบอื่น และในบางครั้งก็อาจทำในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ แต่มีก้อนและต้องการผลชิ้นเนื้อจากก้อนนั้น

ในการใช้ระบบ TNM เพื่อประเมินก้อนเนื้องอก พบว่า EUS มีความไว 92% ในการประเมินขนาดเนื้องอก และ 82% ในการลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลือง⁶⁶ สำหรับมะเร็งตับอ่อนแต่เนื่องจากความจำกัดในการทะลุทะลวง จึงทำให้ไม่สามารถประเมินการลุกลามแบบระยะไกลได้

EUS นั้นดีกว่า คลื่นเสียงความถี่สูง ภาพรังสีคอมพิวเตอร์แบบระยะเดียว และการฉีดสีเข้าเส้นเลือด ในแง่ของการดูการลุกลามเฉพาะที่ของมะเร็งตับอ่อน⁶⁷ โดยพบว่า ความไวและความแม่นยำเท่ากับการทำภาพรังสีคอมพิวเตอร์แบบสองระยะ และยังเหนือกว่าถ้าก้อนเนื้องอกมีขนาดน้อยกว่า 15 มิลลิเมตร⁶⁸ ความไวของการใช้ EUS นำทางการเจาะดูเซลล์มาตรวจจากมะเร็งตับอ่อน มีค่า 75 % ถึง 92 % ดังเช่นการศึกษาของ Chang และคณะ⁶⁹ พบว่าได้ชิ้นเนื้อเพียงพอ 94% และมีความไว, ความจำเพาะ, ความแม่นยำ เป็น 92%, 100%, 95% ตามลำดับ

การใช้ภาพรังสีคอมพิวเตอร์หรือคลื่นเสียงความถี่สูงนำทางการเจาะชิ้นเนื้อ

เป็นวิธีที่สำคัญและใช้กันบ่อยในทางปฏิบัติ โดยถ้าใช้คลื่นเสียงความถี่สูงจะใช้เวลาน้อยกว่า, ประหยัดมากกว่า โดยมีค่าความไวประมาณ 80 % - 90 % และมีความจำเพาะ 100% ในผู้ที่ เป็นมะเร็งตับอ่อน⁷⁰ แต่สำหรับมะเร็งทางเดินน้ำดีนั้นมีความไวและความจำเพาะน้อยกว่า

Endoscopic Retrograde Cholangiopan creatography (ERCP)

มีวิธีในการนำเนื้อเยื่อออกมาหลายวิธีที่ทำโดยใช้การทำ ERCP ก่อน ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น นอกจากนี้ยังข้อดีคือแก้ไขปัญหาการอุดตันของน้ำดีได้ด้วย ซึ่งถือเป็นการรักษาวิธีหนึ่ง แต่ความสำเร็จในการทำ ERCP นั้น ส่วนสำคัญขึ้นกับความชำนาญของผู้ทำด้วย

การนำเนื้อเยื่อมาตรวจ

มีรายละเอียดวิธีการมากมายดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น แต่โดยทั่วไปการแปร่งท่อน้ำดีแล้ว นำมาตรวจทางเซลล์วิทยา จะมีความไว 44-70% และความจำเพาะ 100% โดยเมื่อนำหลายวิธีมารวมกัน เช่น การแปร่ง, การเจาะดูดเซลล์มาตรวจ, การตัดชิ้นเนื้อก็อาจทำให้เพิ่มความไวได้เป็นถึง 78%¹⁷

การรักษาภาวะท่อน้ำดีตีบจากมะเร็งที่ไม่รักษาให้หายขาดได้ด้วยการผ่าตัด

ขึ้นอยู่กับสถานที่, โรงพยาบาล ความพร้อมของเครื่องมือและอุปกรณ์และความชำนาญของแพทย์ โดยสิ่งที่สำคัญคือ การใส่ท่อหรือเครื่องมือผ่านเข้าไปในส่วนที่ตีบ เพื่อแก้ไขภาวะการอุดตัน โดยการกระทำเช่นนี้ได้ต้องมีความชำนาญของผู้ทำและเครื่องมือที่พร้อม แต่ถ้าเป็นมะเร็งที่อยู่ในระยะที่ผ่าตัดได้ก็ควรรับส่งผ่าตัด

การใส่ท่อหรือเครื่องมือเพื่อให้ผ่านจุดตีบได้โดยไม่ต้องผ่าตัดนั้นมี 2 วิธี คือ ใส่ผ่านกล้องโดยการทำ ERCP หรือใส่ผ่านทางผิวหนังคือการทำ PTBD ซึ่งการจะทำ ERCP สำเร็จไม่ขึ้นกับความชำนาญ ส่วนการทำ PTBD นั้นสำเร็จถึง 95% แต่ก็มีข้อเสียคือจะมีสายต่อออกมาทางด้านนอกทำให้ไม่สะดวกต่อผู้ป่วยและอาจมีการติดเชื้อได้

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional analytic study)

สมมติฐาน

ระดับของ Biliary CA 19-9 ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากสาเหตุที่เกิดจาก มะเร็ง บริเวณ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี มีความไวและความจำเพาะเพียงพอในการวินิจฉัย และสามารถนำมาใช้วินิจฉัยแยกได้จาก Benign Biliary Stricture

ระเบียบวิธีการวิจัย(Research Methodology)

ประชากรและตัวอย่าง(Population and sample)

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการหรืออาการแสดงของท่อน้ำดีตีบซึ่งไม่ได้เกิดจากนิ่ว และได้รับการทำ ERCP เพื่อการวินิจฉัยหรือการรักษา ณ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยไม่จำกัดเพศหรืออายุและเข้ารับการรักษาในช่วงตั้งแต่ 1 กันยายน 2544 ถึง 31 ธันวาคม 2545

Inclusion criteria

1. Patients who were suspected of having bile duct obstruction based on clinical findings, blood chemistry, ultrasound and/or CT scan and investigated with ERCP
2. Cholangiogram showed bile duct stricture

Exclusion criteria.

1. Cholangiogram showed choledocholithiasis as cause of obstruction
2. Known case of biliary stricture from non primary malignant biliary stricture
3. Patients not sign informed consent

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = Z^2 \alpha_2 PQ / d^2$$

Z = Confidence coefficient = 1.96

P = Sensitivity = 0.9

Q = 1 – P = 0.1

α = Probability = 0.05

d = Precision of estimation = 0.1

n = Case number = 34 cases

Prevalence = 0.7

All patients = 42 cases

ขั้นตอนในการวิจัย

ผู้ป่วยที่มาทำ ERCP



เก็บ Bile ออกมา



Inclusion if there is biliary stricture.

Exclusion if choledocholithiasis , non pancreatobiliary CA.



ส่ง Bile ไปตรวจระดับ CA 19-9



นำค่าที่ได้มาเพื่อวิเคราะห์หา Sensitivity, Specificity, PPV, NPV

Likelihood Ratio เมื่อเปรียบเทียบกับ Gold standard

ข้อตกลงเบื้องต้น

Gold standard for diagnosis of malignant biliary stricture.

1. Definite diagnosis : Tissue from FNA , biopsy , autopsy.
2. Possible diagnosis : Follow up 9 months represent significant weight loss or death without other known causes.

Gold standard for diagnosis of benign biliary stricture.

1. Definite diagnosis : Tissue from FNA , biopsy , autopsy show negative result for malignancy
2. Possible diagnosis : Follow up 9 months still well except illness from other causes.

คำสำคัญ (Keyword)

Biliary CA 19-9

Biliary Stricture

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. Biliary CA 19-9 ระดับของ CA19-9 ในน้ำดีที่ได้จากการทำ ERCP ตั้งแต่เริ่ม โดยที่ไม่มี การปนเปื้อนจากเลือดหรือสารทึบแสงที่ใช้ฉีดเข้าไปในท่อน้ำดี มีหน่วยเป็น U/ml

2. Biliary Stricture การอุดตันของทางเดินน้ำดี โดยวินิจฉัยจาก Cholangiogram.

3. Benign biliary stricture. การอุดตันของทางเดินน้ำดีอันไม่ได้เกิดจากมะเร็ง หรือ นิ่ว ซึ่ง พิสูจน์โดยหลักฐานทางพยาธิวิทยา รังสีวิทยา หรือจากอาการและอาการแสดงเมื่อติดตามต่อเนื่องไปจนจบการศึกษา

4. Primary malignant biliary stricture. การอุดตันของทางเดินน้ำดีอันเกิดจากมะเร็งของ Pancreaticobiliary system ซึ่งพิสูจน์ได้โดยหลักฐานทางพยาธิวิทยา, รังสีวิทยา หรือจากอาการและอาการแสดงเมื่อติดตามต่อเนื่องไปจนจบการศึกษา

การรวบรวมข้อมูล

หลังจากได้ Bile แล้ว จะนำส่ง Laboratory room เพื่อทำการตรวจหาระดับ CA 19 – 9 ภายใน 4 สัปดาห์หลังจากเริ่มเก็บออกมาได้ และ Bile ที่ได้นี้ต้องเป็น Bile ที่ได้จากการทำ ERCP ก่อนที่จะฉีดสีหรือมีปนเปื้อนด้วยเลือด และก่อนที่จะตรวจจะเก็บไว้ในช่องแช่แข็ง -20°C โดยที่ผู้ที่เป็นคนตรวจระดับ Bile จะไม่ทราบว่าได้มาจากผู้ป่วยซึ่งป่วยเป็นโรคอะไร

การวัดระดับ CA 19-9 ทำโดยใช้ COBAS CORE 19-9 EIA II ซึ่งเป็นวิธีวิเคราะห์หาระดับ CA 19-9 ในเชิงปริมาณ การวิเคราะห์จะมี 2 ขั้นตอน โดยใช้ Monoclonal antibody ต่อ CA 19-9 (1116 NS 19-9; Fujirebio Diagnostics, USA) มาจับและนำไปวิเคราะห์ต่อ โดยในเลือดจะวัดสูงสุดที่ 400 U/ml ส่วนในน้ำดีจะวัดสูงสุดที่ 4,000,000 U/ml โดยวิธีเจือจางไปเรื่อยๆ

จากนั้นจะติดตามผู้ป่วยไปอีกอย่างน้อยเป็นเวลา 9 เดือน เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัย และหลังจากนั้นก็นำค่า Biliary CA 19-9 และ Serum CA 19-9 มาเปรียบเทียบกับเกณฑ์ในการวินิจฉัย เพื่อที่จะหาข้อมูลดังกล่าวข้างต้น และนำมาคำนวณ sensitivity ,specificity เพื่อที่จะมาใช้เป็นเครื่องมือในการแยก Benign bile duct obstruction และ Malignant bile duct obstruction ออกจากกัน ก่อนที่จะทำการใดต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานด้วย Chi-Square test, Fisher's Exact test
2. นำค่า Biliary CA 19-9, Serum CA 19-9 ที่ได้มาหาจุดตัดที่เหมาะสมด้วย Receiver operating characteristic (ROC) curve และคำนวณหา Sensitivity, specificity , accuracy specificity เพื่อที่จะมาใช้เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัย

ปัญหาทางจริยธรรม

ไม่มี เพราะว่าการดูด bile ออกมานั้นไม่ทำให้มีภาวะแทรกซ้อนต่อการทำ ERCP แต่อย่างใด

ข้อจำกัดในการวิจัย

ปัญหาเรื่องงบประมาณในการวิจัย

อุปสรรคที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

จำนวนผู้ป่วยทั้งที่เป็น Benign และ Malignant biliary stricture อาจมีจำนวนไม่มากนัก โดยเฉพาะหลังจากที่ exclude ผู้ที่เป็น Choledocholithiasis ไปแล้ว

บทที่ 4

ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาทั้งหมดในช่วงระยะที่ทำการวิจัยได้ผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็งทั้งหมด 21 ราย และมีผู้ป่วยที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากมะเร็ง 38 ราย โดยแยกเป็นมะเร็งทางเดินน้ำดี จากมะเร็ง 38 ราย โดยแยกเป็นมะเร็งทางเดินน้ำดี 28 ราย มะเร็งตับอ่อน 10 ราย ส่วนผู้ที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็งมีสาเหตุของการอุดตันดังนี้คือ จากตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง 9 ราย จากพังผืดซึ่งดีขึ้นด้วยการรักษาด้วยการส่องกล้อง 5 ราย เป็นรอยตีบหลังจากการเปลี่ยนตับ 2 ราย เป็นรอยตีบหลังจากการตัดถุงน้ำดี 3 ราย เป็นจากวัณโรค 1 ราย เป็นจาก เนื้องอกธรรมดา 1 ราย

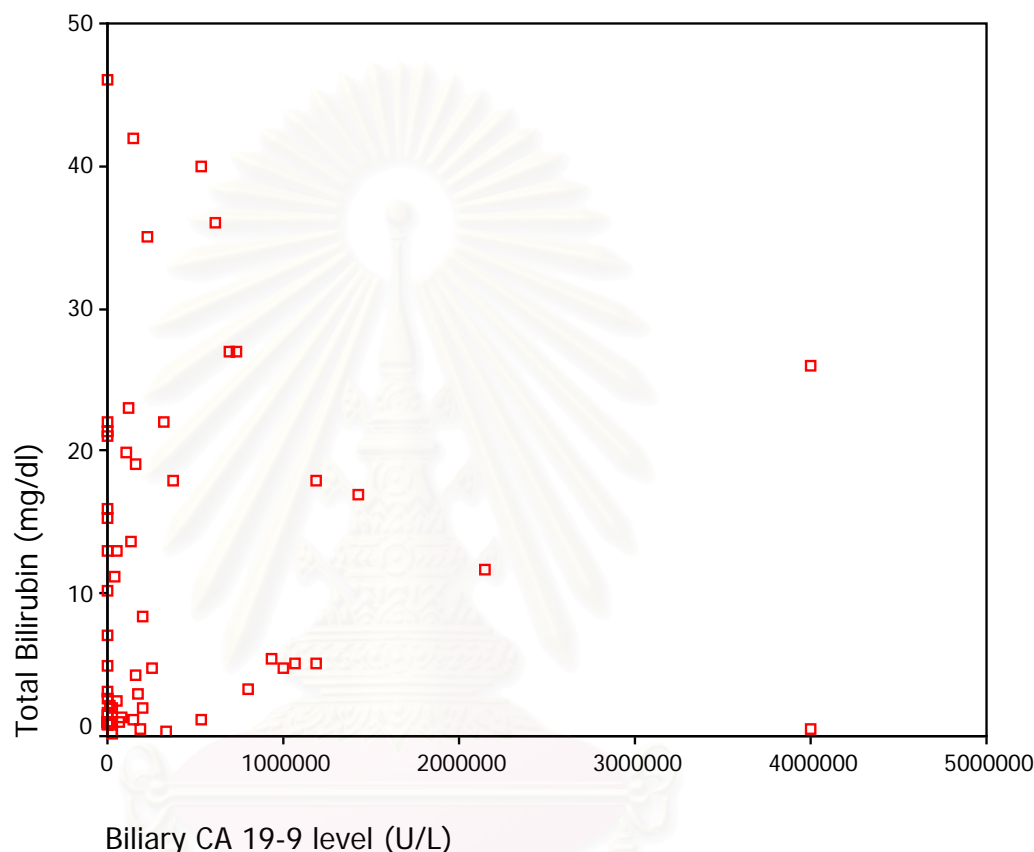
ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยได้แสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 7 พบว่า อายุ , เพศ , ระดับของค่า Alkaline phosphatase , จำนวนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็งและสาเหตุที่เกิดจากมะเร็ง มีเพียงค่าเดียวคือ ระดับของ Bilirubin ในผู้ป่วยที่ทางเดินน้ำดีอุดตันจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็งคือ 2.44 mg / dl ส่วนที่มีสาเหตุจากมะเร็งคือ 16.24 mg / dl

ลักษณะพื้นฐาน	ไม่ใช่มะเร็ง ⁺	มะเร็ง ⁺	p
จำนวนผู้ป่วย	21	38	NS
อายุ(ปี-mean)	53.33(± 3.7)	60.68(± 1.9)	NS
เพศ(M:F)	13:8	21:17	NS
TB(mg/dl-mean)	2.44(± 0.87)	16.24 (± 1.97)	P < 0.001
AP(U/L-mean)	279.45(± 43.1)	416.16(± 47.3)	NS
ผู้ที่ติดเชื้อทางเดินน้ำดี	2	8	NS
จำนวนผู้ที่ได้ชิ้นเนื้อ	6	10	NS

ตารางที่ 7 ตารางแสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีตีบ พบว่ามีเพียง TB เท่านั้นที่มีค่าแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ TB : Total bilirubin, AP : Alkaline phosphate,

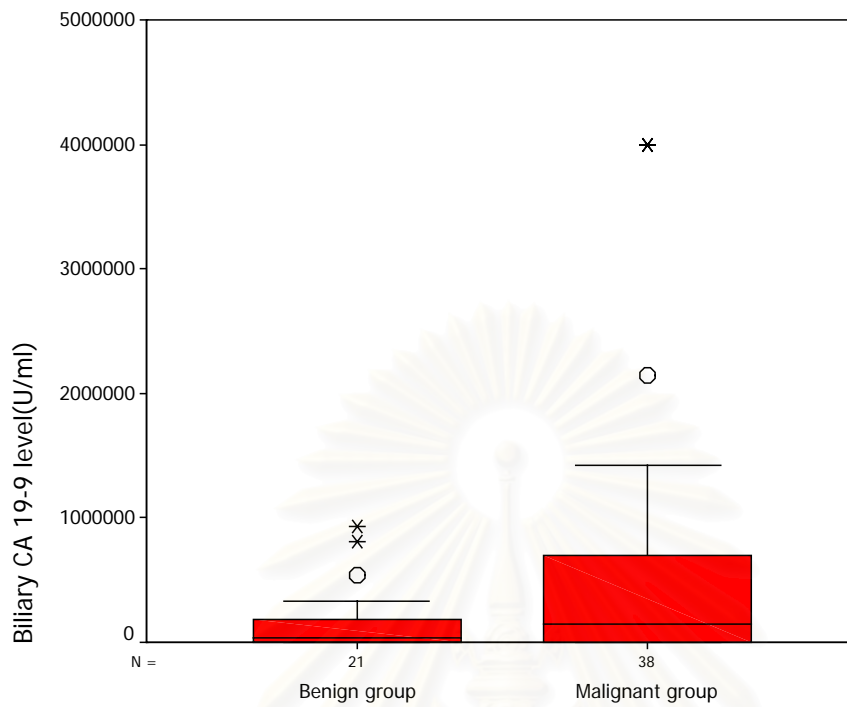
⁺ ข้อมูล ± Standard Error, NS : Non significant

แต่เมื่อนำค่าระดับของ Biliary CA19-9 กับระดับของ Bilirubin มาหาความสัมพันธ์กันก็พบว่าไม่ได้มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบค่าความสัมพันธ์เพียง 0.088 และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติดังที่นำเสนอไว้ในภาพที่ 1 เช่นเดียวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ Alkaline phosphatase และอายุ ต่ระดับของ Biliary CA19-9



ภาพที่ 1 แสดงระดับของ Biliary CA19-9(U/L) กับระดับของ Total Bilirubin(mg/dl) ในเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์เพียง 0.088 และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.059$)

ค่าเฉลี่ยของระดับ Biliary CA 19-9 ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีค่าสูงกว่าที่ไม่เป็นมะเร็ง 3.3 เท่า ดังที่ แสดงการกระจายของข้อมูลและค่าเฉลี่ยไว้ในภาพที่ 2 โดยค่า Biliary CA 19-9 นั้นเราจะวัดสูงสุดเพียง 4,000,000 U / ml เท่านั้น ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วย 2 ราย ที่มีค่า Biliary CA 19-9 > 4,000,000 U / ml และทั้ง 2 รายเป็นมะเร็งทั้ง 2 ราย ค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งคือ 167,709 U / ml (มีค่าตั้งแต่ 5 – 936,900 U / ml) มีค่าความเชื่อมั่น 95% คือ 44,943 – 290,474 U / ml ส่วนค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นมะเร็งคือ 552,933 U / ml (มีค่าตั้งแต่ 3 – 4,000,000 U / ml) ค่าความเชื่อมั่น 95% คือ 236,981 – 868,886 U / ml ดังรายละเอียดของค่าต่างๆที่แสดงไว้ในตารางที่ 8 โดยเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Biliary CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้พบที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$,t test)

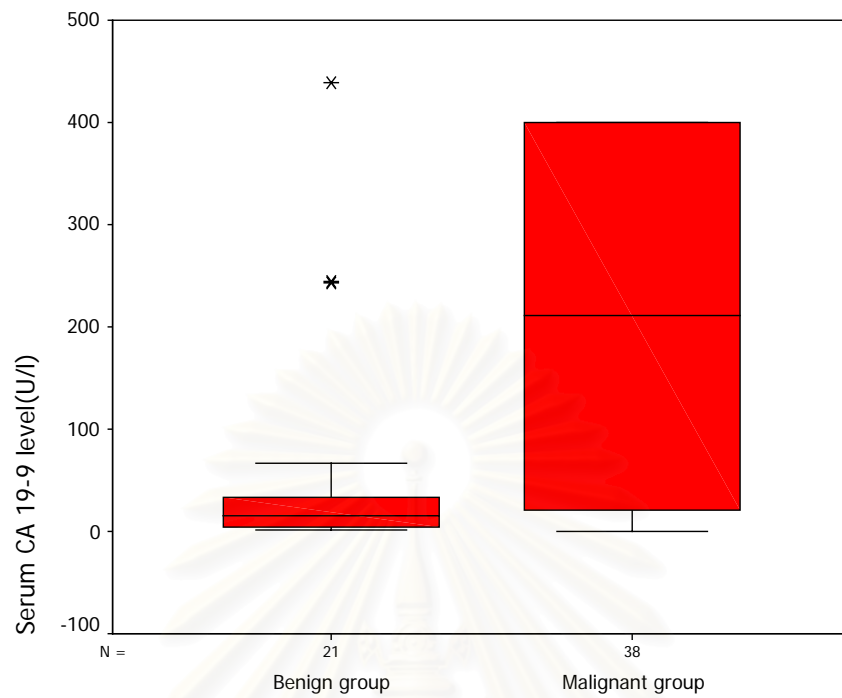


ภาพที่ 2 : การกระจายของข้อมูล Biliary CA 19-9 ในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งและกลุ่มที่เป็นมะเร็ง

				Statistic	Std. Error
Biliary CA 19-9 level	Benign	Mean		167,709.16	58,853.191
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	44,943.55	
			Upper Bound	290,474.76	
		5% Trimmed Mean		134,643.25	
		Median		31,970.00	
		Variance		72737660089.0	
		Std. Deviation		269,699.203	
		Minimum		5	
		Maximum		936,900	
		Range		936,895	
		Interquartile Range		183,283.95	
		Skewness		2.033	.501
		Kurtosis		3.394	.972
		Malignant group	Malignant group	Mean	
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			236,981.20	
	Upper Bound			868,886.19	
5% Trimmed Mean				392,148.23	
Median				152,350.00	
Variance				923986822019	
Std. Deviation				961,242.333	
Minimum				3	
Maximum				4000000	
Range				3999997	
Interquartile Range				705,507.50	
Skewness				2.712	.383
Kurtosis				7.587	.750

ตารางที่ 8 ตารางเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าต่างๆของ Biliary CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$, t test)

ค่าเฉลี่ยของระดับ serum CA 19-9 ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีค่าสูงกว่าที่ไม่เป็นมะเร็ง 3.61 เท่า ดังที่แสดงการกระจายของข้อมูลและค่าเฉลี่ยไว้ในภาพที่ 3 โดยค่าของ serum CA 19-9 นั้นเราจะวัดสูงสุดเพียงแค่ 400 U / ml เท่านั้น ซึ่งมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งและวัดได้ค่า serum CA 19-9 เป็น 439 U / ml ส่วนกลุ่มที่เกิดจากมะเร็งนั้นมีค่าสูงกว่า 400 U / ml อยู่ 15 ราย ค่าเฉลี่ย serum CA 19-9 ในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งคือ 56.76 U / ml (มีค่าตั้งแต่ 0.73-439 U / ml) มีความเชื่อมั่น 95% คือ 5.57-108 U / ml ส่วนค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นมะเร็งคือ 202.27 U / ml (มีค่าตั้งแต่ 0-400 U / ml) ค่าความเชื่อมั่น 95% คือ 142.9-261.6 ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 9 โดยเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ serum CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$, t test)



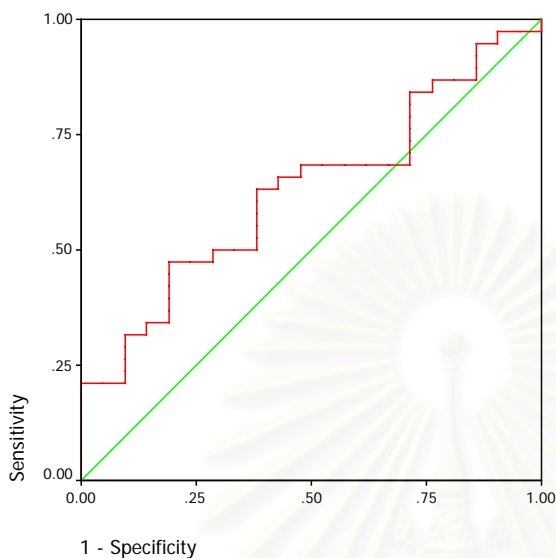
ภาพที่ 3 : การกระจายของข้อมูล Serum CA 19-9 ในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งและกลุ่มที่เป็นมะเร็ง

			Statistic	Std. Error		
Serum CA 19-9 level	Benign	Mean	56.7600	24.54032		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 5.5698 Upper Bound 107.9502			
		5% Trimmed Mean	39.1499			
		Median	15.0000			
		Variance	12646.776			
		Std. Deviation	112.45789			
		Minimum	.73			
		Maximum	439.00			
		Range	438.27			
		Interquartile Range	31.5300			
		Skewness	2.610	.501		
		Kurtosis	6.583	.972		
		Malignant group		Mean	202.2661	29.29459
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 142.9096 Upper Bound 261.6225	
5% Trimmed Mean	202.4889					
Median	211.5000					
Variance	32610.574					
Std. Deviation	180.58398					
Minimum	.00					
Maximum	400.00					
Range	400.00					
Interquartile Range	382.1925					
Skewness	.034			.383		
Kurtosis	-1.940			.750		

ตารางที่ 9 ตารางเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าต่างๆของ Serum CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$, t test)

ในการวิเคราะห์หาจุดตัดที่เหมาะสมโดยการใช้อยู่ Receiver operating characteristic (ROC) curve พบว่าเมื่อใช้ค่าของ Biliary CA19-9 ที่ 80,000 unit/ml เป็นจุดตัดจะได้ผลของความไวเป็น 63% ความจำเพาะเป็น 62% และความถูกต้อง (Accuracy) เป็น 63% ซึ่งเป็นจุดที่เหมาะสมที่สุด

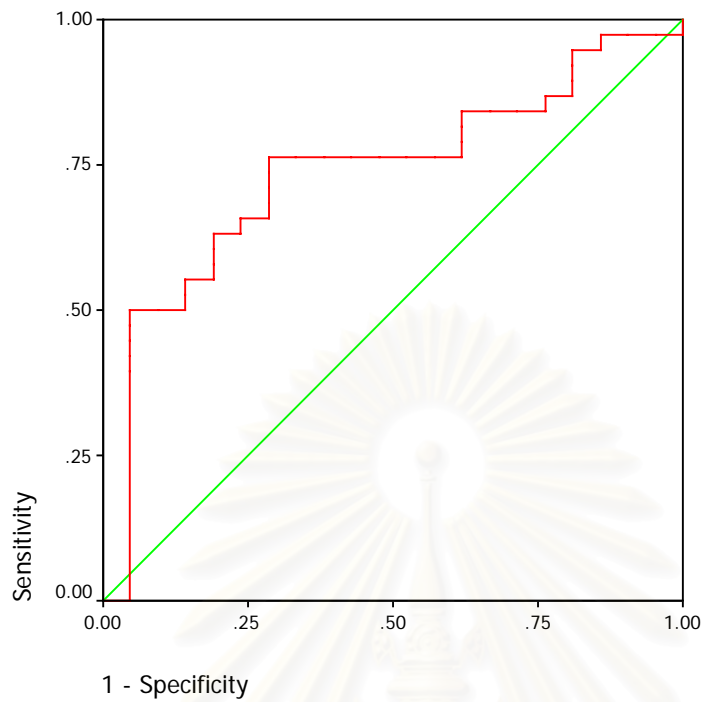
เพราะถ้าเลือกจุดอื่นก็จะทำให้ค่าความไวและความจำเพาะสูญเสียไปอย่างไม่เหมาะสมดังที่นำเสนอไว้ในภาพที่ 4 พบว่าพื้นที่ใต้กราฟมีค่า 0.629



ภาพที่ 4 : Receiver operating characteristic (ROC) curve เมื่อใช้ค่าของ Biliary CA19-9 เป็นเครื่องมือในการทำนายสาเหตุการตีบของทางเดินน้ำดี พบว่าพื้นที่ใต้กราฟมีค่า 0.629

เมื่อนำค่า serum CA 19-9 มาทำกราฟ ROC พบว่าจะได้พื้นที่ใต้กราฟ มีค่า 0.736 ซึ่งบ่งบอกว่าอาจจะมีประโยชน์ในการทำนายสาเหตุการตีบของทางเดินน้ำดี ได้ดีกว่าการใช้ Biliary CA 19-9 โดยเมื่อใช้ค่า 100 U / ml ตามการศึกษาของ Anand H Patel และคณะเป็นจุดตัดพบว่าจะได้ความไวเป็น 53% และความจำเพาะเป็น 86% ซึ่งเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Anand H Patel และคณะ กราฟ ROC ของข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงไว้เป็นรูปภาพที่ 5

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 5 : Receiver operating characteristic (ROC) curve เมื่อใช้ค่าของ Serum CA19-9 เป็นเครื่องมือในการทำนายสาเหตุการตีบของทางเดินน้ำดี พบว่าพื้นที่ใต้กราฟมีค่า 0.736

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

การอภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาในอดีตพบว่าปัจจัยที่อาจจะทำให้ค่าของ Serum CA19-9 มีค่าสูงขึ้นได้คือ มะเร็ง, การอุดตันทางเดินน้ำดี, การติดเชื้อในทางเดินน้ำดี แต่จากการออกแบบของการศึกษานี้ ทุกรายของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะมีการอุดตันทางเดินน้ำดีทั้งสิ้น ดังนั้นถึงแม้ว่าระดับของ Bilirubin ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งจะสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ และ Bilirubin นั้นก็เป็นสารที่ใช้บ่งบอกถึงการอุดตันทางเดินน้ำดีได้ระดับหนึ่ง แต่ด้วยการออกแบบการศึกษาแบบนี้สามารถทำให้ตัดภาวะการอุดตันทางเดินน้ำดีไม่ให้เป็นตัวแปรที่มีผลต่อค่า ของ Biliary CA19-9 ระหว่าง 2 กลุ่มได้ และนอกจากนั้นการทำการวิเคราะห์โดยการศึกษาคอมสัมพันธ์ระหว่าง Bilirubin กับ Biliary CA19-9 ก็ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งก็เข้ากันได้กับการศึกษาของ Haglund และคณะ⁷¹ ที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอาการเหลืองและระดับ Bilirubin สูงขึ้นจากการทำงานของเซลล์มีความผิดปกติ มีเพียงแค่ 17% ที่มีค่า Serum CA 19-9 สูงขึ้น และสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น โดยเมื่อทำการศึกษาคอมสัมพันธ์ ก็ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Bilirubin, Alkaline phosphatase และ Serum Ca 19-9 เช่นกัน

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีอาการท่อน้ำดีอุดตันนั้นอาจเป็นเพราะมีความดันในท่อน้ำดีสูงขึ้น จึงอาจทำให้มีระดับ Serum CA 19-9 สูงขึ้นได้ ดังเช่นการศึกษาของ Ohshio G และคณะ^{72, 73} ที่พบว่า การที่ระดับ Serum CA 19-9 สูงขึ้น จากการที่ทางเดินน้ำดีถูกอุดตันนั้น อาจเกิดจาก CA 19-9 ในน้ำดีนั้นมีการไหลย้อนจากท่อน้ำดีผ่านผนังกันระหว่างท่อน้ำดีกับเส้นเลือดเข้าสู่กระแสเลือด ระดับ CA 19-9 ที่สูงขึ้นจากการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีที่อุดตันนั้น Ker CG และคณะ⁷⁴ ทำการศึกษาพบว่า อาจเป็นจากเซลล์ที่บุผนังทางเดินน้ำดีมีการอักเสบ จึงทำให้มีการสร้าง CA 19-9 มากขึ้น และการที่มีทางเดินน้ำดีอุดตัน ทำให้มีความดันในท่อน้ำดีสูงขึ้น และทำให้ CA 19-9 เข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น จึงมีระดับสูงขึ้น ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่เป็นมะเร็งมีการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีมากกว่า ซึ่งการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีนั้นก็ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ Serum CA 19-9 สูงขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการติดเชื้อในทางเดินน้ำดีของทั้ง 2 กลุ่ม ก็ไม่พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการใช้ Biliary CA 19-9 มาทำนายสาเหตุการอุดตันของทางเดินน้ำดีว่าเกิดจากมะเร็งหรือไม่ พบว่าได้ค่าความไว 63% ค่าความจำเพาะ 62% และมีพื้นที่ใต้กราฟ ROC คือ 0.629 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้วิธีต่างๆในการศึกษาที่ผ่านมาเพื่อให้ได้ขึ้นเนื้อมาตรวจวินิจฉัย พบว่าค่า

ความไวในการใช้ Biliary CA 19-9 นั้นดีกว่าหรือพอกับทุกวิธีของการนำชิ้นเนื้อมาตรวจ ซึ่งในการนำชิ้นเนื้อหรือเซลล์วิทยามาตรวจนั้นจะมีความไวที่ดีที่สุด ซึ่งเกิดจากการใช้หลายวิธีมารวมกันประมาณ 60% ในแง่ของความจำเพาะนั้น การนำชิ้นเนื้อมาตรวจ หรือตรวจโดยเซลล์วิทยามีความจำเพาะ 90-100 % ซึ่งดีกว่าการใช้ Biliary CA 19-9 มาเป็นเครื่องมือ แต่เมื่อเปรียบเทียบถึงเรื่องของระยะเวลาที่ใช้ในการเก็บชิ้นเนื้อ , การต้องใช้เครื่องมือพิเศษซึ่งมีราคาแพง , ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นตามหลังการตัดชิ้นเนื้อ , การต้องนัดหมายกับพยาธิแพทย์ ซึ่งมีจำนวนน้อยในประเทศไทย , การต้องใช้ผู้ที่มีความชำนาญพิเศษในการนำชิ้นเนื้อหรือเซลล์มาตรวจ ทางคณะผู้ทำการศึกษาจึงคิดว่าน่าจะมีเหมาะสมมากกว่าที่จะใช้ค่า Biliary CA 19-9 มาเป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรอง เมื่อเปรียบเทียบกับ การเก็บชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยา

สำหรับการใช้ Biliary CA 19-9 เมื่อเปรียบเทียบกับ serum CA 19-9 เพื่อทำนายสาเหตุการอุดตันทางเดินน้ำดี นั้น แม้ว่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ของ Biliary CA 19-9 คือ 0.629 ซึ่งน้อยกว่าของ serum CA 19-9 คือ 0.736 แต่เมื่อเลือกจุดตัดที่ดีที่สุดของ Biliary CA 19-9 ก็จะได้ค่าความไว 63% โดยเปรียบเทียบกับการใช้จุดตัด 100 U / ml ใน serum CA 19-9 ซึ่งเป็นจุดตัดที่ดีที่สุดตามการศึกษาของ Anand H Patel จะได้ค่าความไว 53% ดังนั้นแม้ว่าความจำเพาะจะมีค่า 62% และ 86% เมื่อใช้ Biliary CA 19-9 และ serum CA 19-9 เป็นเครื่องมือตามลำดับก็ตาม แต่ในแง่ของการคัดกรองนั้นการใช้ Biliary CA 19-9 ก็น่าจะยังมีบทบาทที่ดีพอสมควรเมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้ serum CA 19-9

สรุปผลการวิจัย และเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่าการใช้ Biliary CA 19-9 นั้น มีความเหมาะสมสมควรที่จะนำมาใช้คัดกรองผู้ป่วยที่มีการอุดตันหรือการตีบของทางเดินน้ำดีที่ไม่ได้เกิดจากนิ่ว ว่าเป็นการอุดตันที่เกิดจากมะเร็งของตับอ่อน หรือมะเร็งของทางเดินน้ำดีอันไม่ได้เกิดจาก Primary Sclerosing Cholangitis หรือเป็นการอุดตันจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง ถึงแม้ว่าความจำเพาะอาจจะน้อยกว่าวิธีอื่นที่มีอยู่ในปัจจุบันก็ตาม

ข้อเสนอแนะ

ควรจะใช้ Biliary CA 19-9 มาเป็นเครื่องมืออีกชนิดในการตรวจคัดกรองผู้ป่วย โดยอาจใช้ร่วมกับวิธีอื่นเพื่อเพิ่มความจำเพาะหรือความไวให้มากกว่านี้ การศึกษาในอนาคตอาจจะมุ่งไปที่การวิเคราะห์ส่วนประกอบของน้ำดีส่วนอื่นๆ เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งอาจทำให้การนำน้ำดีมาวิเคราะห์อาจจะได้ประโยชน์เพิ่มมากขึ้นในอนาคต

รายการอ้างอิง

1. Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Kummet TD. A prospective, controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. **Am J Gastroenterol** 1991;86: 577-80.
2. Desa LA, Akosa AB, Lazzara S, Domizio P, Krausz T, Benjamin IS. Cytodiagnosis in the management of extrahepatic biliary stricture. **Gut** 1991;32:1188-91.
3. Davidson B, Varsamidakis N, Dooley J, Deery A, Dick R, Kurzawinski T, et al. Value of exfoliative cytology for investigating bile duct strictures. **Gut** 1992;33:1408-11.
4. Kurzawinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs KEF, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. **Hepatology** 1993;18:1399-403.
5. Sugiyama M, Atomi N, Wada N, Kuroda A, Muto T. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. **Am J Gastroenterol** 1996;91:465-7.
6. Mansfield JC, Griffin SM, Wadebra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. **Gut** 1997;49:671-7.
7. Jin YH, Kim SH, Park CK. Diagnostic criteria for malignancy in bile cytology and its usefulness. **J Korean Med Sci** 1999; 15:643-7.
8. Mohandas KM, Santhi Swaroop V, Gullar SU, Dave UR, Jagannath P, DeSouza LJ. Diagnosis of malignant obstructive jaundice by bile cytology: results improved by dilating the bile duct strictures. **Gastrointest Endosc** 1994;40:150-4.
9. Kurzawinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs KEF, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. **Hepatology** 1993;18:1399-403.
10. Mario de Bellis, MD, Stuart Sherman, MD, Evan L. Fogel, MD, Harvey Cramer, MD, John Chappo, BS, CT (ASCP), Lee McHenry, Jr., MD, James L. Watkins, MD,

Glen A. Lehman, MD : Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1):**Gastrointest Endosc** 2002 : 56 : 552-561

11. Leung JWC, Sung JY, Chung SCS, Chan KM. Endoscopic scraping biopsy of malignant biliary strictures. **Gastrointest Endosc** 1989;35:65-6.
12. Pescatore P, Heubner C, Heine M, Manegold BC. The value of histological analysis of occluded biliary endoprotheses. **Endoscopy** 1995;27:597-600.
13. Simsir A, Greenebaum E, Stevens PD, Abedi M. Biliary stent replacement cytology. **Diag Cytopathol** 1997;16:233-7.
14. Deveraux B, Fogel E, Phillips S, Ciaccia D, Lehman G, Sherman S. Biliary and pancreatic stent cytology in the diagnosis of pancreatobiliary malignancy [abstract]. **Am J Gastroenterol** 2000;95:2475A.
15. Mansfield JC, Griffin SM, Wadebra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. **Gut** 1997;40:671-7.
16. Howell DA, Beveridge RP, Bosco J, Jones M. Endoscopic needle aspiration biopsy at ERCP in the diagnosis of biliary strictures. **Gastrointest Endosc** 1992;38:531-5.
17. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, et al. Triple tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. **Gastrointest Endosc** 2000;51:383-90.
18. Farrell RJ, Jain AK, Brandwein SL, Wang H, Chuttani R, Pleskow DK. The combination of stricture dilation, endoscopic needle aspiration and biliary brushings significantly improves diagnostic yield from malignant bile duct strictures. **Gastrointest Endosc** 2001;54:587-94.
19. Wiersema M, Lehman G, Hawes R, Sherman S, Earle D. Improvement of diagnostic yield of brush cytology in malignant strictures by the use of supplemental tissue sampling technique [abstract]. **Gastrointest Endosc** 1992;35:265A.
20. Lo SK, Cox J, Soltani S. A prospective blinded evaluation of all ERCP sampling methods on biliary strictures [abstract]. **Gastrointest Endosc** 1996;43:386A.
21. Howell DA, Parsons WG, Jones MA, Bosco JJ, Hanson BL. Complete tissue sampling of biliary strictures at ERCP using a new device. **Gastrointest Endosc** 1996;43:498-501.

22. Mario de Bellis, MD, Stuart Sherman, MD, Evan L. Fogel, MD, Harvey Cramer, MD, John Chappo, BS, CT (ASCP), Lee McHenry, Jr., MD, James L. Watkins, MD, Glen A. Lehman, MD : Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2):**Gastrointest Endosc** 2002 : 56 : 720-730
23. Osnes M, Serck-Hansenn A, Myren J. Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts. **Scand J Gastroenterol** 1975;10:829-31.
24. Baron TH, Lee JG, Wax TD, Schmitt CM, Cotton PB, Leung JWC. An in vitro randomized prospective study to maximize cellular yield during bile duct brush cytology. **Gastrointest Endosc** 1994;40:146-50.
25. Lee JG, Leung JW, Baillie J, Layfield LJ, Cotton PB. Benign, dysplastic, or malignant—making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149 consecutive patients. **Am J Gastroenterol** 1995;90:722-6.
26. Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. **Gastrointest Endosc** 1995;42:565-72.
27. Pugliese V, Conio M, Nicolò G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. **Gastrointest Endosc** 1995;42:520-6.
28. Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Möeller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. **Endoscopy** 1999;31:712-7.
29. Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. **Acta Gastroenterologica Belgica** 2000;LXIII:254-9.
30. Fogel EL, Sherman S, Watkins JL, Bucksot L, Shelly LA, Philips SD, et al. Value of double-brush cytology and stricture dilation in the evaluation of malignant biliary obstruction abstract]. **Gastrointest Endosc** 2001;53:AB97.
31. Rabinowitz M, Zajko AB, Hassanein T, Shetty B, Bron KM, Schade RR, 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.

32. Farrell RJ, Jain AK, Brandwein SL, Wang H, Chuttani R, Pleskow DK. The combination of stricture dilation, endoscopic needle aspiration and biliary brushings significantly improves diagnostic yield from malignant bile duct strictures. **Gastrointest Endosc** 2001;54:587-94.
33. Schoefl R, Haefner M, Wrba F, Pfeffel F, Stain C, Poetzi R, et al. Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. **Scand J Gastroenterol** 1997;32:363-8.
34. Vandervoort J, Soetinko RM, Montes H, Carr-Locke DL. Use of a new angled forceps to biopsy pancreatic and biliary strictures [abstract]. **Gastrointest Endosc** 1997;45:AB41.
35. Tada M, Isayama H, Sasahira N, Komatsu Y, Kawabe T, Shiratori Y, et al. Definitive diagnosis of malignant biliary tract strictures by introducing Might Bite [abstract]. **Gastrointest Endosc** 2002;55:AB168.
36. Kubota Y, Takaoka M, Tani K, Ogura M, Kin H, Fujimura K, et al. Endoscopic transpapillary biopsy for diagnosis of patients with pancreaticobiliary ductal strictures. **Am J Gastroenterol** 1993;88):1700-4.
37. Cunningham JT, Lewin D, Tarnasky P, Hoffman B, Hawes R, Cotton PB. A prospective study of multiple sampling methods in the assessment of biliary strictures [abstract]. **Gastrointest Endosc** 1997;45:AB128.
38. Osnes M, Serck-Hansenn A, Kristensen O, Swensen T, Aune S, Myren J. Endoscopic retrograde brush cytology in patients with primary and secondary malignancies of the pancreas. **Gut** 1979;20:279-84.
39. Sawada Y, Gonda H, Hayashida Y. Combined use of brush cytology and endoscopic retrograde pancreatography for the early detection of pancreatic cancer. **Acta Cytologica** 1989;33:870-4.
40. McGuire DE, Venu RP, Brown R, Etzkorn KP, Glaws WR, Abu-Hammour A. Brush cytology for pancreatic carcinoma: an analysis of factors influencing results. **Gastrointest Endosc** 1996;44:300-4.

41. Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, Lichtenstein DR, Van Dam J, Ruymann FW et al. Accuracy and complication rates of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. **Gastrointest Endosc** 1999;49:322-7.
42. Pugliese V, Pujic N, Saccomanno S, Gatteschi B, Pera C, Aste H, et al. Pancreatic intraductal sampling during ERCP in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: cytologic studies and k-ras-2 codon 12 molecular analysis in 47 cases. **Gastrointest Endosc** 2001;54:595-9.
43. Lee JG, Leung JW. Tissue sampling at endoscopic retrograde cholangiopancreatography in suspected pancreatic cancer. **Gastrointest Endosc Clin N Am** 1998;8:221-35.
44. Ryan ME, Baldauf MC. Comparison of flow cytometry for DNA content and brush cytology for detection of malignancy in pancreatobiliary pancreatobiliary strictures. **Gastrointest Endosc** 1994;40:133-9.
45. Rumalla A, Baron TH, Leontovich O, Burgart LJ, Yacavone R, Therneau TM, et al. Improve diagnostic yield of endoscopic biliary brush cytology by digital image analysis. **Mayo Clin Proc** 2001;76:29-33.
46. Iguchi H, Sugano K, Fukayama N, Ohkura H, Sadamoto K, Ohkoshi K, et al. Analysis of Ki-ras codon 12 mutations in the duodenal juice of patients with pancreatic cancer. **Gastroenterology** 1996;110:221-6.
47. Lee JG, Leung JW, Cotton PB, Layfield LJ, Mannon PJ. Diagnostic utility of K-ras mutational analysis on bile obtained by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. **Gastrointest Endosc** 1995;42:317-20.
48. Saurin JC, Joly-Pharaboz MO, Pernas P, Henry L, Ponchon T, Madjar JJ. Detection rate of Ki-ras gene point mutations in bile specimens for the differential diagnosis of malignant and benign biliary strictures. **Gut** 2000;47:357-61.
49. Sturm PDJ, Rauws EAJ, Hruban RH, Caspers E, Ramsoeck TB, Huibregtse K, et al. Clinical value of K-ras codon 12 analysis and endobiliary brush cytology for the diagnosis of malignant extrahepatic bile duct stenosis. **Clin Cancer Res** 1999;5:629-35.

50. Ishimaru S, Itoh M, Hanada K, Tsuchida A, Iwao T, Kajiyama G. Immunocytochemical detection of p53 protein from pancreatic duct brushings in patients with pancreatic carcinoma. **Cancer** 1996;77:2233-9.
51. Iwao T, Hanada K, Tsuchida A, Hirata M, Eguchi N, Kajiyama G. The establishment of a preoperative diagnosis of pancreatic carcinoma using cell specimens from pancreatic duct brushing with special attention to p53 mutations. **Cancer** 1998;82:1487-94.
52. Stewart CJR, Burke GM. Value of p53 immunostaining in pancreatobiliary brush cytology specimens. **Diagn Cytopathol** 2000;23:308-13.
53. Khalid A, Sasatomi E, Swalsky P, Finkelstein S. Microdissection- based broad panel LOH analysis improves the diagnostic accuracy of ERCP brush cytology of biliary strictures [abstract]. **Gastrointest Endosc** 2002;55:AB92.
54. Nakeeb, A, Lipsett, PA, Lillemoe, KD, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. **Am J Surg** 1996; 171:147
55. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. **Mayo Clin Proc** 1993 Sep;68(9):874-9.
56. Kim, HJ, Kim, MH, Myung, SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. **Am J Gastroenterol** 1999; 94:1941.
57. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. **Am J Gastroenterol** 2000 Jan;95(1):204-7.
58. Ramage, JK, Donaghy, A, Farrant, JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. **Gastroenterology** 1995; 108:865.
59. Bjornsson, E, Kilander, A, Olsson, R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. **Liver** 1999; 19:501.

60. Montgomery RC, Hoffma JP, Ross EA, Riley LB, Ridge JA, Eisenberg BL. Biliary CA 19-9 values correlate with the risk of hepatic metastases in patients with adenocarcinoma of the pancreas. **J Gastrointest Surg** 1998 Jan-Feb;2(1):28-35.
61. Brockmann J, Emparan C, Hernandez CA, Sulkowski U, Dietl KH, Menzel J, Wolters H, Glodny B, Senninger N. Gallbladder bile tumor marker quantification for detection of pancreato-biliary malignancies. **Anticancer Res** 2000 Nov-Dec;20(6D):4941-7.
62. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. **Hepatogastroenterology** 2002 May-Jun;49(45):616-20.
63. American Society For Gastrointestinal Endoscopy. An annotated algorithmic approach to malignant biliary obstruction. **Gastrointestinal Endoscopy** 2001; vol 53(No 7):849.
64. O'Connor KW, Snodgrass PJ, Swonder JE, et al. A blinded prospective study comparing four current non-invasive approaches in the differential diagnosis of medical versus surgical jaundice. **Gastroenterology** 1983;84:1498-504.
65. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al., Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. **Radiology** 1995;197: 381-5.
66. Gress F, Hawes R, Savides T, et al., Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. **Gastrointest Endosc** 1999;50:786-91.
67. Yasuda K, Mukai H, Nakajima M. Endoscopic ultrasonography and the diagnosis of pancreatic cancer. **Gastrointest Endosc Clin N Am** 1995;5:699-712.
68. Legman P, Vignaus O, Dousser B, et al., Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. **Am J Radiol** 1998;170:1315-22.
69. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al., The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. **Gastrointest Endosc** 1997;45:387-93.

70. Itoh K, Yamanaka T, Kasahara K, et al. Definitive diagnosis of pancreatic cancer with percutaneous fine needle aspiration under ultrasonic guidance. **Am J Gastroenterol** 1979; 71:469-76.
71. Hugland C, Roberts PJ, Kuusela P, Scheinin TM., Makala O and Jalanko H : Evaluation of CA 19-9 as a serum tumor marker in pancreatic cancer. **Br J Cancer** 1986 : 53 : 197-202
72. Ohshio G, Furukawa F, Manabe T, Tobe T, Hamashima Y. Comparative studies on immunoglobulins, complement component (C3), albumin, and immunoglobulin A containing circulating immune complexes in serum and bile of patients with biliary obstruction. **Dig Dis Sci** 1988 May;33(5):570-576
73. Ohshio G, Manabe T, Tamura K, Kudo H, Yoshioka H, Tobe T. Effects of percutaneous transhepatic biliary drainage on blood-bile permeability and selective IgA transport in patients with biliary obstructions. **Ann Surg** 1990 Apr;211(4):428-32
74. Ker CG, Chen JS, Lee KT, Sheen PC, Wu CC. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. **J Gastroenterol Hepatol** 1991 Sep-Oct;6(5):505-8



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง “บทบาทของระดับของ CA 19-9 ในน้ำดีในการวินิจฉัยสาเหตุของผู้ป่วย ที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีจากมะเร็ง”

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีนั้น อาจมีสาเหตุที่แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ สาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง และสาเหตุที่เกิดจากมะเร็ง ซึ่งบางสาเหตุก็สามารถวินิจฉัยได้โดยง่ายที่พบบ่อยก็คือนิ่วในทางเดินน้ำดี ซึ่งสามารถทราบได้จากการฉีดสีขณะทำการส่องกล้องทางเดินน้ำดี (ERCP: Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography) หรือการเจาะเข้าทางเดินน้ำดีผ่านผิวหนัง (PTC-Percutaneous Transhepatic Cholangiogram) หรือทราบจากอัลตราซาวนด์ หรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์

แต่ก็มีผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งที่ถึงแม้ว่าจะทำสิ่งต่างๆ ดังข้างบนที่กล่าวมาแล้วก็ยังคงไม่ทราบว่าสาเหตุการอุดตันทางเดินน้ำดีเกิดจากอะไร ซึ่งสิ่งที่น่าจะเป็นห่วงก็คือมะเร็งที่ยังขนาดไม่ใหญ่มาก จนไม่สามารถที่จะเจาะหรือดูดหรือตัดเพื่อนำชิ้นเนื้อมาตรวจยืนยันว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้บางรายก็จำเป็นต้องทำการผ่าตัดใหญ่เพื่อนำชิ้นเนื้อมาดู ซึ่งในบางครั้งหลังจากที่ผ่าตัดออกมาแล้วก็พบว่าไม่ได้เป็นมะเร็งจึงมีผู้พยายามหาวิธีวินิจฉัยที่ดีที่สุด เพื่อที่ผู้ป่วยจะได้ไม่ต้องได้รับการรักษาที่มากหรือน้อยเกินความจำเป็น

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน,วิธีการและผลข้างเคียงของการนำน้ำดีมาวัดระดับซีเอ 19-9 เพื่อเป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยผู้ที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีจากมะเร็ง

ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีนั้น โดยปกติจะได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดี (ERCP) หรือการเจาะเข้าทางเดินน้ำดีผ่านผิวหนัง (PTC-Percutaneous Transhepatic Cholangiogram) ซึ่งในขณะที่ทำการส่องกล้องนี้ ปกติจะฉีดสีเพื่อที่จะทำการดูลักษณะของทางเดินน้ำดี แต่ถ้าเข้าร่วมโครงการวิจัย ทางคณะผู้วิจัยก็จะนำน้ำดีซึ่งได้จากการส่องกล้องก่อนที่จะฉีดสี มาประมาณ 5 cc. เพื่อที่จะนำไปส่งเพื่อหาค่าซีเอ 19-9 และนำมาวิเคราะห์เพื่อที่จะใช้เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยสาเหตุของการอุดตันทางเดินน้ำดี หลังจากนั้นขั้นตอนทุกอย่างในการทำการส่องกล้องก็จะดำเนินการไปตามปกติโดยผู้วิจัย ไม่ได้ไปเกี่ยวข้องใด ๆ อีก

3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการศึกษา

ผู้ป่วยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการวิจัยครั้งนี้แต่อย่างใดทั้งสิ้น และดั่งการศึกษาสำเร็จผลผลการวิจัยจะสามารถนำไปช่วยเหลือผู้ป่วยรายอื่นที่ประสบกับปัญหาเช่นนี้ต่อไปในอนาคต

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

ผู้ป่วยจะไม่ได้รับอันตรายใด ๆ ทั้งสิ้นจากการทำวิจัยครั้งนี้เพราะน้ำดีนั้นเป็นสิ่งที่ได้เป็นปกติอยู่แล้วในขั้นตอนการส่องกล้องทางเดินน้ำดี หรือการเจาะเข้าทางเดินน้ำดีผ่านผิวหนัง และผู้ป่วยมีสิทธิปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ได้ทุกเมื่อโดยผู้ป่วยจะยังได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ตามปกติ

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า.....ได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมนี้ครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยนี้ ด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับใดๆ

วันที่.....

ลงชื่อ.....(ผู้ยินยอม)

(.....)

.....(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

.....(พยาน)

(.....)

.....(ผู้ปกครอง)

(.....)

เฉพาะกรณีผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี

ภาคผนวก ข

ข้อมูลดิบ

Biliary CA 19-9 level	Group	Number of patient
2.7	2	13
4.55	1	87
8.47	1	88
9.05	2	58
10.8	1	63
11.2	2	78
21	2	69
25.3	2	100
36.4	1	104
47.6	1	46
50.1	2	71
54.5	1	52
114.1	2	65
115	2	74
146	2	109
148	2	79
898	2	108
6800	2	91
12290	1	50
22700	1	20
26130	1	55
28640	1	82
31970	1	81
34420	2	77
49300	1	43
53600	2	47
73300	1	12
81460	2	84
109800	2	68

Biliary CA 19-9 level	Group	Number of patient
137870	2	73
142360	2	97
143600	1	26
159300	1	37
162340	2	57
179890	1	64
186780	1	95
196400	2	70
200820	2	1
230620	2	103
252770	2	85
318300	2	106
331330	1	99
379500	2	96
535000	1	22
535800	2	92
616700	2	86
698000	2	32
728620	2	62
804600	1	76
936900	1	93
997000	2	18
1065200	2	61
1180000	2	9
1192000	2	16
1427300	2	80
2144100	2	28
4000000	2	25
4000000	2	94
118160	2	110

1 = Benign stricture patient . 2 = Malignant stricture group

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายประเดิมชัย คงคำ เกิดวันที่ 2 เมษายน 2514 ที่จังหวัดชลบุรี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2538 จากนั้นเข้ารับราชการเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ในปี 2538-2540 และได้เข้ารับการฝึกอบรมเป็นแพทย์ประจำบ้านของแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2541-2543 จนสำเร็จได้วุฒิปัตรมัธยมศึกษาในสาขาวิชาอายุรศาสตร์ จากนั้นเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ (โรคทางเดินอาหาร) ณ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2544-ปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย