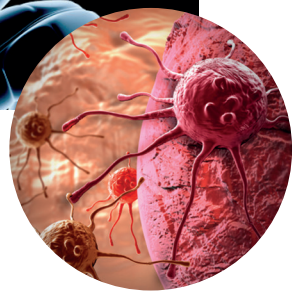
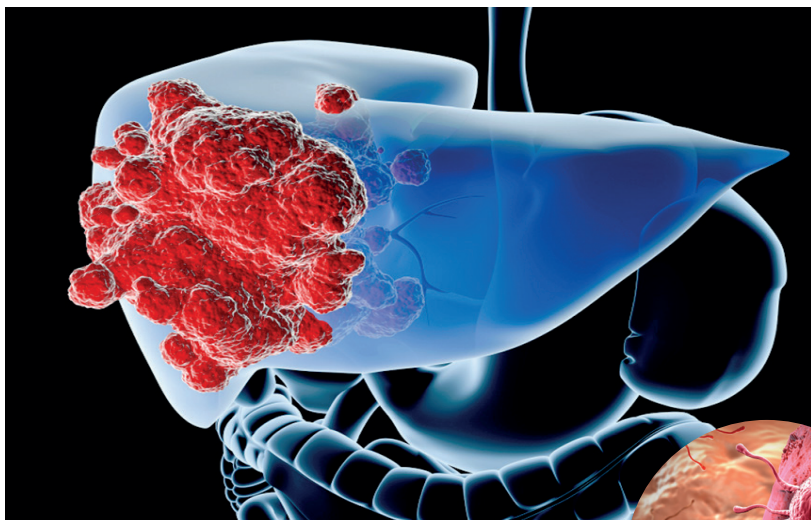


๔ มะเร็งตับ

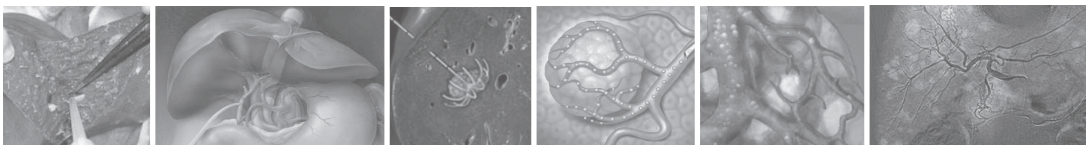
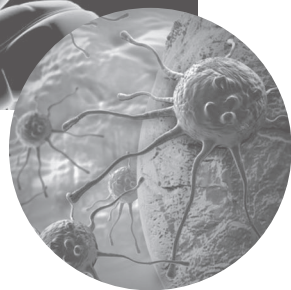
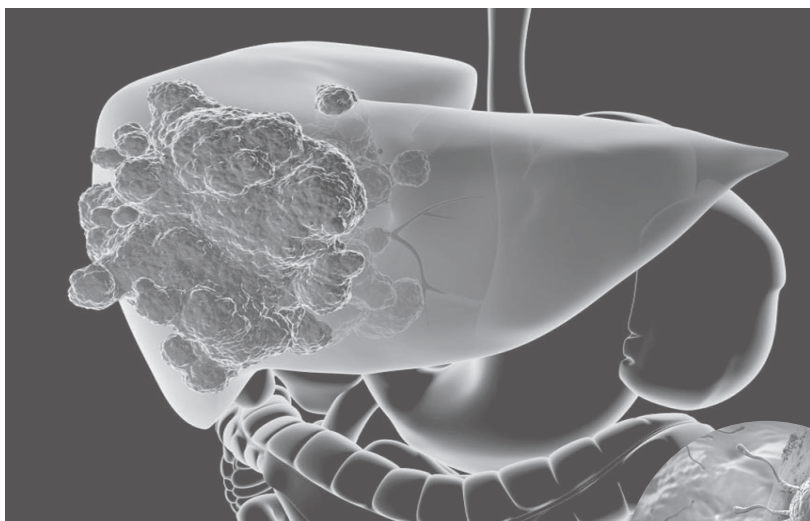
Hepatocellular Carcinoma



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

๓ มะเร็งตับ

Hepatocellular Carcinoma



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558

มะเร็งตับ

Hepatocellular Carcinoma

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2558 จำนวน 3,000 เล่ม

ISBN 978-616-913-083-3

ผู้จัดพิมพ์เผยแพร่ สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย
เลขที่ 32/23 อาคารชิน-ไทย ทาวเวอร์ ชั้น 14 โซนซี ยูนิตเอ
ถนนสุขุมวิท 21 (ซอยอโศก) แขวงคลองเตยเหนือ เขตวัฒนา
กรุงเทพมหานคร 10400

พิมพ์ที่ ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์
45/12-14, 33 หมู่ 4 ถนนบางกรวย-จตุรนต์
ตำบลบางขุน อำเภอบางกรวย
จังหวัดนนทบุรี 11130
โทรศัพท์ 02-879-9154-6 โทรสาร 02-879-9153
parbpim@gmail.com
www.parbpim.com

คำนำ

แนวทางการรักษามะเร็งระดับเป็นความต้องการเร่งด่วนของประเทศและแพทย์ผู้เกี่ยวข้องทุกท่าน สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยจึงเป็นผู้ริเริ่มจัดประชุมเพื่อจัดทำสำเร็จ กระบวนการกว่าจะลุล่วงต้องสิ้นทั้งทรัพยากรและแรงกายแรงใจของทุกฝ่ายที่ร่วมมือกันอย่างเต็มใจและดียิ่ง กล่าวได้ว่าแนวทางฉบับนี้เกิดขึ้นได้ด้วยความร่วมมือและลงแรงแข็งขันของหลายๆฝ่าย

ลำดับแรกคืออาจารย์ทุกท่านที่กรุณาตอบรับมาร่วมกันทำแนวทาง มาร่วมประชุม และตรวจแก้เนื้อหาที่ส่งไปทางอีเมล ซึ่งเป็นงานนอกเหนือจากงานประจำที่เต็มเวลาอยู่แล้ว ไม่ว่าจะเป็นอาจารย์ทางอายุรกรรม ศัลยกรรม รังสีวินิจฉัย รังสีรักษา และมะเร็งวิทยา อนึ่งเนื่องจากเรามีความจำกัดด้านการจัดการ ทำให้เราเชิญอาจารย์มาร่วมได้เท่าที่เชิญตามรายชื่อที่ปรากฏเท่านั้น

นอกจากอาจารย์ที่มาร่วมในครั้งนี้ ผมใคร่ขอบพระคุณเป็นพิเศษสำหรับอาจารย์ธีรวิทย์ คุหะเปรมะ ที่มาเป็นหัวเรี่ยวหัวแรงใหญ่ของทางศัลยกรรม อาจารย์ที่รับเป็นหัวหน้ากลุ่มย่อย 4 กลุ่ม ที่ดำเนินการประชุมได้เนื้อหาตามที่ประสงค์คืออาจารย์ชุตินา ประมุขสินทรัพย์ อาจารย์อนุชิต จุฑะพุทธิ อาจารย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี และอาจารย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ

จากนั้น เมื่อตกลงให้รวบรวมเนื้อหา ร้อยเรียงเป็นรูปเล่ม ก็ต้องขอบคุณคณะบรรณาธิการที่ช่วยทำงานที่หนักยิ่ง โดยมีอาจารย์พลชัย จรัสเจริญวิทยา เป็นหัวหน้าร่วมกับอาจารย์หม่อมหลวงทยา กิตติยากร และอาจารย์เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล ในการรวบรวมเนื้อหาเพื่อส่งให้คณะกรรมการทุกท่านได้ทบทวนแก้ไขตามกำหนดเวลา จนเรียบเรียงเป็นฉบับที่ตีพิมพ์นี้ในที่สุด

อีกท่านหนึ่ง คืออาจารย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมและเนื้อหาสุดท้ายอีกครั้ง เพื่อนำเสนอและให้มีการรับรองในงานประชุมวิชาการกลางปีของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่โรงแรมดุสิต พัทยา เมื่อวันที่ 4 กรกฎาคม พ.ศ. 2558

นอกจากนี้ต้องขอขอบคุณคุณไพฑรดา เขาวังลาด เลขานุการสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่มีส่วนช่วยทำให้การจัดทำแนวทางการรักษา มะเร็งตับครั้งนี้สำเร็จในที่สุด

ในนามของคณะกรรมการจัดทำ ผมเชื่อว่าแนวทางฉบับนี้จะยังประโยชน์ให้กับผู้ป่วยมะเร็งตับ ประเทศชาติ และแพทย์ที่มีส่วนในการดูแลรักษาโรคนี้ทุกท่าน ด้วยความตั้งใจของเราทุกคน

ด้วยความเคารพ
น.พ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย
ปี พ.ศ. 2558

นายแพทย์กীরติ หงษ์สกุล	สาขาวิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลสงขลาครินทร์
นายแพทย์จุมพล สิงห์หิรัญสรณ์	สาขาวิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี
นายแพทย์เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลราชวิถี
นายแพทย์ชินวัตร สุทธิวัฒนา	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลภูมิพล
แพทย์หญิงชุติมา ประมูลสินทรัพย์	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลพญาไท 1
นายแพทย์ชูศักดิ์ สิริวนิชชัย	สาขาวิชารังสีร่วมรักษา โรงพยาบาลเชียงใหม่
แพทย์หญิงณัชชา ปิ่นเจริญ	สาขาวิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
แพทย์หญิงณัชชา จำรุงกุล	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลสงขลาครินทร์
นายแพทย์ต่อตระกูล ทองกัน	สาขาวิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลาครินทร์
นายแพทย์เต็มชัย ไชยนิวดี	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ คลินิกแพทย์สยาม
นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลศิริราช
นายแพทย์ทีปวิทย์ วิถีรุ่งโรจน์	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลสงขลาครินทร์

นายแพทย์ธีรนนท์ สรรพจิต

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นายแพทย์ธีรฤดี คูหะเปรมะ

สาขาวิชามะเร็งวิทยา
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

นายแพทย์นพวุฒิ กীরติกรณสุภัก

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอ เจ้าฟ้ากัลยาณิวัฒนา

นายแพทย์บัณฑิต นนทสูติ

สาขาวิชาศัลยศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นายแพทย์ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

แพทย์หญิงพรพิมพ์ กอแพร่พงศ์

สาขาวิชารังสีวินิจฉัย
โรงพยาบาลศิริราช

แพทย์หญิงพิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธ์

สาขาวิชาทางระบบเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

นายแพทย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลศิริราช

นายแพทย์ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร

สาขาวิชาศัลยศาสตร์
โรงพยาบาลศิริราช

แพทย์หญิงรัตนา บุญศิริจันทร์

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลวชิระพยาบาล

แพทย์หญิงลินดา บราวน์

สาขาวิชารังสีวินิจฉัย
โรงพยาบาลรามธิบดี

นายแพทย์วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลศิริราช

แพทย์หญิงวัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ
โรงพยาบาลขอนแก่น

นายแพทย์วัลลภ เหล่าไพบูลย์	สาขาวิชารังสีร่วมรักษา โรงพยาบาลขอนแก่น
นายแพทย์วิวัฒนา ถนอมเกียรติ	สาขาวิชารังสีร่วมรักษา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
นายแพทย์ศตวรรษ ทองสวัสดิ์	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่
นายแพทย์ศักดิ์ชาย เรืองสิน	สาขาวิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
นายแพทย์ศิริ เชื้ออินทร์	สาขาวิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลขอนแก่น
แพทย์หญิงศิวะพร ไชยญาติ	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลศิริราช
นายแพทย์สมคิด มิ่งพุดม	สาขาวิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี
นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
นายแพทย์สิทธิ์ พงษ์กิจการุณ	สาขาวิชารังสีวินิจฉัย โรงพยาบาลรามธิบดี
นายแพทย์สุนทร ชลประเสริฐสุข	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์
นายแพทย์หม่อมหลวงทยา กิตติากร	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลรามธิบดี
นายแพทย์อนุชิต จุฑะพุทธิ	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
นายแพทย์อนุชิต รวมธารถอง	สาขาวิชารังสีร่วมรักษา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
แพทย์หญิงอภิญา ลีรพันธ์	สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์

สาขาวิชามะเร็งวิทยา

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นายแพทย์อานนท์ โชติรสนิรมิต

สาขาวิชาศัลยศาสตร์

โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

แพทย์หญิงอาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข

สาขาวิชาระบบทางเดินอาหารและตับ

โรงพยาบาลรามธิบดี

นายแพทย์เอกภพ สิริชัยนันท์

สาขาวิชามะเร็งวิทยา

โรงพยาบาลรามธิบดี

แพทย์หญิงเอี่ยมแข สุขประเสริฐ

สาขาวิชามะเร็งวิทยา

โรงพยาบาลขอนแก่น

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับ ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558

มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นโรคที่มีความสำคัญและพบได้บ่อยทั่วโลก ข้อมูลขององค์การอนามัยโลก และ International Agency for Research on Cancer แสดงให้เห็นว่าในเพศชาย มะเร็งตับพบได้ร้อยละ 7.9 สูงเป็นอันดับ 5 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด มีอุบัติการณ์ 1 ต่อ 523,000 รายต่อปี และในเพศหญิงพบได้ร้อยละ 6.5 มากเป็นอันดับ 7 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด มีอุบัติการณ์ 1 ต่อ 226,000 รายต่อปี¹ ซึ่งมักพบในประเทศแถบเอเชียตะวันออก โดยมีอุบัติการณ์มากกว่า 20 ต่อ 100,000 รายต่อปี¹ และผู้ป่วยมะเร็งตับทั่วโลกเสียชีวิตในอัตราที่สูง โดยผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ได้รับการรักษามีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 17.5 และร้อยละ 7.3 ตามลำดับ² ข้อมูลของประเทศไทยจากกระทรวงสาธารณสุขปีพ.ศ.2551 พบว่ามะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจนเป็นสาเหตุการตายก่อนวัยอันควร สูงเป็นอันดับ 1 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 5 ในผู้หญิง³ ข้อมูลระบบประกันสุขภาพ สำนักงานประกันสุขภาพในปี พ.ศ. 2553 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาตัวในโรงพยาบาลจำนวน 34,125 ราย มีอัตราตายร้อยละ 12

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยทั่วโลก ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง และตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ^{1, 4} การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังคงเป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับในประเทศไทย โดยพบคนไทยตรวจพบเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า 6 ล้านคน⁵ นอกจากนี้การดื่มแอลกอฮอล์ก็เป็นสาเหตุสำคัญอีกอย่างหนึ่ง ซึ่งพบว่าคนไทยดื่มแอลกอฮอล์สูงมากเป็นอันดับ 5 ของโลก⁶

แนวทางการวินิจฉัยและวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะมะเร็งตับชนิด HCC ซึ่งในปัจจุบันมีความก้าวหน้าไปอย่างมาก อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยยังคงสูง เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมารับการตรวจเมื่อมะเร็งอยู่

ในระยะท้ายของโรค ดังนั้นทางสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิ และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆของประเทศไทย ได้แก่ อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมะเร็งวิทยา ศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ และพยาธิแพทย์ ได้ประชุมเพื่อร่วมกันจัดทำแนวทาง การวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทยโดยอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลทางการแพทย์เชิงประจักษ์ และคำนึงถึงการเข้าถึงทรัพยากรทางการแพทย์และข้อจำกัดต่างๆของประเทศไทย ทั้งนี้มีการระบุแหล่งอ้างอิงของข้อมูลเชิงประจักษ์ตามคุณภาพของข้อมูลโดยใช้ระบบของ National Cancer Institute รวมทั้งคุณภาพและน้ำหนักของคำแนะนำตามระบบของ GRADE systems (ดังในตารางที่ 1ก-1ข)⁷ ซึ่งแนวทางที่จัดทำขึ้นนี้เป็นเพียงข้อแนะนำสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยไม่สามารถใช้อ้างอิงทางกฎหมายได้ เนื่องจากการปฏิบัติต้องปรับตามสถานการณ์ความพร้อมและข้อจำกัดที่มีในแต่ละพื้นที่ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยต่อไป

ตารางที่ 1ก. การให้น้ำหนักตามคุณภาพของหลักฐานเชิงประจักษ์ในระบบของ GRADE systems (ประยุกต์จาก GRADE system)⁷

การให้น้ำหนักตามคุณภาพของหลักฐานเชิงประจักษ์ Grading of evidence	เนื้อหา	สัญลักษณ์
คุณภาพสูง	<u>ไม่</u> ต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในเรื่องนี้	A
คุณภาพปานกลาง	จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในเรื่องนี้เพราะมี <u>โอกาส</u> ต่อการปรับเปลี่ยนการประเมิน	B
คุณภาพต่ำ	จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในเรื่องนี้เพราะมี <u>โอกาสสูง</u> ต่อการปรับเปลี่ยนการประเมิน	C
คุณภาพต่ำมาก	ผลวิจัยที่ได้ยังมีความไม่แน่นอนสูง	D

ตารางที่ 1ข. การให้น้ำหนักของคำแนะนำตามระบบของ GRADE systems (ประยุกต์จาก GRADE system)⁷

การให้น้ำหนักของคำแนะนำ Grading of recommendation	เนื้อหา	สัญลักษณ์
strong recommendation	หลักฐานเชิงประจักษ์มีคุณภาพสูง คาดว่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและมีความคุ้มค่า	1A
strong recommendation	หลักฐานเชิงประจักษ์มีคุณภาพปานกลาง	1B
strong recommendation	หลักฐานเชิงประจักษ์มีคุณภาพต่ำ	1C
weak recommendation	หลักฐานเชิงประจักษ์บ่งชี้ว่ามีความไม่แน่นอนสูงทั้งเรื่องประโยชน์ต่อผู้ป่วยและมีความคุ้มค่า	2

1. การเฝ้าระวังมะเร็งระดับชนิด HCC

การตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งระดับมีประโยชน์เพื่อเพิ่มโอกาสค้นหาผู้ป่วยมะเร็งตับรายใหม่ โดยตรวจพบมะเร็งตับระยะต้น ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสดำเนินการรักษามากขึ้น^{8,9} ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิดนี้ได้มากถึงร้อยละ 37⁸ (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 1B)

ข้อแนะนำ: ผู้ที่ควรได้รับการคัดกรอง มีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใด
2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เพศชายที่อายุมากกว่า 40 ปี และเพศหญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี
3. ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรังที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับ
4. ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับมีพังผืดอย่างน้อยระดับ 3 โดยไม่คำนึงถึงว่าเคยได้รับการรักษามาก่อนหรือไม่

1.1 ค้นหาความเสี่ยง

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิได้แก่ (หลักฐานระดับ 1B คำแนะนำ 1A)

- ผู้ป่วยตับแข็งจากทุกสาเหตุที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A และ B¹⁰

สาเหตุของตับแข็งที่พบได้ในประเทศไทยได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรัง การดื่มแอลกอฮอล์ โรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับตนเอง โรคตับคั่งไขมัน ภาวะธาตุเหล็กหรือสารทองแดงสะสมในตับ เป็นต้น

การตรวจคัดกรองเฝ้าระวังผู้ป่วยตับแข็งที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh C แนะนำให้ปฏิบัติเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับ¹¹(หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1B)

- ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่ดำเนินโรคเป็นตับแข็ง แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ

- 1) ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเพศชายที่อายุมากกว่า 40 ปี และเพศหญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี¹²

- 2) ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับ^{12, 13}

- 3) ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับมีพังผืดอย่างน้อยระดับ 3 โดยไม่คำนึงถึงว่าเคยได้รับการรักษามาแล้วหรือไม่¹⁴

หมายเหตุ

- ภาวะตับแข็งวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้ อย่างใดอย่างหนึ่ง

- พยาธิวิทยาของเนื้อตับจากการเจาะตับแสดงพังผืดระดับ 4 ตามระบบ METAVIR

- ลักษณะทางคลินิก ร่วมกับลักษณะทางรังสีวินิจฉัยที่ได้จากการตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) และการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) สนับสนุนการวินิจฉัย

- ผลการตรวจอื่นๆ ที่มีข้อมูลว่าบ่งชี้พังผืดระดับ 4 เช่น transient elastography เป็นต้น

1.2 วิธีการและระยะเวลาการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับชนิด HCC

วิธีการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับที่แนะนำคือ คัดกรองด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ของช่องท้องส่วนบน เป็นวิธีหลักและตรวจติดตามทุก 6-12 เดือน หรือร่วมกับการตรวจวัดระดับซีรั่ม Alfa-fetoprotein (AFP)¹⁵ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1B)

ข้อแนะนำ: วิธีตรวจคัดกรองมะเร็งตับ ควรใช้การตรวจ อัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบน หรือตรวจร่วมกับการตรวจเลือดหาระดับซีรั่ม AFP ทุก 6-12 เดือน

1.3 แนวทางปฏิบัติในการเฝ้าระวังการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับชนิด HCC พบความผิดปกติ

1.3.1 กรณีที่ผลตรวจด้วยอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบน พบก้อนที่ตับในผู้ป่วยตับแข็งและผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

- กรณีพบก้อนในตับขนาดเล็กกว่า 1 ซม. ในผู้ป่วยตับแข็งควรติดตามด้วยอัลตราซาวด์ของช่องท้องส่วนบนทุก 3-4 เดือน¹⁶⁻¹⁸ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1B) ดังสรุปในแผนภูมิที่ 1

- กรณีพบก้อนในตับขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ในผู้ป่วยตับแข็ง แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อคุณภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกอย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ในกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจภาพรังสีวิทยาวิธีแรก ให้ตรวจด้วยภาพรังสีวิทยาอีกวิธีที่มีการฉีดสาร หากยังไม่สามารถวินิจฉัยก้อนเนื้องอกได้ อาจติดตามด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าทุก 3-6 เดือน หรือพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา^{16,18-20} (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1B) โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงที่เซลล์มะเร็งจะเกิดขึ้นตามแนวเข็มที่เจาะตรวจถ้าก้อนดังกล่าวเป็นมะเร็งตับ ดังนั้นถ้าหากก้อนเนื้องอกที่พบอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม รวมถึงสภาพของผู้ป่วยและความพร้อมของศัลยแพทย์หรือรังสีแพทย์ ควรพิจารณาผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกเพื่อการรักษาและได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรค หรือให้การรักษาด้วย radiofrequency ablation

ข้อแนะนำ: เมื่อตรวจพบความผิดปกติในทางอัลตราซาวด์ การตรวจต้องพิจารณาตามขนาด โดยแบ่งเป็นขนาดที่ใหญ่กว่าหรือเล็กกว่า 1 ซม. (ตามแผนภูมิที่ 1)

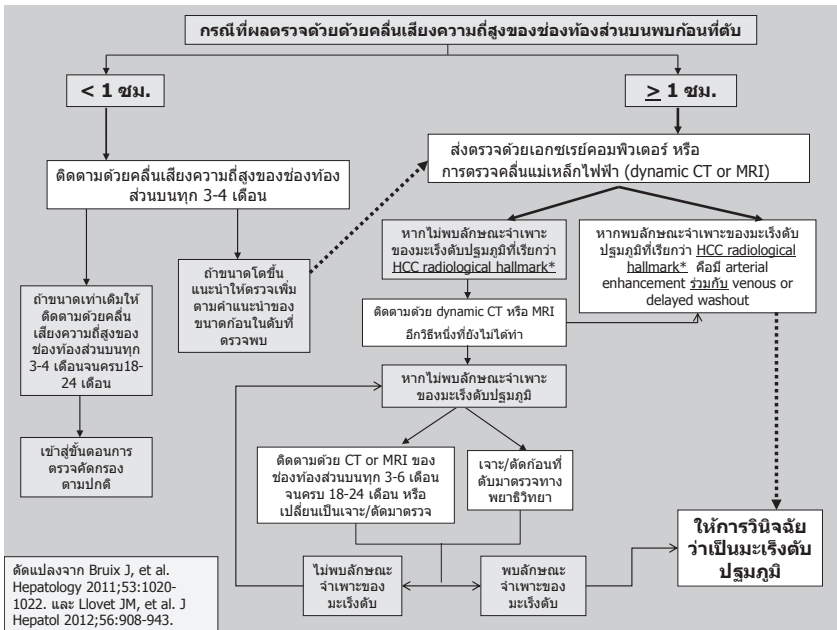
1.3.2 กรณีที่ตรวจพบระดับซีรัม AFP สูงผิดปกติ

กรณีที่ตรวจพบระดับซีรัม AFP มากกว่า 20 นาโนกรัม/มล²² โดยที่ผลการตรวจอัลตราซาวด์ของช่องท้องส่วนบน ไม่พบก้อนเนื้องอกในตับ แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุอื่น²³ ที่อาจทำให้ระดับซีรัม AFP เพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะตับอักเสบกำเริบ^{24, 25} และหากไม่พบสาเหตุดังกล่าว แนะนำให้ส่งตรวจ AFP ซ้ำในระยะเวลา 3-4 เดือน (ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ)

กรณีที่ตรวจพบระดับซีรัม AFP ครั้งแรกมากกว่า 20 นาโนกรัม/มล และผลการตรวจอัลตราซาวด์ของช่องท้องส่วนบน ไม่พบก้อนเนื้องอกในตับ รวมทั้งได้ตรวจติดตามระดับ AFP ที่ 3-4 เดือนถัดมา มีข้อแนะนำแนวทางปฏิบัติดังนี้ (ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ)

- ถ้าระดับซีรัม AFP ลดลง แนะนำให้เข้าสู่กระบวนการตรวจเฝ้าระวังตามปกติ
- ถ้าระดับซีรัม AFP ไม่ลดลงจากเดิม ควรส่งผู้ป่วยไปตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพิ่มเติม²² ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นต้น

ข้อแนะนำ: การวินิจฉัยมะเร็งตับไม่สามารถใช้การตรวจระดับซีรัม AFP เพียงอย่างเดียว



แผนภูมิที่ 1 แสดงคำแนะนำการณที่ผลการตรวจอัลตราซาวด์ของช่องท้องส่วนบนพบก้อนที่ตับ

*HCC radiological hallmark คือก้อนที่มี enhancement ใน arterial phase ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase

2. การวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC

2.1 การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิสามารถใช้การตรวจภาพรังสีวิทยาซึ่งปลอดภัยหรืออาจใช้ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1A)

2.2 การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิส่วนใหญ่ใช้การตรวจภาพรังสีวิทยา ด้วยวิธีที่มีการฉีดยาเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้อออกภายในตับอย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือการตรวจอัลตราซาวด์ ที่มีการฉีดสารเข้าหลอดเลือด โดยมีลักษณะเฉพาะทางภาพรังสีของมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC²⁶ ดังนี้ คือพบก้อนในตับขนาดใหญ่กว่า 1 ซม.ที่มี arterial enhancement ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase¹⁶ ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 2B)

2.3 การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC ด้วยผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ มีความจำเป็นเฉพาะกรณีที่พบก้อนเนื้องอกในตับที่การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยให้ผลไม่แน่ชัดแม้ว่าจะมีการฉีดสารเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอก²⁸ นอกจากนี้ยังใช้การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemistry) ชิ้นเนื้อตับเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคได้ โดยแนะนำให้เลือกใช้การย้อมพิเศษบ่งชี้เซลล์มะเร็งตับ หากพบว่าให้ผลบวกอย่างน้อย 2 ชนิดการตรวจ ก็ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค²⁸ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1B)

2.4 ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็งสามารถวินิจฉัยมะเร็งปฐมภูมิชนิด HCC ได้เมื่อมีลักษณะเฉพาะ ภาพรังสีของมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC²⁶ ดังนี้ คือพบก้อนในตับที่มี arterial enhancement ร่วมกับ washout ในvenous หรือ delayed phase¹⁶ ร่วมกับระดับ AFP ในเลือดสูงกว่า 200 นาโนกรัม/มล

หมายเหตุ

เนื่องจาก AFP อาจตรวจพบมีระดับสูงผิดปกติได้จากหลายปัจจัย และระดับ AFP ก็มีการเปลี่ยนแปลงตามการอักเสบของตับดังที่พบในภาวะตับอักเสบกำเริบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง²⁵ รวมทั้งการตรวจวัด AFP มีความแม่นยำต่ำในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ กล่าวคือ AFP ที่ระดับมากกว่า 20 นาโนกรัม/มล มีค่าความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งตับต่ำ และหากใช้ AFP ที่ระดับมากกว่า 200 นาโนกรัม/มล ในการคัดกรอง พบว่ามีค่าความไวเพียงร้อยละ 22 เท่านั้น แม้ว่ามีความจำเพาะสูงขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้การตรวจวัดระดับ AFP เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC²²

3. การแบ่งระยะโรคของผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC

การแบ่งระยะโรคมะเร็งตับเพื่อวางแผนการรักษาและพยากรณ์การรอดชีวิตของผู้ป่วย จำเป็นต้องคำนึงถึง 3 ปัจจัย คือ การกระจายของก้อนมะเร็งตับ สมรรถภาพการทำงานของตับ และสภาพร่างกายของผู้ป่วย เพราะทั้งหมดมีผลต่อการรักษาและระยะเวลาของการมีชีวิต ในต่างประเทศมีการใช้หลายระบบในการแบ่งระยะโรคมะเร็งตับ โดยระบบของ Barcelona Clinic Liver Cancer หรือ BCLC เป็นระบบที่มีการ

ยอมรับและใช้กันมากทั่วโลกทั้งนี้เพราะครอบคลุมผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงของโรคตับในลักษณะต่างๆ²⁹ (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1B)

แนวทางการรักษามะเร็งตับชนิด HCC ในประเทศไทย การแบ่งระยะโรคปรับตาม BCLC ดังสรุปในตารางที่ 2 โดยนับปัจจัยที่มีผลร้ายที่สุดเป็นตัวกำหนดระยะโรคของผู้ป่วย

ตารางที่ 2 การแบ่งระยะโรคมะเร็งตับชนิด HCC

ระยะโรค	ขนาดและจำนวนก้อนมะเร็งในตับ	การลุกลามเข้าสู่เส้นเลือด	การกระจายนอกตับ	สมรรถภาพการทำงานของตับ	สภาพช่วยเหลือตัวเอง
Early	หาก 1 ก้อนต้องขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม. หรือ 3 ก้อนและก้อนที่ใหญ่สุดมีขนาดเล็กกว่าเท่ากับ 3 ซม.	ไม่มี	ไม่มี	ดี Child-Pugh A หรือ B ต่ำๆ	ดี หรือพักระหว่างวันน้อยกว่าร้อยละ 50
Intermediate	หากมี 1 ก้อน ขนาดใหญ่กว่า 5 ซม.หรือมีมากกว่า 3 ก้อนหรือขนาดก้อนที่ใหญ่ที่สุดมากกว่า 3 ซม.	ไม่มีลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่เช่น main portal vein	ไม่มี	ดี Child-Pugh A หรือ B ต่ำๆ	ดี หรือพักระหว่างวันน้อยกว่าร้อยละ 50
Advanced	ไม่จำกัดจำนวนก้อนหรือขนาด	ลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่	มีกระจายไปนอกตับ	Child-Pugh A หรือ B	ดี หรือพักระหว่างวันน้อยกว่าร้อยละ 50
Terminal	ไม่จำกัดจำนวนก้อนหรือขนาด	ลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่	มีกระจายไปนอกตับ	Child-Pugh C และไม่สามารถรับการเปลี่ยนตับ	ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้หรือต้องพักระหว่างวันมากกว่าร้อยละ 50

นอกจากนั้น การประเมินระดับการลุกลามของเนื้องอกมะเร็งเข้าสู่เส้นเลือดดำ portal vein มีดังนี้

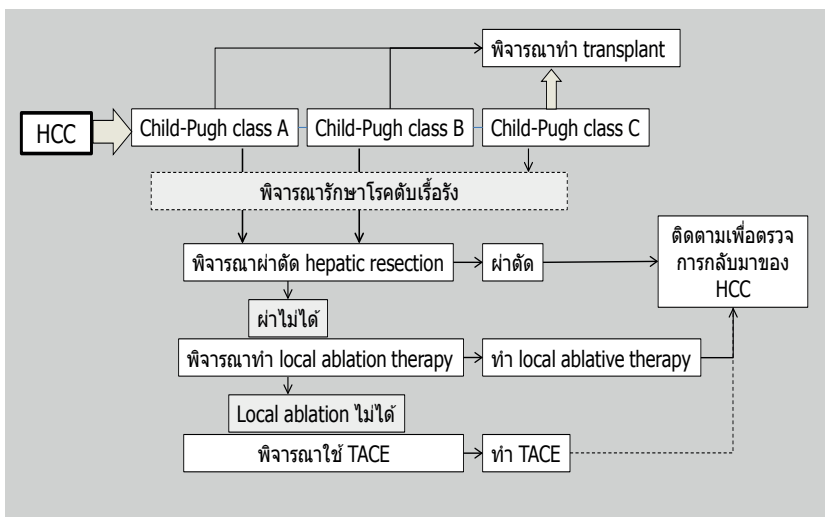
- Type I คือ มีการลุกลามเข้าสู่ subsegmental branch ของ portal vein
- Type II คือ มีการลุกลามเข้าสู่ segmental branch ของ portal vein
- Type III คือ มีการลุกลามเข้าสู่ major branch ของ portal vein หรือ main portal vein
- Type IV คือ มีการลุกลามเข้าสู่ superior mesenteric vein หรือ inferior vena cava

หลักการในการวางแผนรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC แสดงในแผนภูมิที่ 2

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับที่ดีควรให้สหสาขาวิชาร่วมดูแลโดยมี อายุรแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมะเร็งวิทยา ศัลยแพทย์ และรังสีแพทย์ ร่วมดูแลตามความเหมาะสม

ในการรักษาผู้ป่วย ควรพิจารณาให้การรักษาโรคตับเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยระยะ early และ intermediate เพราะอาจช่วยสมรรถภาพของตับและลดความเสี่ยงการกลับมาของมะเร็ง

ผู้ป่วยควรได้รับพิจารณาให้การรักษาที่น่าจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดจากมะเร็งตับในขั้นแรก โดยวิธีดังกล่าวมี การเปลี่ยนตับ การผ่าตัดตับ และการทำลายก้อนมะเร็งตับเฉพาะที่ ในกรณีที่ก้อนมะเร็งขนาดเล็กและผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการผ่าตัด หากผู้ป่วยมีปัจจัยที่ทำให้การรักษาดังกล่าวไม่ได้ จึงควรพิจารณาการรักษาที่เป็น การรักษาเพื่อควบคุมโรคในขั้นต่อไป เช่น Transarterial chemoembolization (TACE) หรือเคมีบำบัด รวมทั้งการรักษาร่วมหลายวิธีอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย แต่ยังมีข้อมูลไม่มากนัก



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

4. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ early stage of HCC

4.1 นิยาม

มะเร็งตับ HCC ระยะแรก คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกก้อนเดียวขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม. หรือพบเนื้องอกตับจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน โดยเนื้องอกแต่ละก้อนมีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 3 ซม. และเนื้องอกยังไม่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดขนาดใหญ่ หรือแพร่กระจายออกนอกตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A และ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้ โดยอาจต้องมีการพักระหว่างวันแต่น้อยกว่าร้อยละ 50

4.2 แนวทางการรักษา

4.2.1 การรักษาจำเพาะโรคที่ทำให้เกิดโรคตับเรื้อรัง ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC มักพบภาวะตับแข็งร่วมด้วย จึงควรค้นหาสาเหตุและให้การรักษาจำเพาะโรคที่ทำให้เกิดโรคตับเรื้อรัง รวมทั้งประเมินและรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดจากตับแข็งอย่างต่อเนื่อง

4.2.2 การรักษาที่มีโอกาสหายขาด การรักษา มะเร็งระดับ HCC ระยะแรก ควรรักษาด้วยวิธีที่มีหลักฐานทางการแพทย์ว่าได้ผลการรักษาที่ดี และสามารถทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาด (curative treatment) ได้แก่ การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งระดับออก (liver resection) การทำลายก้อนมะเร็งระดับเฉพาะที่ (local ablation) และการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation) เป็นต้น ซึ่งพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 สามารถมีชีวิตอยู่ได้นานอย่างน้อย 5 ปี อย่างไรก็ตามเมื่อตรวจติดตามในระยะเวลา 2-5 ปี จะพบมะเร็งระดับเกิดขึ้นใหม่ในอัตราร้อยละ 50-70 โดยแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละราย แนะนำให้เป็นไปตามแผนภูมิที่ 3 โดยการประเมินร่วมกันระหว่างอายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ และรังสีแพทย์³⁰⁻³²

4.2.3 ภายหลังให้การรักษา มะเร็งระดับ HCC แล้ว ต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เพื่อประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับ และผลการรักษา มะเร็งระดับ รวมทั้งเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งระดับขึ้นใหม่ด้วยการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยของช่องท้องส่วนบนทุก 3-6 เดือน

4.2.4 การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งระดับออก ควรพิจารณาเป็นการรักษาอันดับแรก ในผู้ป่วยมะเร็งระดับระยะแรก ที่ไม่มีกระจายออกนอกตับ ซึ่งมีลักษณะทางกายวิภาคของตับสามารถผ่าตัดได้ ไม่มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญบ่งชี้ภาวะ portal hypertension และมีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ดี รวมทั้งผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะเข้ารับการผ่าตัด (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)³⁰⁻³⁶

4.2.5 การผ่าตัดเปลี่ยนตับ เป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีมะเร็งระดับจำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดเล็กกว่า 3 ซม. ตาม Milan criteria ในผู้ป่วยตับแข็งที่สมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh B หรือ C (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)^{30-32,27-41} แต่อาจใช้การรักษาวิธีอื่นในผู้ป่วยตับแข็งที่สมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A ที่ไม่สามารถรักษามะเร็งระดับด้วยวิธีอื่นได้

4.2.6 อาจพิจารณา bridging therapy ก้อนมะเร็งระดับด้วย local ablation และ/หรือ chemoembolization ในกรณีที่ยังไม่สามารถทำการผ่าตัดหรือระหว่างรอการเปลี่ยนตับ เพื่อลดโอกาสการลุกลามของโรค (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 1B)^{30-32, 42-44}

4.2.7 การทำลายก้อนมะเร็งระดับเฉพาะที่ สามารถทำได้หลายวิธี ซึ่งมีประสิทธิภาพ และข้อจำกัดแตกต่างกันดังนี้

- Radiofrequency ablation (RFA) เป็นการรักษาที่เหมาะสมกับก้อนมะเร็งตับ ที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 3 ซม. และสมรรถภาพการทำงานตับยังดี แต่ผู้ป่วยหรือรอยโรคในตับไม่เหมาะสมต่อสามารถผ่าตัด (หลักฐานระดับ B คำแนะนำ 1B)^{30-32, 45-51} ในกรณีที่ก้อนมะเร็งตับมีขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. พิจารณาทำการรักษาอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น TACE ร่วมกับ RFA

- Percutaneous ethanol injection (PEI) มีประสิทธิภาพด้อยกว่า RFA จึงมักพิจารณาเลือกใช้เป็นการรักษาเสริมในบางกรณี (หลักฐานระดับ B คำแนะนำ 1C)^{30-32, 45-49, 52, 53}

- Microwave coagulation therapy,^{54, 55} laser ablation⁵⁶ หรือ cryoablation therapy⁵⁷ มีรายงานทางการแพทย์ว่าได้ผล แต่ยังมีข้อมูลน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย RFA (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 2)

- Intraoperative RFA เพื่อลดการตัดเนื้อตับในส่วนที่ก้อนมะเร็งตับมีขนาดเล็ก (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 1C)

- TACE รักษาก้อนมะเร็งตับในระยะแรก ที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นได้ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 2)

5. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ intermediate stage of HCC

5.1 นิยาม

มะเร็งตับ HCC ระยะ intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. หรือพบเนื้องอกตับจำนวนมากกว่า 3 ก้อน โดยเนื้องอกก้อนใดก้อนหนึ่งขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. และเนื้องอกยังไม่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือด main portal vein หรือแพร่กระจายออกนอกตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A และ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้ โดยอาจต้องมีการพักระหว่างวันแต่น้อยกว่าร้อยละ 50

5.2 แนวทางการรักษา

5.2.1 การรักษาด้วย TACE โดยการฉีดยาเคมีบำบัดร่วมกับสาร lipiodol ผ่าน hepatic artery แขนงที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง และใช้ gelfoam หรือ absorbable gelatin sponge เป็นแบบไม่ละลายน้ำ หรือ polyvinyl alcohol เป็นวัสดุอุดหลอดเลือดแบบชั่วคราว เรียกว่า conventional TACE ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการรักษาวิธีนี้ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีลักษณะบ่งชี้ว่าจะเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะภาวะตับวายภายหลังการทำหัตถการ ดังต่อไปนี้⁵⁸⁻⁶¹

Absolute Contraindication ของการทำ conventional TACE

1. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของตับประเมนด้วย Child-Pugh score คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9
2. มะเร็งตับมีการลุกลามเข้าสู่ superior mesenteric vein หรือ inferior vena cava
3. มะเร็งตับที่ลุกลามเข้าสู่และอุดตัน main portal vein

Relative Contraindication ของการทำ conventional TACE ได้แก่

1. ระดับซีรั่มบิลิรูบินมากกว่า 3 มก./ดล.
2. ตรวจพบ hepatosystemic shunt
3. มีปริมาตรเนื้ออกรวมเกินร้อยละ 50 ของปริมาตรเนื้อตับทั้งหมด
4. มีท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน
5. ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลัน
6. ภาวะท้องมานที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาขับปัสสาวะ
7. ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้
8. ภาวะไตวาย โดยตรวจพบซีรั่ม creatinine มากกว่า 2 มก./ดล.
9. โรคหัวใจที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาด้วย conventional TACE อย่างน้อย 2 ครั้ง ควรได้รับการตรวจภาพรังสีวินิจฉัยเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้ออกตามระบบ Modified RECIST criteria⁶² ว่ามีผลตอบสนองต่อการรักษาอย่างไร โดยแบ่งเป็นรูปแบบ complete response, partial response, stable disease หรือ progressive

disease นอกจากนี้อย่างหลังการรักษาด้วย TACE ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างไร ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้ง/นาที และสมรรถภาพการทำงานของตับแย่ลงโดยมี Child-Pugh score เพิ่มขึ้น 2 คะแนน ภายหลังจากการทำ TACE ในระยะเวลา 4 สัปดาห์ เป็นต้น

TACE failure หมายถึง หลังจากทำ TACE ไป 2 ครั้ง โดยแต่ละครั้งห่างกันไม่เกิน 8-10 สัปดาห์

1. มีการดำเนินโรคของมะเร็งตับเพิ่มมากขึ้นในตับ หรือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AFP ในเลือดอย่างต่อเนื่อง

2. การดำเนินโรคมะเร็งมี stage ที่มากขึ้นร่วมกับมี major vascular invasion หรือมีการกระจายของมะเร็งตับไปนอกตับ

พิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยา sorafenib ในผู้ป่วยที่มี TACE failure

ผู้ป่วยบางรายอาจเลือกใช้สารเคมีผสมร่วมกับ drug eluting bead (DEB) ฉีดเข้าหลอดเลือดที่เรียกว่า DEB-TACE เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของ conventional TACE และยังสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา⁶³ โดยมีข้อบ่งชี้ ดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ทำ conventional TACE ไปอย่างน้อย 2 ครั้ง แล้วยังตรวจพบ lipiodol จับตัวภายในก้อนเนื้อออกน้อยกว่าร้อยละ 50

2. มีภาวะแทรกซ้อนภายหลังจากทำ conventional TACE ที่รุนแรง

3. มีหัวใจเต้นช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที โดยไม่ได้เป็นผลจากยาอื่นที่ใช้อยู่

4. มีสมรรถภาพการทำงานของตับที่แย่ลง โดยมี Child-Pugh score เพิ่มขึ้น 2 คะแนน ภายหลังจากการทำTACE ในระยะเวลา 4 สัปดาห์

5.2.2 การผ่าตัดตับเพื่อเอาก้อนเนื้อออกนอก ควรพิจารณาในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี โดยมี Child-Pugh score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 ซีรัมบิลิรูบินน้อยกว่า 2 มก./ดล. และไม่มีลักษณะทางคลินิกบ่งชี้ portal hypertension รวมทั้งมะเร็งตับต้องไม่มีการลุกลามเข้าสู่ main portal vein ที่สำคัญคือ การประเมินผู้ป่วยว่าถ้าได้รับการผ่าตัดตับ จะมีเนื้อตับส่วนที่เหลือเพียงพอต่อการทำงานปกติ

5.2.3 การผ่าตัดเปลี่ยนตับ ควรพิจารณาในผู้ป่วยมะเร็งระดับ ระยะ intermediate ที่ก้อนเนื้องอกมีลักษณะเกินกว่า Milan criteria ไม่มาก แต่ยังไม่มีการลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดดำขนาดใหญ่หรือกระจายออกนอกตับ รวมทั้งผู้ป่วยมีสภาพต่างๆ ไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดตับเพื่อเอาก้อนเนื้องอกออก

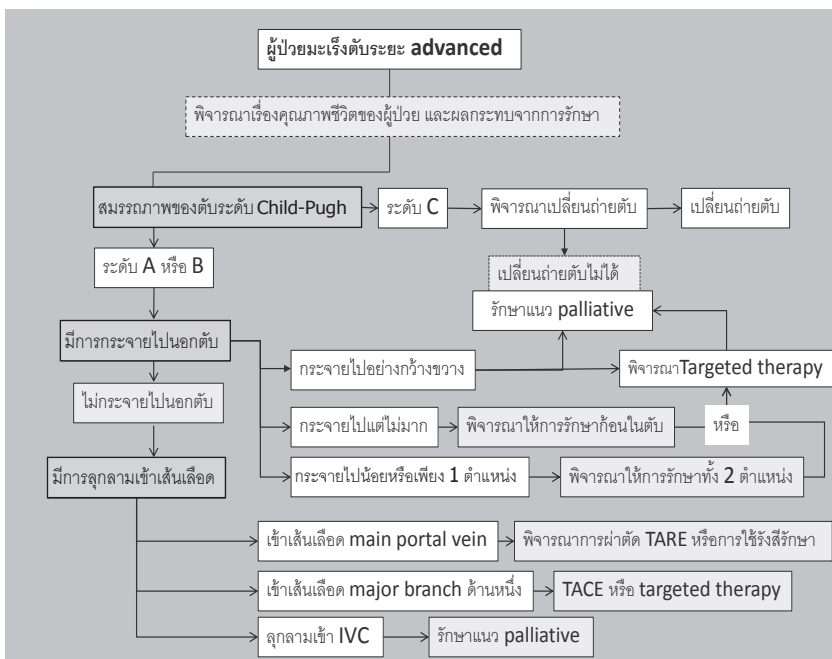
6. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ advanced stage of HCC

6.1 นิยาม

มะเร็งตับ HCC ระยะ advanced หมายถึง มะเร็งตับที่มีการลุกลามของเนื้องอกเข้าสู่หลอดเลือดขนาดใหญ่ ได้แก่ main portal vein, superior mesenteric vein หรือ inferior vena cava เป็นต้น หรือมะเร็งตับลุกลามไปยังอวัยวะอื่น หรือมะเร็งตับทำให้เกิดอาการทางคลินิก ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับ ต่ำ อยู่ในเกณฑ์ระดับ Child Pugh A หรือ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้ โดยอาจต้องมีการพักระหว่างวันแต่น้อยกว่าร้อยละ 50

6.2 แนวทางการรักษา

มีเป้าหมายของการรักษาเพื่อทำให้ผู้ป่วยมะเร็งระดับมีชีวิตอยู่เป็นเวลานานขึ้น ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธีโดยขึ้นอยู่กับรูปแบบการลุกลามของก้อนเนื้องอก ทรพยากร และบุคลากรที่พร้อม และการพิจารณาผลกระทบของการรักษาต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ตามแผนภูมิที่ 3



แผนภูมิที่ 3 แนวทางรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ advanced stage of HCC

6.2.1 มะเร็งตับลุกลามเข้า major branch/main portal vein หรือ inferior vena cava

6.2.1.1 การรักษาด้วยยาต้านมะเร็งกลุ่ม targeted agent

Sorafenib เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง B-ras และ vascular endothelial growth factor pathways ส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตและการสร้างหลอดเลือดเข้าไปเลี้ยงมะเร็งตับ ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับประทาน sorafenib มีชีวิตอยู่นานเฉลี่ย 6.5-10.7 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอกที่มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6.5-7.9 เดือน^{74,75} อย่างไรก็ตามการรับประทานยาชนิดนี้ พบผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับยาเกิดขึ้นร้อยละ 51-89 และที่รุนแรงอาจถึงแก่ชีวิตได้ร้อยละ 8.7 โดยพบผล

ข้างเคียง^{74,75} ได้แก่ hand-foot skin reaction ร้อยละ 45 ท้องเสียร้อยละ 25.5 ผื่นผิวหนังร้อยละ 24.8 อ่อนเพลียร้อยละ 20 มีผื่นหรือผิวหนังลอกร้อยละ 20 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 18 และเบื่ออาหารร้อยละ 12.8 โดยพบผลข้างเคียงจนทำให้ต้องหยุดยาร้อยละ 3-32 และผู้ป่วยจำนวน 1 ใน 3 ที่ได้รับการรักษาด้วย sorafenib ตรวจทางภาพรังสีพบเนื้องอกโตขึ้น เนื่องจากเซลล์มะเร็งดื้อยา sorafenib⁷⁶ (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)

อาจพิจารณาการรักษาแบบผสมผสาน (multi-modality therapy) ในผู้ป่วยมะเร็งตับ advanced stage (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 1C หรือ 2)

6.2.1.2 การผ่าตัดตัดเอาก้อนเนื้องอกออก

อาจพิจารณาผ่าตัดตัดเอาก้อนมะเร็งตับ HCC ที่มีการลุกลามเข้า major branch ของ portal vein ซึ่งจะช่วยให้อายุผู้ป่วยมีชีวิตรอดได้นานขึ้น แม้ผลการรักษาจะไม่ดีเท่ากับการผ่าตัดตัดในผู้ป่วยที่ยังไม่มีมะเร็งตับลุกลามเข้า portal vein โดยผลการรักษาจะยิ่งดีขึ้นหากใช้การผ่าตัดตัดร่วมกับวิธีอื่นได้แก่ รักษาด้วย TACE ก่อนการผ่าตัดตัด หรือ การผ่าตัดตัดแล้วตามด้วย TACE หรือเคมีบำบัดและหรือรังสีรักษาแล้วตามด้วยการผ่าตัดตัด⁶⁴⁻⁶⁵

6.2.1.3 การรักษาด้วย TACE

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่เนื้องอกลุกลามเข้า major branch ของ portal vein การรักษาด้วย TACE สามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนานโดยเฉลี่ย 8.7 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่รักษาแบบประคับประคองซึ่งมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ยเพียง 1.4 เดือน โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย TACE พบมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ย 7.1-10.5 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ยเพียง 4.1-5.5 เดือน⁶⁶⁻⁶⁸ ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการรักษาด้วย TACE ได้แก่ ภาวะตับวายฉับพลันน้อยกว่าร้อยละ 2 ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 0-6 สมรรถภาพการทำงานของตับลดลงชั่วคราว ร้อยละ 26-85 และ post-embolization syndrome ร้อยละ 35-94 โดยมีความเสี่ยงที่ผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 6⁶⁹

ไม่แนะนำให้ใช้ TACE เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้า main portal vein เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ ท้องมาน ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดหรือ

น้ำในช่องท้อง และไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น⁷⁰ แต่อาจพิจารณาใช้ TACE เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A ซึ่งไม่สามารถให้การรักษาด้วยวิธีอื่นได้ แต่หากตรวจพบว่าขนาดก้อนเนื้องอกไม่เล็กลงภายหลังการรักษาหรือไม่มีการจับตัวของ lipiodol ในเนื้องอกที่ลูกกลมเข้า portal vein ควรพิจารณาหยุดทำ TACE เนื่องจากการรักษานี้มีความเสี่ยงเกิดผลข้างเคียงสูง การรักษาด้วย DEB-TACE อาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวข้างต้น แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ DEB-TACE ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่มีการลูกกลมเข้า main portal vein

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่ลูกกลมเข้าหลอดเลือดดำ inferior vena cava ด้วย TACE ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ย 4.2 เดือน ซึ่งผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ย 13.5 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองซึ่งมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ย 3.3 เดือน⁷¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าการรักษาด้วย TACE ร่วมกับรังสีรักษา สามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ย 11.7 เดือน ซึ่งดีกว่าผู้ป่วยรักษาด้วย TACE เพียงอย่างเดียว⁷²

6.2.1.4 Transarterial radioembolization (TARE)

การให้สารกัมมันตภาพรังสี Yttrium-90 ผ่านทางหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงมะเร็งตับ เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่มีการลูกกลมเข้า portal vein ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย TARE ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนานเฉลี่ย 10.4 เดือน และก้อนเนื้องอกเจริญเติบโตขึ้นในระยะเวลาเฉลี่ย 5.6 เดือน⁷³

6.2.1.5 การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ซึ่งมี oxaliplatinเป็นส่วนประกอบสำคัญ พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเมื่อรักษาด้วย FOLFOX4 ดีกว่าการรักษาด้วย doxorubicin เพียงชนิดเดียว โดยประโยชน์ส่วนใหญ่ของยาเคมีบำบัดสูตรนี้คือช่วยคงขนาดของก้อนเนื้องอกไว้ไม่ให้ลูกกลม⁷⁷ ดังนั้นอาจพิจารณาใช้เคมีบำบัด FOLFOX4 ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่ไม่สามารถใช้ sorafenib เนื่องจากปัญหาค่าใช้จ่าย หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย sorafenib แต่เนื่องจากเป็นเคมีบำบัดสูตรที่มีผลข้างเคียงสูงถึงร้อยละ 94 ได้แก่ การทำงานของไขกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และตับอักเสบ เป็นต้น

ดังนั้นจึงต้องประเมินสุขภาพต่างๆ ของผู้ป่วยประกอบในการตัดสินใจใช้เคมีบำบัดสูตรนี้ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 2)

6.2.1.6 รังสีรักษา

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้า portal vein หรือ hepatic vein ด้วยการฉายรังสีสามมิติ (conformal radiation therapy) โดยใช้รังสีในปริมาณ 30 -56 gray พบว่าเนื้องอกตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 45 โดยในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A ตอบสนองร้อยละ 58 ดีกว่าผู้ป่วยตับแข็ง Child-Pugh B ที่ ซึ่งตอบสนองเพียงร้อยละ 17 และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองดีมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 13.7 เดือน ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองซึ่งมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 5.9 เดือน⁷⁸ นอกจากนี้ยังมีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้า portal vein หรือ inferior vena cava ด้วย stereotactic body radiation therapy (SBRT) โดยใช้รังสีในปริมาณ 30-48 gray ระยะเวลา 2 สัปดาห์⁷⁹ พบว่าก้อนเนื้องอกส่วนใหญ่ร้อยละ 75 ตอบสนองต่อการรักษา ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 13 เดือน โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 ยังมีชีวิตรอดอยู่ที่ 1 ปีภายหลังการรักษา อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงจากการรักษาดังกล่าวโดยเกิดแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหารได้ร้อยละ 15.7

6.2.1.7 การรักษาร่วมต่างๆ ได้แก่ การผ่าตัดตัดตับเอาก่อนเนื้องอกขนาดใหญ่ ออก ร่วมกับการรักษาด้วย RFA สำหรับก้อนขนาดเล็ก สามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่ที่ 1, 2, 3, 4, และ 5 ปี ในอัตราร้อยละ 87, 83, 80, 68, และ 55 ตามลำดับ⁸⁰

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ inferior vena cava ด้วยรังสีรักษาในปริมาณ 30-60 gray สามารถควบคุมก้อนเนื้องอกในตับได้ดี ทำให้ก้อนมะเร็งระดับมีสภาพที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย TACE ในภายหลัง⁸¹ ผู้ป่วยมะเร็งระดับในระยะนี้ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับเกณฑ์ Child-Pugh A เมื่อได้รับรังสีรักษาร่วมกับการทำ TACE พบมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 11.7 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา หรือรักษาด้วย TACE เพียงอย่างเดียว ซึ่งมีชีวิตรอดเฉลี่ย 5.6 และ 4.7 เดือน ตามลำดับ⁸² อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาของการรักษาาร่วมดังกล่าวว่ามีประสิทธิภาพอย่างไรเมื่อเปรียบเทียบกับให้ sorafenib

6.2.2 มะเร็งแพร่กระจายออกไปยังอวัยวะอื่นนอกตับ (extrahepatic spreading)

6.2.2.1 การแพร่กระจายในวงจำกัด โดยพบมะเร็งตับแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นเพียง 1 ตำแหน่งหรือไปยังปอดโดยไม่มีอาการทางคลินิก สามารถให้การรักษาเพื่อควบคุมรอยโรคดังกล่าวด้วยการรักษาเฉพาะที่

การรักษาเพื่อควบคุมก้อนมะเร็งในตับ ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่มีมะเร็งตับแพร่กระจายออกไปยังอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งไม่สามารถให้การรักษาควบคุมก้อนมะเร็งนอกตับได้ ควรให้การรักษาเพื่อควบคุมก้อนมะเร็งในตับ เนื่องจากสาเหตุการตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 72-89 เกิดจากการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกในตับ ซึ่งมีผลทำให้สมรรถภาพการทำงานของตับลดลง ผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3.9-8.1 เท่านั้นที่เสียชีวิตจากมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ^{83,84} การรักษาเพื่อควบคุมการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งในตับ สามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 5 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาดังกล่าวซึ่งมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ยเพียง 2 เดือน⁸⁴ โดยการควบคุมก้อนเนื้องอกในตับด้วย TACE ร่วมกับเคมีบำบัด ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 10 เดือน ดีกว่าการรักษาด้วย TACE เพียงอย่างเดียวที่มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 5 เดือน และการรักษาประคับประคองซึ่งมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ยเพียง 2.9 เดือน⁸⁵ ดังนั้นควรพิจารณาให้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เหมาะสมเพื่อควบคุมการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งในตับ

การรักษาเพื่อควบคุมก้อนมะเร็งนอกตับ ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่มีก้อนเนื้องอกกระจายไปเฉพาะที่ปอดโดยไม่มีอาการทางคลินิก ควรพิจารณาการรักษาเฉพาะที่เพื่อควบคุมก้อนมะเร็งในตับโดยการผ่าตัดตัดตับ หรือ locoregional therapy ร่วมกับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่ปอดออกถ้าผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของปอดอยู่ในเกณฑ์ดี ซึ่งช่วยทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 16-77 เดือน⁸⁶⁻⁹⁰ ดีกว่าการรักษาประคับประคอง ซึ่งพบผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ยเพียง 4.1 เดือน⁹¹ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัดตัดตับ และ locoregional therapy ว่าให้ผลการรักษาแตกต่างอย่างไรในผู้ป่วยกลุ่มนี้

6.2.2.2 การแพร่กระจายของมะเร็งตับไปอวัยวะอื่น ๆ อย่างกว้างขวาง สามารถให้การรักษาเพื่อควบคุมก้อนมะเร็งในตับ ร่วมกับการรักษาเพื่อควบคุมรอย

โรคชนิดนี้ได้แก่ รังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวดและอาการทางระบบประสาทที่เกิดจากมะเร็งตับแพร่กระจายไป นอกจากนี้ยังอาจใช้รังสีรักษาร่วมกับ locoregional therapy เพื่อควบคุมก้อนมะเร็ง

7. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC ระยะ terminal

7.1 นิยาม

มะเร็งตับ HCC ระยะ terminal หมายถึง มะเร็งตับทำให้เกิดอาการทางคลินิก และผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับไม่ดี อยู่ในเกณฑ์ระดับ Child Pugh C หรือผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ โดยอาจต้องมีการพักระหว่างวันมากกว่าร้อยละ 50 นอกจากนั้นมะเร็งตับอาจมีการลุกลามของเนื้องอกเข้าสู่หลอดเลือดขนาดใหญ่ ได้แก่ main portal vein, superior mesenteric vein หรือ inferior vena cava เป็นต้น หรือมะเร็งตับลุกลามไปยังอวัยวะอื่น

7.2 แนวทางการรักษา

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC ระยะ terminal สามารถทำได้โดยให้การรักษาตามอาการเพื่อให้ผู้ป่วยในระยะสุดท้ายของชีวิตมีคุณภาพที่ดี

8. การรักษามะเร็งตับ recurrent HCC

8.1 นิยาม

มะเร็งตับ HCC ที่เกิดขึ้นใหม่ หมายถึง มะเร็งตับที่เกิดขึ้นใหม่ในบริเวณที่ทำการผ่าตัดตับเอาก่อนเนื้องอกออก หรือเนื้อตับบริเวณที่เคยรักษาด้วย RFA, PEI และ TACE จนตรวจไม่พบเนื้อมะเร็งในตับด้วยการตรวจภาพรังสีวินิจฉัย หรือมะเร็งตับเกิดขึ้นในตับที่นำมาปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย

8.2 แนวทางการรักษา

การรักษาผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ ใช้แนวทางเดียวกับการรักษา มะเร็งตับที่กล่าวมาข้างต้น โดยพิจารณาจากข้อมูลในด้านต่างๆ ดังนี้ คือ 1) ประเมินระยะโรคมะเร็ง 2) ประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับ ร่วมกับประเมินสภาพช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วย 3) ตรวจค้นหามะเร็งตับที่เกิดขึ้นใหม่มีการแพร่กระจายไป

อวัยวะอื่นหรือไม่ และ 4) ประเมินโรคตับพื้นฐานของผู้ป่วยว่ามีตับอักเสบที่ควรจะทำให้การรักษาอย่างไร ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษาและป้องกันการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่

มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ภายหลังการผ่าตัด สามารถแบ่งเป็น 3 รูปแบบ

1. Intrahepatic recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในเนื้อตับ ซึ่งพบได้ 3 ลักษณะดังต่อไปนี้

1.1 Marginal recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่บริเวณหน้าตัดของเนื้อตับที่ถูกตัดออกไป หรือ บริเวณรอบก้อนเนื้องอกที่ได้รับการรักษาด้วย locoregional therapy จนตรวจไม่พบก้อนมะเร็งแล้ว โดยมักตรวจพบในระยะห่างจากขอบเดิมไม่เกิน 1-2 ซม. ซึ่งมักเกิดจากเซลล์มะเร็งแทรกซึมเนื้อตับโดยรอบตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษา ถ้ามะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการผ่าตัดตับ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย TACE, RFA หรือ PEI ไม่แนะนำการผ่าตัดซ้ำในระยะแรก เนื่องจากมีโอกาสสูงที่มะเร็งตับอาจแพร่กระจายอยู่ในเนื้อตับหรือไปยังอวัยวะอื่นแล้ว แต่ในกรณีที่มีมะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการรักษาด้วย TACE, RFA หรือ PEI ให้พิจารณาทำ TACE, RFA หรือ PEI ซ้ำ หรือพิจารณาผ่าตัดถ้าสามารถเอาเนื้องอกในตับออกได้หมด และผู้ป่วยน่าจะยังมีเนื้อตับเหลือเพียงพอต่อการทำงานตามปกติ

1.2 Nodular recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในบริเวณที่ไม่ใช่ตำแหน่งของ marginal recurrence ซึ่งมักพบก้อนเนื้องอกจำนวนไม่มากนักและไม่ได้กระจายทั่วไปในตับ แนวทางการรักษาขึ้นกับระยะเวลาที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการรักษาครั้งแรก โดยแบ่งเป็น 2 รูปแบบตามระยะเวลาการกลับมาของมะเร็งดังนี้

1.2.1 HCC ที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 1-2 ปีหลังการรักษาครั้งแรกมักเป็น intrahepatic metastasis ให้พิจารณาการรักษาด้วยวิธี TACE, RFA หรือ PEI โดยพบว่าการรักษาด้วย RFA หลายครั้งจนเผาทำลายก้อนเนื้องอกได้หมด⁹² ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนาน 5 ปี ได้มากถึงร้อยละ 40

1.2.2 HCC ที่เกิดขึ้นหลัง 1-2 ปีหลังการรักษาครั้งแรกมักเป็น multicentric recurrence ให้พิจารณาการรักษาหลักด้วยการผ่าตัดตับ เอาเนื้องอกออกถ้าผู้ป่วยมีลักษณะต่างๆเหมาะสม และใช้การรักษาด้วย TACE, RFA หรือ PEI เป็นทางเลือกรองถ้าไม่มีข้อห้ามของการทำหัตถการ

1.3 Diffuse recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ทั่วไปในเนื้อตับ เชื่อว่าเกิดจากเซลล์มะเร็งตั้งต้นมีการแพร่กระจายในเนื้อตับอย่างกว้างขวาง ให้พิจารณาการรักษาด้วย TACE ถ้าไม่มีข้อห้ามของการทำหัตถการ หรือให้การรักษาด้วย sorafenib ถ้าผู้ป่วยไม่เหมาะต่อการรักษาด้วย TACE หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว

2. Extrahepatic recurrence มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในอวัยวะอื่นๆ มักเกิดขึ้นหลายตำแหน่งทั่วร่างกาย ให้พิจารณาการรักษาด้วย sorafenib หรือเคมีบำบัด (การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายนอกตับเป็นครั้งแรก) ผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ตำแหน่งเดียวในปอดหรือต่อมหมวกไต ให้พิจารณาการผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกในอวัยวะดังกล่าวออก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าก้อนเนื้องอกเกิดขึ้นภายหลังการรักษาครั้งแรกเป็นเวลานานกว่า 1-2 ปีไปแล้ว และสภาพผู้ป่วยเหมาะสมต่อการผ่าตัด

3. Intrahepatic and extrahepatic recurrence มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในตับและอวัยวะอื่น ให้พิจารณาการรักษาด้วย sorafenib หรือเคมีบำบัดถ้าไม่มีข้อห้ามในกรณีที่ไม่สามารถเข้ายาดังกล่าวได้ ให้พิจารณาการรักษาด้วย TACE เพื่อควบคุมก้อนมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่ในเนื้อตับ ถ้าประเมินแล้วพบว่ามะเร็งที่เกิดขึ้นในอวัยวะอื่นนอกตับไม่รุนแรงมาก และอาจพิจารณาทำการผ่าตัดเนื้องอกในตับและนอกตับ⁹³

9. การป้องกันมะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ภายหลังการรักษาจัดโรคมะเร็ง

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยยาต้านไวรัสชนิด nucleoside analogues ภายหลังการผ่าตัดตับเอาก่อนเนื้องอกออกสามารถช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังได้⁹⁴⁻⁹⁶ (หลักฐานระดับ 1C คำแนะนำ 1A)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยยาต้านไวรัส interferon ร่วมกับ ribavirin ที่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้หมด ภายหลังการรักษาจัดก่อนมะเร็งได้หมด สามารถช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังได้⁹⁷ (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)

ข้อแนะนำการรักษามะเร็งตับชนิด HCC

Hepatic resection

- การผ่าตัดก้อนมะเร็งตับ HCC เป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับก้อนเดียว หรือหลายก้อน ที่มีลักษณะทางกายวิภาคสามารถผ่าตัดได้ ไม่กระจายออกนอกตับ ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ดี ไม่มีลักษณะทางคลินิกของภาวะ portal hypertension และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะเข้ารับการผ่าตัด (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)

Liver transplantation

- การผ่าตัดเปลี่ยนตับในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC เป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีเนื้องอก 1 ก้อนขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน โดยแต่ละก้อนขนาดไม่เกิน 3 ซม. ตามเกณฑ์ Milan criteria ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ Child-Pugh B หรือ C (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)
- โดยอาจพิจารณาการรักษาเพื่อควบคุมหรือกำจัดก้อนมะเร็งตับด้วย local ablation หรือ TACE ในกรณีที่ยังไม่สามารถทำการผ่าตัดหรือระหว่างรอการเปลี่ยนตับ เพื่อลดโอกาสการลุกลามของโรค (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 1B)

Local ablation

- Local ablation โดยวิธี RFA เป็นการรักษาที่เหมาะสม ในกรณีมะเร็งตับขนาดเล็กกว่า 3 ซม. ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี แต่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (หลักฐานระดับ B คำแนะนำ 1B)
- การรักษาด้วย PCI มีประสิทธิภาพด้อยกว่า RFA อาจพิจารณาเลือกใช้การรักษาในกรณีที่ไม่สามารถทำ RFA ได้ (หลักฐานระดับ B คำแนะนำ 1C)
- การรักษาด้วย microwave coagulation therapy, laser ablation หรือ cryoablation therapy มีรายงานทางการแพทย์ว่าได้ผล แต่ยังมีข้อมูลน้อยเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย RFA (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 2)
- อาจมีการเลือกใช้การรักษาด้วยการใช้เข็มความร้อนร่วมด้วยขณะผ่าตัด (Intraoperative RFA) เพื่อลดการตัดเนื้อตับในส่วนที่ก้อนมะเร็งตับมีขนาดเล็ก (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 1C)

Chemoembolization และ transcatheter therapies

- TACE เป็นการรักษาที่เหมาะสม ในกรณีมะเร็งตับก้อนเดี่ยว หรือหลายก้อน ที่ไม่สามารถผ่าตัด เปลี่ยนตับ หรือ local ablation ได้ และมีสมรรถภาพการทำงานของตับดีพอสมควร (หลักฐานระดับ B คำแนะนำ 1A)
- การรักษาโดย radioembolization ด้วย microspheres containing Yttrium-90 หรือ Iodine-131-labeled lipiodol มีความปลอดภัย และอาจมีประโยชน์ ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่การลุกลามเข้า portal vein และมีสมรรถภาพการทำงานของตับดีพอสมควร (หลักฐานระดับ C คำแนะนำ 1B)

การรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือ target therapy

- Sorafenib เป็นการรักษาที่เหมาะสม ในมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัด หรือทำ loco-regional therapy ได้ และมีสมรรถภาพการทำงานของตับดีพอสมควร (หลักฐานระดับ A คำแนะนำ 1A)
- รังสีรักษาอาจช่วยลดความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งตับที่แพร่กระจายไปยังกระดูก (คำแนะนำ 2C)
- ผู้ป่วยมะเร็งตับที่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ หรือสมรรถภาพการทำงานของตับไม่ดี ควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง บรรเทาอาการปวด แก้ไขภาวะทุพโภชนาการและด้านจิตใจ (หลักฐานระดับ D คำแนะนำ 2B)

เอกสารอ้างอิง

- 1.El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73.
- 2.Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
- 3.สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข กรุงเทพมหานครโรงพยาบาลองค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2551 พ.ศ. 2551.
- 4.El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatology Research* 2007;37:S88-S94.
- 5.Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15: 1356-61.
- 6.กระทรวงการพัฒนาสังคมและความมั่นคงของมนุษย์. แนวคิดและสถานการณ์ความมั่นคงของมนุษย์ในสังคมไทย การศึกษาและพัฒนามาตรฐานและตัวชี้วัดความมั่นคงของมนุษย์. พ.ศ.2547.
- 7.Onate-Ocana LF, Javier Ochoa-Carrillo F. The GRADE system for classification of the level of evidence and grade of recommendations in clinical guideline reports. *Cirugia Y Cirujanos* 2009;77:389-91.
- 8.Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-9.
- 9.Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6: 108-10.

- 10.Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422-34.
- 11.Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: Is it effective in intermediate/advanced cirrhosis ? *American Journal of Gastroenterology* 2007;102:2448-57.
- 12.Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
- 13.Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-56.
- 14.Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
- 15.Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;30:37-47.
- 16.Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
- 17.European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56: 908-43.
- 18.Llovet JM, Lencioni R, Di Bisceglie AM, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J*

- Hepatol 2012;56:908-43.
19. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology 2009;49:658-64.
 20. Sherman M, Bruix J, Porayko M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma: The rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases recommendations. Hepatology 2012;56:793-6.
 21. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. Dig Dis 2011;29:339-64.
 22. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570-5.
 23. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Int 2008;2:17-30.
 24. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology 2000;32:842-6.
 25. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. J Hepatol 2005;43:434-41.

26. Sherman M. The Radiological Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:610-2.
27. Liu X, Zou L, Liu F, et al. Gadoteric Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Plos One* 2013;8.
28. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, et al. Pathologic Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: A Report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64.
29. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
30. European Association for Study of Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association for Study of Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:599-641.
31. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
32. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-74.
33. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7525-33.
34. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD

- recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929-37.
35. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 38-46.
36. Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005; 92: 198-202.
37. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
38. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011; 17 Suppl 2: S44-57.
39. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
40. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218: 145-51.
41. Iwatsuki S, Starzl TC, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214: 221-8.

42. Decaens T, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11: 767-75.
43. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900-9.
44. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-8.
45. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-23.
46. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-6.
47. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-30.
48. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727-35.

- 49.Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40.
- 50.Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
- 51.Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12.
- 52.Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925-29.
- 53.Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology* 2007; 244: 599-607.
- 54.Shibata T, Imuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223: 331-7.
- 55.Yu NC, Lu DS, Raman SS, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters-pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006; 239: 269-75.
- 56.Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated

- with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2615-21.
- 57.Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 587-94.
- 58.Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:6-25.
- 59.Liapi E, Geschwind JF. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1234-46.
- 60.Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brountzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:765-74.
- 61.Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:562-70.
- 62.Riccardo Lencioni, Josep M. Llovet Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma *Semin Liver Dis* 2010; 30:52-60.
- 63.Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34:37-49

- 64.Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7564-7.
- 65.Pawlik TM, Poon RT, and Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: Result of a multicenter study. *Surgery* 2005;137:403-10.
- 66.Chern MC, Chuang VP, Liang CT, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: Safety, efficacy, and prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:32-40.
- 67.Luo J, Guo RP, Lai ECH, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011, 18:413–20.
- 68.Uraki J, Yamakado K, Nakatsuka A, Takeda K; Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors. *European Journal of Radiology* 2004; 51:12-8.
- 69.Xue TC, Xie XY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:60-8.
- 70.Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011, 258:627–34.
- 71.Chern MC, Chuang VP, Cheng T, Lin ZH, Lin YM. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma

- with inferior vena cava and right atrial tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:735-44.
- 72.Ja Eun Koo, Jong Hoon Kim, et al. Combination of Transarterial Chemoembolization and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma With Inferior Vena Cava Tumor Thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78: 180–7.
- 73.Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138: 52–64.
- 74.Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
- 75.Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
- 76.Zhai B, Sun XY. Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013;5:345-52.
- 77.Qin S, Bai Y, Lim Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *JCO* 2013; 28: 3501-8.
- 78.Tanaka Y, Nakazawa T, Komori S, et al. Radiotherapy for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels: efficacy and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:352-7.

- 79.Hou JZ, Zeng ZC, Zhang JY, Fan J, Zhou J, Zeng MS: Influence of tumor thrombus location on the outcome of external-beam radiation therapy in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 84:362-8.
- 80.Choi D, Lim HK, Joh JW, et al. Combined hepatectomy and radiofrequency ablation for multifocal hepatocellular carcinomas: long-term follow-up results and prognostic factors. *Ann Surg. Oncol.* 2007; 14: 3510-8.
- 81.Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One.* 2013;8:e63864.
- 82.Koo JE, Kim JH, Lim YS, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:180-7.
- 83.Jung SM, Jang JW, You CR, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:684-9
- 84.Lee JI, Kim JK, Kim DY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis and the controllability of intrahepatic lesions. *Clin Exp Metastasis.* 2014;31:475-82.
- 85.Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 145–54.
- 86.Chua TC, Morris DL. Exploring the role of resection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol.* 2012;21: 95-101

- 87.Lee CY, Bae MK, Park IK, et al. Surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: analysis of prognosis in relation to primary control. *J Surg Oncol.* 2010;101:239-43
- 88.Han KN, Kim YT, Yoon JH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer.* 2010;70:295-300.
- 89.Yoon YS, Kim HK, Kim J, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2795-801.
- 90.Ohba T, Yano T, Yoshida T, et al. Results of a surgical resection of pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: prognostic impact of the preoperative serum alpha-fetoprotein level. *Surg Today.* 2012;42:526-31.
- 91.Yang T, Lu JH, Lin C, et al. Concomitant lung metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2533-9.
- 92.Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, Silini EM, Dionigi P, Calliada F, Quaretti P, Tinelli C. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology.* 2011;53:136-47.
- 93.Chua TC, Morris DL. Exploring the role of resection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol.* 2012;21: 95-101.
- 94.Kim BK, Park JY, Kim do Y, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int.* 2008;28: 393-401.

- 95.Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1104-12.
- 96.Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA.* 2012;308:1906-14.
- 97.Miyake YI, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat.* 2010;17:287-92.



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

