

Surgical Challenge in Hepatocellular carcinoma, Beyond Guideline

นพ.ธราธิป ศรีสุข

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 5 ของโลก และเป็นสาเหตุการตาย จากมะเร็ง เป็นอันดับที่ 2 โดย International Agency for Research on Cancer ได้มีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดใหม่ของมะเร็งตับทั่วโลก ประมาณ 782,000 รายต่อปี และมี อุบัติการณ์การตาย 746,000 รายต่อปี ซึ่งส่วนใหญ่ มักพบในประเทศแถบเอเชียตะวันออก โดย เกินกว่าครึ่งหนึ่ง อยู่ในประเทศจีน แม้ว่าแนวโน้มอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับของแต่ละประเทศทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่แนวโน้มอุบัติการณ์ ของโรคมะเร็งตับในประเทศแถบเอเชียตะวันออก ลดลงอย่างชัดเจน ตั้งแต่ปี 1990¹

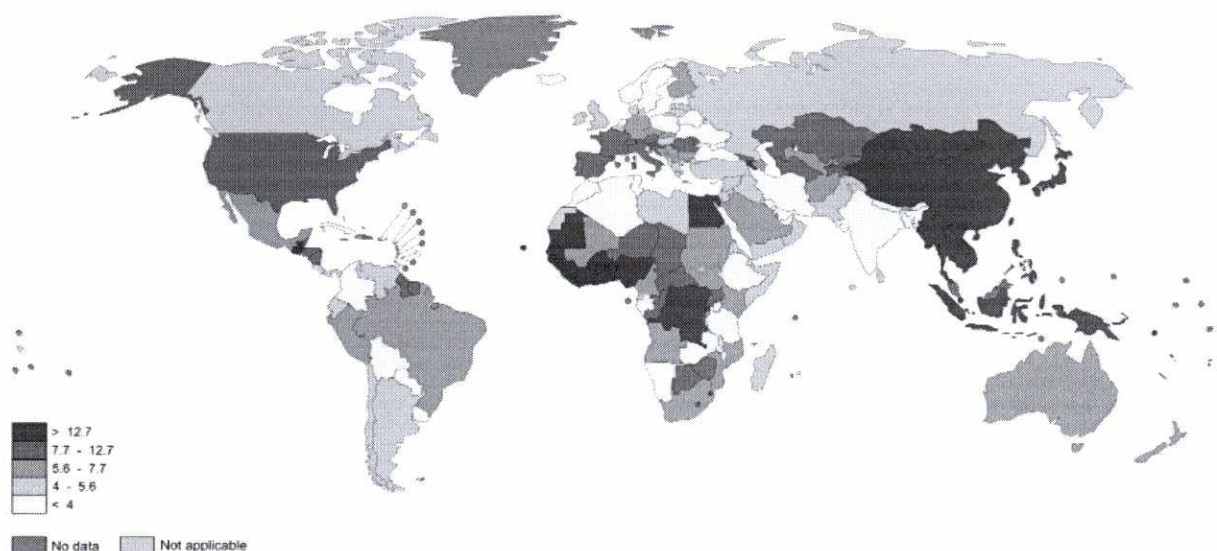
ข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ปี พ.ศ.

2556 พบว่ามะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจน สูงเป็นอันดับ 1 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 5 ในผู้หญิง² อย่างไรก็ตามเป็น ข้อมูลทางสถิติที่ได้รวมมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) และ cholangiocarcinoma (CCA)

การตรวจคัดกรองมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยทั่วโลก ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง และตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ โดย American Association of the Study of Liver Diseases ได้แนะนำเพื่อตรวจคัดกรอง เพื่อเฝ้าระวังมะเร็งตับ ในกรณี ดังต่อไปนี้³

▲ Estimated Liver Cancer Incidence Worldwide in 2012: Men



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2015. All rights reserved

Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

รูปที่ 1 แผนภาพอุบัติการณ์การเกิดใหม่ของมะเร็งตับทั่วโลกในผู้ชาย

ที่มา: Ferlay J, Si, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

1. Cirrhosis secondary to:

- viral hepatitis (B, C)
- Primary biliary cirrhosis
- Genetic hemochromatosis
- Alpha 1-antitrypsin deficiency
- Nonalcoholic fatty liver disease
- Other causes of cirrhosis

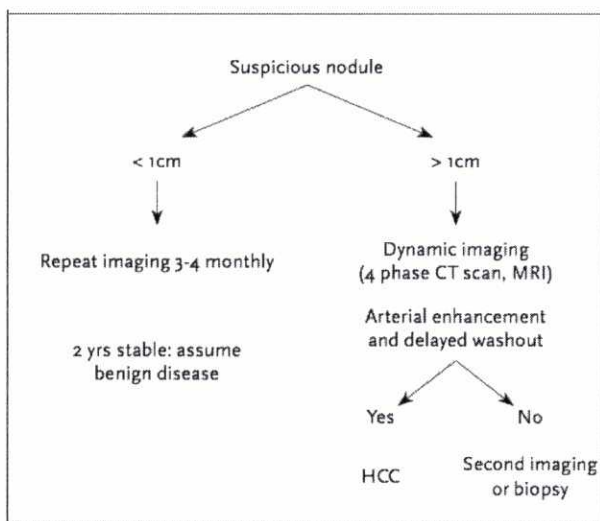
2. Chronic hepatitis B carriers without cirrhosis:

- Asian male over age 40
- Asian female over age 50
- African over age 20

3. Family history of hepatocellular carcinoma

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังตับปฐมภูมิชนิด HCC

ปัจจุบันแนวทางการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังตับ ในแต่ละสถาบัน มีความแตกต่างกันอยู่บ้าง ความเห็นส่วนตัวของผู้ประพันธ์ แนวทางที่เรียบง่ายที่สุดน่าจะเหมาะสำหรับโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทย การตรวจพบก้อนจาก อัลตราซาวด์ ที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งเรื้อรังตับ จะต้องทำการตรวจ four-phase CT scan (with unenhanced, arterial, venous and delayed phases) หรือ dynamic MRI scan การตรวจพบก้อนที่มี hypervascularity ซึ่งจะพบ enhanced ใน arterial phase ร่วมกับมี wash-out ใน venous หรือ delayed phase ในกรณี



รูปที่ 2 แผนภูมิแนวทางวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีก้อนที่ตับที่สงสัยมะเร็งเรื้อรังตับ⁴

ที่มา: Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. Hepatic medicine : evidence and research. 2012;4:19-37.

ตารางที่ 1 ตารางแสดง sensitivity และ specificity ของระดับ AFP ในเลือดเพื่อใช้วินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังตับปฐมภูมิชนิด HCC

AFP cut-off (ng/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
16	62.4	89.4
20	60.0	90.6
100	31.2	98.8
200	22.4	99.4
400	17.1	99.4

ที่มา: Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, et al. Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. The Netherlands journal of medicine. 2014;72(6):299-304

ก้อนขนาดเล็กกว่า 1 ซม. อาจเลือกที่จะตรวจซ้ำในช่วงเวลา 3-4 เดือน เพื่อประเมินการเติบโตของก้อนในตับกรณีที่ก้อนใหญ่กว่า 1 ซม. เมื่อทำ CT scan มาก่อนแต่ก้อนมีลักษณะที่ไม่เหมือนกับมะเร็งเรื้อรังตับ หากยังคงมีความไม่แน่นอนในการวินิจฉัย อาจเลือกที่จะตรวจเพิ่มเติมด้วย MRI scan หรือพิจารณาเก็บชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

เนื่องจากระดับ Alfa-fetoprotein ในเลือดที่ระดับมากกว่า 20 นาโนกรัม/มล มีค่าความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังตับต่ำ และหากใช้ AFP ที่ระดับ มากกว่า 200 หรือ 400 นาโนกรัม/มล ในการคัดกรอง พบว่ามีค่าความไวเพียงร้อยละ 22 และ 17 เท่านั้น แม้ว่าจะมีความจำเพาะสูง จึงไม่แนะนำให้ใช้การตรวจวัดระดับ AFP เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเรื้อรังตับปฐมภูมิชนิด HCC⁵

แนวทางการปฏิบัติในการรักษามะเร็งเรื้อรังตับ

ปฐมภูมิชนิด HCC

แนวทางการปฏิบัติในการรักษามะเร็งเรื้อรังตับ (clinical practice guideline) ที่เป็นที่นิยมในปัจจุบันถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มทางประเทศโลกตะวันตก และกลุ่มประเทศทางเอเชีย ซึ่ง EASL-ORTC Clinical Practice Guidelines จัดทำโดย European Association for the Study of the Liver ถือเป็นแนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังตับที่ยอมรับมากที่สุดอันหนึ่ง โดยผู้ป่วยจะถูกประเมินระดับการทำงานของตับตาม Child-Pugh score และ ระยะของโรคมะเร็งตาม Barcelona Clinic Liver Cancer system (BCLC) โดยแบ่งออกเป็น 1.Very early stage(0) 2.Early stage(A) 3.Intermediate stage(B) 4.Advance stage(C) 5.Terminal stage(D)

จากแนวทางปฏิบัติข้างต้น ผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังตับที่เป็นระยะเริ่มต้น(Early stage(A)) เท่านั้น จึงมีโอกาสรักษาเพื่อหวังหาย



ขาด(curative treatment) ซึ่งประกอบไปด้วย 1.การผ่าตัด 2.การปลูกถ่ายตับ 3.การจี้ทำลายด้วย radiofrequency ablation (RFA) หรือ percutaneous ethanol injection ในกรณีที่ก้อนมีขนาดน้อยกว่า 3 ซม. จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. หรือ มีก้อนมากกว่า 3 ก้อน หรือมีเส้นเลือด portal vein อุดตัน จะได้รับการรักษาเพื่อบรรเทา (palliative treatment) โดยอาจพิจารณาทำการอุดเส้นเลือดแดงของตับ(TACE) หรือรักษาด้วยยาต้านมะเร็งชนิด target agent

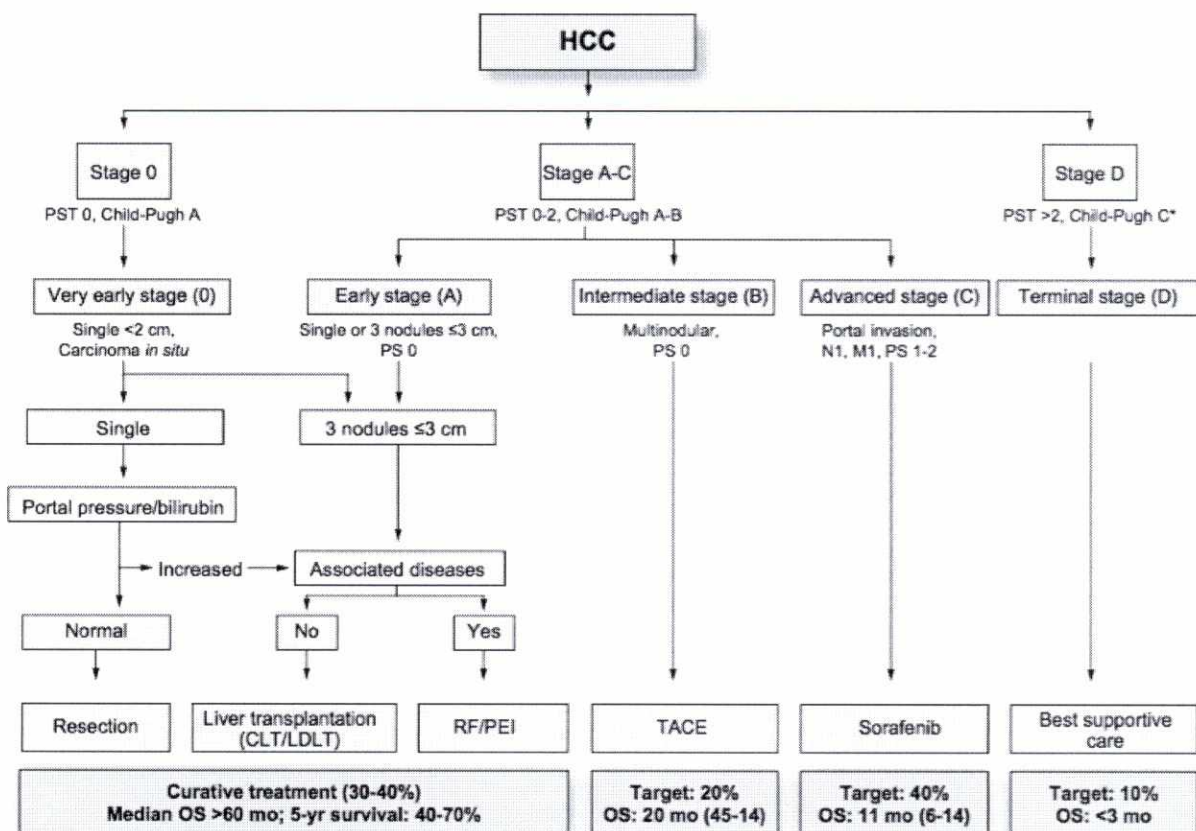
หลักสำคัญของการรักษาผู้ป่วยในแต่ละระยะจะต้องให้ผู้ป่วยและผู้รักษาร่วมพิจารณา ความต้องการและผลลัพธ์ที่คาดว่าจะเกิดเป็นอย่างไร เช่น ต้องการหายจากโรค ต้องการมีชีวิตที่ยืนยาว ต้องการบรรเทาอาการที่เจ็บป่วยหรือต้องการคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยส่วนตัวของผู้ประพันธ์จะพิจารณาเลือกการรักษา โดยคำนึงถึงว่าการรักษานั้นจะสามารถมี Overall survival rate และผู้ป่วยมีความเสี่ยงจากการรักษาเท่าใด

สำหรับศัลยแพทย์เราคงต้องพยายามหาหนทางที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระยะ intermediate ที่มีก้อนขนาดใหญ่หรือมีก้อนจำนวนมาก และระยะ advance ที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำหรือมีการกระจายไปอวัยวะอื่นๆ ดังที่จะกล่าวต่อไป

การรักษามะเร็งตับชนิด HCC ระยะ intermediate(BCLC B)

มะเร็งตับชนิด HCC ระยะ intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกก้อนขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. หรือพบก้อนจำนวนมากกว่า 3 ก้อน และเนื้องอกยังไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดขนาดใหญ่หรือแพร่กระจายออกนอกตับ และผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A หรือ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้มากกว่าร้อยละ 50 ของวัน

การรักษาด้วย conventional TACE คือการฉีดยาเคมี



รูปที่ 3 การแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับตาม BCLC staging system และแนวทางการรักษา⁶

ที่มา: Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of hepatology*. 2001;34(4):570-5.

บำบัดเช่น epirubicin หรือ mytomyacin ร่วมกับสาร lipiodol ผ่านแขนงของ hepatic artery ที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง และใช้ gelfoam หรือ absorbable gelatin sponge เป็นแบบไม่ละลายน้ำเพื่ออุดหลอดเลือด ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะมี median overall survival 24 เดือนและมี 5-year overall survival(OS) 19% โดยกลุ่มที่มีก้อนเนื้องอกใหญ่กว่า 5 ซม. มี median overall survival(OS) 22 เดือน และมี 5-year OS 16% กลุ่มที่มีก้อนเนื้องอกมากกว่า 3 ก้อน มี median OS 21 เดือน และมี 5-year OS 11%⁷

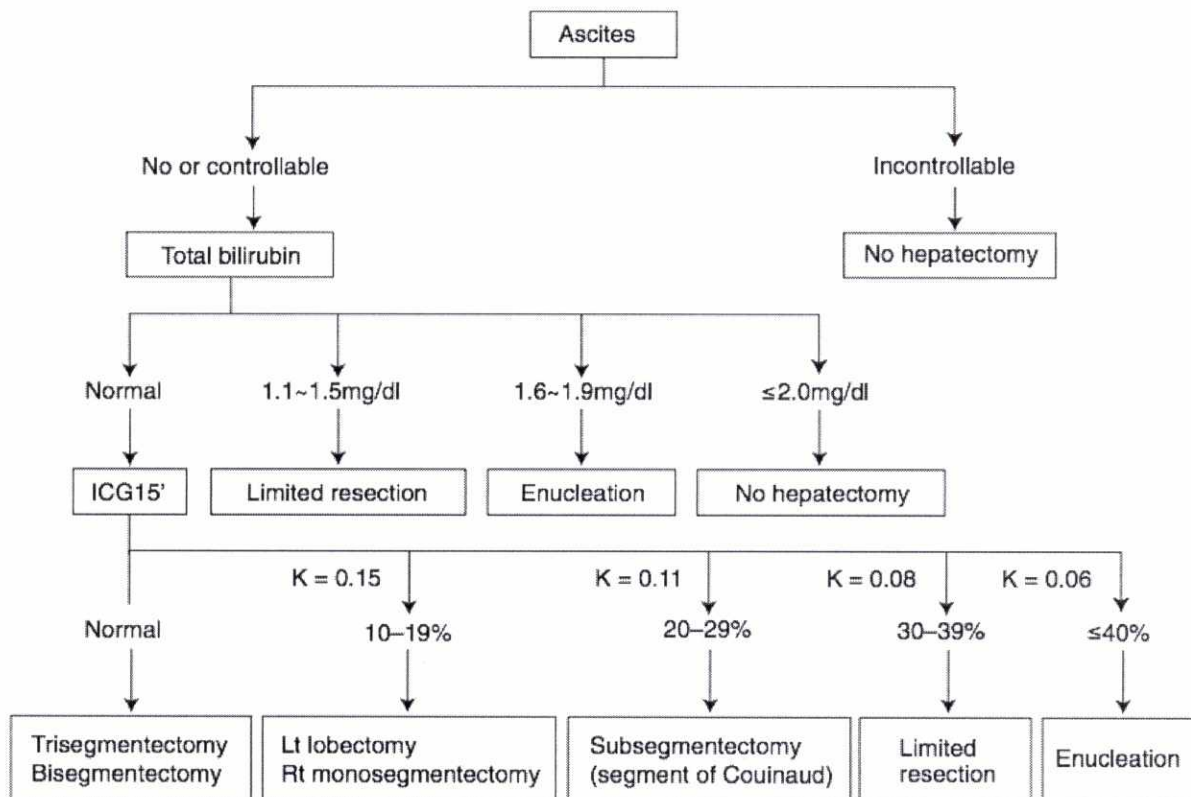
ภาวะแทรกซ้อนหลักที่เกิดจาก TACE คือ post-embolization syndrome ซึ่งพบได้ 94% ได้แก่ มีไข้ ปวดท้อง ผลเลือดการทำงานของตับกลุ่มเอนไซม์ transaminases มีค่าสูงขึ้น อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้จะหายไปเองใน 1-2 สัปดาห์⁷

การผ่าตัดมะเร็งตับที่มีก้อนขนาดใหญ่หรือมีหลายก้อน ควรจะประเมินปริมาณตับที่คาดว่าจะเหลือหลังผ่าตัด (future liver remnant) จาก CT liver volumetry และตรวจการทำงานของตับด้วยสาร indocyanin green(ICG) ซึ่งหากพบว่า future liver remnant(FLR) น้อยกว่า 30%ในคนไข้ตับปกติ

หรือ FLR น้อยกว่า 40-50% ผู้ป่วยตับแข็งจะถือเป็นข้อห้ามในการผ่าตัด⁸ หรือกรณีที่มีการขับสาร ICG ที่ตับเหลือค้างที่เวลา 15 นาทีหากเหลือค้างมากกว่า 20% ควรจะทำการผ่าตัดแบบ subsegmentectomy หรือ limited resection⁹

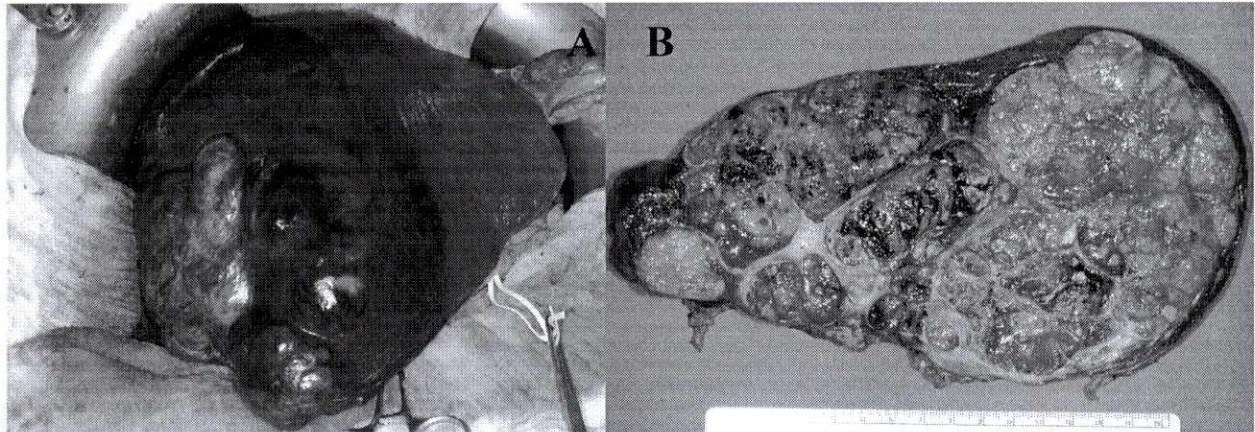
จากการศึกษาของ Zhong และคณะ¹⁰ ได้ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย BCLC-B และC ระหว่างการผ่าตัดจำนวน 908 รายกับ TACE จำนวน 351 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 5-10 ซม.มี 3-year overall survival (OS) 65% กับ 37% และมี 5-year overall survival (OS) 40% กับ 18% กลุ่มที่มีก้อนขนาดมากกว่า 10 ซม. มี 3-year OS 54% กับ 30% และมี 5-year OS 34% กับ 16% ตามลำดับ โดยทั้ง 2 กลุ่มมีค่า $p < 0.001$ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่มีก้อนตั้งแต่ 3 ก้อนพบว่า 3-year OS 52% กับ 11% และมี 5-year OS 33% กับ 6% ซึ่งมีค่า $p < 0.001$

การศึกษา randomized controlled trial ของ Yin และคณะ¹¹ เปรียบเทียบการผ่าตัดตับ 90 รายกับ TACE 90 ราย พบว่ามี 3-year OS 51% กับ 18% ตามลำดับ และมี Median OS 41 เดือน กับ 14 เดือน ตามลำดับ โดยมี hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.434(0.293, 0.644) ซึ่งในกลุ่มที่ผ่าตัด



รูปที่ 4 Makuuchi criteria for safe hepatic resection

ที่มา: Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009;39(2):107-16.



รูปที่ 5 การผ่าตัดมะเร็งตับชนิด HCC ระยะ intermediate (a) Huge right lobe mass (b) Gross pathology

สามารถมี R0 resection ได้ถึง 78.4% แม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตับจะมีภาวะแทรกซ้อนระดับปานกลาง 10.2% เช่น เลือดออก มีการรั่วของน้ำดี ติดเชื้อ ตับวาย เป็นต้น และมีอัตราการเสียชีวิต 1.1% แต่เมื่อเปรียบเทียบกับผลประโยชน์ในระยะยาวการผ่าตัดน่าจะถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งระยะ intermediate

การรักษาเพิ่มเติมด้วย TACE ในผู้ป่วยที่ได้ทำการผ่าตัดแบบ curative resection จะได้ประโยชน์เฉพาะกลุ่มที่ 1. post-operative TACE พบว่ามี disease-free survival มากกว่ากลุ่มผ่าตัดอย่างเดียว (HR 0.64; 95 % CI 0.51-0.80; $p < 0.0001$) และ กลุ่มที่ 2. ก่อนเนื้องอกขนาดมากกว่า 5 ซม. พบว่ามี disease-free survival มากกว่ากลุ่มผ่าตัดอย่างเดียว (HR 0.62; 95 % CI 0.49-0.79; $p < 0.0001$)¹²

การรักษามะเร็งตับชนิด HCC ระยะ advance (BCLC C)

มะเร็งตับชนิด HCC ระยะ advance คือ มะเร็งตับที่เนื้องอกมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดขนาดใหญ่ เช่น portal vein หรือ inferior vena cava หรือมีการแพร่กระจายออกนอกตับ เช่น ในเยื่อช่องท้องหรือปอด และผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A หรือ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้มากกว่าร้อยละ 50 ของวัน

ผู้ป่วยในระยะ advance สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1. ก่อนมะเร็งระยะลุกลามเข้าหลอดเลือดใหญ่ เช่น portal vein, inferior vena cava (IVC) หรือ right atrium 2. มะเร็งตับระยะลุกลามที่มีการแพร่กระจาย ได้แก่ ที่ต่อมน้ำเหลือง ปอด เยื่อในช่องท้อง เป็นต้น

รูปที่ 6 ตารางแบ่งระดับการลดลงของมะเร็งตับ HCC เข้าสู่หลอดเลือดดำ Portal vein

Pathology of PVTT	Vp classification	Cheng's classification
no tumor thrombus in the portal vein	Vp0	
presence of a tumor thrombus distal to, but not in, the second-order branches of the portal vein	Vp1	Type I
presence of a tumor thrombus in the second-order branches of the portal vein	Vp2	Type I
presence of a tumor thrombus in the right/left portal vein	Vp3	Type II
presence of a tumor thrombus in the main trunk of the portal vein	Vp4	Type III
presence of a tumor thrombus involving the superior mesenteric vein		Type IV

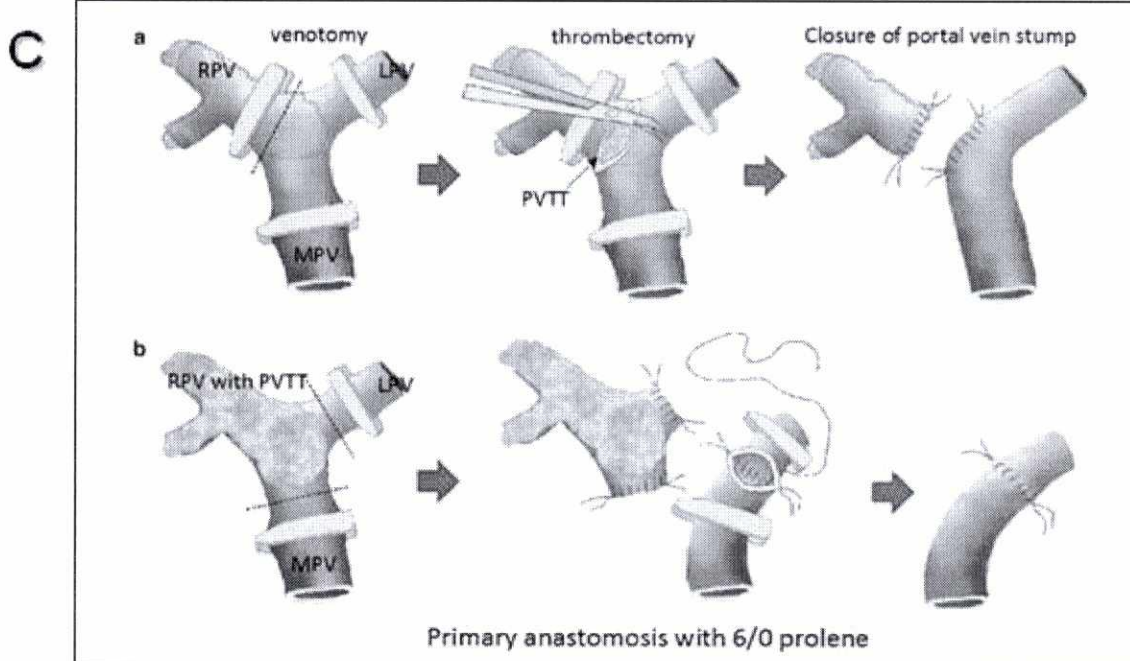
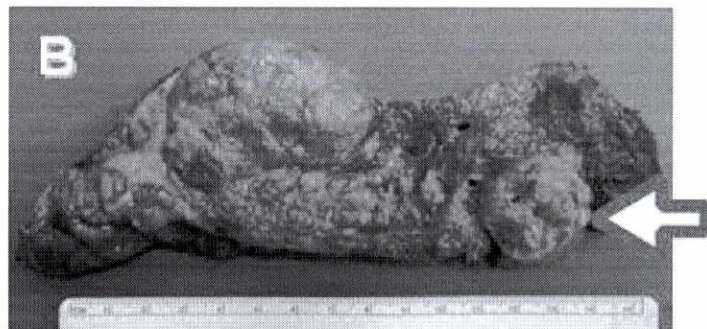
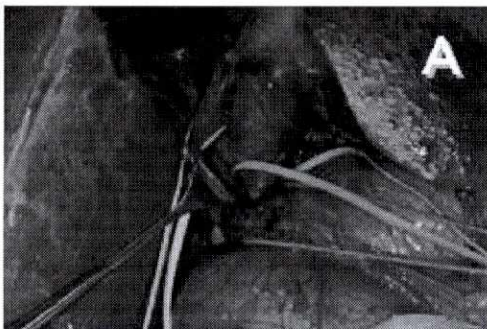
การรักษามะเร็งตับชนิด HCC

ที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด portal vein

การลุกลามของมะเร็งตับชนิด HCC เข้าสู่หลอดเลือดดำ portal vein มีการแบ่งระดับการลุกลามเป็น 2 ระบบ ได้แก่ 1. Macroscopic classification for HCC with portal vein tumour thrombosis (PVTT) (Vp0-Vp4) ซึ่งจัดทำโดย The Liver Cancer Study Group of Japan¹³ 2. PVTT classification (Type I-IV) by Cheng และคณะ¹⁴ ดังตารางแสดงด้านล่าง

จากแนวทางปฏิบัติของ EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines ได้แนะนำให้รักษามะเร็งตับระยะ advance

ด้วยยา sorafenib ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็น multikinase inhibitor และยับยั้ง vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) และ platelet derived growth factor receptor (PDGFR) ส่งผลให้ยับยั้งการเจริญเติบโตและการสร้างหลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็งตับ โดยผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advance ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A เมื่อได้รับยา sorafenib เทียบกับยาหลอก มี median OS 6.5-10.7 เดือน เทียบกับ 4.2-7.9 เดือน^{15,16} โดยมีภาวะแทรกซ้อนทั่วไปจาก sorafenib พบได้ 52% ได้แก่ ท้องเสีย น้ำหนักลด อาการอักเสบที่มือเท้า ผื่น ร่วง คลื่นไส้ อาเจียน¹⁷



รูปที่ 7 การผ่าตัดมะเร็งตับที่ลุกลามเข้าหลอดเลือด portal vein [A] vascular control; [B] gross pathology (arrow: PVTT); [C] (a) thrombectomy (b) en-bloc resection

ที่มา: Chok KS, Cheung TT, Chan SC, Poon RT, Fan ST, Lo CM. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. World journal of surgery. 2014;38(2):490-6.



การผ่าตัดมะเร็งตับระยะลุกลามเข้าแขนงของเส้นเลือด portal vein ได้เริ่มตั้งแต่คริสต์ทศวรรษ 1980 และในปี ค.ศ.1990 Kumada และคณะ¹⁸ ได้รายงานผลการตัดมะเร็งตับ ที่ลุกลามเข้า main portal vein ปัจจุบันการผ่าตัดอย่างเดียวใน มะเร็งตับระยะ Vp3-Vp4 พบว่ามี median OS 10-20 เดือน และมี 5-year OS 24-39% โดยพบว่ามีอัตราการตายจากการ ผ่าตัด 0-0.6%(19-21) ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Vp3-Vp4 ที่ได้รับ การผ่าตัดแล้วตามด้วย post-operative TACE สามารถเพิ่ม median OS จาก 9-12 เดือน เป็น 13-16 เดือน และมี 5-year OS 8.5-16.6% เป็น 21.5-26.8%^{22, 23} เทคนิคการผ่าตัด เนื้องอกอุดตันในเส้นเลือดมีได้ 2 วิธี 1. thrombectomy โดย ควบคุมเส้นเลือด main portal vein ด้านล่างและ right/left portal vein ด้านที่ไม่มีก้อนอุดตัน ทำการเปิดเส้นเลือดบาง ส่วนพร้อมเอาก้อนเนื้องอกออกจากเส้นเลือด จากนั้นจึง เย็บปิด 2.en-bloc resection of PVTT โดยทำการควบคุมเส้น เลือดด้านบนและล่าง ตัดและต่อเส้นเลือดแบบ end to end anastomosis หรือใช้ vascular graft อย่างไรก็ตาม 2 เทคนิค นี้ไม่มีความแตกต่างกันทางด้านของ overall survival หรือ recurrence free survival²⁰

การรักษามะเร็งตับที่ลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ portal vein ด้วยวิธี hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) โดยใช้ cisplatin และ 5-FU สามารถควบคุมโรคได้ถึง 90% สูงกว่ากลุ่มได้ sorafenib ที่สามารถควบคุมโรคได้เพียง 45% และมี median OS 7.1 เดือน ในกลุ่มได้ HAIC เทียบกับ 5.5 เดือนในกลุ่มได้ sorafenib²⁴ ส่วนการรักษาด้วยวิธี TACE เทียบกับกลุ่มรักษาแบบประคับประคอง พบว่ามี median OS 7.1-14.9 เดือน กับ 1.4-4.1 เดือน ตามลำดับ²⁵⁻²⁷ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนหลังจากการทำ TACE พบ post-embolization syndrome 94% และ temporary hepatic decompensation 36%(26) อย่างไรก็ตามการทำ TACE ร่วมกับการทำ endovascular implantation ด้วย iodine-125 สามารถเพิ่ม median OS จาก 5.1 เดือนในกลุ่ม TACE เป็น 7 เดือน ในกลุ่ม TACE+Iodine-125²⁸

การฉายรังสีแบบสามมิติ(conformal radiotherapy) โดยใช้ปริมาณรังสี 44-54 Gy พบว่ามี median OS 9.2 เดือน และในกลุ่มที่มะเร็งตอบสนองต่อรังสี ซึ่งพบได้ 63.6% มี median OS 20.1 เดือน²⁹ ปัจจุบันการใช้ proton beam therapy จะเพิ่มโอกาสที่มะเร็งตอบสนองต่อรังสีเป็น 80% โดยมี median OS 14.1 เดือน ในกลุ่มมะเร็งลุกลามระยะ Vp4 และ 27.6 เดือน ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อรังสี³⁰

การรักษามะเร็งตับชนิด HCC

ที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด hepatic vein

การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจพิจารณาข้อมูลโดยรวม เหมือนในกลุ่มมะเร็งที่อุดตันเส้นเลือด portal vein ผลการ รักษาด้วยการผ่าตัดอยู่เกณฑ์มี median OS ถึง 47 เดือน³¹ แต่เนื่องจาก major hepatic vein (mHV) มีความสำคัญในการ ระบายเลือดออกจากเนื้อตับ ซึ่งการผ่าตัดตับโดยเฉพาะผู้ป่วย ที่มีตับแข็งร่วมด้วยจะต้อง พยายามที่จะรักษาเนื้อตับที่ทำงาน ได้ปกติ(functional liver remnant) ให้มากเพียงพอ ปัจจุบันสิ่งที่ท้าทายในการพิจารณาการผ่าตัดเนื้องอกที่ลุกลาม mHV อาจแบ่งได้เป็น 1.มะเร็งการอุดตันหรือกดเบียด เส้นเลือด mHV 1 เส้น ในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง 2.ก้อนมะเร็ง ขนาดใหญ่กดเบียดระหว่าง mHV ทั้ง 3 เส้นกับ IVC

Wu และคณะ³² ได้รายงานวิธีการผ่าตัดมะเร็งตับ bisegmentectomy ของ segment 7-8 ในคนไข้ตับแข็งโดย เปรียบเทียบกลุ่มที่ตัดต่อเส้นเลือด mHV ด้วยเส้นเลือดเทียม กับกลุ่มที่ไม่ได้ต่อ พบว่าในกลุ่มที่หลังผ่าตัดเนื้อตับมี congestive volume มากกว่า 20% ของเนื้อตับที่เหลือ ทั้งหมดแต่ไม่ได้ตัดต่อเส้นเลือด mHV มีภาวะแทรกซ้อน มากกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดเนื้อตับมี congestive volume น้อยกว่า 20% ของเนื้อตับที่เหลือทั้งหมด หรือกลุ่มที่ตัดต่อเส้นเลือด mHV ด้วยเส้นเลือดเทียม และพบว่าในกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตจากตับวายสูงถึง 42% สำหรับกลุ่มที่ได้ตัดต่อเส้นเลือด เมื่อติดตามต่อเนื่องที่ 1 ปีหลังผ่าตัด เส้นเลือดยังคงไม่มีการ อุดตันถึง 75%

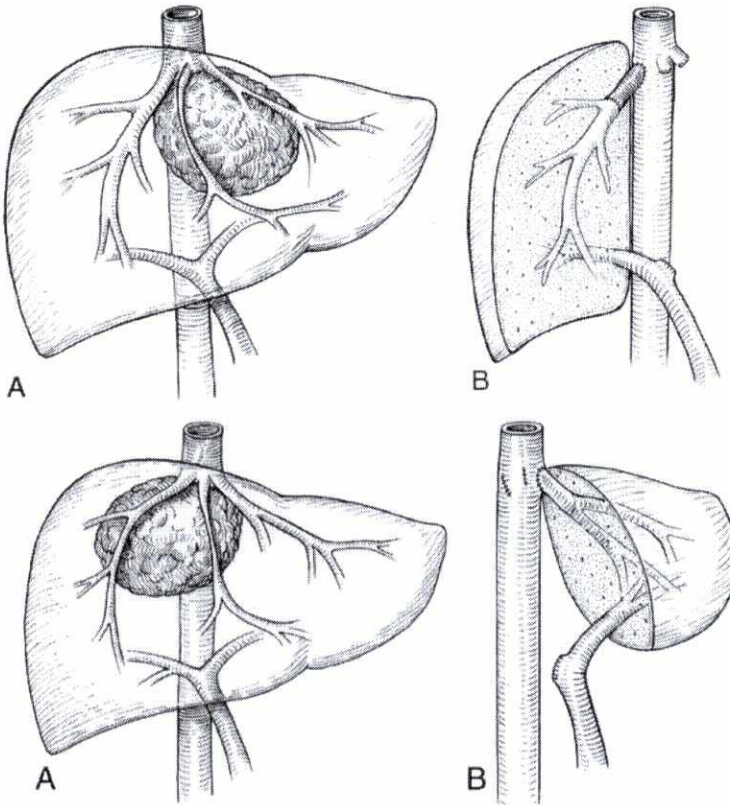
Hemming และคณะ³³ ได้รายงานวิธีการผ่าตัดรักษา ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กดเบียดระหว่าง mHV ทั้ง 3 เส้นกับ IVC โดยพิจารณาผ่าตัดเป็น right หรือ left trisectionectomy ร่วมกับการทำ hepatic vein reconstruction พบว่ามี 1-year และ 3-year OS อยู่ที่ 88% และ 50% ตามลำดับ แต่อย่างไร ก็ตามพบว่าอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 12%

การรักษามะเร็งตับชนิด HCC ที่มีการลุกลามเข้า

หลอดเลือด inferior vena cava และ right

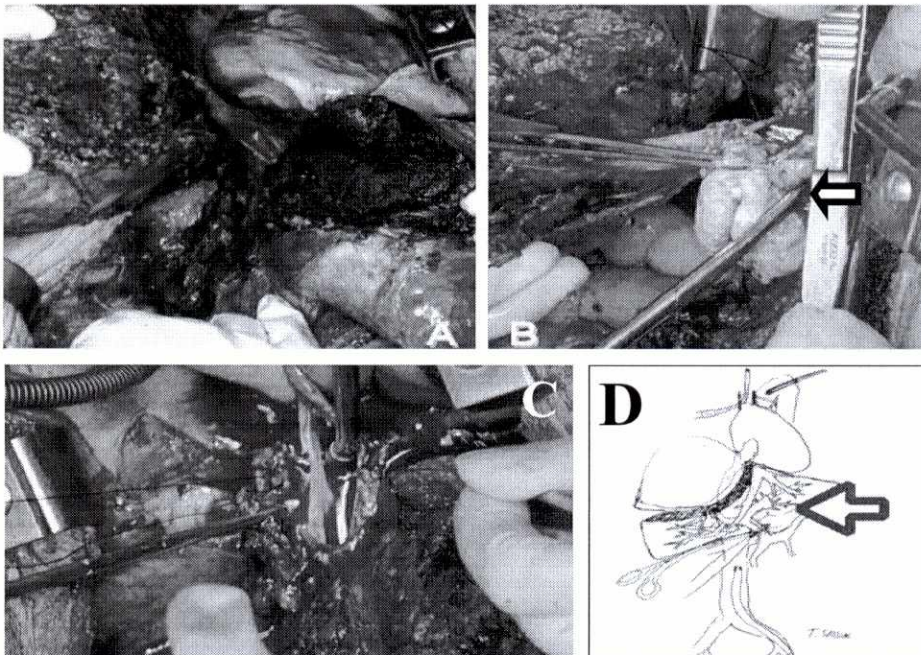
atrium

ผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับลุกลามเข้าหลอดเลือด IVC หรือ right atrium จะเสียชีวิตจากที่มะเร็งเติบโตเข้าอุดตันใน right atrium หรือ pulmonary embolism หรือ pulmonary metastases ผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองมี median OS 5 เดือน โดยไม่มีใครอายุยาวนานถึง 1 ปี และกลุ่มที่รักษาด้วย TACE พบว่ามี median OS 4.5 เดือนและ 3-year OS 5%



รูปที่ 8 ด้านบน: เนื้องอกที่อยู่บริเวณเส้นเลือด major hepatic vein ทั้ง 3 เส้นและการผ่าตัด right hepatic vein reconstruction; ด้านล่าง: เนื้องอกที่อยู่บริเวณเส้นเลือด major hepatic vein ทั้ง 3 เส้นและการผ่าตัด left hepatic vein reconstruction³³

ดัดแปลงมาจาก: Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf WJ, Howard RJ. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. Annals of surgery. 2002;235(6):850-8.



รูปที่ 9 ผ่าตัดมะเร็งระดับที่อยู่ segment 7/8 with intraatrial tumour thrombus [A] anatomical resection; [B] intraatrial tumour removal; [C] repair IVC and right atrium; [D] ภาพร่างการวางแผนก่อนผ่าตัด

การผ่าตัดเอามะเร็งตับและที่อุดตันในหลอดเลือดออกเป็นวิธีที่ทำให้ได้อายุยืนยาวที่สุด พบว่ามี median OS 15.3-19 เดือนและ 5-year OS 13.5%^{31, 34, 35} ซึ่งพบว่าในกลุ่มที่มะเร็งลุกลามเข้า IVC จะมี overall survival ที่ดีกว่ากลุ่มที่ลุกลามเข้า right atrium หากผ่าตัดได้เป็นแบบ curative resection จะมี median OS 30.8 เดือน อย่างไรก็ตามการผ่าตัดแบบ non-curative resection โดยอาจจะเหลือมะเร็งกระจายที่อยู่ในตับอีกข้างหรือที่ปอดนั้น ผู้ป่วยก็ยังมี median OS 10.5 เดือน³⁴ วิธีการผ่าตัดมะเร็งที่ลุกลามเข้า IVC จะทำ total hepatic vascular exclusion (THVE) โดยการทำให้ Pringle's maneuver ร่วมกับการทำ suprahepatic และ infrahepatic IVC exclusion แต่หากมะเร็งลุกลามเข้าใน right atrium จะต้องทำ cardiopulmonary bypass ด้วย ในบางกรณีอาจต้องทำ venovenous bypass ของ portal vein หรือ inferior vena cava ไปเทเข้าสู่ superior vena cava^{34, 35}

การรักษามะเร็งตับระยะแพร่กระจายไปนอกตับ (extrahepatic spreading)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการแพร่กระจายอย่างจำกัด เช่น มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนอกจากตับ และคาดว่าจะสามารถควบคุมได้ จากการชันสูตรพลิกศพผู้ป่วยมะเร็งตับพบว่าการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง 30.3% แต่จากการผ่าตัดมะเร็งตับ เราตรวจพบเพียง 1-3% ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ถือเป็น stage IVA พบว่าถ้าผ่าตัดแล้วมี 3-year และ 5-year OS เท่ากับ 38.9% และ 29.5% ตามลำดับ³⁶

ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปที่ปอด (pulmonary metastases) ไม่ว่าจะมียาหรือกระจายทั้ง 2 ข้าง หากสามารถผ่าตัดควบคุมที่ตับและปอดได้ จะพบว่ามี median OS 26.5-77 เดือนและ 5-year OS 27.5-66.9% (37-43) ซึ่งเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดหรือได้ยา sorafenib มี median OS 7.5 เดือน และ 10.4 เดือน ตามลำดับ⁴³ แม้ว่าผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมะเร็งกระจายไปแล้วแต่จะพบว่าเกือบ 75% มีการกลับมาเป็นซ้ำภายใน 2 ปี และกลุ่มที่มีการกลับมาเป็นซ้ำที่นอกเหนือจากที่ตับกับปอดจะมี median OS ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่กลับมาเป็นซ้ำภายในตับหรือปอดอย่างชัดเจน³⁹

ภาวะมะเร็งกระจายในช่องท้อง (peritoneal metastases) มักพบในผู้ป่วยที่เคยมี ruptured HCC หรือเคยเจาะตรวจชิ้นเนื้อ (liver biopsy)⁴⁴ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออกพบว่ามี median OS 16.1-35.6 เดือน และ 5-year OS 37-39%⁴⁴⁻⁴⁶ ผลลัพธ์ของการรักษาขึ้นอยู่กับควบคุมมะเร็งต้นกำเนิดที่ตับ⁴⁶ และต้องไม่มีการกระจายไปนอกตับที่อื่นอีก⁴⁴ จุดมุ่งหมายของการผ่าตัดคือให้ได้ complete macroscopic cytoreduction (Sugarbaker classifica-

tion: CCR 0-1; กำจัดเนื้องอกขนาดใหญ่กว่า 2.5 มม.) และในกลุ่มที่ได้ hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) หลังจากผ่าตัดพบว่ามี median OS 42.1 เดือน⁴⁵

ในกรณีที่มะเร็งมีการกระจายไปอวัยวะอื่นอย่างกว้างขวาง อาจพิจารณาใช้ sorafenib หรือรักษาแบบผสมผสานเพื่อบรรเทาอาการที่สำคัญ เช่น อาการปวดท้อง แน่นท้อง หรือหอบเหนื่อย เป็นต้น

ปัจจุบันการรักษามะเร็งตับชนิด HCC มีการพัฒนาไปมากในหลายด้าน แต่การรักษาที่มุ่งหวังให้หายมีเพียงการผ่าตัดตับ ผ่าตัดปลูกถ่ายตับ หรือ radiofrequency ablation ในก้อนขนาดเล็ก ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งในแต่ละระยะที่สามารถทำการผ่าตัดได้รวมกับการรักษาแบบผสมผสานด้วยวิธีอื่นๆ อาจเพิ่มโอกาสการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer Journal international du cancer. 2015; 136(5): E359-86.
2. T. Kluhapprema PAHS, S. Wiangnon S. Sangrajrang. Cancer in Thailand volume VII, 2007-2009. 2013.
3. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. Hepatic medicine : evidence and research. 2012; 4: 19-37.
4. Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, et al. Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. The Netherlands journal of medicine. 2014; 72(6): 299-304.
5. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. Journal of hepatology. 2001; 34(4): 570-5.
6. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012; 56(4): 908-43.
7. Heng-jun G, Yao-jun Z, Min-shan C, Mei-xian C, Jun-ting H, Li X, et al. Rationality and effectiveness of transarterial chemoembolization as an initial treatment for BCLC B stage HBV-related hepatocellular carcinoma. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2014; 34(4): 612-20.



8. Pulitano C, Crawford M, Joseph D, Aldrighetti L, Sandroussi C. Preoperative assessment of postoperative liver function: the importance of residual liver volume. *Journal of surgical oncology*. 2014; 110: 445-50.
9. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009; 39: 107-16.
10. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*. 2014; 260: 329-40.
11. Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai EC, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *Journal of hepatology*. 2014; 61: 82-8.
12. Cheng X, Sun P, Hu QG, Song ZF, Xiong J, Zheng QC. Transarterial (chemo)embolization for curative resection of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analyses. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014; 140: 1159-70.
13. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, second english edition. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.2003.
14. Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Guanghui D, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(74):499-502.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008; 359: 378-90.
16. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009; 10: 25-34.
17. Almhanna K, Philip PA. Safety and efficacy of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2009; 2: 261-7.
18. Kumada K, Ozawa K, Okamoto R, Takayasu T, Yamaguchi M, Yamamoto Y, et al. Hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with removal of portal vein tumor thrombi. *Surgery*. 1990; 108: 821-7.
19. Ban D, Shimada K, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, et al. Efficacy of a hepatectomy and a tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending to the main portal vein. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009; 13: 1921-8.
20. Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery*. 2009;145(1):9-19.
21. Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17: 2073-80.
22. Fan J, Wu ZQ, Tang ZY, Zhou J, Qiu SJ, Ma ZC, et al. Multimodality treatment in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombi in portal vein. *World journal of gastroenterology : WJG* 2001; 7: 28-32.
23. Peng BG, He Q, Li JP, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *American journal of surgery* 2009; 198: 313-8.
24. Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Journal of gastroenterology*. 2014.
25. Kim JH, Yoon HK, Kim SY, Kim KM, Ko GY, Gwon DI, et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009; 29: 1291-8.
26. Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18: 413-20.
27. Niu ZJ, Ma YL, Kang P, Ou SQ, Meng ZB, Li ZK, et al. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification. *Medical oncology*. 2012; 29: 2992-7.
28. Yang M, Fang Z, Yan Z, Luo J, Liu L, Zhang W, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;140(2):211-9.
29. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007; 67: 225-31.
30. Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis.

- Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2014; 190: 806-14.
31. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *Journal of hepatology* 2014; 61: 583-8.
32. Wu CC, Peng CM, Cheng SB, Yeh DC, Lui WY, Liu TJ, et al. The necessity of hepatic vein reconstruction after resection of cranial part of the liver and major hepatic veins in cirrhotic patients. *Surgery* 2012; 151: 223-31.
33. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf WJ, Howard RJ. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. *Annals of surgery* 2002; 235: 850-8.
34. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World journal of surgical oncology* 2013; 11: 259.
35. Wang Y, Yuan L, Ge RL, Sun Y, Wei G. Survival benefit of surgical treatment for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: results of a retrospective cohort study. *Annals of surgical oncology*. 2013; 20: 914-22.
36. Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Annals of surgery* 2014; 259: 166-70.
37. Kuo SW, Chang YL, Huang PM, Hsu HH, Chen JS, Lee JM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 992-7.
38. Kawamura M, Nakajima J, Matsuguma H, Horio H, Miyoshi S, Nakagawa K, et al. Surgical outcomes for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008; 34: 196-9.
39. Han KN, Kim YT, Yoon JH, Suh KS, Song JY, Kang CH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung cancer* 2010; 70: 295-300.
40. Yoon YS, Kim HK, Kim J, Choi YS, Shim YM, Paik SW, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2010; 17: 2795-801.
41. Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, Nagayama K, Ueno K, Murakawa T, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012; 41: 376-82.
42. Ohba T, Yano T, Yoshida T, Kawano D, Tsukamoto S, Shoji F, et al. Results of a surgical resection of pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: prognostic impact of the preoperative serum alpha-fetoprotein level. *Surgery today*. 2012; 42: 526-31.
43. Chok KS, Yau TC, Cheung TT, Poon RT, Lo CM. Retrospective study of metachronous lung metastases from primary hepatocellular carcinoma. *ANZ journal of surgery*. 2014.
44. Portolani N, Baiocchi GL, Gheza F, Molino S, Lomiento D, Giulini SM. Parietal and peritoneal localizations of hepatocellular carcinoma: is there a place for a curative surgery? *World journal of surgical oncology*. 2014; 12: 298.
45. Tabrizian P, Franssen B, Jibara G, Sweeney R, Sarpel U, Schwartz M, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2014; 110: 786-90.
46. Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, et al. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2014; 101: 1017-22.

