

Intraductal papillary neoplasm of the bile duct

เรียบเรียงโดย นพ.ศรีปกรณ์ อ่อนละม้าย

บรรยายโดย อ.นพ.วร ลูวีระ

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.พญ.ฉัตรนภา ศรีศิริรินทร์

Definition

Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile duct (IPNB) เป็นโรคเนื้องอกชนิดหนึ่งของทางเดินน้ำดี มีคำจำกัดความหมายถึง Intraductal papillary growth of neoplastic biliary epithelial with fine fibro-vascular cores in the lumen of the biliary tree ซึ่งหมายรวมถึงทั้ง benign และ malignant diseases ในอดีต ก่อนปี 2006 IPNB จะถูกเรียกชื่อตามลักษณะเด่นที่ปรากฏ เช่น หากมีลักษณะเป็น multiple tumor ก็จะถูกเรียกว่า biliary papilloma, bile duct papillomatosis, papillary carcinoma of the bile duct, หรือถ้ามีลักษณะเป็น mucin producing tumor ก็จะถูกเรียกว่า intraductal mucin hyper-secreting tumor, intraductal papillary mucinous neoplasm, mucin producing cholangiocarcinoma, mucin hypersecreting carcinoma, mucin producing bile duct tumor เป็นต้น

คำว่า intraductal papillary neoplasm มีการใช้ครั้งแรก เมื่อปี 1982 โดยใช้บรรยายลักษณะของเนื้องอกชนิดหนึ่งของ pancreas (intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: IPMN-P) ต่อมา ในปีค.ศ. 2001 มีการนำมาใช้กับ liver ครั้งแรกในชื่อของ intraductal papillary neoplasm of liver (IPNL) และในปีค.ศ. 2006 มีการใช้คำว่า intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) เป็นครั้งแรก ซึ่งต่อมากำหนดได้ถูกบรรจุไว้ใน WHO classification 2010

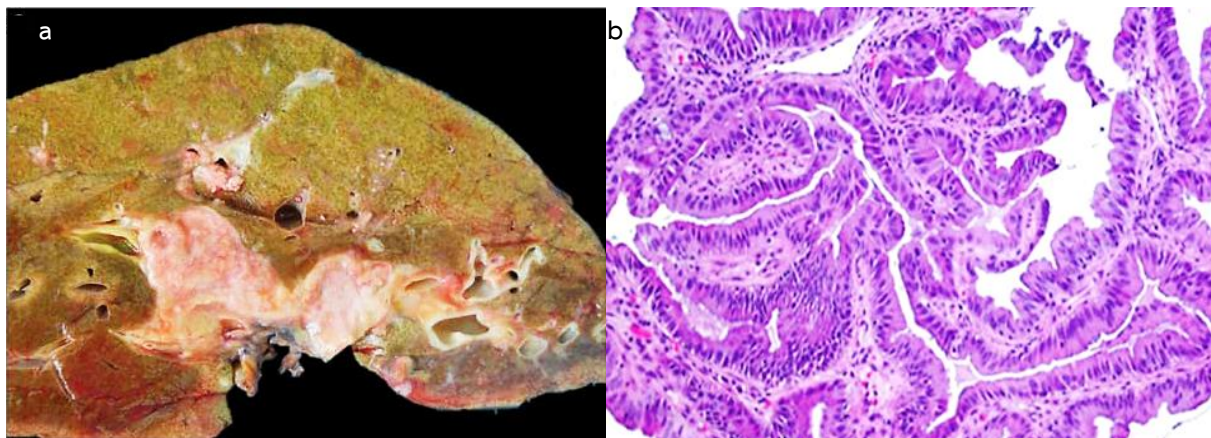


Fig. 1 Pathology of intraductal papillary neoplasms of the bile duct.

- (a) Intrahepatic intraductal papillary neoplasm of the bile duct, showing dilated biliary ducts filled with tumor tissue.
- (b) Fibrovascular cores present with pseudostratified epithelium and crowded nuclei with hyperchromaticity

ในปัจจุบันได้มีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนมากขึ้นแล้วว่า IPNB นั้นจัดเป็นอีกโรคหนึ่งของ bile duct tumor แยกจากชนิดอื่นๆ ของ cholangiocarcinoma

Epidemiology

IPNB พบมากในประเทศแถบเอเชีย โดยเฉพาะแถบเอเชียตะวันออก เช่น จีน, ญี่ปุ่น, เกาหลี, ไต้หวัน โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับ hepatolithiasis และพยาธิ *Clonorchis*

Papillary cholangiocarcinoma (malignant IPNB) พบได้ 4-38% ของ bile duct adenocarcinoma ทั้งหมด พบมากในผู้ป่วยอายุ 50-70 ปี อัตราส่วนชายต่อหญิง = 1:2 ในไต้หวัน, 1:1 ในญี่ปุ่น และ 2:1 ในเกาหลีและประเทศทางตะวันตก

ในประเทศไทย จากข้อมูล retrospective study ปี 2005-2011 ของมหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่า IPNB พบได้ประมาณ 27% ของ bile duct tumor ที่ได้รับการผ่าตัดทั้งหมด ซึ่งปัจจุบันมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 60 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในอัตราส่วน 2:1 ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นในตับ

เป็น intrahepatic bile duct IPNB และ 70-80% เป็น malignant IPNB

Pathology

IPNB มักพบเป็น multiple lesions มีลักษณะเป็น papillary growth สีเหลืองน้ำตาลยื่นเข้ามาใน bile duct พบ fibro-vascular stalk จากกล้องภาพจุลทรรศน์ และ 10-30% ของ IPNB สามารถหั่ง gross visible mucin ได้

หากย้อม Hematoxylin and Eosin และ Mucin core protein(MUC) จะสามารถแบ่ง IPNB ได้เป็น 4 type ได้แก่ pancreaticobiliary, intestinal, oncocytic และ gastric type

Table 1 Immunohistochemistry profiles of IPNB

Histologic subtype	Profile of MUCs			Cytokeratin	
	MUC1	MUC2	MUC5AC	CK7	CK20
Pancreaticobiliary	+	-	+	+	+
Intestinal	-	+	+	+	+
Oncocytic	Focal +	Focal +	+	+	+
Gastric	-	-	+	+	+

Etiology and Pathogenesis

สาเหตุของการเกิด IPNB นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของ bile duct tumor มักจะทำการศึกษาโดยรวม IPNB เข้ากับ เนื้องอกชนิดอื่นๆ เช่น conventional cholangiocarcinoma ทำให้ปัจจุบันยังไม่ทราบปัจจัยเสี่ยงที่แน่ชัดของ IPNB

ในประเทศทางเอเชียตะวันออก มีการศึกษาเกี่ยวกับ epidemiology ของ IPNB พบว่า มีความสัมพันธ์กับ hepatolithiasis และ *Clonorchiasis* โดยที่ช่วงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยจะมากกว่า hepatolithiasis ประมาณ 8 ปี จึงมีข้อสันนิษฐานว่า hepatolithiasis เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด IPNB และใช้ระยะเวลาประมาณ 8 ปี ในการเกิดการเริ่มต้นของ IPNB นอกจากนี้ยังมีความเชื่อว่าหลังจากที่ IPNB เกิดขึ้นแล้ว อาจใช้เวลา 1-2 ปี ในการพัฒนาจาก benign IPNB เป็น malignant IPNB

ในประเทศไทย ยังไม่มีการศึกษา เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของ IPNB อย่างชัดเจน แต่มีความเชื่อว่า IPNB อาจสัมพันธ์กับการ ติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* และสาร Nitrosamine ซึ่งพบมากในปลาร้าดิบ

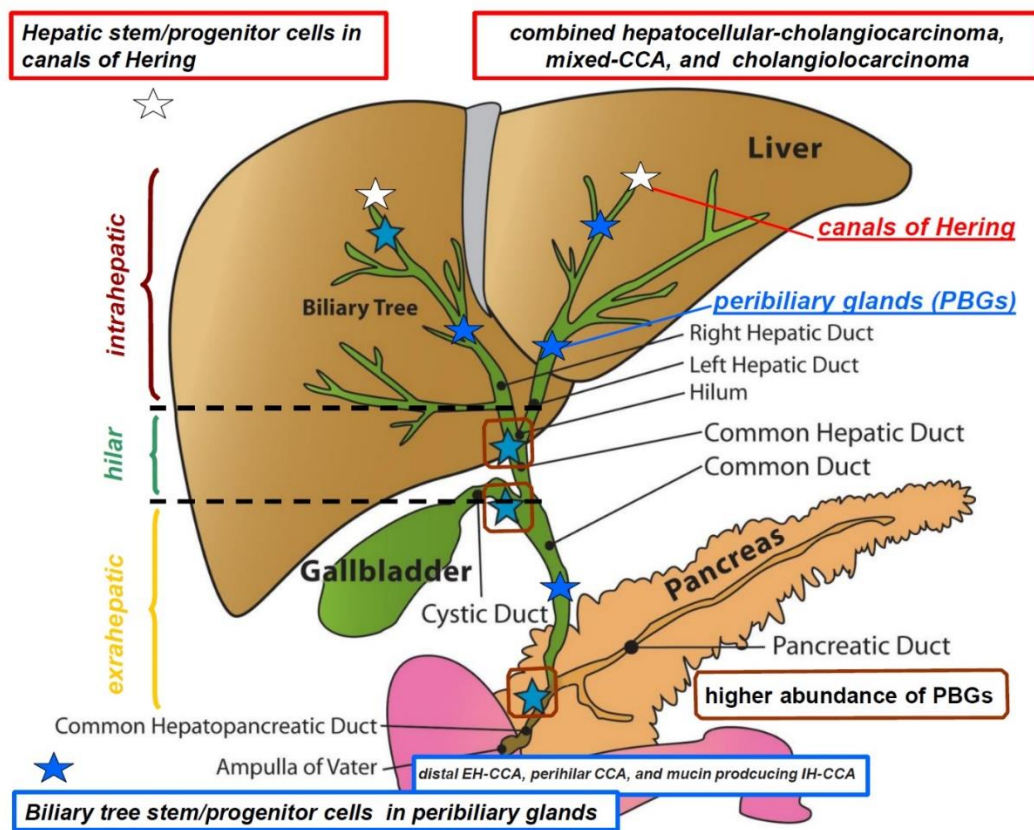


Fig. 2 Cholangiocarcinoma classification base on cells of origin. The existence of two different stem cell compartments and the associated cell linages may result in multiple cell of origin of cholangiocarcinoma (CCA), CCAs can be reclassified as; (I) CCAs originating from hHpSC-derived linages that comprise histological subtypes of IH-CCA, such as, combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, mixed CCA, and cholangiocarcinoma, (II) CCAs originating from hBTSC-derived linages in PBGs or from epithelium of intra- or extra-large bile ducts that comprise, distal EH-CCA, perihilar CCA, and mucin producing IH-CCA.

Bile duct ของมนุษย์ แบ่งออกเป็น intrahepatic และ extrahepatic bile duct โดย extrahepatic bile duct จะเริ่มต้นจาก left และ right hepatic duct ลงมา ในส่วนของ intrahepatic bile duct จะแตกแขนงอีก 6 level โดยที่ 3 level แรก เราจะมองเห็นด้วยตาเปล่า เรียกว่า intrahepatic large bile duct ส่วนอีก 3 level ที่เหลือต้องมองด้วยกล้องจุลทรรศน์ เรียกว่า intrahepatic small bile duct

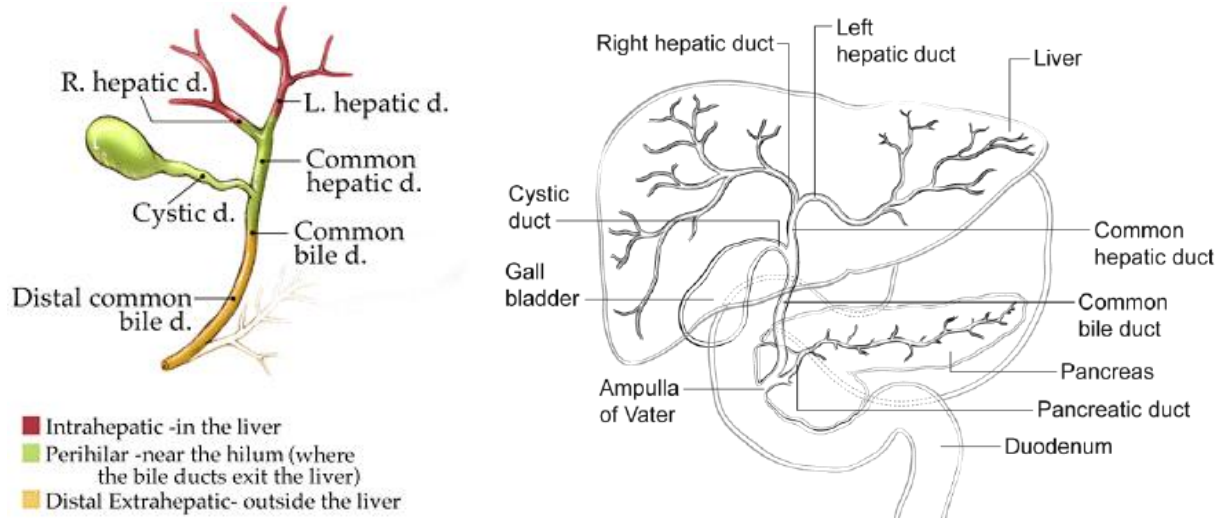


Fig. 3 Anatomy of bile duct

Intrahepatic large bile duct จะเป็นที่อยู่ของ peribiliary gland ซึ่งเวลาที่มัน turn cancer จะกลายเป็น cholangiocarcinoma ที่เป็น periductal infiltration และ intraductal growth type ซึ่งก็คือ IPNB

Intrahepatic small bile duct จะมี canals of Hering ที่เชื่อมระหว่าง bile duct กับ hepatocyte ซึ่งเวลา turn cancer จะกลายเป็น hepatocellular carcinoma และ mass forming type of cholangiocarcinoma

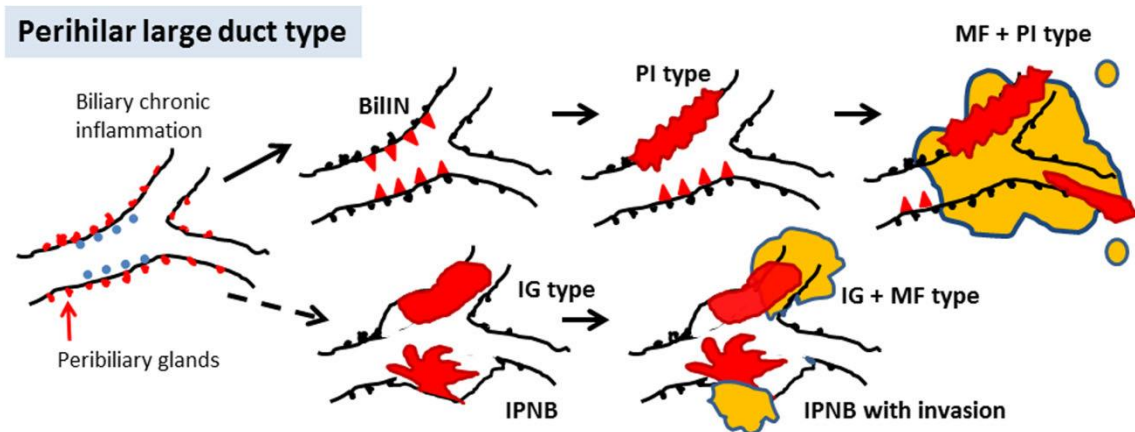


Fig. 4 Pathogenesis of perihilar large duct type cancer origin

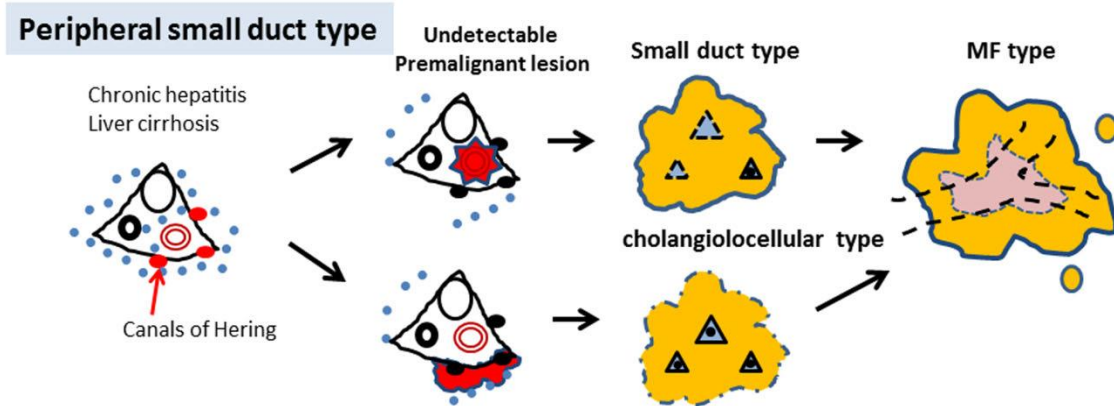


Fig. 5 Pathogenesis of perihilar small duct type cancer origination

เซลล์ต้นกำเนิดของ IPNB เป็นเซลล์ที่อยู่ใน peribiliary gland ซึ่งพบตั้งแต่ intrahepatic large bile duct, extrahepatic bile duct, cystic duct รวมถึง pancreatic duct และ nature ของ IPNB เป็น tumor ที่พบเป็น multiple lesion ดังนั้น เราจึงสามารถพบ papillary lesions (IPNB) ได้ในทุกที่ที่กล่าวมา ไม่ว่าจะเป็น synchronous หรือ metachronous lesion

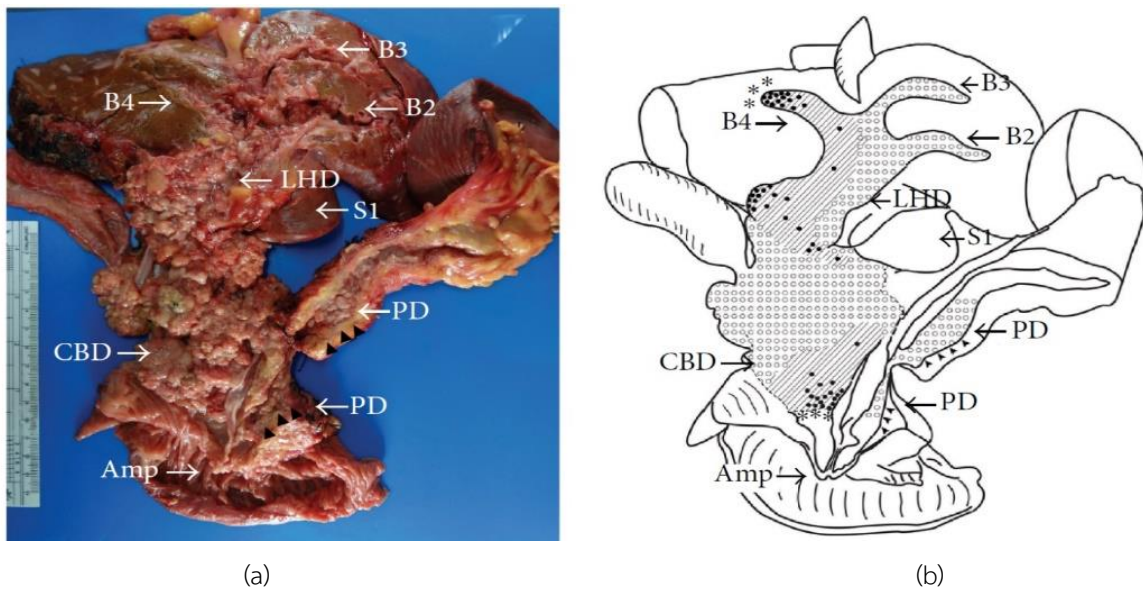
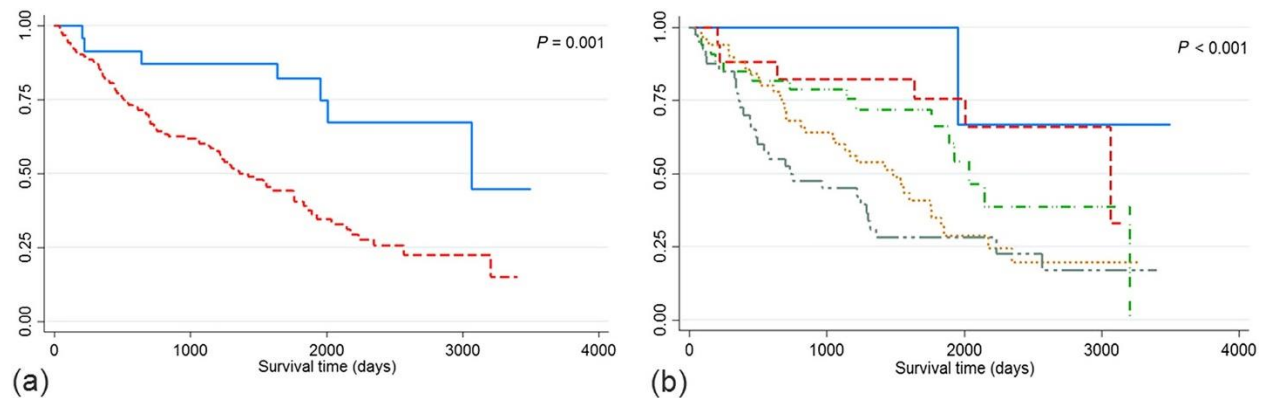


Fig. 6 IPNB type

- Intraductal papillary neoplasms involving intrahepatic, extrahepatic bile duct and along main pancreatic duct
- Degree of dysplasia and invasiveness

จากรูป (Fig. 6) แสดงให้เห็น extensive involvement of papillary lesion (simultaneous IPNB- IPMNP) ซึ่งเป็นการสนับสนุนทฤษฎีการเกิดที่คล้ายกันของสองโรคนี้ โดยใน specimen จะพบว่า มีความหลากหลายของ degree of dysplasia และ level of invasiveness

โดยทั่วไปแล้ว IPNB จัดเป็นเนื้องอกที่มีการเติบโตค่อนข้างช้าและมีการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี เนื่องจากการดำเนินของโรคจะผ่านกระบวนการ adenoma- carcinoma sequence ซึ่งเป็นกระบวนการที่ใช้เวลานาน ดังนั้น ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด เราสามารถพบ degree of dysplasia และ level of invasiveness ได้หลากหลาย ซึ่งการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยก็จะขึ้นกับ degree of dysplasia และ level of invasiveness ในขณะที่ได้รับการผ่าตัด



Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients treated by hepatic resection stratified by (a) benign or malignant IPNB: —, Benign IPNB ($n=24$); ---, Malignant IPNB ($n=124$) and (b) level of invasiveness: —, Adenoma ($n=7$); ---, Dysplasia ($n=17$); ···, Carcinoma *in situ* ($n=34$); - · - ·, Microinvasion ($n=50$); — — —, Macroinvasion ($n=40$).

Fig. 7 Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients treated by hepatic resection

- (a) Benign or malignant
- (b) Level of invasiveness

Diagnosis of IPNB

Clinical presentation ของ IPNB นั้นมีความหลากหลาย อาการที่พบบ่อยที่สุด คือ ปวดใต้ชายโครงขวา 85%, น้ำหนักลด 38% และตาเหลือง ตัวเหลือง 26% ในบางรายอาจมาด้วยคลำก้อนที่หน้าท้องได้ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยประมาณ 5% ที่พบ IPNB โดยบังเอิญจากภาพถ่ายทางรังสีโดยไม่มีอาการ

ผู้ที่มาด้วยอาการปวดท้องและตัวเหลืองตาเหลืองนั้น มักจะได้รับการทำ abdominal ultrasonography ซึ่งจะสามารถพบลักษณะจำเพาะของ IPNB คือ intraductal mass with intrahepatic bile duct dilatation เป็น classic feature แต่ในบางรายอาจพบเพียง intrahepatic bile duct dilatation โดยที่ไม่เห็นเนื้องอกชัดเจน ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ upper GI scopy นั้นอาจพบลักษณะ fish mouth appearance (viscous mucin extravasating from papilla) ซึ่งเกิดจากการที่มีการหลั่ง mucin ของ IPNB ผ่านทาง ampulla of Vater

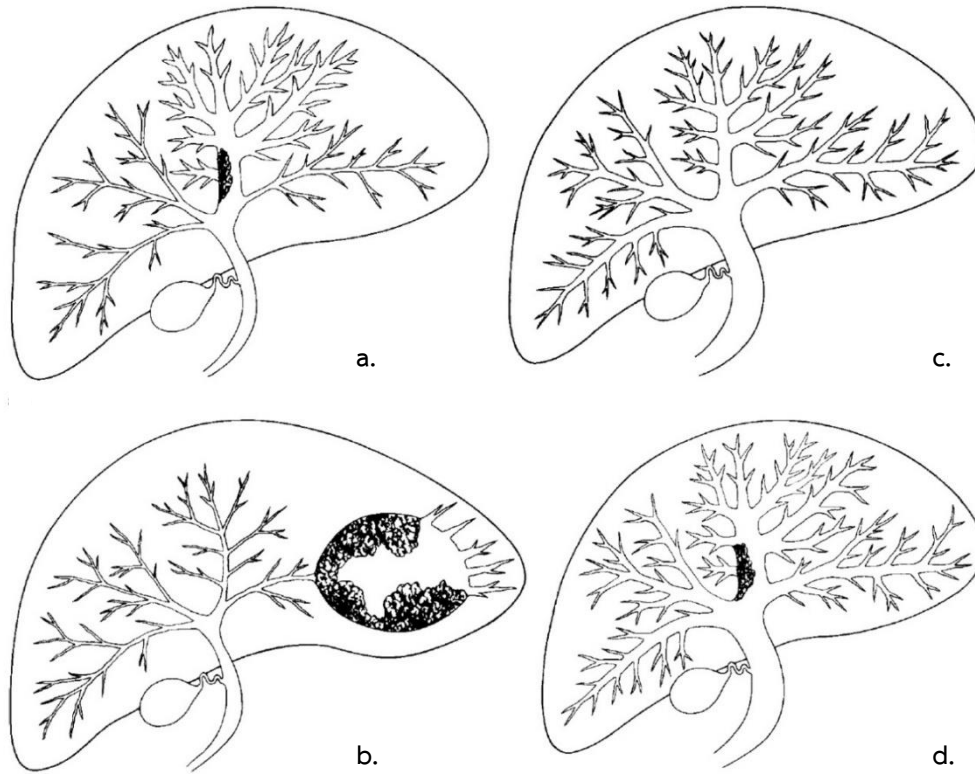


Fig. 8 Pattern of biliary dilatation caused by intraductal papillary mucinous tumor of the bile ducts.

- a) Schematics show segmental or lobar dilatation produced by tumor-induced stenosis
- b) Aneurysmal dilatation caused by multiple fungating tumors
- c) Generalized dilatation without any visible tumor
- d) Generalized dilatation with disproportionately greater dilatation of hepatic segmental bile ducts containing a tumor

Computed tomography (CT) และ Magnetic resonance imaging (MRI) สามารถตรวจพบ mass ขนาดตั้งแต่ 1 เซนติเมตรขึ้นไป ลักษณะของ IPNB ที่เห็นได้ จาก CT และ MRI นั้นมีได้หลายแบบได้แก่ intraductal mass with intrahepatic duct dilatation, cystic dilatation of the bile duct with intra-cystic mass (cystic variant IPNB), intrahepatic bile duct dilatation without discernible mass, generalized bile duct dilatation with disproportionately greater bile duct dilatation of hepatic segmental bile duct containing tumor และ intraductal mass with mass forming tumor

Conventional cholangiography ได้แก่ ERCP; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography และ PTC; Percutaneous transhepatic cholangiography มีข้อดีคือสามารถช่วยบอก extent of IPNB ได้บ้างและสามารถ ตรวจพบ mucin ได้ ซึ่งไม่สามารถพบได้จาก CT และ MRI ส่วนข้อจำกัดของ conventional cholangiography คือ ไม่สามารถตรวจพบ IPNB ขนาดเล็กได้

Cholangioscopy ทั้ง preoperative per-oral cholangioscopy และ intraoperative choledochoscopy มีข้อดีคือ สามารถ บอก extent ของ IPNB ได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับ investigation อื่นๆ และสามารถตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยได้ด้วย แต่มีข้อควรระวังคือ intraoperative tumor spillage ซึ่งอาจทำให้เกิด peritoneal seeding ได้

Serum markers ของ IPNB นั้นโดยส่วนใหญ่ จะใช้ tumor markers เดียวกับ bile duct tumor โดย CA19-9 เป็น marker ที่มีความสามารถในการ predict level of invasiveness และ prognosis ของผู้ป่วยได้ จากการศึกษาของมหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ CA19-9 <100 mcg/ml จะมี median survival ประมาณ 5 ปี (1,952 วัน) ส่วนผู้ป่วยที่มี CA19-9 $\geq$ 100 mcg/ml จะมี median survival ประมาณ 3 ปี (1,041 วัน) แต่สิ่งที่ต้องระวังคือ ปกติใน cholangiocarcinoma ที่ CA19-9 $\geq$ 1,000 mcg/ml มักจะ unresectable แล้ว แต่สำหรับ IPNB แม้ว่าจะระดับ CA19-9 $\geq$ 1,000 mcg/ml ก็ยังสามารถผ่าตัดได้

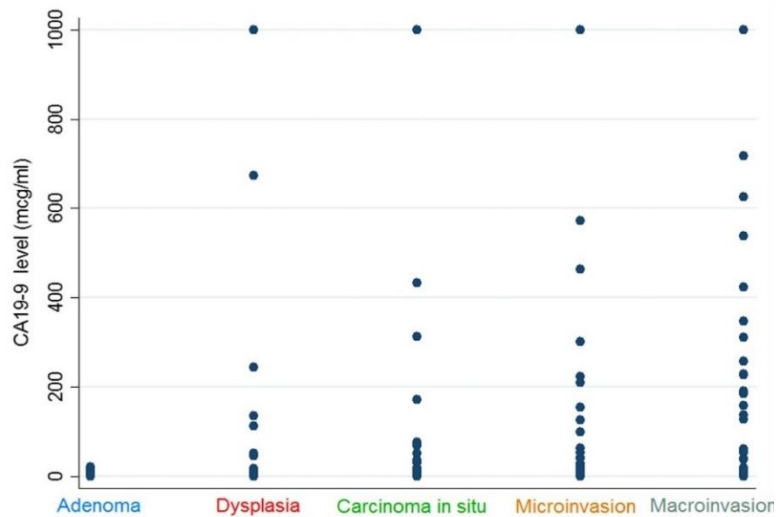
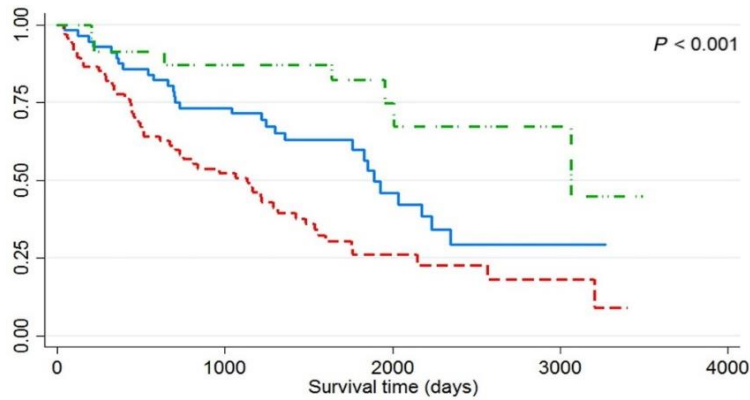


Fig. 9 Scatter plot of CA19-9 level and level of invasiveness of IPNB

Treatment of IPNB

การรักษาเพื่อหวังผลหายขาดของ IPNB นั้น คือการทำ surgical resection เท่านั้น โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ RO resection จะให้อัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ RO resection ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดขณะยังไม่มี malignant cell (benign IPNB) จะมี prognosis ดีที่สุด มี median survival 3,064 วัน, ส่วนผู้ป่วยที่เป็น malignant IPNB และสามารถผ่าตัดได้ RO resection จะมี median survival 1,888 วัน แต่หากไม่สามารถผ่าตัดได้ RO resection (R1,R2 resection) จะมี median survival ลดลงเหลือ 1,133 วัน



Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients treated by hepatic resection stratified by completeness of resection. —, Benign IPNB ($n = 24$); —, Malignant IPNB with R0 resection ($n = 57$); —, Malignant IPNB with R1, R2 resection ($n = 67$).

Fig. 10 Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients treated by hepatic resection follow resection status

อัตราการรอดชีวิตหลังผ่าตัดของผู้ป่วย IPNB จำแนกตาม resection status

การที่จะผ่าตัดให้ได้ RO resection มีสิ่งที่ต้องพิจารณา 3 ประการคือ surgical margin, lymph node dissection และ nature of IPNB

ปัจจุบันมีการศึกษาผลของ surgical margin status กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอยู่ 2 การศึกษา การศึกษาแรกจาก ASAN medical center ($N=93$) พบว่าการที่ surgical margin มี tumor อยู่แม้เพียง เป็น dysplastic foci ก็จะทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยแย่งลง

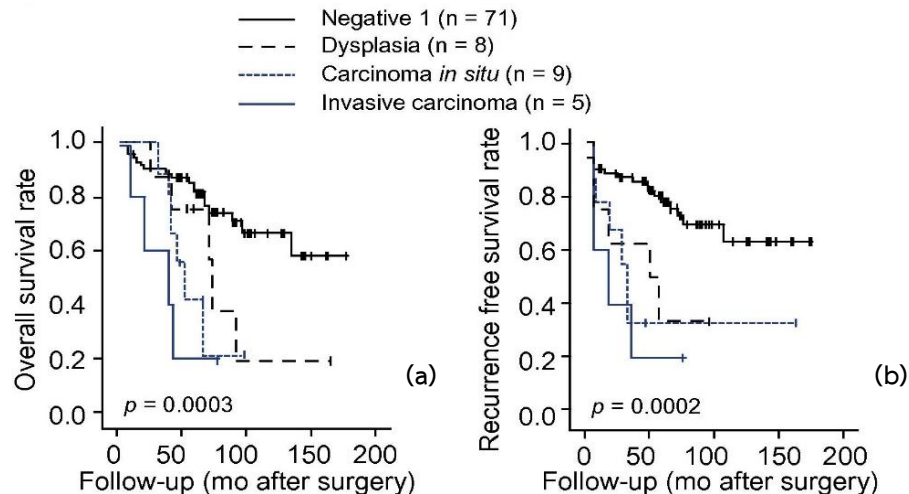


Fig. 11 Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients (a) overall survival rate, (b) recurrence free survival rate

แต่อีกการศึกษาหนึ่งจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น ($N=148$) กลับพบว่าเฉพาะการพบ invasive foci ที่ surgical margin เท่านั้น ที่จะทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยแย่งลง คือ หาก negative margin จะมี median survival 1,378 วัน แต่ถ้าหาก positive margin และมี pathology เป็น adenoma, dysplasia, CIS จะมี median survival 1,826 วัน, 1,192 วัน และ 1,209 วัน ตามลำดับ และถ้าหากมี pathology เป็น invasive carcinoma จะมี median survival เพียง 706 วันเท่านั้น

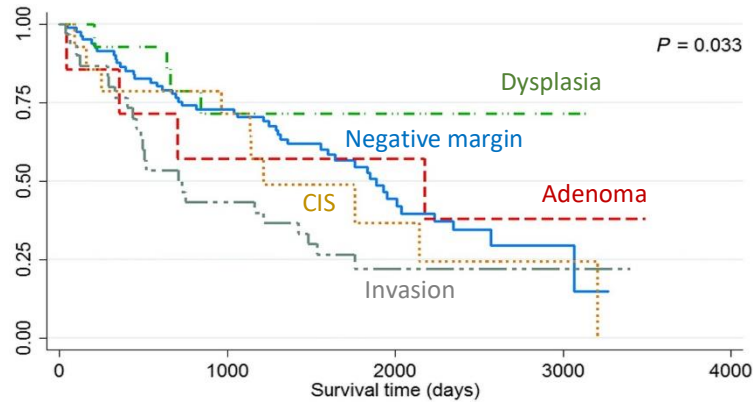


Fig. 12 Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients on margin status and pathologic grading

สำหรับ role of routine lymph node dissection นั้น ยังไม่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์ ในการเพิ่ม survival ของผู้ป่วยที่ชัดเจน ปัจจุบันถือตาม cholangiocarcinoma คือ ใน extrahepatic cholangiocarcinoma นั้น แพทย์ ผ่าตัดมักจะทำ routine lymph node dissection ไปด้วยเสมอเนื่องจากสามารถทำได้ง่าย แต่ใน intrahepatic cholangiocarcinoma การทำ routine lymph node dissection ทำยาก และยังคงเป็นที่ถกเถียงกัน โดยมีหลักฐานจากการศึกษาเล็กๆ ในญี่ปุ่น 2 การศึกษา ระบุว่า การทำ lymph node dissection นั้นจะได้ survival benefit ถ้าจำนวนของ positive lymph node นั้นไม่เกิน 2 nodes ดังนั้นสำหรับ IPNB ซึ่งถือเป็น slowly progressed bile duct tumor การทำ routine lymph node dissection จึง อาจได้ survival benefit ด้วย

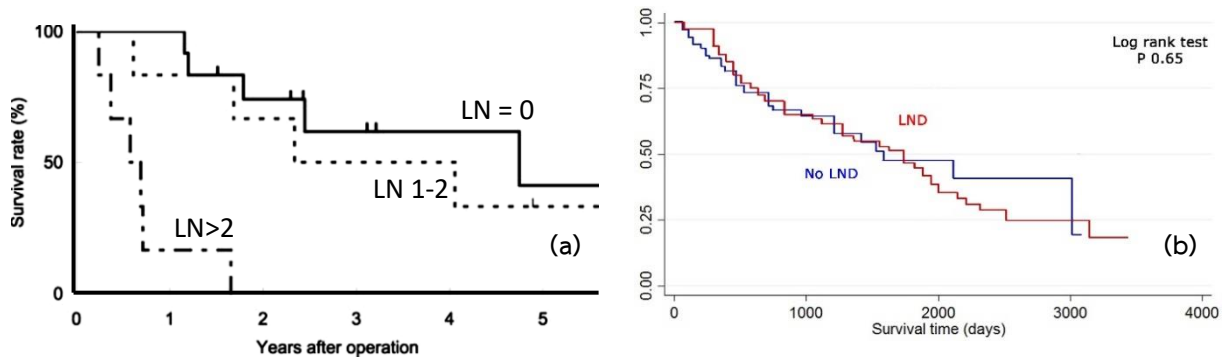


Fig. 13 Kaplan-Meier survival curve of IPNB patients by lymph node status

- (a) Number of positive lymph node
- (b) Lymph node involvement

จากการศึกษาของมหาวิทยาลัยขอนแก่น หากอิงตาม nature of disease จะสามารถแบ่ง common morphology of IPNB ได้เป็น 5 class โดยแต่ละ class จะมีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน

Class I: Classical IPNB; intrahepatic intraductal IPNB: เป็นชนิดที่พบบ่อย ที่สุด โดยมีลักษณะเป็น intraductal mass in dilated intrahepatic bile duct มี malignancy rate 83% การรักษา IPNB ชนิดนี้จะเหมือนกับการรักษา intrahepatic cholangiocarcinoma กล่าวคือการทำ hemi-hepatectomy สิ่งที่ต้องพึงระวังเป็นพิเศษสำหรับการผ่าตัดคือ หลัง

ผ่าตัดจะพบว่า surgical margin จะมี tumor เหลืออยู่มากถึง 50% ซึ่งเป็นผลจากธรรมชาติของ IPNB ที่มี multiple lesions และ mucosal spreading ดังนั้นในผู้ป่วยที่ IPNB อยู่ใกล้กับ hepatic hilum อาจจะต้องพิจารณาทำ per-oral/ intraoperative choledochoscopy สัดส่วนของ lymph node involvement ในชนิดนี้มีเพียง 12% ดังนั้น routine lymph node dissection อาจไม่ทำให้ survival benefit

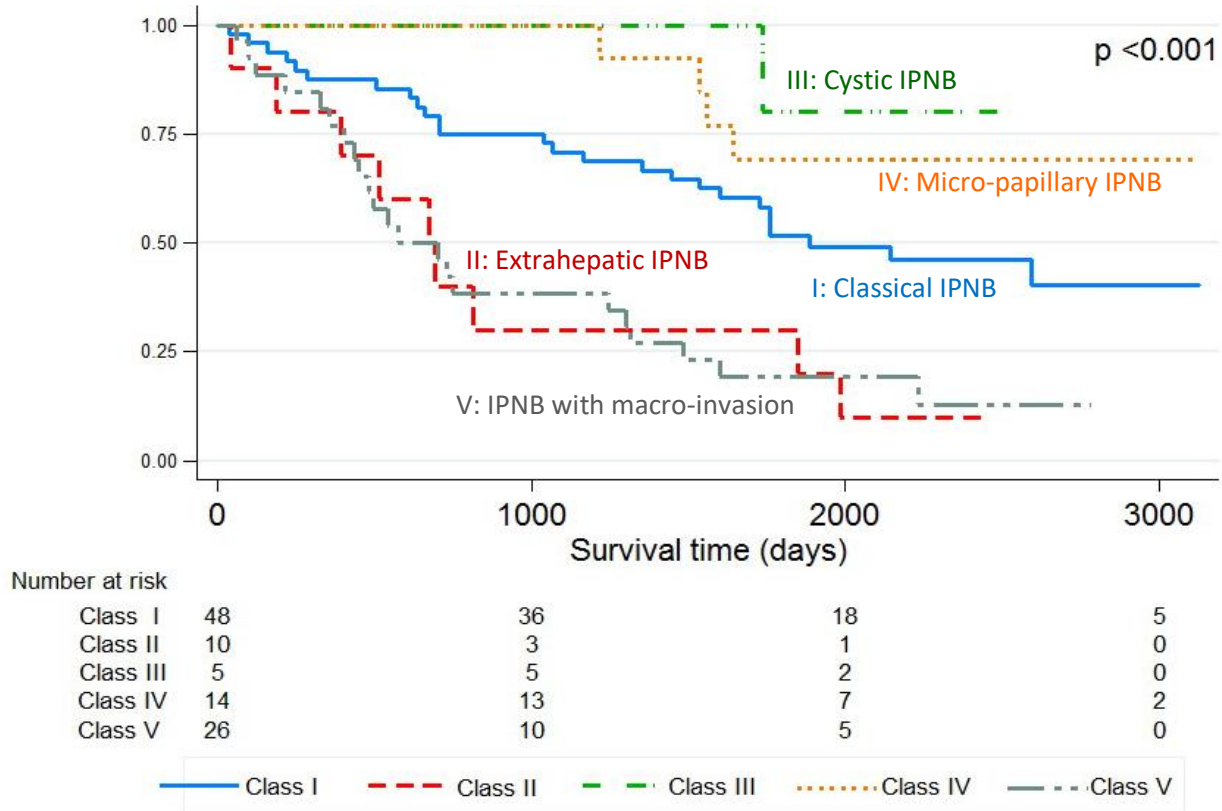


Fig. 14 Kaplan-Meier Survival Curve of IPNB Patients Treated by Hepatic Resection Stratified by Class of IPNB

อัตราการรอดชีวิตหลังผ่าตัดของผู้ป่วย IPNB จำแนกตาม morphology

Class II: Extrahepatic IPNB: มีข้อสังเกตและหลักฐานทางวิชาการพบว่า IPNB ที่อยู่ในตำแหน่งที่ distal กว่าจะมีความ aggressive มากกว่า IPNB ที่ proximal intrahepatic bile duct มาก และจากผลการวิจัยของมหาวิทยาลัยขอนแก่นนี้พบว่ามีโอกาสเป็น malignancy ของ extrahepatic IPNB ถึง 100% การรักษาของ IPNB ชนิดนี้จึงเหมือนกับการ ผ่าตัด perihilar cholangiocarcinoma ได้แก่การทำ extended hemi-hepatectomy, complete caudate lobe resection, extrahepatic bile duct resection และ lymph node dissection

Class III: Cystic IPNB: IPNB ชนิดนี้มีลักษณะเป็น cystic dilatation ของ bile duct จัดเป็นชนิดที่การพยากรณ์โรคดีที่สุด และมีความพยายามจากนักวิจัยหลายท่านที่จะชี้ว่า cystic IPNB นั้นอาจเปรียบเทียบกับ branch duct IPMN of pancreas แต่จาก malignancy rate ของ IPNB ชนิดนี้ที่สูงถึง 60% การรักษาโดยการติดตามภาพถ่ายทางรังสีโดยไม่ผ่าตัดนั้นจึงไม่เป็นที่แนะนำ การพิจารณาการรักษาจะมีความคล้ายคลึงกับ intrahepatic IPNB คือ การทำ hemi-hepatectomy แต่เนื่องจากธรรมชาติของ cystic IPNB หลังการผ่าตัดจะ มักจะได้ free surgical margin และโอกาสของ lymph node involvement นั้นน้อยมาก ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ทำ routine choledochoscopy และ routine lymph node dissection

Class IV: Micro-papillary IPNB: ผู้ป่วย IPNB บางรายอาจมาด้วย bile duct dilatation without mass เนื่องจากทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย เป็นภูมิภาคที่มีอุบัติการณ์ของ cholangiocarcinoma ค่อนข้างสูง ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมักได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด และพบใน surgical specimen ว่ามี papillary lesions ขนาดเล็กที่ไม่สามารถเห็นได้จาก preoperative imaging มี malignancy rate 57% ในกลุ่มนี้การพยากรณ์โรคจะดีมาก เป็นที่น่าสนใจว่า ถึงแม้ lesion จะมีขนาดเล็กแต่โอกาสที่หลังผ่าตัดมักจะไม่ได้ free surgical margin ถึง 50%, rate of lymph node involvement ประมาณ 12% ไม่แตกต่างจาก Class I ดังนั้น การรักษาจะเป็นเช่นเดียวกับ intrahepatic IPNB คือ hemi-hepatectomy โดยไม่ต้องทำ routine lymph node dissection แต่ในกลุ่มนี้มีความจำเป็นต้องทำ choledochoscopy เนื่องจากการวินิจฉัยก่อนผ่าตัดนั้นยังไม่แน่นอน ต่างจาก class I ที่ไม่มีความจำเป็นต้องทำ choledochoscopy

Class V: IPNB with macro-invasion: เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย นั้น มักจะมาพบแพทย์เมื่ออาการเป็นมากแล้ว หลายครั้งเราจึงพบ IPNB ที่มี liver parenchyma invasion เป็น mass-like lesion แล้ว มี malignancy rate 100% และการผ่าตัดได้ free surgical margin เพียง 46% ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การรักษาจะคล้ายกับ intrahepatic IPNB แต่จะแตกต่างกันที่ใน class นี้ จะมีโอกาสพบ lymph node involvement 29% ดังนั้น การทำ routine lymph node dissection อาจจะมึบทบาทในเรื่อง survival ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม การจำแนก IPNB ตาม common morphology นี้ เป็นเพียงการศึกษาแบบ retrospective study อาจไม่ครอบคลุมผู้ป่วยทั้งหมด อาจพบ combine case ได้ประมาณ 5% ต้องพิจารณาการรักษาเป็นรายๆ ไป

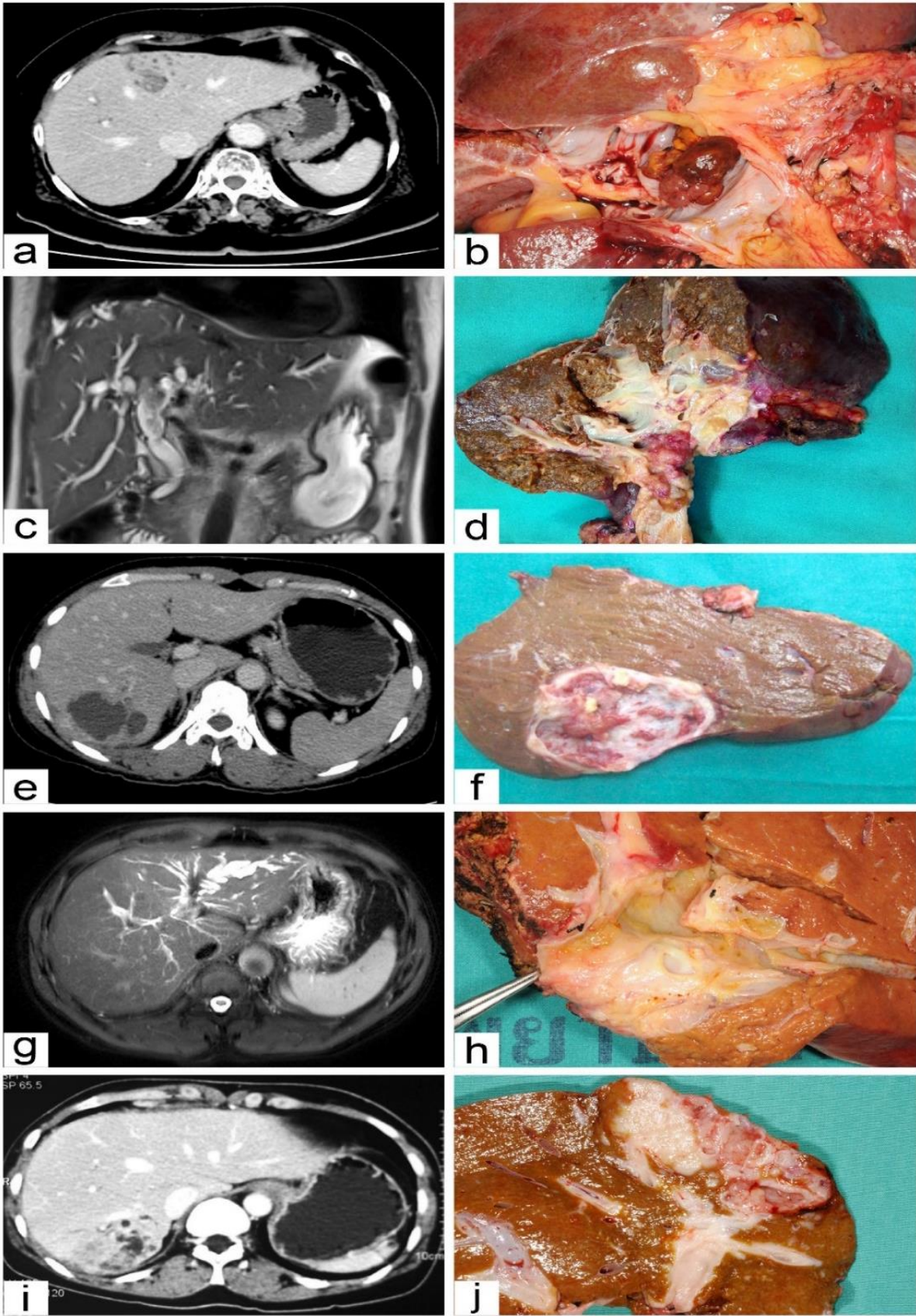


Fig. 15 Morphological classification of IPNB

- (a) Class I; classical intrahepatic IPNB, CT scan imaging
- (b) Class I; classical intrahepatic IPNB, photograph of a cut section of surgical specimen show intraductal polypoid mass with unilateral intrahepatic bile duct dilatation
- (c) Class II; extrahepatic IPNB, MR image
- (d) Class II; extrahepatic IPNB, photograph of a cut section of surgical specimen show polypoid mass of common hepatic duct with bilateral intrahepatic bile duct dilatation
- (e) Class III; cystic variant, CT image
- (f) Class III; cystic variant, photograph of a cut section of surgical specimen show cystic dilatation of intrahepatic bile duct with intracystic papillary growth of posterior section of right lobe liver
- (g) Class IV; micro-papillary, MR image
- (h) Class IV; micro-papillary, photograph of a cut section of surgical specimen show intrahepatic bile duct dilatation of left lobe liver without visible intraductal mass
- (i) Class V; microinvasion, CT scan image
- (j) Class V; microinvasion, photograph of a cut section of surgical specimen show intraductal papillary tumor with invasion nearby liver parenchyma forming mass lesion

Table 2 ตารางสรุป suggested treatment จากการศึกษามหาวิทยาลัยขอนแก่น จำแนกตาม morphology class

Class	Liver resection	Lymph node dissection	Choledochoscopy
Intrahepatic intraductal	Hemi-hepatectomy	✗	+/-
Extrahepatic	Extended hepatectomy, S1	✓	✗
Cystic variant	Hemi-hepatectomy	✗	✗
Micro-papillary	Hemi-hepatectomy	✗	✓
Macro-invasion	Hemi-hepatectomy	✓	+/-

IPNB of both lobes of liver หรือที่เราเรียกว่า biliary papillomatosis กลุ่มนี้เราไม่สามารถตัดได้ทั้ง 2 lobes ดังนั้น treatment of choice ก็คือการทำ liver transplantation แต่มีข้อจำกัดคือ ตัวโรคต้องเป็น benign IPNB เท่านั้น เนื่องจาก การทำ liver transplantation ถือเป็นข้อห้ามสำหรับ cholangiocarcinoma แนวทางการรักษาที่อาจมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยในกรณีนี้คือ การทำ liver resection ในช่วงที่มีจำนวน IPNB มากกว่าก่อน เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมาพิสูจน์ว่ามี foci of malignant IPNB หรือไม่ หากไม่มี จึงพิจารณาทำ liver transplantation ต่อไป

Table 3 Prognosis of IPNB follow surgical resection

Factor	Crude HR	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Lymph node metastasis			<0.001
No	1		
Yes	4.13	3.94 (2.10-7.37)	
Completeness resection			0.011
R0 resection	1		
R1, R2 resection	1.80	1.99 (1.17-3.40)	

เนื่องจาก IPNB เป็น slow progressed disease ดังนั้นการพยากรณ์โรคโดยทั่วไปของ IPNB จึงค่อนข้างดี โดยมี 5-year survival หลังการผ่าตัดอยู่ประมาณ 47% ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ การมีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง มีการดำเนินโรคเป็น malignant IPNB และ การผ่าตัดที่ไม่ได้ R0 resection

References

- Aishima S, Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2015;22(2):94-100.
- Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. Hepatobiliary Surg Nutr. 2013;2(5):272-80.
- Jung G, Park K-M, Lee SS, et al. Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J Hepatol. 2012;57(4):787-93.
- Lim JH, Yoon K-H, Kim SH, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the bile ducts. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2004;24(1):53-66.
- Luvira V, Pugkhem A, Bhudhisawasdi V, et al. Long-term outcome of surgical resection for intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(2):527-33.
- Luvira V, Pugkhem A, Tipwaratorn T, et al. Simultaneous Extensive Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct and Pancreas: A Very Rare Entity. Case Rep Surg. 2016;2016:1518707.
- Luvira V, Somsap K, Pugkhem A, et al. Morphological Classification of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct with Survival Correlation. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(1):207-13.
- วร ลูวีระ, ณัฐฉนิพงษ์ ลิรัตน์ขจร. Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile duct. ใน: ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร, บัณฑิต นนทสุติ, ประวัฒน์ ไชยิตะมงคล, เกษณ์ ศุภผล. HPB Surgery 2017 Beyond Frontier Vol.5. ชมรม ศัลยศาสตร์ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดีแห่งประเทศไทย. 2561: 91-105.