



แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา

โรคมะเร็งตับ



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ISBN(e-book) 978-616-11-5713-5

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ

ภาคีเครือข่าย

- ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
- ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย
- ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย
- สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
- สมาคมศัลยศาสตร์ ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี (ประเทศไทย)
- สมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย
- มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
- สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการ

- ชัยรัตน์ บุญเฉลียว
- รพีพัฒน์ ถนนมเพชรสง่า
- สมชาย ณะสิทธิชัย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ

บรรณาธิการ

ชัยรัตน์ บุญเฉลียว

รพีพัฒน์ ถนอมเพชรสง่า

สมชาย ธนะสิทธิชัย

พิมพ์ครั้งที่

1 (เมษายน 2569)

จำนวนหน้า

172 หน้า

จัดทำโดย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี

กรุงเทพมหานคร 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237,2238

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN (e-book) 978-616-11-5713-5



ผลงานนี้ใช้สัญญาอนุญาตของครีเอทีฟคอมมอนส์แบบ แสดงที่มา-ไม่ใช้เพื่อการค้า-อนุญาตแบบเดียวกัน 4.0

รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งตับ

1. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
2. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมศัลยศาสตร์ ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี (ประเทศไทย)
8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย
9. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
10. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

- | | | |
|---|----------------|---|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พงศ์รัตน์ | ศิริจินดากุล | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิตินันท์ | จุลฤกษ์ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. นายแพทย์จรัส | เจริญวิศาล | โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย |
| 4. แพทย์หญิงวิเวียน | คลังบุญครอง | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต | ไพโรจน์กุล | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์อานนท์ | โชติรสนิรมิต | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธนพ | ศรีสุวรรณ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 8. แพทย์หญิงวิรณา | อ่างทอง | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 9. รองศาสตราจารย์นายแพทย์กิริติ | หงษ์สกุล | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 10. รองศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ | สิระชัยนันท์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 11. นายแพทย์สมคิด | มิ่งพฤติ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 12. ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ยงยุทธ | ศิริวัฒนอักษร | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 13. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สาธิต | โรจน์วัชรภิบาล | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย และ สมาคมศัลยศาสตร์ ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี (ประเทศไทย)

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วรกิตติ	ลาภพิเศษพันธุ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สันหวิษฐ์	จันทร์รังสี	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิภูษิต	แต่สมบัติ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์เวธิต	ดำรงกิตติกุล	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ฉัตรชัย	มิ่งมาลัยรักษ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ชุตินิชัย	โตวิกัย	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปรมินทร์	ม่วงแก้ว	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภักดิ์	ศรีธัญญาพร	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
9. พันเอกนายแพทย์อานุกา	เทียนหิรัญ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
10. นายแพทย์กิตติพงศ์	ชัยบุตร	โรงพยาบาลราชวิถี
11. นายแพทย์เชิดชัย	ชโลธรสุทธิ	โรงพยาบาลราชวิถี
12. แพทย์หญิงวิภาวี	อินทโสทธิ	โรงพยาบาลราชวิถี
13. นายแพทย์ณัฐวุฒิพงศ์	ลิรัตน์ขจร	โรงพยาบาลราชวิถี
14. นายแพทย์ต่อตระกูล	ทองกัน	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
15. นายแพทย์พลสิทธิ์	แสงเสรีสถิตย์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงปิยาภรณ์	อภิสารธนรักษ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงดวงกมล	ประพทธิธรรม	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์จุฬาลักษณ์	พรหมศร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
4. แพทย์หญิงกุลญาดา	เอื้อบุญะนันท์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5. แพทย์หญิงชวิพร	มุกตพันธุ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยพยาธิแห่งประเทศไทย

1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนฤมล	คล้ายแก้ว	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ทิพย์ภัทร	เลาหเวชวานิช	วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พัฒนา	ศรมยุรา	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ณภัทร	อังคัญกุล	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศราวุธ	คงการค้า	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
6. นายแพทย์ธนธิป ประเสริฐชัย	ประเสริฐชัย	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
7. แพทย์หญิงณัชชา	วรรณปิยะรัตน์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
8. นายแพทย์นันท์	สิงห์ปาน	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
9. แพทย์หญิงเฟิร์น	ชาญด้วยวิทย์	สถาบันพยาธิวิทยา

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. ศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระ	พิรัชวิสุทธิ	สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย
----------------------------	--------------	--------------------------

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

1. ศาสตราจารย์นายแพทย์พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุพจน์	นิ่มอนงค์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย

- | | | |
|---|----------------|--|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมราช | ธรรมธวัฒน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์กิตติพิชญ์ | บรรณางกูร | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงณัฏฐา | ปิ่นเจริญ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชินรัตน์ | บัวงาม | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิตราภรณ์ | วงศ์วิวัฒน์ไชย | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์นครินทร์ | อินมุตโต | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 7. นายแพทย์ปรีชาพล | อุดมชัยสกุล | โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย |
| 8. แพทย์หญิงธรินทร | ตรีสิทธิ์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 9. นายแพทย์วิวัฒน์ | ทิสยากร | โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก |
| 10. แพทย์หญิงอรรณพร | อจลเสวีวงศ์ | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

- | | | |
|--------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สีบพงศ์ | ธนสารวิมล | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
|--------------------------------------|-----------|-------------------------------------|

คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

- | | | |
|-----------------------|---------------|---|
| 1. แพทย์หญิงกนกพร | ทองเลิศ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. นายแพทย์ธิษณะ | ประสาธเสรี | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 3. แพทย์หญิงเพชรรัตน์ | หาญอุทัยรัมย์ | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ |

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษามะเร็งตับฉบับนี้ มีจุดประสงค์เพื่อให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับที่เหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยในประเทศไทย ทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติ จัดทำโดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งตับจากหลายสาขาวิชาชีพ ได้แก่ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย สมาคมศัลยศาสตร์ ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี (ประเทศไทย) สมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย โดยร่วมกันทบทวนและรวบรวมองค์ความรู้ต่าง ๆ รวมถึงหลักฐานทางวิชาการที่เชื่อถือได้ในปัจจุบัน นำมาบูรณาการให้เป็นแนวทางเวชปฏิบัติที่มีความทันสมัย มีประสิทธิภาพ สอดคล้องกับความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ และการแพทย์สมัยใหม่ ซึ่งเนื้อหาจะครอบคลุมความรู้เกี่ยวกับการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและการรักษาโรคมะเร็งตับ รวมถึงการตรวจติดตามที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพ

อย่างไรก็ตามการดูแลผู้ป่วยในแต่ละรายมีความแตกต่างกันเนื่องจากสภาพของแต่ละผู้ป่วยและปัจจัยอื่น รวมทั้งองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ควรมีการทบทวนและปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมในทุก 2-3 ปี หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลการแพทย์ที่สำคัญ เพื่อให้ข้อมูลมีความทันสมัยและถูกต้องอยู่เสมอ *ไม่ควร* นำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ไปใช้อ้างอิงในวัตถุประสงค์อื่น ๆ นอกเหนือจากแนวทางวิชาการ และไม่ควรถูกใช้สำหรับบุคคลทั่วไปที่ไม่ใช่บุคลากรทางการแพทย์

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ โดยมีความมุ่งหวังเป็นอย่างยิ่งว่า แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรสุขภาพด้านต่าง ๆ เพื่อให้สามารถนำความรู้ไปประยุกต์และปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกวิธี ตามทรัพยากรหรือข้อจำกัดของสถานพยาบาล และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำต่าง ๆ ที่จะช่วยให้แนวทางนี้ได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยในประเทศไทยต่อไป

คณะกรรมการ

เมษายน 2569

สารบัญ

เรื่อง		หน้า
บทที่ 1	ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Consensus)	6
บทที่ 2	แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)	8
บทที่ 3	แนวทางการตรวจคัดกรอง (Screening) และเฝ้าระวัง (Surveillance) มะเร็งตับ	18
บทที่ 4	แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับด้วยรังสีวินิจฉัย	26
บทที่ 5	แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม	34
	5.1 Pre-op evaluation	35
	5.2 Resectability assessment and patient selection	38
	5.3 Principle of surgery	41
	5.4 Surgery for rupture HCC	44
	5.5 Surgery for HCC with biliary tumor thrombus	48
	5.6 Post-operative complication and management	57
	5.7 How to surveillance patient after surgery	62
	5.8 How to manage recurrence of disease	66
	5.9 Indication for transplant	78
บทที่ 6	แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา	82
บทที่ 7	แนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัด	118
บทที่ 8	แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา	125
บทที่ 9	แนวทางการจัดระยะโรคมะเร็งตับ	133
บทที่ 10	การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งตับ	142
	คำสั่งแต่งตั้งคณะกรรมการ	159

สารบัญตาราง

เรื่อง		หน้า
ตารางที่ 3.1	การประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับตามเกณฑ์ Child-Pugh	23
ตารางที่ 3.2	เกณฑ์การวินิจฉัยก้อนเนื้อในผู้ป่วยตับแข็งตามระบบ Li-RADS	23
ตารางที่ 5.5.1	แสดงการแบ่งระยะต่าง ๆ ของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ	49
ตารางที่ 5.7 1	ลักษณะการกลับเป็นซ้ำของ HCC หลังการผ่าตัด liver resection	64
ตารางที่ 5.7.2	คำแนะนำในการ surveillance หลังการผ่าตัด	65
ตารางที่ 5.8.1	ตารางแสดงความปัจจัยที่ทำให้เกิด early intrahepatic recurrence หลังผ่าตัดรักษา	69
ตารางที่ 5.8.2	ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมสำหรับการทำ TACE Beyond up-7-criteria	74
ตารางที่ 8.1	ปริมาณรังสีที่แนะนำ และ Dose constraint สำหรับเนื้อตับปกติ	129
ตารางที่ 9.1	CTP score	134
ตารางที่ 9.2	TNM classification	136

สารบัญรูปภาพ

เรื่อง		หน้า
รูปที่ 3.1	แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับในผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจพบก้อนเนื้อออกในตับจากการอัลตราซาวนด์	22
รูปที่ 4.1	ภาพ MDCT ก่อนฉีดสารทึบรังสี และหลังฉีดสารทึบรังสี	28
รูปที่ 4.2	ภาพ Gd-MRI ก่อนฉีด gadolinium และหลังฉีด gadolinium	29
รูปที่ 4.3	ภาพ HSC-MRI แสดงก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา มี arterial enhancement และไม่มี uptake ของ contrast ใน hepatobiliary phase	29
รูปที่ 4.4	ภาพ HSC-MRI แสดงก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา มีลักษณะ hypovascular	30
รูปที่ 4.5	ภาพ MDCT แสดงการลุกลามของมะเร็งตับไปยังหลอดเลือดตับ	31
รูปที่ 4.6	ภาพ MDCT แสดงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง	32
รูปที่ 4.7	ภาพ MDCT แสดงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ	32
รูปที่ 5.5.1	แสดงการแบ่งระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิโดย BCLC staging	50
รูปที่ 5.5.2	แสดงการแบ่งชนิดของ HCC with bile duct tumor thrombus ตาม Ueda classification	51
รูปที่ 5.5.3	แสดงวิธีการแบ่ง classification ของ HCC with BDTT ตาม Sun et al. classification	51
รูปที่ 5.5.4	แสดงวิธีการผ่าตัด bile duct preservation technique	53
รูปที่ 5.5.5	แสดงวิธีการผ่าตัด Thrombus-First surgery ในผู้ป่วย HCC with BDTT ที่มีอาการ Obstructive jaundice	54
รูปที่ 5.7.1	ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของ HCC หลังการผ่าตัด แนวทางการรักษาหรือป้องกัน	62

รูปที่ 5.7.2	อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ต่ำหลังผ่าตัด จะเห็นได้ว่ามีลักษณะเป็นแบบ bimodal ตามลักษณะ early และ late recurrence	63
รูปที่ 5.7.3	อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว แบ่งตามระยะเวลาในการพบการกลับเป็นซ้ำ	63
ภาพที่ 5.7.4	ผู้ป่วยที่เข้ารับการ surveillance หลังผ่าตัดอย่างสม่ำเสมอ จะมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวที่ดีกว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการ surveillance อย่างสม่ำเสมอ	64
รูปที่ 5.8.1	การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาแบบเฉพาะที่ (loco-regional therapy)	67
รูปที่ 5.8.2	Summary of management recommendations for CT and MRI diagnostic and treatment response Liver Imaging Reporting and Data System categories	67
รูปที่ 5.8.3	รูปแบบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับภายหลังการรักษา	68
รูปที่ 5.8.4	แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ	72
รูปที่ 6.1	Percutaneous Radiofrequency Ablation	86
รูปที่ 6.2	Combined TACE with Microwave Ablation	88
รูปที่ 6.3	Percutaneous Cryoablation	89
รูปที่ 6.4	Percutaneous Ablation with Irreversible Electroporation (IRE)	89
รูปที่ 6.5	Super-selective TACE	90
รูปที่ 6.6	การวางแผนการทำ Super-selective TACE ด้วยเทคนิค Cone-Beam Computed Tomography (CBCT Angiography)	93
รูปที่ 6.7	วิธีการผสมยาเคมีบำบัดกับ Lipiodol for Conventional Transarterial Chemoembolization (C-TACE)	94
รูปที่ 6.8	Transradial TACE	96
รูปที่ 6.9	Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE)	97
รูปที่ 6.10	Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization (B-TACE)	99
รูปที่ 6.11	Sequential TACE and right portal vein embolization (PVE)	101
รูปที่ 6.12	Portal vein embolization (PVE)-induced liver hypertrophy	101
รูปที่ 6.13	Hepatic Vein Embolization after Portal Vein Embolization	102
รูปที่ 6.14	Yttrium-90 Radioembolization in HCC with portal vein thrombosis (PVTT)	103
รูปที่ 6.15	Yttrium-90 Radiation Segmentectomy	104
รูปที่ 6.16	Yttrium-90 Radiation Lobectomy and Y90-induced Liver Hypertrophy	105
รูปที่ 6.17	Hepatopulmonary shunt in HCC	106
รูปที่ 6.18	Combined selective TACE with SBRT in HCC with portal vein tumor thrombus (PVTT)	107
รูปที่ 6.19	Large HCC treated with TACE and Proton Beam Therapy	108
รูปที่ 6.20	Percutaneous for a small pulmonary metastasis	109
รูปที่ 6.21	Recurrent HCC	112
รูปที่ 9.1	ตัวอย่างโปรแกรมการคำนวณ MELD score	135
รูปที่ 9.2	ตัวอย่างโปรแกรมการคำนวณ ALBI	136
รูปที่ 9.3	แนวทางการรักษาตาม BCLC 2022	138
รูปที่ 9.4	แนวทางการรักษาตาม APASL 2017 และ 2024	140

รูปที่ 10.1	Hepatocellular carcinoma with trabecular pattern,Hepatocellular carcinoma with sinusoidal pattern	145
รูปที่ 10.2	Hepatocellular carcinoma with pseudoglandular pattern	145
รูปที่ 10.3	Hepatocellular carcinoma manifesting bare tumor nuclei	145
รูปที่ 10.4	Hepatocellular carcinoma, liver biopsy	146
รูปที่ 10.5	ภาพแสดงการวางตัวของตับและทิศทางการฝาน	148
รูปที่ 10.6	กายวิภาคของตับแบ่งออกเป็นกลีบต่าง ๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการบอกตำแหน่งของรอยโรค	150
รูปที่ 10.7	Hepatocellular carcinoma: Sampling of HCC masses, can be presented with either single or multiple nodules	150
รูปที่ 10.8	Hepatocellular carcinoma with therapeutic effects (post transcatheter arterial chemoembolization, TACE and portal vein embolization, PVE)	151
รูปที่ 10.9	Well-differentiated and Moderately differentiated hepatocellular carcinoma	151
รูปที่ 10.10	Common pattern of hepatocellular carcinoma	152
รูปที่ 10.11	Vascular invasion in hepatocellular carcinoma. A) intrahepatic tumor emboli proceeding tumor vascular invasion and B) intrahepatic tumor emboli forming secondary site tumor mass.	152

สารบัญแผนภูมิ

เรื่อง	หน้า	
แผนภูมิที่ 2.1	แสดงการขั้นตอนรักษามะเร็งตับ (Treatment algorithm of HCC)	9
แผนภูมิที่ 2.2	แสดงขั้นตอนการผ่าตัดรักษามะเร็งตับ	10
แผนภูมิที่ 5.1.1	การประเมินการทำงานของตับโดย indocyanine green(ICG) clearance test	36
แผนภูมิที่ 6.1	Algorithm for the locoregional treatment of unresectable HCC in Thailand, updated 2025	85
แผนภูมิที่ 8.1	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนจำกัดอยู่ในตับโดยไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ (liver-confined HCC without macrovascular invasion)	127
แผนภูมิที่ 8.2	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนจำกัดอยู่ในตับโดยมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ เช่น main portal vein (HCC with macrovascular invasion)	128

บทที่ 1

ชนิดของคำแนะนำ
(Categories of Consensus)



บทที่ 1

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Consensus)

การจัดทำคำแนะนำ ในคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ (Hepatocellular carcinoma) ที่คณะทำงาน ฯ ได้จัดทำขึ้นนั้น อ้างอิงพื้นฐานจาก 2 ส่วนประกอบ คือ ระดับความมั่นใจของหลักฐาน (strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ (Expert consensus) ดังนี้

ชนิดของคำแนะนำ	ระดับความมั่นใจของหลักฐาน (Strength of evidence)	ระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ (Expert consensus)
1	สูง	เป็นไปในทิศทางเดียวกัน
2A	ต่ำกว่า	เป็นไปในทิศทางเดียวกัน
2B	ต่ำกว่า	ไม่ไปในทิศทางเดียวกัน
3	ไม่มี	มีความเห็นขัดแย้ง

ชนิดคำแนะนำ 1: คำแนะนำนี้ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง ได้แก่ การสังเคราะห์งานวิจัยโดยใช้การวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) หรือการทดลองสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (Randomized clinical trials) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกันมากกว่าร้อยละ 85 ว่าสนับสนุนคำแนะนำนี้

ชนิดคำแนะนำ 2A : คำแนะนำนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 เช่น จากการวิจัยแบบทดลอง (Clinical trial), การศึกษาจากเหตุไปหาผล (Cohort study) ที่มีกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ หรือจากประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ ร่วมคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกันมากกว่าร้อยละ 85 ว่าสนับสนุนคำแนะนำนี้

ชนิดคำแนะนำ 2B : คำแนะนำนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 และ 2A เช่น จากการวิจัยแบบทดลอง (Clinical trial), การศึกษาจากเหตุไปหาผล (Cohort study) หรือจากประสบการณ์การรักษาของผู้เชี่ยวชาญ ร่วมคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกันมากกว่าร้อยละ 50 แต่ไม่ถึงร้อยละ 85 ว่าสนับสนุนคำแนะนำนี้ ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติตามหรือไม่ขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

ชนิดคำแนะนำ 3 : คำแนะนำนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำ และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมาก ดังนั้นผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกันอย่างละเอียดก่อนปฏิบัติตาม

หมายเหตุ คำแนะนำในคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมินี้จะเป็นชนิดคำแนะนำ 2A ยกเว้นจะระบุไว้เป็นชนิดอื่น

บทที่ 2

แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคมะเร็งตับ
(Hepatocellular Carcinoma)

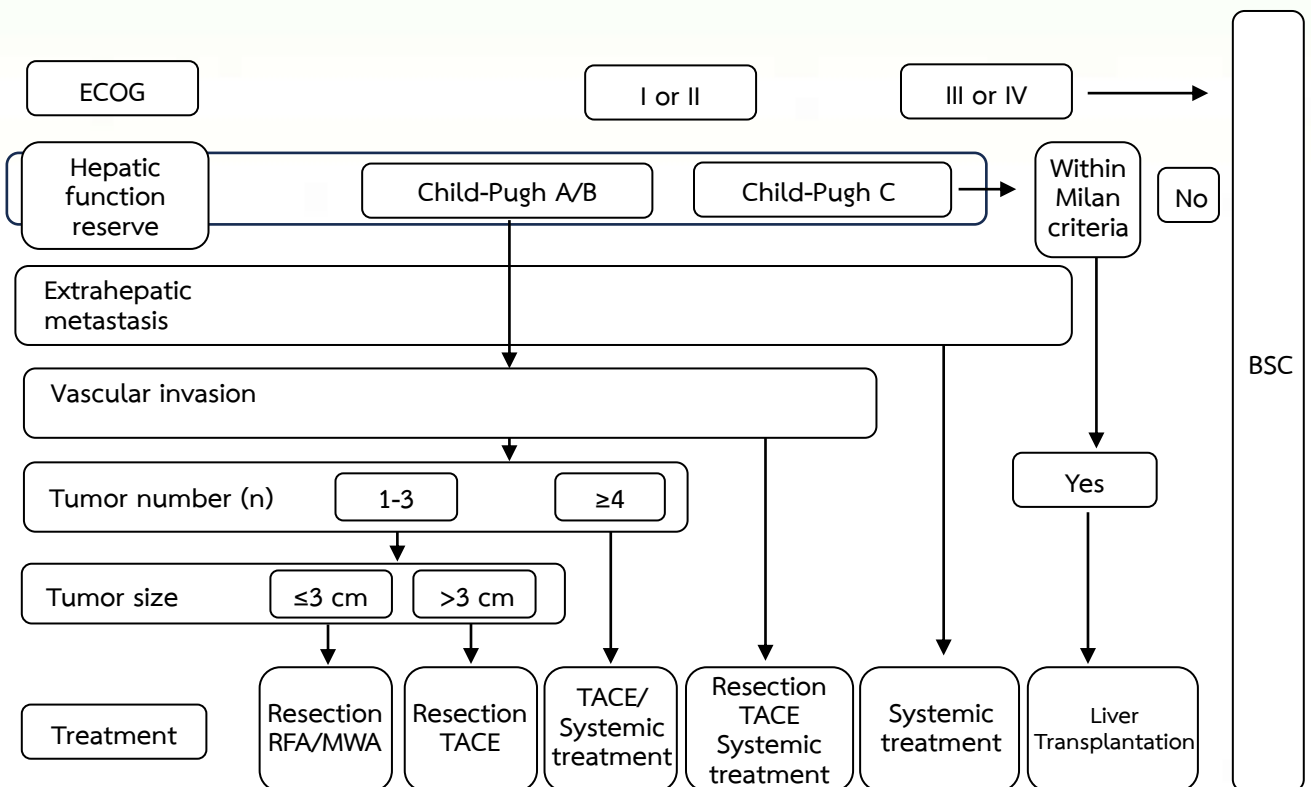


บทที่ 2 แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)

นพ.รพีพัฒน์ ถนอมเพชรสง่า

บทนำ (Introduction)

ประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับสูง โดยมีปัจจัยเสี่ยงหลักคือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) เรื้อรัง ซึ่งแตกต่างจากชาติตะวันตกที่มักเกิดจากไวรัสตับอักเสบซี (HCV) หรือภาวะไขมันพอกตับ (NAFLD)⁽¹⁾ ลักษณะทางชีวภาพของผู้ป่วยไทยจึงมีความคล้ายคลึงกับข้อมูลจากเอเชียตะวันออก (ญี่ปุ่น, จีน, เกาหลี) แนวทางฉบับนี้จึงยึดหลักการ **"Aggressive but Safe"** โดยเน้นการรักษาแบบหวังผลหายขาด (Curative intent) แม้ในระยะที่เริ่มลุกลาม หากสภาพผู้ป่วยแข็งแรงพอสมควรและมีสภาพตับของผู้ป่วยที่เอื้ออำนวยและมีปริมาณที่เพียงพอ

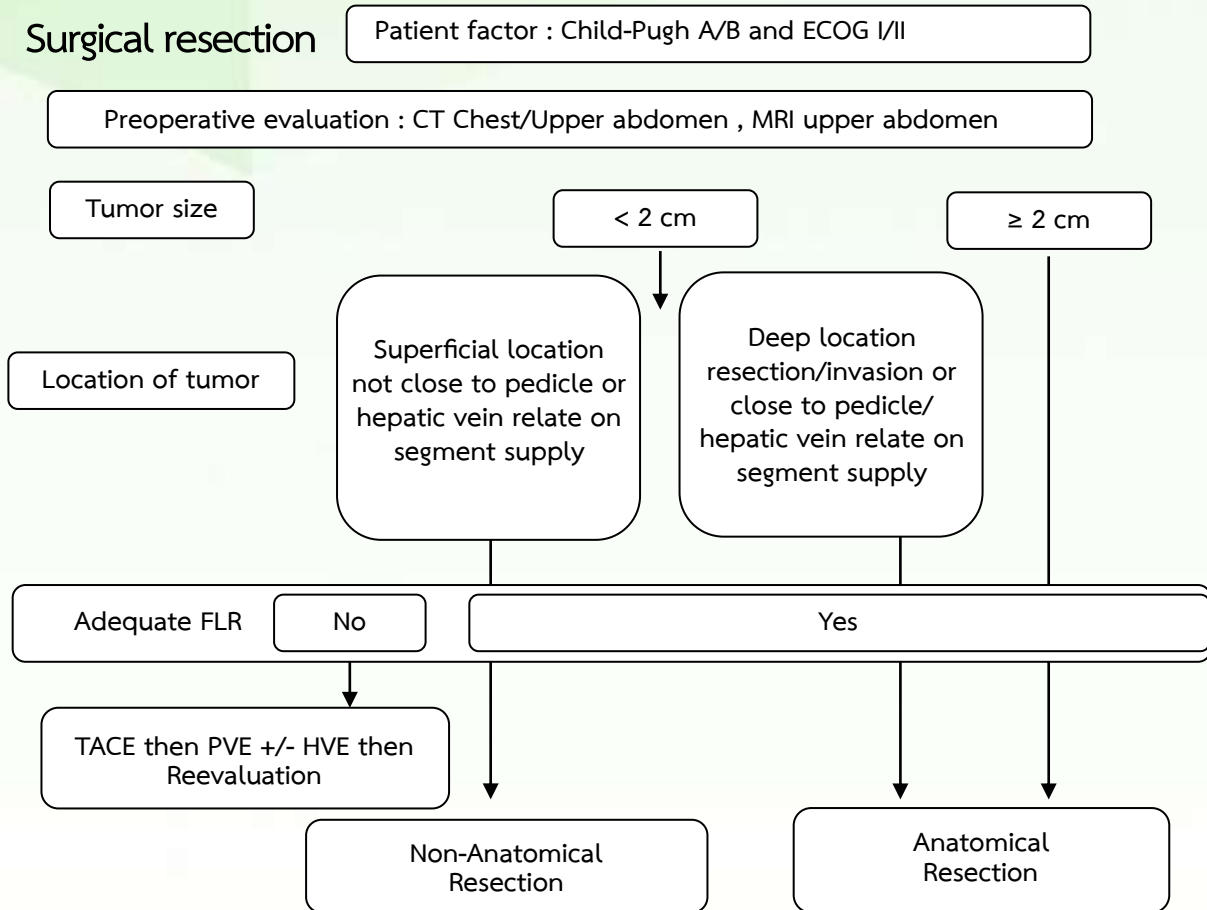


แผนภูมิที่ 2.1 แสดงการขั้นตอนรักษามะเร็งตับ (Treatment algorithm of HCC)

หมายเหตุ การรักษามะเร็งตับตามแนวทางนี้ ควรได้รับการพิจารณาาร่วมกันโดยสหสาขาวิชาชีพ (MDT)



Surgical resection



แผนภูมิที่ 2.2 แสดงขั้นตอนการผ่าตัดรักษามะเร็งตับ

1. หลักการทางศัลยกรรม (Principles for Surgery)

การผ่าตัดตับ (Hepatic Resection) ถือเป็น First-line curative treatment และเป็นการรักษาที่ดีที่สุดอย่างหนึ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตยืนยาว (long term survival) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายค่อนข้างแข็งแรงพร้อมผ่าตัด (EGOC 1-2) และมีสภาพการทำงานของตับดี (Child-Pugh A หรือ B)

1.1 การประเมินก่อนผ่าตัด (Pre-operative Assessment)

ความปลอดภัยในการผ่าตัดขึ้นอยู่กับสมรรถภาพตับมากกว่าขนาดของก้อน

● **Liver Function Reserve:** Japan Society of Hepatology (JSH) Guideline แนะนำใช้ Makuuchi Criteria (Ascites, Bilirubin, ICG-R15) เป็น gold standard⁽²⁾ ร่วมกับการคำนวณ liver volumetry โรงพยาบาลที่มี ICG: ยึดตาม Makuuchi criteria โดยที่

- ICG-R15 < 10% ตัดได้ 2 /3 เช่น Trisectionectomy, Right Hemihepatectomy, Extended Left Hemihepatectomy
- ICG R15 10-19% ตัดได้ 1/3 : Left Hemihepatectomy, Sectionectomy (e.g., Right Posterior Sectionectomy)
- ICG R15 20 - 29% ตัดได้เฉพาะ 1 segmentectomy (couinaud segment)
- ICG R15 30 - 49% ทำเป็น Limited Resection เช่น Sub-segmentectomy, Enucleation



โดยที่คำนวณปริมาตรตับหลังผ่าตัดแล้วมี future liver remnant (FLR) > 40%

โรงพยาบาลทั่วไปที่ไม่มีเครื่องวัด ICG R15 อาจจะใช้ Child-Pugh Score ร่วมกับ ALBI Grade (Albumin-Bilirubin Grade) ซึ่งมีความแม่นยำในการพยากรณ์โรคมะเร็งมากกว่า Child-Pugh เพียงอย่างเดียว⁽³⁾ ผู้ป่วย Child-Pugh A ส่วนใหญ่สามารถผ่าตัด major liver resection ได้ ส่วน Child-Pugh B ควรเลือกทำเฉพาะ Limited resection

- **Portal Hypertension (PHT):**

- แม้ Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) guideline จะถือว่า PHT เป็นข้อห้าม แต่มีรายงาน Meta-analysis ยืนยันว่าผู้ป่วยที่มี PHT (Platelet <100,000/mm³ หรือ Splenomegaly) สามารถผ่าตัดได้และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่า TACE หากทำผ่าตัดแบบถนอมเนื้อตับ (Minor liver resection)⁽⁴⁻⁶⁾

- **Volumetry:** ในกรณี Major Hepatectomy ต้องประเมิน **Future Liver Remnant (FLR)** โดยควรมี ปริมาตรเนื้อตับ > 40% ในตับที่มีพยาธิสภาพ⁽⁷⁾

1.2 ข้อบ่งชี้ (Surgical Indications)

- **ขนาดและจำนวน (Size & Number):**

- ผ่าตัดได้ประโยชน์ในกรณีไม่เกิน 3 ก้อนโดยไม่จำกัดขนาดก้อน⁽⁸⁾ มีรายงานการศึกษาพบว่าในก้อนขนาดใหญ่มีการลุกลาม portal vein (BCLC stage C) การผ่าตัดให้ผลรอดชีวิตดีกว่า TACE อย่างมีนัยสำคัญหากตัดออกได้หมด⁽⁹⁾

- แนะนำ TACE ในผู้ป่วยที่มี tumor > 3 ก้อน อาจพิจารณาผ่าตัดหากก้อนอยู่รวมกลุ่มใน Segment เดียวกัน และสามารถตัดแบบ R0 resection ได้⁽¹⁰⁾ แต่ Survival ใกล้เคียงกับการทำ TACE⁽¹¹⁾

- **การลุกลามเข้าหลอดเลือด (Macrovascular Invasion - portal vein tumor thrombus (PVTT))**

- ต่างจาก BCLC ที่ห้ามผ่าตัด, แนวทางเอเชีย (CNLC, JSH) สนับสนุนการผ่าตัดใน PVTT Type I/II (ลามเข้าแขนง Right or Left Portal vein) โดยพบว่ามี Survival benefit เหนือกว่า TACE หรือ Sorafenib^(11,12) พิจารณาผ่าตัดในผู้ป่วยที่ร่างกายแข็งแรง และสามารถทำ En-bloc resection ได้

1.3 เทคนิคการผ่าตัด (Technique)

- **Anatomical Resection(AR) vs. Non-anatomical Resection (NAR):** JSH แนะนำ AR สำหรับผู้ป่วย HBV เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำจาก Micro-metastasis ตาม Portal flow อย่างไรก็ตาม ตาม RCT (SURF trial) ล่าสุดพบว่าในก้อนขนาดเล็ก (< 3 cm) อัตราการรอดชีวิตของ AR และ NAR ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นในผู้ป่วยตับแข็งมากอาจเลือก NAR เพื่อสงวนเนื้อตับ⁽¹³⁾

2. หลักการปลูกถ่ายตับ (Principles of Liver Transplantation)

การปลูกถ่ายตับ (Liver Transplantation - LT) เป็นวิธีเดียวที่รักษาทั้งตัวมะเร็งและภาวะตับแข็งไปพร้อมกัน

2.1 เกณฑ์การคัดเลือก (Selection Criteria)

- **Milan Criteria:** มะเร็งตับก้อนเดียว 5 cm หรือ 3 ก้อน แต่ละก้อนขนาดไม่เกิน 3 cm ยังคงเป็นมาตรฐานที่ให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด (5-year survival > 70%)⁽¹⁴⁾

- **Expanded Criteria:** ปัจจุบันมีการใช้เกณฑ์ที่ขยายขึ้น เช่น UCSF criteria มะเร็งตับก้อนเดียว 6.5 cm หรือ 3 ก้อนแต่ละก้อนขนาดไม่เกิน 4.5 cm และรวมกันไม่เกิน 8 cm ซึ่งให้ผลลัพธ์ยอมรับได้^(15,16)

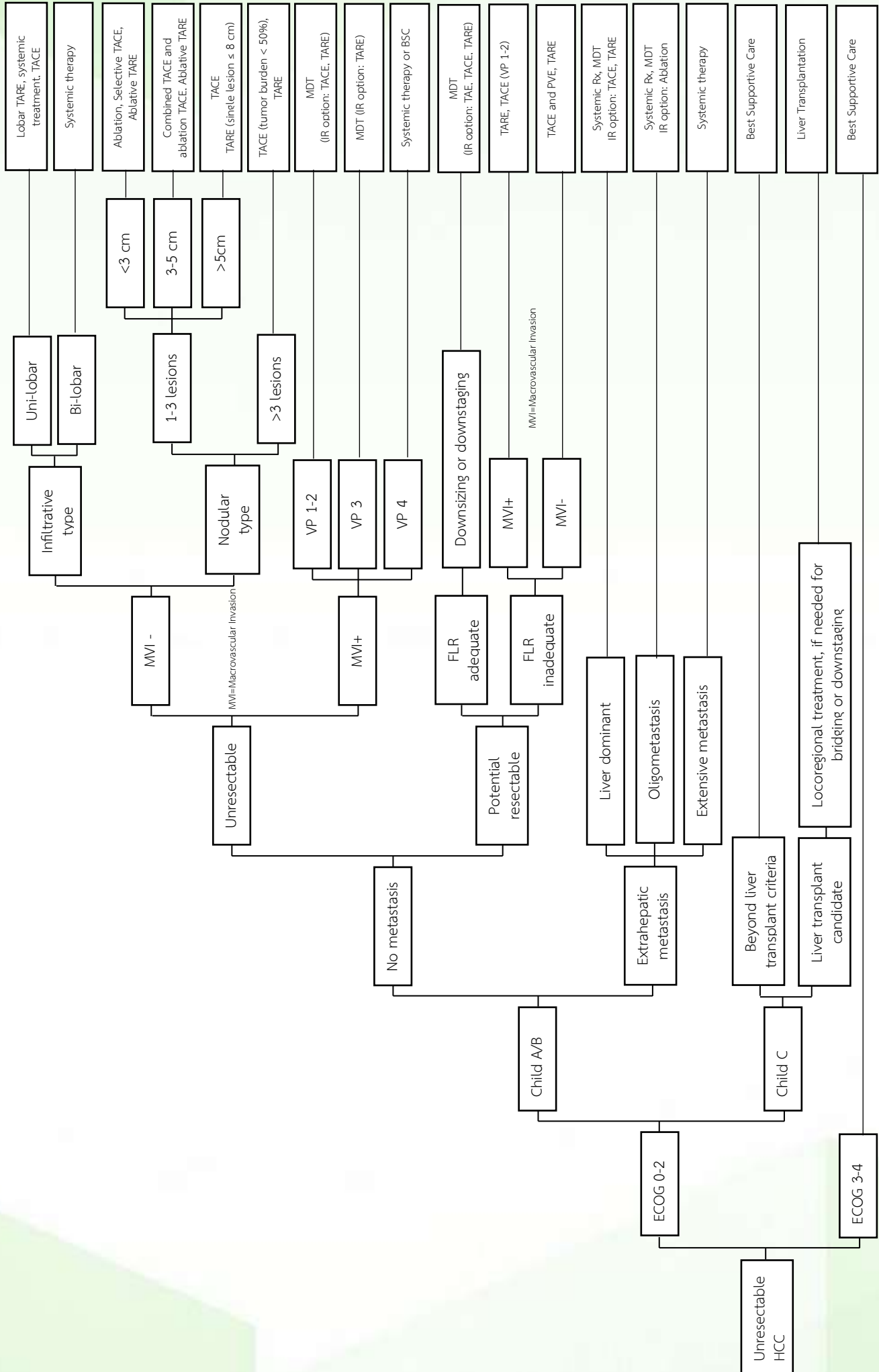


- เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องอวัยวะบริจาค (Deceased donor) การส่งเสริม Living Donor Liver Transplantation (LDLT) จึงมีความสำคัญ และเกณฑ์อาจยืดหยุ่นได้มากกว่าหากผู้บริจาค (ญาติ) ยอมรับความเสี่ยงได้⁽¹⁷⁾ และอยู่ในศูนย์ที่มีความชำนาญด้านปลูกถ่ายตับ

2.2 การรักษาเพื่อรอปะเปลี่ยนตับ (Bridging & Downstaging)

- Bridging: ในผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์ Milan แต่ต้องรอคิวนาน > 6 เดือน แนะนำให้ทำ TACE หรือ Ablation เพื่อป้องกันโรคลุกลาม (Dropout)⁽¹⁸⁾
- Downstaging: ผู้ป่วยที่เกินเกณฑ์ปลูกถ่ายอวัยวะ หากตอบสนองดีต่อ TACE/Y-90 radioembolization จนขนาดก้อนลดลงมาอยู่ในเกณฑ์ สามารถพิจารณาทำ LT ได้โดยมีผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน⁽¹⁹⁾

2.3 Salvage Transplantation ในกรณีที่ผ่าตัดมะเร็งระดับไปแล้วในผู้ป่วยที่มีตับทำงานดี (Child-Pugh A) ในตอนแรก ต่อมาเกิด recurrence HCC แต่ไม่สามารถผ่าตัดได้เนื่องจาก inadequate FLR หรือการทำงานตับแย่ลง สามารถเปลี่ยนตับที่หลังได้เมื่อกลับเป็นซ้ำ (Primary Resection and Salvage Transplantation) ซึ่งช่วยแก้ปัญหาการขาดแคลนอวัยวะ⁽²⁰⁾



แผนภูมิที่ 2.3 Algorithm for the locoregional treatment of unresectable HCC in Thailand, updated 2025



3. หลักการทำลายก้อนเฉพาะที่และ TACE (Principles for Local Ablation & TACE)

3.1 Local Ablation (Radiofrequency ablation (RFA)/Microwave ablation (MWA))

● แม้ว่าผ่าตัดจะได้ผลดีแต่มีผู้ป่วยจำนวนแค่ 20-30% ที่ได้รับการผ่าตัด เนื่องจากในขณะนั้นมีภาวะตับแข็ง หรือ inadequate FLR ดังนั้นการทำให้ Local ablation จึงมีบทบาทในการรักษา โดยเฉพาะในกรณีก้อนขนาด ≤ 3 cm และจำนวน ≤ 3 ก้อน (ตามคำแนะนำของ JSH/BCLC/CNLC)

● Comparison to Surgery: RCT (Chen et al. และ SURF trial) ยืนยันว่าในก้อนขนาดเล็ก (< 3 cm) RFA ให้ผล Overall Survival ไม่ต่างจากการผ่าตัด แต่การผ่าตัดมี Recurrence-free survival ดีกว่า^(13, 21)

● Microwave Ablation (MWA): กำลังเป็นที่นิยมในไทย ข้อมูล Meta-analysis พบว่า MWA ให้ประสิทธิภาพในการกำจัดก้อน (Complete ablation rate) ดีกว่า RFA ในก้อนขนาดใหญ่ (> 3 cm) หรือก้อนที่อยู่ใกล้เส้นเลือด (ลด Heat-sink effect)⁽²²⁾

3.2 Transarterial Chemoembolization (TACE)

● ข้อบ่งชี้: มะเร็งระยะกลาง (Intermediate Stage - BCLC B) หรือ Multifocal HCC ที่ผ่าตัดไม่ได้

● Conventional TACE (cTACE) vs. Doxorubicin-loaded drug-eluting beads (DEB)-TACE : การศึกษา RCT พบว่า DEB-TACE ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเหนือกว่า cTACE (Lipiodol) แต่ลดผลข้างเคียงและอาการปวดหลังทำได้ดีกว่า⁽²³⁾ ในไทย cTACE ยังเป็นวิธีมาตรฐานเนื่องจากความคุ้มค่าและเบิกจ่ายได้

● TACE Refractory (ภาวะดื้อต่อ TACE): สำคัญมาก ต้องหยุดทำ TACE เมื่อเข้าเกณฑ์ JSH (ทำ 2 ครั้งแล้วไม่ตอบสนอง หรือมีก้อนใหม่, Tumor marker สูงขึ้น, หรือมีการลุกลามเข้าหลอดเลือด) การพิจารณา TACE ต่อไปจะทำให้ผู้ป่วยและผู้ป่วยเสียโอกาสในการได้รับยารักษา^(2,24)

Systemic therapy

First-line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab 1200 mg + Bevacizumab 15 mg iv every 3 wk
- Tremelizumab 300 mg for one dose and durvalumab 1,500 mg iv every 4 wks
- Ipilimumab 3 mg/kg IV q 3 wks and nivolumab 1 mg/kg IV q 3 wks for 4 cycles then

Other recommended Regimens

- Sorefenib (400mg) 1 tab bid
- Lenvatinib (8mg if BW < 60 kg) or 12mg if BW ≥ 60 kg
- Durvalimab 1,500 mg iv every 4 wk
- FOLFOX4
- Doxorubicin

Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression

Options

- Regorafenib 160 mg po OD (day 1-21) every 28 day
- Carbozantinib 60 mg po OD
- Ramucitumab 8 mg iv every 2 wk
- Pembrolizumab 200 mg iv every 3 wk



4. หลักการรักษาด้วยยา (Principles for Systemic Therapy)⁽²⁵⁻³³⁾

การรักษาด้วยยามีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว (Paradigm Shift) จากยา TKI สู่ Immunotherapy

4.1 ยาต้านมะเร็ง (Systemic Regimens)

- First-Line Therapy:

หากไม่มีข้อจำกัดการเข้าถึงยาและไม่มีข้อห้ามในการให้ยา ควรพิจารณาให้สูตรยาภูมิคุ้มกันบำบัดหนึ่งในสามสูตรข้างต้น ได้แก่ atezolizumab/ bevacizumab, tremelimumab/ durvalumab หรือ ipilimumab/nivolumab ทั้งนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างสูตรยาเหล่านี้ การเลือกใช้สูตรยาใดขึ้นกับปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งในแง่ประสิทธิภาพยา เช่น ถ้าปริมาณเนื้องอกเยอะ (high tumor burden) ต้องการอัตราการตอบสนองที่สูง ควรเลือกยาสูตร atezolizumab/bevacizumab หรือ ipilimumab/ nivolumab และความปลอดภัยของยา เช่น ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงของการเกิดเลือดออกจาก esophageal varice ควรพิจารณาสูตร tremelimumab/durvalumab หรือสูตร ipilimumab/ nivolumab, หรือหากมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงทางภูมิคุ้มกันรุนแรง ควรพิจารณาสูตร atezolizumab/bevacizumab มากกว่า ยาต้านการสร้างเส้นเลือด sorafenib หรือ lenvatinib ยังคงเป็นทางเลือกยารักษาแรกที่สำคัญ เนื่องจากเข้าถึงง่ายกว่าในแง่ของค่าใช้จ่าย และในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด โดยยา lenvatinib มีอัตราการตอบสนองที่สูงกว่า

- Second-Line Therapy:

พิจารณาต้านการสร้างเส้นเลือดในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดมาก่อน ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสร้างเส้นเลือดมาก่อน สามารถพิจารณาต้านการสร้างเส้นเลือด และยาภูมิคุ้มกันบำบัด ดังแสดงข้างต้น ทั้งนี้ผู้ป่วยควรยังมีการทำงานของตับดี (Child A) และสภาพร่างกายแข็งแรง (ECOG PS 1)

บทสรุป (Conclusion)

การรักษา HCC ในบริบทประเทศไทยควรใช้ Multidisciplinary Team (MDT) ผสมผสานเทคนิคการผ่าตัดที่ละเอียดแม่นยำ ในมือแพทย์เฉพาะทางชำนาญด้านผ่าตัดตับ ในผู้ป่วยระยะลุกลามที่ยังพอรักษาได้ โดยมีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนการใช้ยา จุดเน้นสำคัญคือการคัดกรองผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาที่ถูกต้อง เพื่อให้เกิดสมดุลระหว่าง "โอกาสหายขาด" และ "คุณภาพชีวิต" โดยมีการตัดสินใจร่วมกันในการรักษา โดยที่ผู้ป่วยและญาติมีความเข้าใจความเสี่ยง ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิต



เอกสารอ้างอิง

1. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:13-25.
2. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, et al. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2023;53:383-90.
3. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550-8.
4. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-36.
5. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3697-705.
6. Xiao H, Zhang B, Mei B, Zuo C, Wei G, Wang R, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension: a long-term benefit compared with transarterial chemoembolization and thermal ablation. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e495.
7. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25:104-9.
8. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49:1109-13.
9. Liu PH, Hsia CY, Lee YH, Hsu CY, Huang YH, Su CW, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC stage C hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2015;111:404-9.
10. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11:317-70.
11. Zhou J, Sun H, Wang Z, Cong W, Wang J, Zeng M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer* 2020;9:682-720.
12. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016;65:938-43.
13. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, et al. Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver Cancer* 2022;11:209-18.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
15. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
16. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-96.
17. Park GC, Song GW, Moon DB, Lee SG. A review of current status of living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5:107-17.
18. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:381-400.
19. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
20. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012;55:132-40.
21. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
22. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016;32:339-44.



23. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-64.
24. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014;3:458-68.
25. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
26. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2100070.
27. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
28. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
29. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
30. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
31. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
32. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1835-47.
33. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537-47.

บทที่ 3

การ फैาระวังมะเร็งตับชนิด
hepatocellular carcinoma (HCC)



บทที่ 3

การเฝ้าระวังมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC)

ศ.นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

ศ.นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ

ผศ.นพ.สุพจน์ นิมมอนงค์

ประโยชน์

การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง มีประโยชน์ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการรักษาที่มุ่งหวังให้หายขาดมากขึ้น มีอายุขัยเฉลี่ยยาวนานขึ้น⁽¹⁻⁴⁾ และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มากถึงร้อยละ 37^(2,3)

กลุ่มเสี่ยง

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ได้แก่

1. ผู้ป่วยตับแข็งจากทุกสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรัง การดื่มแอลกอฮอล์ โรคตับคั่งไขมัน โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเอง ภาวะธาตุเหล็ก หรือสารทองแดงสะสมในตับ เป็นต้น การตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งตับแนะนำให้ทำในผู้ป่วยตับแข็งที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A และ B⁽⁵⁾ ส่วนผู้ป่วย Child-Pugh C แนะนำให้ตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ⁽⁶⁾
2. ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่ดำเนินโรคเป็นตับแข็ง ประกอบด้วย
 - 2.1 ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเพศชายที่อายุมากกว่า 40 ปี และเพศหญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี⁽⁷⁾
 - 2.2 ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับ^(7,8)
 - 2.3 ผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากสาเหตุใดก็ตามที่มีปริมาณพังผืดในตับมาก (F3 fibrosis)⁽⁹⁻¹¹⁾

การวินิจฉัยภาวะตับแข็งและการประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับตามเกณฑ์ Child-Pugh มีรายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก

เครื่องมือการตรวจเฝ้าระวัง

การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบน

การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนเป็นวิธีหลักในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ เนื่องจากมีความสะดวก อุปกรณ์มีใช้อย่างแพร่หลาย ค่าใช้จ่ายไม่สูง โดยมีความไวร้อยละ 60-70 ความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90 ในการตรวจพบก้อนมะเร็งตับขนาดเล็ก⁽¹²⁾ แต่ความไวจะลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน มีไขมันคั่งตับ มีลมในท้องมาก หรือทรวงอกมีรูปร่างผิดปกติ มะเร็งตับที่อยู่ชิดกระบังลมหรือขอบตับกลีบซ้าย รวมทั้งมะเร็งตับชนิด infiltrative นอกจากนั้นยังขึ้นอยู่กับความชำนาญของรังสีแพทย์ด้วย⁽¹³⁾

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพแม่เหล็กไฟฟ้า

ในปัจจุบันการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) และภาพแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) มีบทบาทมากขึ้นในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับเนื่องจากมีความแม่นยำสูงกว่าการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบน โดย MRI มีความไวมากกว่าร้อยละ 80 และความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 95⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตามการตรวจ CT และ MRI ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ มีค่าใช้จ่ายสูง เครื่องมือไม่ได้มีใช้แพร่หลายในทุกโรงพยาบาล ตลอดจนเพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยจากการได้รับสารรังสี



หรือการฉีดสารทึบรังสีในระยะยาวหากต้องมีการตรวจซ้ำทุก ๆ 6 เดือน ในปัจจุบันจึงแนะนำให้พิจารณาใช้ CT หรือ MRI ในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อจำกัดในการตรวจอัลตราซาวด์ เช่น อ้วนมาก มีไขมันคั่งตับรุนแรง⁽¹⁵⁾ มีลมในท้องมาก ทรวงอกมีรูปร่างผิดปกติ ตลอดจนผู้ป่วยตับแข็งรุนแรงที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh C ที่รอการปลูกถ่ายตับ⁽¹⁶⁾

การตรวจภาพแม่เหล็กไฟฟ้าแบบย่อ

ในปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับโดยภาพแม่เหล็กไฟฟ้าแบบย่อ (abbreviated magnetic resonance imaging, AMRI) เพื่อลดข้อจำกัดที่เกิดขึ้นของการตรวจ MRI โดยใช้ภาพเพียงบาง phase ซึ่งสามารถลดระยะเวลาในการตรวจและค่าใช้จ่ายลง⁽¹⁴⁾ นอกจากนั้นการตรวจภาพแม่เหล็กไฟฟ้าแบบย่อโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non-contrast abbreviated magnetic resonance imaging, NC-AMRI) ยังสามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงต่อไต และการแพ้สารทึบรังสีได้ โดยที่ความไวและความจำเพาะในการตรวจพบก้อนมะเร็งตับขนาดเล็กไม่ได้ลดลงไปมากนัก⁽¹⁷⁾ โดยมีความไวร้อยละ 79-86 ความจำเพาะร้อยละ 94-100⁽¹⁸⁻²⁰⁾

การตรวจสารบ่งชี้มะเร็งตับในเลือด

สารบ่งชี้มะเร็งตับที่มีความสำคัญและมีประโยชน์ในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับในปัจจุบัน ได้แก่

1. อัลฟาฟีโตโปรตีน (alpha fetoprotein, AFP) การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยการตรวจ AFP ร่วมด้วยสามารถเพิ่มความไวได้อีกร้อยละ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเพียงอย่างเดียว⁽¹³⁾ โดยใช้ค่าอัลฟาฟีโตโปรตีนที่สูงกว่า 20 นก./มล.⁽¹²⁾ ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าการตรวจ AFP ร่วมด้วยสามารถเพิ่มความไวได้อีกร้อยละ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเพียงอย่างเดียว⁽²¹⁾ นอกจากมะเร็งเซลล์ตับชนิด HCC แล้ว AFP ยังเพิ่มสูงได้ในมะเร็งอื่นอีกหลายชนิด เช่น มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma), hepatocholangiocarcinoma, hepatoblastoma, endodermal sinus tumor เป็นต้น นอกจากนั้นในผู้ป่วยตับอักเสบเฉียบพลัน ตับอักเสบเรื้อรัง หรือตับแข็ง สามารถพบค่า AFP สูงขึ้นได้ เช่นเดียวกันจากภาวะ hepatic regeneration⁽²²⁾

2. อัลฟาฟีโตโปรตีนแอลทรี (alpha fetoprotein-L3, AFP-L3) หรือ lens culinaris agglutinin-reactive subfraction ของ AFP โดยทั่วไปมีค่าไม่เกินร้อยละ 10 หากมีค่าสูงผิดปกติจะมีความจำเพาะกับมะเร็งตับชนิด HCC มาก เนื่องจากไม่พบผลบวกลงจากภาวะ hepatic regeneration นอกจากนั้นในผู้ป่วยมะเร็งตับบางรายอาจมี AFP-L3 สูงได้โดยที่ AFP มีระดับปกติ⁽²³⁾

3. Protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) เป็นโปรตีนตั้งต้นในการสังเคราะห์โปรธอมบินซึ่งช่วยในการแข็งตัวของเลือด ในภาวะปกติ PIVKA-II จะมีปริมาณน้อยมาก โดยทั่วไปไม่เกิน 40 mAU/ml ในผู้ป่วยมะเร็งตับหรือมีภาวะขาดวิตามินเคทำให้ PIVKA-II มีระดับสูงขึ้นได้⁽²⁴⁾

การใช้ระบบคะแนน

ในปัจจุบันมีการใช้ระบบคะแนนในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ โดยใช้ปัจจัยทางด้านเพศ อายุ ร่วมกับการตรวจเลือดหาสารบ่งชี้มะเร็งตับ ได้แก่

1. GALAD score คำนวณคะแนนจากเพศ อายุ ร่วมกับการตรวจเลือดหาสารบ่งชี้มะเร็งตับ 3 ชนิด ทั้ง AFP, AFP-L3 และ PIVKA-II ดังสมการ $GALAD\ score = -10.08 + (1.67 \times \text{เพศ (ชาย=1, หญิง=0)}) + (0.09 \times \text{อายุ}) + (0.04 \times \text{AFP-L3}) + (2.34 \times \log \text{AFP}) + (1.33 \times \log \text{DCP})$ ⁽²⁵⁾ โดยมีค่าความไว ร้อยละ 92 ความจำเพาะร้อยละ 79 ในการตรวจพบมะเร็งตับขนาดเล็กโดยใช้เกณฑ์ -1.18 ⁽²⁶⁾



2. GAAD score คำนวณคะแนนจากเพศ อายุ ร่วมกับการตรวจเลือดหาสารบ่งชี้มะเร็งระดับ 2 ชนิด ได้แก่ AFP และ PIVKA-II โดยมีค่าความไวร้อยละ 72 ความจำเพาะร้อยละ 90 ในการตรวจพบมะเร็งตับขนาดเล็ก⁽²⁷⁾

วิธีการและระยะเวลาการตรวจเฝ้าระวัง

วิธีการและระยะเวลาการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับควรเลือกให้เหมาะสมตามบริบทและความพร้อมของผู้ป่วย สถานพยาบาล และระบบสาธารณสุข โดยทั่วไปควรตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนร่วมกับการตรวจเลือดหาระดับซีรัม AFP เป็นวิธีหลักในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ^(16,28) ควรทำทุก 6-12 เดือน โดยติดตามทุก 6 เดือนให้ประโยชน์ในการค้นหามะเร็งตับระยะเริ่มต้นได้ดีกว่าติดตามทุก 12 เดือน⁽¹²⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย การตรวจเลือดหาสารบ่งชี้มะเร็งระดับ AFP-L3, PIVKA-II เพิ่มเติมจากการตรวจ AFP สามารถเพิ่มความไวในการตรวจพบก้อนในตับขนาดเล็ก⁽²⁹⁾

หากผู้ป่วยอ้วนมาก มีภาวะไขมันคั่งตับรุนแรง มีลมในท้องมาก ทรวงอกมีรูปร่างผิดปกติ มีตับแข็งรุนแรง จะส่งผลให้การตรวจอัลตราซาวด์มีความไวในการตรวจพบก้อนขนาดเล็กที่ต่ำลง สามารถพิจารณาใช้การตรวจ CT หรือ MRI แทน^(15,16) โดยการใช้ NC-AMRI มีข้อดีเพิ่มเติมคือสามารถลดผลข้างเคียงจากการฉีดสารทึบรังสีได้

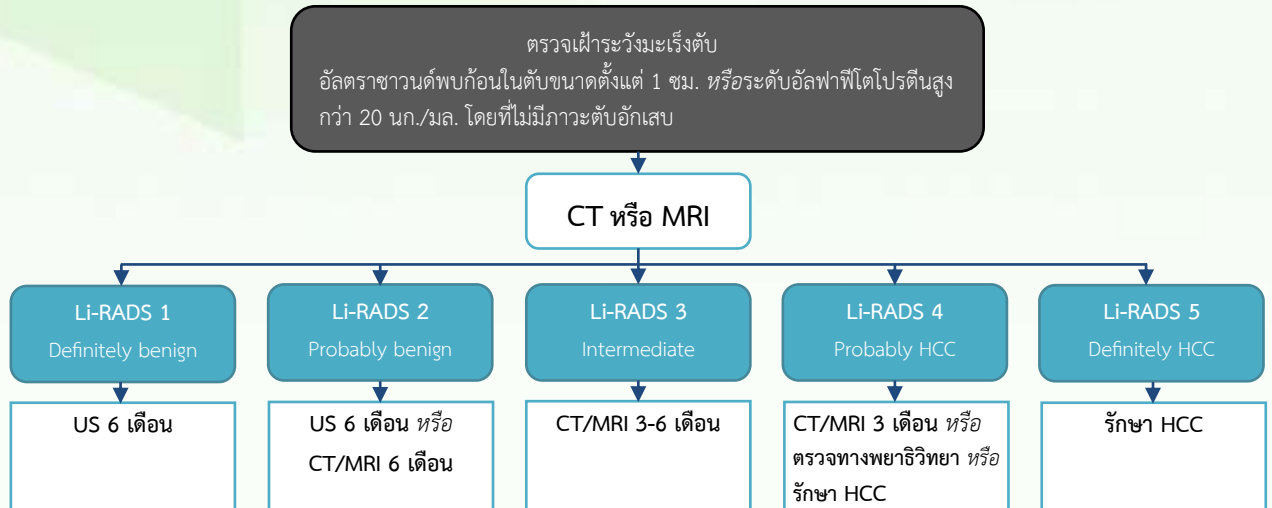
หากผู้ป่วยอยู่ในพื้นที่ที่รังสีแพทย์มีจำนวนไม่เพียงพอ หรือไม่สะดวกในการเดินทางไปยังสถานพยาบาลที่มีรังสีแพทย์เพื่อทำการตรวจอัลตราซาวด์ สามารถตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยการตรวจเลือดหาสารบ่งชี้มะเร็งตับ หรือใช้ GALAD, GAAD score ได้

แนวทางปฏิบัติในกรณีการตรวจเฝ้าระวังพบความผิดปกติ

1. กรณีที่อัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนพบก้อนเนื้อที่ตับ

ผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจพบก้อนเนื้อในตับที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. จากการอัลตราซาวด์ มีโอกาสเป็นมะเร็งตบน้อยกว่าร้อยละ 20 สาเหตุที่พบส่วนใหญ่เป็น regenerative nodule, dysplastic nodule, focal nodular hyperplasia (FNH) หรือ hemangioma⁽³⁰⁾ แนะนำให้ติดตามขนาดของก้อนโดยการทำอัลตราซาวด์ซ้ำทุก 3-4 เดือน^(11,13) หากไม่พบการเปลี่ยนแปลงเมื่อติดตามไปจนครบ 2 ปี แนะนำให้กลับไปตรวจเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ทุก 6 เดือนตามปกติ^(11,13)

ผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจอัลตราซาวด์พบก้อนเนื้อในตับที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. มีโอกาสเป็นมะเร็งตบสูงประมาณร้อยละ 80⁽³⁰⁾ แนะนำให้ทำการตรวจ CT หรือ MRI ที่มีการฉีดสีเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัดซึ่งสามารถจำแนกออกเป็น 5 กลุ่ม ตามระบบ Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)⁽³¹⁾ โดยอาศัยหลักเกณฑ์ดังแสดงในภาคผนวก หากพบลักษณะ arterial enhancement ร่วมกับ washout ใน portal phase (LI-RADS 5) สามารถให้การวินิจฉัยมะเร็งตับได้ หากเป็น benign lesion (LI-RADS 1) แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์ทุก 6 เดือนตามปกติ ในกรณีที่ เป็น probably benign หรือ intermediate lesion (LI-RADS 2-3) แนะนำให้ตรวจติดตามภาพรังสีวินิจฉัยใน 3-6 เดือน หากเป็น LI-RADS 4 lesion แนะนำให้ตรวจติดตาม CT หรือ MRI ภายใน 3 เดือน หรือทำการเจาะเนื้อออกตรวจทางพยาธิวิทยา หรือสามารถให้การรักษาละเลยโดยพิจารณาเป็นกรณีไป⁽¹⁶⁾ โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงจากการทำหัตถการและความเสี่ยงที่เซลล์มะเร็งจะเกิดขึ้นตามแนวเข็มที่เจาะตรวจถ้าก้อนดังกล่าวเป็นมะเร็งตับ ดังนั้นถ้าหากก้อนเนื้อออกอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม รวมถึงสภาพของผู้ป่วยและความพร้อมของศัลยแพทย์หรือรังสีแพทย์ อาจพิจารณาผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกหรือให้การรักษาด้วย การจี้ทำลาย (ablation) และได้ขึ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค ดังแสดงในรูปที่ 1



CT, computed tomography; HCC, hepatocellular carcinoma; MRI, magnetic resonance imaging; US, ultrasonography

รูปที่ 3.1 อัลตราซาวนด์⁽¹⁶⁾

2. กรณีที่ตรวจพบระดับซีรั่ม AFP สูงผิดปกติโดยที่อัลตราซาวนด์ไม่พบก้อนเนื้อที่ตับ

แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุอื่นที่อาจทำให้ระดับซีรั่ม AFP เพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะตับอักเสบกำเริบ^(32,33) หากไม่พบสาเหตุดังกล่าว แนะนำให้ส่งตรวจ CT หรือ MRI เพิ่มเติม

ข้อแนะนำ:

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อแนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับในผู้ป่วยตับแข็งที่ตรวจพบก้อนเนื้ออกในตับจากการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ควรได้รับการตรวจเฝ้าระวัง (ชนิดของคำแนะนำ 1)

ผู้ที่ควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับชนิด HCC ได้แก่

1. ผู้ป่วยตับแข็งจากทุกสาเหตุ
 - Child-Pugh A และ B
 - Child-Pugh C ที่รอการปลูกถ่ายตับ
2. ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเพศชายที่อายุมากกว่า 40 ปี และเพศหญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี
3. ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับ
4. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากสาเหตุใดก็ตามที่มีปริมาณพังผืดในตับมาก (F3 fibrosis) (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับชนิด HCC ควรทำทุก 6-12 เดือน โดยการติดตามทุก 6 เดือน ให้ประโยชน์ในการค้นหามะเร็งตับระยะเริ่มต้นได้ดีกว่าติดตามทุก 12 เดือน (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

วิธีการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับชนิด HCC ควรใช้การตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน ร่วมกับการตรวจเลือดหาระดับซีรั่ม AFP (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

ในกรณีที่ข้อจำกัดในการตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน สามารถเลือกใช้การตรวจด้วยวิธีอื่น ได้แก่ CT, MRI และ/หรือ การตรวจซีรั่ม AFP-L3, PIVKA-II เพิ่มเติม หรือการใช้ระบบคะแนน GALAD, GAAD ได้ตามบริบทและความเหมาะสมของผู้ป่วย สถานพยาบาล และระบบสาธารณสุข (ชนิดของคำแนะนำ 2B)



เมื่อการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งเรื้อรังระดับชนิด HCC พบก้อนในตับจากการตรวจภาพรังสีที่มีขนาดโตกว่า 1 ซม. และ/หรือ ระดับสารบ่งชี้มะเร็งเรื้อรังมีค่าสูงผิดปกติจากการตรวจเลือด ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ CT หรือ MRI เพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าเป็นมะเร็งเรื้อรังหรือไม่ (ชนิดของคำแนะนำ 2A)

ภาคผนวก

การวินิจฉัยภาวะตับแข็ง ใช้เกณฑ์อย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- พยาธิวิทยาของเนื้อตับจากการเจาะตับแสดงพังผืดระดับ 4 ตามระบบ METAVIR
- ลักษณะทางคลินิก ร่วมกับลักษณะทางรังสีวินิจฉัยที่ได้จากการตรวจอัลตราซาวนด์ (ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) และการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) สนับสนุนการวินิจฉัย
- ผลการตรวจอื่น ๆ ที่มีข้อมูลว่าบ่งชี้พังผืดระดับ 4 เช่น liver stiffness elastography เป็นต้น

ตารางที่ 3.1 การประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับตามเกณฑ์ Child-Pugh

ปัจจัย	1 คะแนน	2 คะแนน	3 คะแนน
บิลิรูบินในซีรัม (มก./ดล.)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
อัลบูมินในซีรัม (ก./ดล.)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
ค่าโปรทอมบินที่นานเกินกว่าปกติ (วินาที) หรือ ค่า INR	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
ภาวะท้องมาน	ไม่มี	เล็กน้อยถึงปานกลาง	รุนแรง
ภาวะสมองผิดปกติจากโรคตับ (ตามเกณฑ์ West-Haven)	ไม่มี	ระดับ 1-2	ระดับ 3-4

INR, international normalized ratio

คะแนนรวม 5-6 คะแนน มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ *Child-Pugh A*

คะแนนรวม 7-9 คะแนน มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ *Child-Pugh B*

คะแนนรวม 10-15 คะแนน มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ *Child-Pugh C*

ตารางที่ 3.2 เกณฑ์การวินิจฉัยก้อนเนื้อในผู้ป่วยตับแข็งตามระบบ Li-RADS

APHE		No APHE		Nonrim APHE		
ขนาด (ซม)		<2	≥2	<1	1-2	≥2
Enhancing capsule	0	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
Nonperipheral washout	1	LR-3	LR-4	LR-4	LR4**/5	LR-5
Threshold growth*	≥2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

APHE, arterial phase hyperenhancement

*Threshold growth หมายถึง ก้อนมีขนาดโตขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ภายใน 6 เดือน

LR4/5: Enhancing capsule เป็น LR-4 Nonperipheral washout หรือ threshold growth เป็น LR-5



เอกสารอ้างอิง

1. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
2. Chaiteerakij R, Chattieng P, Choi J, Pinchareon N, Thanapirom K, Geratikornsupuk N. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma Reduces Mortality: an Inverse Probability of Treatment Weighted Analysis. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):421-9.
3. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003;10(4):204-9.
4. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-39.
5. 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(4):422-34.
6. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegna L, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2448-57; quiz 58.
7. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-52.
8. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1848-56.
9. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-48.
10. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):428-33; quiz e50.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
12. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37-47.
13. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
14. An JY, Pena MA, Cunha GM, Booker MT, Taouli B, Yokoo T, et al. Abbreviated MRI for Hepatocellular Carcinoma Screening and Surveillance. *Radiographics*. 2020;40(7):1916-31.
15. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1822-30.
16. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
17. Chan MV, Huo YR, Trieu N, Mitchell A, George J, He E, et al. Noncontrast MRI for Hepatocellular Carcinoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis - A Potential Surveillance Tool? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):44-56 e2.
18. Kim JS, Lee JK, Baek SY, Yun HI. Diagnostic performance of a minimized protocol of non-contrast MRI for hepatocellular carcinoma surveillance. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(1):211-9.
19. Park HJ, Jang HY, Kim SY, Lee SJ, Won HJ, Byun JH, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: Comparison with ultrasound. *J Hepatol*. 2020;72(4):718-24.
20. Jalli R, Jafari SH, Sefidbakht S, Kazemi K. Comparison of the Accuracy of DWI and Ultrasonography in Screening Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Liver Disease. *Iran J Radiol*. 2015;12(1):e12708.
21. Lersritwimanmaen P, Nimanong S. Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-fetoprotein in Real-world Practice. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(1):83-7.
22. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2019;39(12):2214-29.
23. Gish RG. Early detection of hepatocellular carcinoma through surveillance using biomarkers. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(2):121-3.



24. Ono M, Ohta H, Ohhira M, Sekiya C, Namiki M. Measurement of immunoreactive prothrombin precursor and vitamin-K-dependent gamma-carboxylation in human hepatocellular carcinoma tissues: decreased carboxylation of prothrombin precursor as a cause of des-gamma-carboxyprothrombin synthesis. *Tumour Biol.* 1990;11(6):319-26.
25. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):144-53.
26. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, Harmsen WS, Dai J, Zhang N, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(3):531-8.
27. Piratvisuth T, Hou J, Tanwandee T, Berg T, Vogel A, Trojan J, et al. Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies. *Hepatol Commun.* 2023;7(11).
28. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017;11(4):317-70.
29. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer.* 2021;10(3):181-223.
30. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47(1):97-104.
31. Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology.* 2018;286(1):29-48.
32. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):842-6.
33. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. *Journal of hepatology.* 2005;43(3):434-41.

บทที่ 4

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังด้วยการตรวจทางรังสีวิทยา
(Radiological Diagnostic Guidelines for
Hepatocellular carcinoma)



บทที่ 4

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับด้วยการตรวจทางรังสีวิทยา (Radiological Diagnostic Guidelines for Hepatocellular carcinoma)

ศ.พญ.ปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์
ผศ.พญ.ดวงกมล ประพุดติธรรม
ผศ.พญ.จุฬาลักษณ์ พรหมสร
พญ.กุลยาดา เอื้อบุญชนะนันท์
พญ.ชวิพร มุกตพันธุ์

การตรวจทางรังสีวิทยามีความสำคัญในการวินิจฉัย (diagnosis) การบอกระยะของโรค (tumor staging) และการวางแผนการรักษามะเร็งตับ รวมถึงใช้ในการเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multidetector computed tomography: MDCT) และการตรวจเอ็มอาร์ไอ (gadolinium-enhanced MRI: Gd-MRI หรือ hepatocyte-specific contrast enhanced MRI: HSC-MRI)⁽¹⁾ ซึ่งการตรวจเหล่านี้สามารถให้การวินิจฉัยมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้โดยไม่ต้องใช้การตรวจทางพยาธิวิทยา⁽²⁾ ในบทนี้จะกล่าวถึงแนวทางการให้การวินิจฉัยมะเร็งตับโดยใช้การตรวจทางรังสีวิทยา

โปรโตคอลในการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจเอ็มอาร์ไอ

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นการตรวจที่สำคัญในการประเมินผู้ป่วยมะเร็งตับ โดยแนะนำให้ทำการถ่ายภาพแบบ multiphases เนื่องจากมีความไวสูงในการตรวจพบและบอกลักษณะของมะเร็งตับ รวมถึงมีความแม่นยำในการตรวจการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจากการรักษา⁽¹⁾ โดยการตรวจประกอบด้วยภาพก่อนและหลังการฉีดสารทึบรังสี ดังนี้^(1,3,4)

1. ภาพก่อนฉีดสารทึบรังสี (precontrast phase) แนะนำให้ทำการตรวจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาแบบ locoregional therapy เช่น การใช้ lipiodol ในการอุดกั้นหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งตับ เนื่องจากการรักษาเหล่านี้สามารถทำให้รอยโรคแสดงลักษณะ high attenuation ซึ่งจะมีผลรบกวนการแปลผลใน arterial phase ได้

2. ภาพหลังฉีดสารทึบรังสี (postcontrast phases) ประกอบด้วย

- Late arterial phase (30-45 วินาทีหลังฉีดสารทึบรังสี)
- Portovenous phase (60-80 วินาทีหลังฉีดสารทึบรังสี)
- Delayed phase (2-5 นาทีหลังฉีดสารทึบรังสี)

การตรวจเอ็มอาร์ไอ

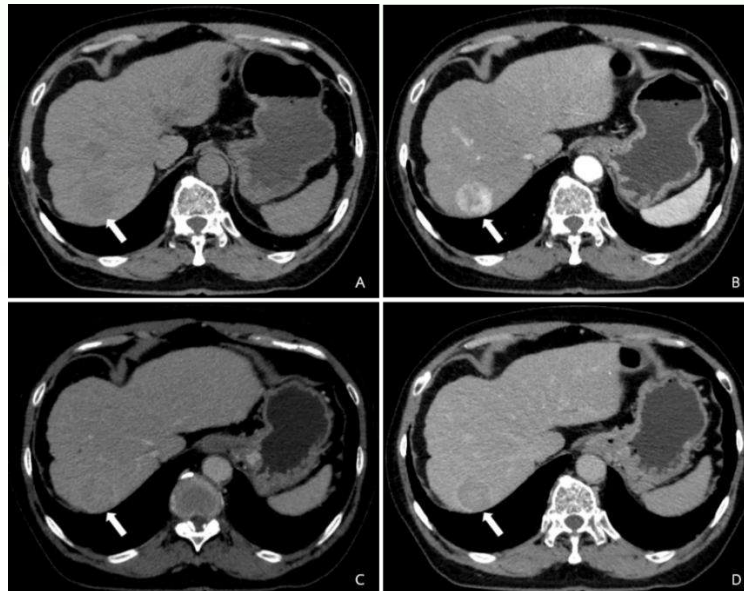
การตรวจเอ็มอาร์ไอก็มีความแม่นยำมากในการตรวจพบและบอกลักษณะของมะเร็งตับ รวมทั้งยังมีความไวสูงในการตรวจการกลับเป็นซ้ำของโรคอีกด้วย⁽¹⁾ โดยทั่วไปการฉีด gadolinium ที่ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับที่สำคัญ ได้แก่ extracellular contrast agents และ hepatocyte-specific contrast agents [ได้แก่ gadoxetate disodium (Primovist®) และ gadobenate dimeglumine (MultiHance®)] ซึ่งจะมีการถ่ายภาพใน phase ต่าง ๆ^(3,4) ได้แก่ การถ่ายภาพ T1-weighted images (T1WI), T2-weighted images



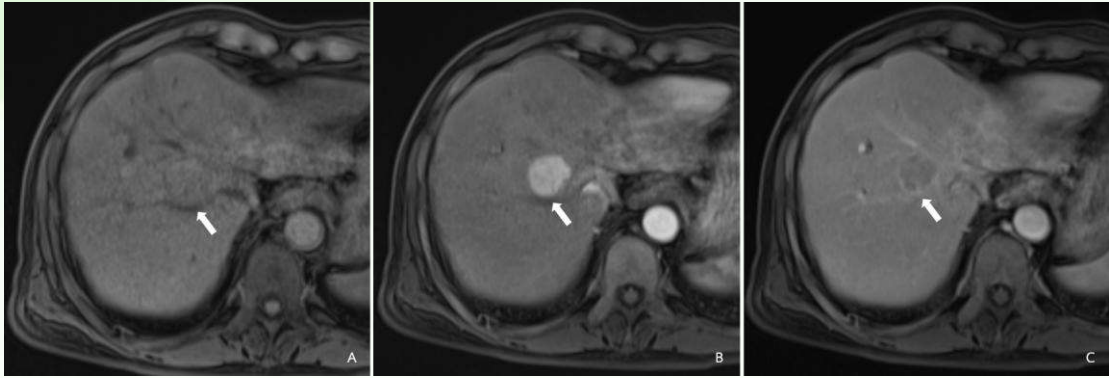
(T2WI), T1-weighted in-phase and opposed phase, diffusion-weighted images (DWI) และ apparent diffusion coefficient map (ADC) รวมถึงการถ่ายภาพหลังการฉีด gadolinium ใน arterial phase (30-45 วินาทีหลังฉีด gadolinium) portovenous phase (60-80 วินาทีหลังฉีด gadolinium) equilibrium phase (2-3 นาทีหลังฉีด gadolinium) และ delayed phase (5 นาทีหลังฉีด gadolinium) และหากใช้ hepatocyte-specific contrast agents จะมีการถ่ายภาพในช่วง hepatobiliary phase ร่วมด้วย โดยจะอยู่ในช่วง 15-30 นาทีหลังฉีด Primovist® และ 1-3 ชั่วโมงหลังฉีด MultiHance®

การวินิจฉัยมะเร็งตับทางรังสีวินิจฉัยด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และการตรวจเอ็มอาร์ไอ ส่วนมากวินิจฉัยตามคำแนะนำของ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)⁽²⁾ และ The Japan Society of Hepatology (JSH)⁽⁵⁾ โดยลักษณะภาพที่ถือว่า typical และใช้วินิจฉัยมะเร็งตับมีดังต่อไปนี้^(2,5-7)

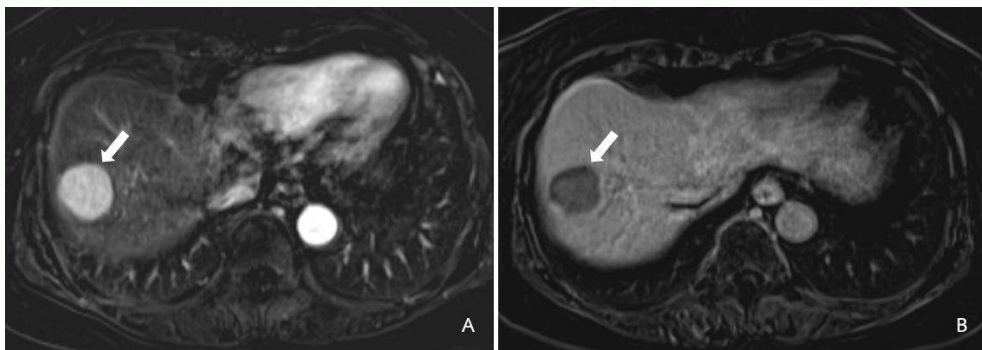
1. MDCT หรือ Gd-MRI แสดงลักษณะก้อนที่มี arterial enhancement ร่วมกับมี washout และ/หรือมี enhancing capsule ใน portovenous หรือ delayed phases (รูปที่ 4.1 และ 4.2)
2. HSC-MRI แสดงลักษณะก้อนที่มี arterial enhancement และไม่มี uptake ของ contrast ใน hepatobiliary phase (รูปที่ 4.3)



รูปที่ 4.1 ภาพ MDCT ก่อนฉีดสารทึบรังสี (รูป A) และหลังฉีดสารทึบรังสี (รูป B, C, D) แสดงก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา (ลูกศรสีขาว) มีลักษณะ arterial enhancement (รูป B) ร่วมกับมี washout และ enhancing capsule ใน portovenous phase (รูป C) และ delayed phase (รูป D)



รูปที่ 4.2 ภาพ Gd-MRI ก่อนฉีด gadolinium (รูป A) และหลังฉีด gadolinium (รูป B, C) แสดงก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา (ลูกศรสีขาว) มี arterial enhancement (รูป B) ร่วมกับมี washout และ enhancing capsule ใน portovenous phase (รูป C)

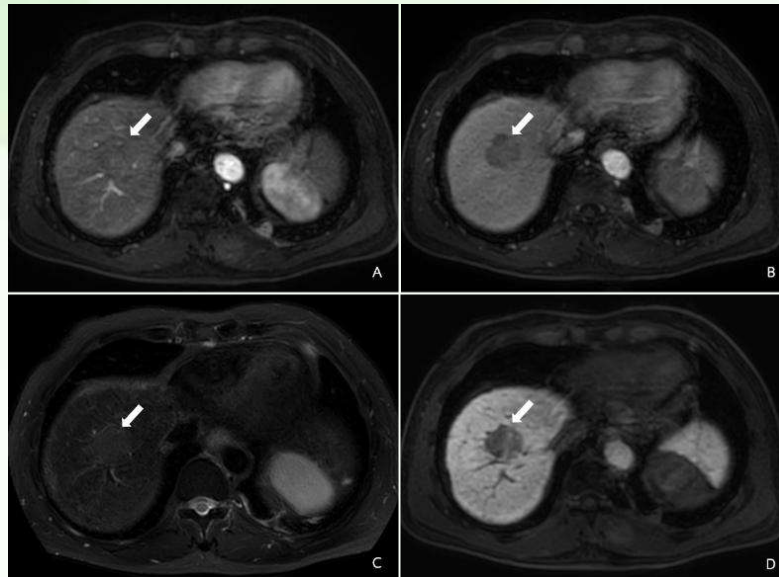


รูปที่ 4.3 ภาพ HSC-MRI แสดงก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา (ลูกศรสีขาว) มี arterial enhancement (รูป A) และไม่มี uptake ของ contrast ใน hepatobiliary phase (รูป B)

ถ้าพบลักษณะดังกล่าวตามข้อใดข้อหนึ่งในผู้ป่วยตับแข็ง หรือมีประวัติไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สามารถวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับ และสามารถทำการรักษาได้โดยไม่ต้องตัดชิ้นเนื้อมาตรวจ

ถ้าก้อนมีลักษณะ hypovascular ใน arterial phase ซึ่งไม่ใช่ลักษณะ typical ของมะเร็งตับอาจใช้ลักษณะดังต่อไปนี้ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย (รูปที่ 4.4)^(8,9)

1. ในภาพ T2WI มี high signal intensity
2. ในภาพ DWI และ ADC มีลักษณะ fluid restriction
3. ไม่มี uptake ของ contrast ใน hepatobiliary phase ในกรณีที่ตรวจ HSC-MRI



รูปที่ 4.4 ภาพ HSC-MRI แสดงก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา (ลูกศรสีขาว) มีลักษณะ hypovascular โดยภาพ arterial phase (รูป A) และ portovenous phase (รูป B) แสดงลักษณะก้อนที่ไม่มี enhancement แต่มี high signal intensity ในภาพ T2WI (รูป C) และไม่มี uptake ของ contrast ใน hepatobiliary phase (รูป D)

ถ้าก้อนมีลักษณะดังกล่าว แสดงว่ามีแนวโน้มในการเป็นมะเร็งตับ ควรพิจารณาปรึกษาทีมแพทย์สหสาขา หรือส่งต่อไปยังโรงพยาบาลที่มีทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษามะเร็งตับ

ปัจจุบันการวินิจฉัยมะเร็งตับโดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจเอ็มอาร์ไอ แนะนำให้รายงานผลโดยอ้างอิงตาม Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)⁽⁴⁾ ที่จัดทำโดย American College of Radiology (ACR) ซึ่งเป็นแนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งหรือมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง รวมถึงบอกแนวทางในการติดตามผู้ป่วย และแนวทางการรักษา เพื่อให้ทีมแพทย์สหสาขามีความเข้าใจไปในทิศทางเดียวกัน ดังรายละเอียดแสดงในบทที่ 3 เรื่องการเฝ้าระวังมะเร็งตับ โดยมีการจำแนกก้อนในตับตามความน่าจะเป็นที่จะเป็นมะเร็งตับ ดังนี้

LI-RADS 1: Definitely benign

LI-RADS 2: Probably benign

LI-RADS 3: Intermediate probability of malignancy

LI-RADS 4: Probably HCC

LI-RADS 5: Definitely HCC

การตรวจทางรังสีวิทยา นอกจากจะใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับแล้ว ยังช่วยในการประเมินปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วยและช่วยในการวางแผนการรักษา เช่น ขนาดและจำนวนของก้อนมะเร็ง ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ลักษณะทางกายวิภาคของผู้ป่วย (anatomical considerations) การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ (extrahepatic spreading) เป็นต้น ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้จะมีผลต่อระยะของโรค ดังนั้นควรต้องมีการรายงานปัจจัยเหล่านี้ร่วมด้วย⁽¹⁰⁾ ปัจจุบันระบบการประเมินระยะของโรค และพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งตับมักนิยมใช้ The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system⁽¹¹⁾ ที่ประเมินตามลักษณะ tumor burden ความรุนแรงของ liver disease และ performance status ของผู้ป่วย



การประเมินระยะของโรคทางรังสีวิทยา

ผู้ป่วยมะเร็งตับทุกรายควรได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจเอ็มอาร์ไอแบบ multiphases เพื่อประเมินการกระจายของโรค และตรวจเอกซเรย์ปอด (chest radiograph) ก่อนเริ่มทำการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอด เช่น พบความผิดปกติจากภาพเอกซเรย์ปอด มะเร็งมีการลุกลามไปยังหลอดเลือดใหญ่ของตับ หรือมีค่า AFP > 1000 ng/ml ควรได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest) ร่วมด้วย ส่วนการตรวจ positron emission tomography (PET) นั้นไม่แนะนำให้ทำการตรวจเพื่อประเมินระยะของโรค เนื่องจากมีความไวต่ำเพียงร้อยละ 50-65 ในทำนองเดียวกันการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของกระดูกเชิงกราน (CT of pelvis) และการตรวจ bone scan ก็มีความคุ้มค่า (cost effectiveness) ต่ำ แต่อาจพิจารณาตรวจในผู้ป่วยที่มีค่า AFP > 1000 ng/ml มีการลุกลามไปยังหลอดเลือดใหญ่ของตับ หรือมีก้อนมะเร็งในเนื้อตับทั้งสองกลีบ เพื่อประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังกระดูก^(2,12) อย่างไรก็ตามการประเมินระยะของโรคควรได้รับการประเมินโดยทีมแพทย์สหสาขา เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสม

การลุกลามของมะเร็งไปยังหลอดเลือดตับ

มะเร็งตับสามารถลุกลามไปยังหลอดเลือดตับได้ โดยมักพบใน portal vein มากกว่า hepatic vein หากพบการลุกลามไปยังหลอดเลือดตับแล้วจะจัดผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม advanced stage ทำให้ผู้ป่วยมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมีผลต่อการวางแผนการรักษา โดยการลุกลามของมะเร็งชนิดต่าง ๆ ไปยังหลอดเลือดตับมักเกิดจากมะเร็งตับมากที่สุด ส่วนมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่สามารถพบได้ เช่น intrahepatic cholangiocarcinoma, combined hepatocellular-cholangiocarcinoma และ พบได้น้อยในมะเร็งในตับชนิดอื่น ๆ^(3,4,1) การลุกลามของมะเร็งไปยังหลอดเลือดตับนั้น อ้างอิงตาม Liver Imaging Reporting and Data System⁽⁴⁾ จะให้การวินิจฉัยเมื่อมี enhancing soft tissue ในหลอดเลือดที่เห็นได้ชัดเจน โดยไม่จำเป็นต้องเห็นก้อนในตับ (รูปที่ 4.5) โดยหากพบว่าการลุกลามของมะเร็งไปยังหลอดเลือดตับ จะถือเป็น LI-RADS Tumor in vein (LR-TIV)



รูปที่ 4.5 ภาพ MDCT แสดงการลุกลามของมะเร็งตับไปยังหลอดเลือดตับ โดยให้ลักษณะ enhancing soft tissue ในหลอดเลือด portal vein ด้านขวา (ลูกศรสีขาว) ร่วมกับพบก้อนมะเร็งตับที่อยู่ติดกับหลอดเลือด ซึ่งมีลักษณะ typical ของมะเร็งตับ คือ มี arterial enhancement (ลูกศรสีดำในรูป A) ร่วมกับมี washout ใน portovenous phase (ลูกศรสีดำในรูป B) และ delayed phase (ลูกศรสีดำในรูป C)

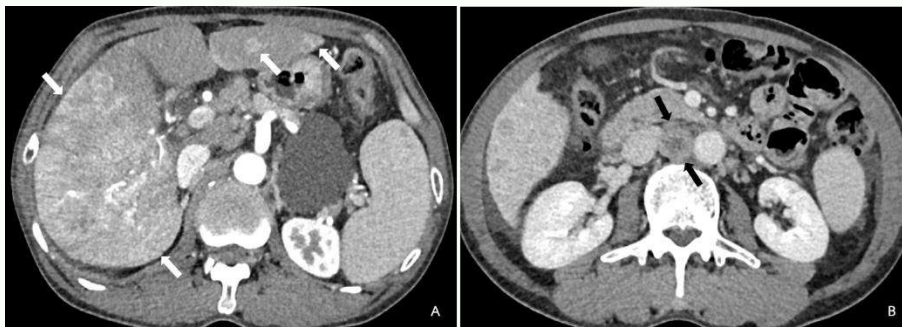
การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ (extrahepatic spreading)

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ (extrahepatic spreading) จะจัดผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม advanced stage ซึ่งมีผลต่อการวางแผนการรักษา และทำให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยแย่ลง^(11,13) โดยมะเร็งตับมักมีการแพร่กระจายไปยังปอดและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องมากที่สุด ส่วนอวัยวะอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ กระดูก กะบังลม ต่อมหมวกไต และเยื่อช่องท้อง เป็นต้น⁽¹⁴⁾

ในผู้ป่วยมะเร็งตับพบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 27-42 จากการ autopsy โดยมักแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ใกล้เคียง โดยเฉพาะบริเวณ perihepatic, peripancreatic และ



retroperitoneum แต่ทั้งนี้การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ไกลออกไปก็สามารถพบได้ ในขณะเดียวกัน ผู้ป่วยโรคตับแข็ง หรือโรคตับเรื้อรังอื่น ๆ ก็สามารถพบต่อมน้ำเหลืองโตโดยที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็งได้บ่อย ประมาณร้อยละ 50 โดยมักพบบริเวณ porta hepatis ซึ่งมักมีขนาด short axis น้อยกว่า 20 มิลลิเมตร⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ ดังนั้นหากอ้างอิงตาม modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST)^(16,17) จะกำหนดให้ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ porta hepatis เป็นต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาหากมีขนาด short axis อย่างน้อย 20 มิลลิเมตร ส่วนต่อมน้ำเหลืองบริเวณอื่น ๆ จะถือว่าไม่มีมะเร็งแพร่กระจายมาเมื่อมีขนาดอย่างน้อย 15 มิลลิเมตร (รูปที่ 4.6) สำหรับการตรวจอื่น ๆ เช่น 18F-FDG PET/CT จะถือว่าต่อมน้ำเหลืองมีมะเร็งแพร่กระจายมา เมื่อมีการ uptake 18F-FDG มากกว่า background activity ของอวัยวะที่ปกติหรือเนื้อเยื่อข้างเคียง⁽¹³⁾



รูปที่ 4.6 ภาพ MDCT แสดงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง โดยพบก้อนมะเร็งตับที่ตับทั้งสองกลีบ (ลูกศรสีขาวในรูป A) ร่วมกับพบต่อมน้ำเหลืองที่มี central necrosis บริเวณ aortocaval ขนาด short axis 19 มิลลิเมตร (ลูกศรสีดำในรูป B)

การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอด จะกระจายไปตามหลอดเลือด (hematogenous dissemination) ให้ลักษณะเป็นก้อนในปอดที่ไม่มีหินปูน และมักพบบริเวณปอดด้านล่างเหมือนกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ ส่วนการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังกระดูก พบบ่อยที่สุดบริเวณกระดูกสันหลัง โดยมักจะพบได้หลายตำแหน่ง และให้ลักษณะการทำลายกระดูกแบบ osteolytic⁽¹⁴⁾ (รูปที่ 4.7)



รูปที่ 4.7 ภาพ MDCT แสดงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ โดยพบก้อนมะเร็งตับที่ตับกลีบขวา (ลูกศรสีขาวในรูป A) ร่วมกับการแพร่กระจายไปยังปอดข้างขวา (ลูกศรสีดำในรูป B) และกระดูกสันหลังระดับ L2 (หัวลูกศรสีดำในรูป C)

สำหรับการประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ ถือว่ามีความสำคัญและจำเป็นต้องรายงานผล เพื่อให้ทีมแพทย์สหสาขาเข้าใจไปในทิศทางเดียวกัน เนื่องจากมีผลต่อการวางแผนการรักษาและพยากรณ์โรคของผู้ป่วย



เอกสารอ้างอิง

1. Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Asrani SK, Hindman NM, Kaur H, et al. ACR appropriateness criteria® chronic liver disease. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(11):S391–405.
2. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922–65.
3. Cannella R, Zins M, Brancatelli G. ESR Essentials: diagnosis of hepatocellular carcinoma—practice recommendations by ESGAR. *Eur Radiol*. 2024 Apr 1;34(4):2127–39.
4. LI-RADS-2018-Core.pdf [Internet]. [cited 2024 Nov 9]. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf>
5. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, et al. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res*. 2023 May;53(5):383–90.
6. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular Carcinoma: Illustrated Guide to Systematic Radiologic Diagnosis and Staging According to Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *RadioGraphics*. 2013 Oct;33(6):1653–68.
7. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology*. 2014 Sep;272(3):635–54.
8. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part II. Extracellular Agents, Hepatobiliary Agents, and Ancillary Imaging Features. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):30–50.
9. Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, et al. Hypovascular Nodules in Patients with Chronic Liver Disease: Risk Factors for Development of Hypervascular Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2013 Feb;266(2):480–90.
10. Sinn DH, Cho JY, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124434.
11. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–93.
12. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the Management of Primary Hepatobiliary Tumors, Part 2. *Am J Roentgenol*. 2011 Aug;197(2):W260–5.
13. Xia F, Wu L, Lau WY, Li G, Huan H, Qian C, et al. Positive lymph node metastasis has a marked impact on the long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95889.
14. Sneag DB, Krajewski K, Giardino A, O'Regan KN, Shinagare AB, Jagannathan JP, et al. Extrahepatic Spread of Hepatocellular Carcinoma: Spectrum of Imaging Findings. *Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):W658–64.
15. Dodd GD, Baron RL, Oliver JH, Federle MP, Baumgartel PB. Enlarged abdominal lymph nodes in end-stage cirrhosis: CT-histopathologic correlation in 507 patients. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):127–30.
16. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(01):052–60.
17. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72(2):288–306.

บทที่ 5

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม



บทที่ 5

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยศัลยกรรม

5.1 Preoperative evaluation for surgical resection of HCC

นพ.เชิดชัย ชโลธรสุทธิ
นพ.ณัฐฉิมพงศ์ ลีรัตนขจร
พญ.วิภาวี อินทโสทธิ
นพ.กิตติพงศ์ ชัยบุตร

การคัดเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสมต่อการผ่าตัดเป็นสิ่งสำคัญที่สุด การประเมินผู้ป่วยจะประกอบด้วย 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ ปัจจัยด้านสภาพของตับผู้ป่วย ปัจจัยด้านเนื้องอกและปัจจัยด้านความแข็งแรงของผู้ป่วยในหัวข้อนี้จะเน้นถึงปัจจัยด้านสภาพตับเป็นหลัก โดยการประเมินสภาพตับจะแยกย่อยเป็น 2 หัวข้อ คือ ประเมินการทำงานของเนื้อตับ และประเมินปริมาณเนื้อตับที่เหลือหลังผ่าตัด

การประเมินการทำงานของเนื้อตับ (function of liver) เป็นสิ่งสำคัญมากเพื่อที่จะลดโอกาสการเกิดภาวะตับวายหลังผ่าตัด (Postoperative liver failure) โดยทั่วไปการผ่าตัดจะแนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (Preserved liver function) และไม่มีลักษณะของ significant portal HT (Hepatic vein pressure gradient > 10 mmHg)⁽¹⁾ (คำแนะนำระดับ 1) สำหรับการประเมินการทำงานของตับที่นิยมและสามารถมีเครื่องมือที่ใช้ได้โดยแพร่หลาย ได้แก่

1. ระบบ Child-Pugh classification จะเป็นการประเมินการทำงานของตับที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เป็นตัวบ่งบอกการทำงานของตับในภาพรวม (global liver function) โดยทั่วไปพิจารณาการผ่าตัดใน Class A และระยะมะเร็งการผ่าตัดใน Class B ส่วน Class C นั้นเป็นข้อห้ามในการผ่าตัดตับ⁽²⁾ (ชนิดของคำแนะนำ 1)

2. ระบบ Model for End-Stage Liver disease (MELD) score เป็นการประเมินโดยใช้ค่า serum bilirubin, creatinine, INR โดยแต่เดิมระบบนี้ใช้ประเมิน short term survival ในผู้ป่วย cirrhosis แต่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วย cirrhosis ที่รับการผ่าตัดตับโดยพบว่า MELD score > 8 หลังผ่าตัดจะมีอัตราการตายและการรอดชีวิตไม่ดี⁽³⁻⁵⁾ (คำแนะนำระดับ 2A)

3. ระบบ albumin-bilirubin (ALBI) score เป็นระบบคะแนนที่คำนวณโดยใช้ค่า albumin และ bilirubin โดยใช้สมการคำนวณที่ซับซ้อนโดย ALBI ยังจำแนกผู้ป่วย child-Class A ออกเป็นกลุ่มย่อยได้ การศึกษาพบว่า ALBI สามารถจำแนกการเกิด liver failure และ survival หลังการผ่าตัดตับได้ดีกว่า child-pugh และ MELD⁽⁶⁻⁷⁾ (คำแนะนำระดับ 2A)

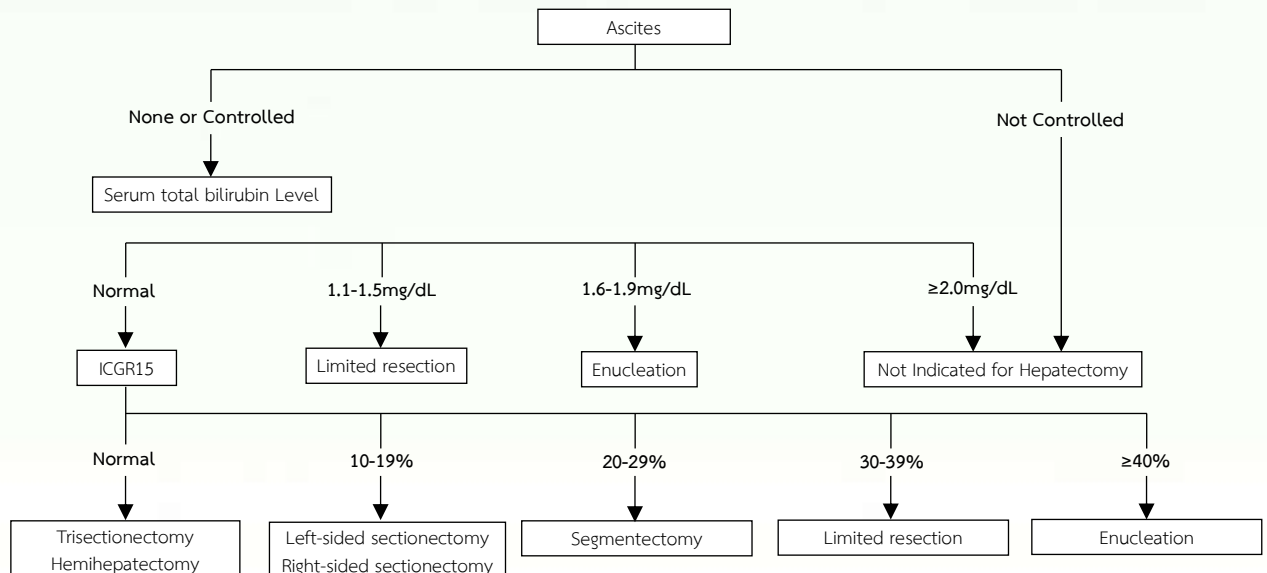
4. การใช้ indocyanine green (ICG) clearance test ในการประเมินการทำงานของตับก่อนการผ่าตัด⁽⁸⁻⁹⁾ โดยพิจารณาปริมาณของการ ICG ในเลือดหลังการฉีดเข้าเส้นเลือดไปแล้ว 15 นาที โดยผู้ป่วยควรมีค่า bilirubin ปกติและไม่มีภาวะ ascites ในภาวะตับแข็งจะมีการขับถ่ายสาร ICG ทางน้ำดีได้ไม่ดีทำให้มีระดับสาร ICG ค้างในเลือดที่ 15 นาที สูงกว่าปกติไม่เหมาะกับการผ่าตัดตับปริมาณมาก (คำแนะนำระดับ 2A)

โดยสรุป Child-Class B/C หรือ MELD score > 8 หรือ ค่า ICG retention ที่ 15 นาที มีค่าผิดปกติ > 30% ควรเลี่ยงการรักษาด้วยการผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A) และถ้า ICG retention ที่ 15 นาที มี



ค่าระหว่าง 10-30% ควรพิจารณาการผ่าตัดตามแผนภูมิการประเมินการทำงานของตับโดย indocyanine green (ICG) clearance test นอกจากนี้ใน Child-Class A การเพิ่ม ALBI score เพิ่มความแม่นยำในการประเมินการเกิด liver failure ได้ อย่างไรก็ตามการประเมินด้วยวิธีเหล่านี้ก็เป็นการวัดการทำงานของตับในภาพรวมทำให้ยังมีความเสี่ยงเกิดภาวะตับวายหลังการผ่าตัดได้ จึงควรมีการวัดปริมาตรของตับหลังการผ่าตัดร่วมด้วย (คำแนะนำระดับ 2B)

แผนภูมิที่ 5.1.1 การประเมินการทำงานของตับโดย indocyanine green(ICG) clearance test



แนวทางการประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดตับโดยใช้ปริมาตรตับ

ในปัจจุบันสามารถวัดปริมาตรตับโดยวัดจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผ่านโปรแกรม ทำให้สามารถคำนวณปริมาตรตับที่เหลืออยู่ภายหลังการผ่าตัดตับได้ (Future liver remnant, FLR) โดยการคำนวณ FLR สามารถทำได้หลัก ๆ สองวิธี ได้แก่

1. วัดปริมาตรของตับที่เหลืออยู่หลังการผ่าตัด เปรียบเทียบกับปริมาตรของตับมาตรฐานที่ได้จากสูตรคำนวณ⁽¹⁰⁾
2. วัดปริมาตรของตับที่เหลืออยู่หลังการผ่าตัด เปรียบเทียบกับปริมาตรตับทั้งหมดโดยหักปริมาตรของเนื้องอกออก⁽¹¹⁾

แนะนำให้ทำการวัดประเมิน FLR เมื่อทำการผ่าตัดตับชนิด major หรือผ่าตัดตับในคนไข้ที่มีพยาธิสภาพของเนื้อตับ⁽³⁾ (คำแนะนำระดับ 2A) โดยในคนไข้ที่ไม่มีพยาธิสภาพของตับสามารถเหลือปริมาตรตับภายหลังการผ่าตัดได้อย่างน้อยร้อยละ 20^(12,13,14) ในกรณีที่คนไข้มีการบาดเจ็บของเนื้อตับจากการได้รับเคมีบำบัดหรือมีภาวะไขมันเกาะตับสามารถเหลือปริมาตรตับภายหลังการผ่าตัดได้อย่างน้อยร้อยละ 30^(12,14) และในกรณีที่ภาวะตับแข็งสามารถเหลือปริมาตรตับหลังการผ่าตัดอย่างน้อยร้อยละ 40^(12,14) (คำแนะนำระดับ 2A)



เอกสารอ้างอิง

1. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update Reig, Maria et al. Journal of Hepatology, Volume 76, Issue 3, 681 – 693
2. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg 1999;229:790-9.
3. Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M, et al. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. Ann SurgOncol. 2011; 18(13):3640-3649.
4. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. Ann Surg. 2006;243(3):373-379.
5. Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL. Model for end-stage liver disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. Am J Surg. 2008;195(5):697-701.
6. WangYY,ZhongJH,SuZY,etal. Albumin- bilirubinversusChild- Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2016;103(6):725-734.
7. Fagenson AM, Gleeson EM, Pitt HA, Lau KN. Albumin-bilirubin score vs model for end-stage liver disease in predicting post-hepatectomy outcomes. J Am Coll Surg. 2020;230(4):637-645.
8. Hemming AW, Scudamore CH, Shacklton CR, et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. Am J Surg1992;163:5158.
9. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Surg1997;84:1255-9.
10. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology. 1995;21(5):1317-21.
11. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. Hepatology. 1997;26:1176-81.
12. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery. 2000;127:512-19.
13. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg. 2009;250:540-48.
14. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? Dig Surg 2012;29:6-17.



5.2 Resectability assessment and Patient selection

รศ.นพ.วิภูษิต แต่สมบัติ

การผ่าตัดตับ (liver resection) ในผู้ป่วยมะเร็งตับถือเป็นการรักษาหลักอย่างหนึ่ง การประเมินและคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมรับการผ่าตัดเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี มีภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดน้อย และมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวที่ดี

การประเมินผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับเพื่อวางแผนการรักษามีความสำคัญ เพื่อให้ได้แผนการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย แนวทางการประเมินผู้ป่วยเพื่อการผ่าตัดตับจะแบ่งเป็น 3 ปัจจัย

1. ปัจจัยด้านมะเร็ง (tumor factor)
2. ปัจจัยด้านสภาพของผู้ป่วย (patient factor)
3. ปัจจัยด้านการทำงานของตับ (liver factor)

1. ปัจจัยด้านมะเร็ง

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัยที่ดี หมายถึง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องส่วนบน (triphasic computed tomography (CT) scan upper abdomen) หรือการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กช่องท้องส่วนบน (contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) upper abdomen) เพื่อประเมินลักษณะของมะเร็งตับทั้งขนาด ตำแหน่ง จำนวน และการลุกลาม และเพื่อดูลักษณะกายวิภาคของตับ ทำให้สามารถวางแผนการผ่าตัดที่เหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย การตรวจทางรังสีวินิจฉัยด้วยการทำ MRI อาจมีประโยชน์มากกว่าการทำ CT scan ในการประเมินลักษณะต่าง ๆ ของมะเร็งตับดังกล่าว

การตรวจการแพร่กระจายของมะเร็งตับ โดยทั่วไปมะเร็งตับถ้ามีการแพร่กระจายมักพบในตัวเอง โดยสามารถวินิจฉัยจากการทำ CT scan หรือ MRI ของช่องท้องส่วนบน อย่างไรก็ตามอาจพบการแพร่กระจายที่ปอด พบได้ประมาณ 5-7%^(1,2) การตรวจเอกซเรย์ปอด (chest radiograph) ควรทำในผู้ป่วยก่อนผ่าตัดทุกราย การทำ CT scan ของปอดอาจแนะนำทำเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะพบการแพร่กระจายที่ปอด เช่น พบความผิดปกติจากเอกซเรย์ปอด มะเร็งตับมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดใหญ่ของตับ การมีระดับค่า alpha-fetoprotein (AFP) สูง (>1000 ng/ml) การแพร่กระจายที่กระดูกพบไม่บ่อย อาจพิจารณาทำการตรวจกระดูก bone scan เฉพาะในรายที่มีอาการสงสัย

การผ่าตัดตับจะทำเฉพาะในกรณีที่มะเร็งไม่มีการแพร่กระจายภายนอกตับ การพิจารณาลักษณะของมะเร็งตับเพื่อผ่าตัดมีแนวทาง ดังนี้

- จำนวนและขนาดของมะเร็งตับ
 - มีเพียง 1 ก้อนไม่ว่ามะเร็งตับจะมีขนาดเท่าใด ถ้าสามารถผ่าตัดได้มีโอกาสได้ผลดีจึงแนะนำให้ผ่าตัด
 - มีจำนวนก้อนมะเร็ง 1-3 ก้อน มีโอกาสได้ผลการรักษาที่ดี^(3,4,5,6) โดยเฉพาะกรณีที่ทุกก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร (≤ 3 ก้อน, ≤ 3 เซนติเมตร) อย่างไรก็ตามกรณีที่ก้อนมีขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร (≤ 3 ก้อน, > 3 เซนติเมตร) การผ่าตัดก็ยังมีโอกาสได้ผลการรักษาที่ดี⁽⁷⁾
 - จำนวนก้อนมะเร็งมากกว่า 3 ก้อน (≥ 4 ก้อน) ยังไม่แนะนำการรักษาด้วยการผ่าตัด อาจพิจารณาการผ่าตัดภายหลัง ถ้ามีการตอบสนองที่ดีภายหลังได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น transarterial chemoembolization (TACE), การได้รับยารักษา



- การลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ การลุกลามของมะเร็งตับเข้าหลอดเลือดดำ portal vein ที่ไม่ใช่ main portal vein (MPV) ยังมีโอกาสได้ผลการรักษาที่ดีสามารถประเมินเพื่อผ่าตัดได้^(8,9,10) กรณีที่ลุกลามเข้า MPV ยังไม่แนะนำผ่าตัด อาจพิจารณาการผ่าตัดภายหลังถ้ามีการตอบสนองหลังได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การฉายแสง การได้รับยา^(11,12) การลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ hepatic vein สามารถประเมินเพื่อผ่าตัดได้⁽¹³⁾

2. ปัจจัยด้านสภาพของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษามีการประเมินสุขภาพความแข็งแรงของผู้ป่วย รวมถึงโรคร่วมของผู้ป่วย ทั้งนี้อาจมีความจำเป็นต้องมีการประเมินร่วมกับ แพทย์สหสาขาทั้งอายุรแพทย์ และวิสัญญีแพทย์ เพื่อประเมินความเสี่ยงของการผ่าตัด และร่วมกันทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด

3. ปัจจัยด้านการทำงานของตับ

เนื่องด้วยผู้ป่วยส่วนใหญ่ของมะเร็งตับมักพบมีโรคตับเรื้อรังร่วมด้วย เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และภาวะตับแข็ง จึงมีความจำเป็นต้องมีการประเมินการทำงานของตับเพื่อเตรียมการผ่าตัดเพื่อป้องกัน หรือลดโอกาสเกิดภาวะตับวายหลังผ่าตัด โดยต้องมีการประเมินทั้งในด้านคุณภาพ และปริมาณของตับ

- การประเมินคุณภาพการทำงานของตับ ในปัจจุบันมีการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการหลายอย่างที่ใช้ช่วยกันประเมิน และอาจนำมาคิดคะแนนเพื่อประเมินการทำงานของตับ เช่น Child-Pugh score, Model for end-stage liver disease (MELD) score โดยทั่วไปถือว่าผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัดต้องมี Child-Pugh A กรณี Child-Pugh B อาจพิจารณาผ่าตัดในบางราย และจำเป็นต้องมีการประเมินอื่น ๆ ร่วมด้วย

นอกจากนี้ยังมีการตรวจวิธีอื่น ๆ ร่วมด้วย ซึ่งอาจมีแนวทางแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ทั้งนี้เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการประเมินความเสี่ยงของการผ่าตัด ได้แก่

- การตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ต้องไม่พบมีการโป่งพองของหลอดเลือดดำ (varices) หรือพบมีขนาดเล็ก (small varices) หรือ mild portal hypertensive gastropathy
- การตรวจ indocyanine green retention test (ICG-R15) เพื่อประเมินการทำงานของตับและนำมาเป็นแนวทางในการคำนวณปริมาณตับที่ควรเหลืออยู่หลังการผ่าตัด (future liver remnant)^(14,15)
- การวัดความดันในหลอดเลือด hepatic vein (HV pressure gradient) โดยมีความแตกต่างน้อยกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท อาจจะสามารถผ่าตัดได้
- วิธีการผ่าตัดด้วยการส่องกล้อง ที่ไม่ใช่การเปิดแผลผ่าตัดใหญ่ที่หน้าท้อง พบว่าช่วยลดการบาดเจ็บต่อตับ และมีแนวโน้มช่วยลดการเกิดภาวะตับวายหลังการผ่าตัด⁽¹⁶⁾ จึงสามารถนำวิธีการผ่าตัดมารวมประเมินความเสี่ยงของการผ่าตัดได้

- การประเมินปริมาณตับ ควรมีประเมินปริมาณของตับที่จะเหลืออยู่หลังผ่าตัด (future liver remnant) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่วางแผนผ่าตัดมากกว่า 3 segment หรือ major liver resection และในผู้ป่วยที่มีคุณภาพการทำงานของตับไม่ดี โดยทั่วไปถ้ามีโรคตับเรื้อรังหรือมีภาวะตับแข็งร่วมด้วยควรต้องมีปริมาณตับเหลืออยู่ มากกว่า 35-40% ของปริมาณตับทั้งหมด

โดยสรุปการคัดเลือกผู้ป่วยที่ลักษณะของมะเร็งตับที่เหมาะสม การประเมินสภาพความแข็งแรงผู้ป่วย ร่วมกับการประเมินการทำงานของตับ เพื่อพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด ทำให้มีโอกาสดำเนินการรักษาที่ดี



เอกสารอ้างอิง

- 1 Wu C, Ren X, Zhang Q. Incidence, risk factors, and prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Management and Research* 2019;11:2759-68
- 2 Ye G, Wang L, Hu Z, Liang J, Bian Y, Zhan C, et al. Risk and prognostic nomograms for hepatocellular carcinoma with newly-diagnosed pulmonary metastasis using SEER data. *PeerJ* 2019 DOI 10.7717/peerj.7496
- 3 Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radio-frequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2017;104(13):1775–84. <https://doi.org/10.1002/bjs.10677>
- 4 Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, Takayama T, Izumi N, Yamanaka N, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl 15):4093. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4093
- 5 Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12
- 6 Fugami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, et al. Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. *Ann Surg* 2020;272:145-54
- 7 Hasegawa M, Aoki T, Ischizawa T, Kaneko J, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;(21)Suppl 3:S348-55
- 8 Kawagishi N. HCC with portal vein tumor thrombosis: how to manage? *Hepatology International* 2020;14:609-11
- 9 Shohei Komatsu S, Kido M, Kuramitsu K, Tsugawa D, Gon H, Fukushima K, et al. Impact of hepatectomy for advanced hepatocellular carcinoma with Major Portal Vein Tumor Thrombus. *J Gastrointest Surg* 2022;26:822-30
- 10 Chen ZH, Zhang XP, Lu YG, Li LQ, Chen MS, Wen TF, et al. Actual long-term survival in HCC patients with portal vein tumor thrombus after liver resection: a nationwide study. *Hepatology International* 2020;14:754-64
- 11 Li N, Feng S, Xue J, Wei X, Shi J, Guo WX, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB* 2016;18:549-56
- 12 Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol* 2019;37:2141-51
- 13 Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. *Hepatology.* 2017;66(2):510–7
- 14 Takeshi T, Makuuchi M. Precision surgery for primary liver cancer. *Cancer Biol Med* 2019 doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0194
- 15 Takasaki K. Selection of operative procedure for primary hepatocellular carcinoma, complicated with liver cirrhosis, criteria on control of volume in hepatic resection in consideration of security radicality and new developed anatomically systematized hepatic resection. *日消外会誌* 1986;19(9):1881-9
- 16 Molina V, Dávila JS, Ferrer J, Fondevila C, Gobbo R, Calatayud D, et al. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc* 2018;32:2345-54



5.3 Principle of Surgery หลักการผ่าตัดมะเร็งตับ

ผศ.นพ.ปรมินทร์ ม่วงแก้ว

ในปัจจุบันการผ่าตัดตับเป็นหนึ่งในการรักษา มะเร็งตับให้หายขาด โดยที่การผ่าตัดตับมีหลักการผ่าตัดสองแบบ ได้แก่ การผ่าตัดตับตามแนวกายวิภาค (Anatomical resection) และการผ่าตัดตับแบบเก็บเนื้อตับ (Parenchymal sparing, non-anatomical resection)

การผ่าตัดตับตามแนวกายวิภาค (Anatomical resection) เป็นการผ่าตัดตับโดยการนำเนื้อตับที่ได้รับ การเลี้ยงโดยเส้นเลือดแขนงย่อยในเนื้อตับ (Portal tributaries) ทั้งหมดออก⁽¹⁾ ซึ่งจะมีการตัดเส้นเลือดที่เลี้ยงเนื้อตับส่วนนั้นและนำเนื้อตับที่ขาดเลือดนั้นออก โดยการผ่าตัดวิธีนี้มีข้อดีในการนำก้อนมะเร็งและส่วนของ มะเร็งที่อาจจะเริ่มมีการกระจายตามเส้นเลือดออกไปพร้อมกันซึ่งอาจจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งได้

การผ่าตัดแบบเก็บเนื้อตับ (Parenchymal sparing, non-anatomical resection) เป็นการผ่าตัดตับ โดยการตัดก้อนและเนื้อตับรอบ ๆ โดยตัดให้นำก้อนออกได้หมดและได้ระยะขอบที่เหมาะสม แต่ในกรณีที่ก้อน อยู่ใกล้เส้นเลือดหรือการเสียเนื้อตับทำให้มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดอาจพิจารณาตัดก้อนมะเร็งโดยไม่ให้มี มะเร็งที่ขอบได้ โดยการผ่าตัดวิธีนี้มีข้อดีจากการที่ยังมีเนื้อตับที่ดีเหลืออยู่เยอะ ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนในการ ผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งหรือการทำงานของตับที่ไม่ดี

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การผ่าตัดตามแนวกายวิภาคมีระยะปลอดโรค (DFS) ที่ดีกว่า แต่การ รอดชีวิตโดยรวม (OS) และการกลับเป็นซ้ำในระยะยาวไม่ได้ต่างกัน ใน 2 กลุ่ม⁽¹⁻⁵⁾ แต่มีบางการศึกษาที่ให้ผล แตกต่างกันโดยเป็น retrospective studies พบว่าการผ่าตัดตามแนวกายวิภาคมีผลการรักษาที่ไม่ต่างจากการ ผ่าตัดเก็บเนื้อตับ⁽⁶⁻⁸⁾ มีข้อมูลแนะนำให้ทำการผ่าตัดตามแนวกายวิภาคในกรณีก้อนมะเร็งขนาด 2-5 เซนติเมตร โดยพบว่า มีระยะปลอดโรคที่ดีกว่าการผ่าตัดเก็บเนื้อตับ^(9,10) แต่ในก้อนที่ขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร หรือ มากกว่า 5 เซนติเมตร ได้ระยะปลอดโรคไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตามการผ่าตัดแบบเก็บเนื้อตับก็ยังเป็นทางเลือกใน กลุ่มคนไข้ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดตามแนวกายวิภาคได้กรณีมีความเสี่ยงต่ำภายหลังจากการผ่าตัดสูงหรือการ ทำงานของตับที่ไม่ดี

ในส่วนของระยะขอบที่เพียงพอของก้อนมะเร็งในการผ่าตัดตับนั้นยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด มีการศึกษา พบว่าการตัดให้ได้ก่อนทั้งหมดออกมานั้นเพียงพอ แต่ในการศึกษาถัด ๆ มาพบว่าการตัดให้ได้ระยะขอบนอกตัว ก้อนเพิ่มนั้นช่วยลดการเกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งได้ เนื่องจากส่วนหนึ่งมะเร็งตับมักมีก้อนเล็ก ๆ อยู่รอบ ก้อนขนาดใหญ่ร่วมด้วย (Satellite nodule) ซึ่งมีการศึกษาพบว่าการตัดก้อนมะเร็งให้ได้หมดไม่มีก้อนมะเร็งที่ ขอบรอยตัดนั้นเพียงพอสำหรับการรักษา⁽¹¹⁻¹³⁾ แต่ก็มีหลายการศึกษาและ meta-analysis แนะนำว่าระยะ ขอบที่อย่างน้อย 1 เซนติเมตร นั้นเพียงพอสำหรับการลดการกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ ยกเว้นมี 1 randomized controlled trial เปรียบเทียบระยะขอบของการผ่าตัดตับพบว่าระยะขอบที่ 2 เซนติเมตรขึ้นไป ช่วยลดการ กลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับได้ดีกว่า 1 เซนติเมตร⁽¹⁸⁾

นอกจากนี้ด้วยวิทยาการในปัจจุบันการผ่าตัดตับมีความปลอดภัยมากขึ้นและเสียเลือดลดลงจาก เทคนิคการตัดตับที่ดีขึ้นและการใช้วิธีความดันเลือดต่ำส่วนกลางต่ำกว่า 5 เซนติเมตร น้ำ (low CVP)^(19,20)

การผ่าตัดแผลเล็กได้เข้ามามีบทบาทในการผ่าตัดตับมากขึ้น จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าการผ่าตัด ส่องกล้องในการผ่าตัดตับทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็วและเสียเลือดน้อยกว่าการผ่าตัดเปิดซึ่งช่วยลดภาวะแทรกซ้อน ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง รวมทั้งผลการรักษาในแง่การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่ไม่ต่างกัน⁽²¹⁻²⁵⁾ และในปัจจุบันนี้มี



การผ่าตัดโดยใช้หุ่นยนต์ช่วยผ่าตัดพบว่าช่วยให้ผ่าตัดได้สะดวกขึ้น และฟื้นตัวดีมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการผ่าตัดเปิด และได้ผลดีเช่นเดียวกับการผ่าตัดส่องกล้อง⁽²⁶⁻²⁹⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64(3):594-600.
2. Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB (Oxford)*. 2017;19(8):667-74.
3. Zhong XP, Zhang YF, Mei J, Li SH, Kan A, Lu LH, et al. Anatomical versus Non-anatomical Resection for Hepatocellular Carcinoma with Microscope Vascular Invasion: A Propensity Score Matching Analysis. *J Cancer*. 2019;10(17):3950-7.
4. Zhao H, Chen C, Gu S, Yan X, Jia W, Mao L, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion: A propensity score matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):870-8.
5. Sun Z, Li Z, Shi XL, He XW, Chen J, Song JH. Anatomic versus non-anatomic resection of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2021;44(9):1143-50.
6. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2015;102(7):776-84.
7. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2008;143(5):607-15.
8. Kirimker EO, Kirac AT, Celik SU, Boztug CY, Kaya MB, Balci D, et al. Comparison of Anatomic and Non-Anatomic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(9).
9. Zhou JM, Zhou CY, Chen XP, Zhang ZW. Anatomic resection improved the long-term outcome of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: A prospective cohort study. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(12):2190-202.
10. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008;143(4):469-75.
11. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg*. 2000;231(4):544-51.
12. Matsui Y, Terakawa N, Satoi S, Kaibori M, Kitade H, Takai S, et al. Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of the tumor surface: clinical role of the no-margin resection. *Arch Surg*. 2007;142(7):596-602; discussion 3.
13. Lee KT, Wang SN, Su RW, Chen HY, Shi HY, Ker CG, et al. Is wider surgical margin justified for better clinical outcomes in patients with resectable hepatocellular carcinoma? *J Formos Med Assoc*. 2012;111(3):160-70.
14. Lin Y, Xu J, Hong J, Si Y, He Y, Zhang J. Prognostic Impact of Surgical Margin in Hepatectomy on Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Surg*. 2022;9:810479.
15. Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y, Zou SB. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e8043.
16. Hu W, Pang X, Guo W, Wu L, Zhang B. Relationship of different surgical margins with recurrence-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3404-9.
17. Yang P, Si A, Yang J, Cheng Z, Wang K, Li J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. *Surgery*. 2019;165(4):721-30.
18. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007;245(1):36-43.
19. Liu TS, Shen QH, Zhou XY, Shen X, Lai L, Hou XM, et al. Application of controlled low central venous pressure during hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021;75:110467.
20. Stephanos M, Stewart CMB, Mahmood A, Brown C, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Low versus standard central venous pressure during laparoscopic liver resection: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2024;28(2):115-24.



21. Wang ZY, Chen QL, Sun LL, He SP, Luo XF, Huang LS, et al. Laparoscopic versus open major liver resection for hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of comparative cohort studies. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1047.
22. Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, Wu E, Lin JD, Zhao JJ, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis. *Br J Surg*. 2021;109(1):21-9.
23. Troisi RI, Berardi G, Morise Z, Cipriani F, Ariizumi S, Sposito C, et al. Laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma with Child-Pugh B cirrhosis: multicentre propensity score-matched study. *Br J Surg*. 2021;108(2):196-204.
24. Haney CM, Studier-Fischer A, Probst P, Fan C, Muller PC, Golriz M, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic and open liver resection. *HPB (Oxford)*. 2021;23(10):1467-81.
25. Shinkawa H, Kaibori M, Kabata D, Nakai T, Ueno M, Hokuto D, et al. Laparoscopic and open minor liver resection for hepatocellular carcinoma with clinically significant portal hypertension: a multicenter study using inverse probability weighting approach. *Surg Endosc*. 2024;38(2):757-68.
26. Liu R, Abu Hilal M, Wakabayashi G, Han HS, Palanivelu C, Boggi U, et al. International experts consensus guidelines on robotic liver resection in 2023. *World J Gastroenterol*. 2023;29(32):4815-30.
27. Kamarajah SK, Bundred J, Manas D, Jiao L, Hilal MA, White SA. Robotic versus conventional laparoscopic liver resections: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Surg*. 2021;110(3):290-300.
28. Birgin E, Heibel M, Hetjens S, Rasbach E, Reissfelder C, Teoule P, et al. Robotic versus laparoscopic hepatectomy for liver malignancies (ROC'N'ROLL): a single-centre, randomised, controlled, single-blinded clinical trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;43:100972.
29. Di Benedetto F, Magistri P, Di Sandro S, Sposito C, Oberkofler C, Brandon E, et al. Safety and Efficacy of Robotic vs Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2023;158(1):46-54.



5.4 แนวทางการรักษามะเร็งตับที่มีการแตกด้วยคลัสกรรม

พอ.นพ.อานูภาพ เทียนหิรัญ

ปัจจุบันมะเร็งตับ เป็นสาเหตุการตายอันดับ 3 ของผู้ป่วยที่ตายด้วยโรคมะเร็ง ซึ่งการตายจากมะเร็งตับเกิดจาก 3 สาเหตุ คือ ภาวะตับวาย การลุกลามของมะเร็งตับ และภาวะการแตกของมะเร็งตับ การแตกของมะเร็งตับ⁽¹⁾ พบได้ร้อยละ 5-15 จากรายงานทั่วโลก โดยเอเชียจะพบได้บ่อยกว่าประเทศทางตะวันตก ในประเทศไทยมีรายงานพบการแตกของมะเร็งตับร้อยละ 10.4-12.4⁽²⁾ และมีอัตราการเสียชีวิตในระยะแรกที่สูงถึงร้อยละ 25-75^(3,4) ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ซึ่งการตายเกิดจากการเสียเลือดเป็นจำนวนมาก และภาวะช็อกจากอาการเสียเลือด

อาการและการวินิจฉัยโรค

อาการของโรคที่พบบ่อยคืออาการปวดท้องเฉียบพลันร่วมกับอาการช็อก และอาจตรวจพบว่ามีท้องอืดขึ้นจากการที่มีเลือดออกในช่องท้อง ซึ่งการวินิจฉัยจะขึ้นอยู่กับประวัติและอาการที่ทำให้นึกถึงโรคนี้โดยเฉพาะ พบอาการข้างต้น ร่วมกับประวัติโรคตับแข็ง ไวรัสตับอักเสบ โรคไขมันพอกตับ หรือมีประวัติเป็นมะเร็งตับมาก่อน^(4,5,6)

การตรวจวินิจฉัยด้วยรังสีสามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้ อาจเริ่มจากการทำอัลตราซาวด์เป็นอันดับแรก เพราะส่วนใหญ่สามารถทำได้รวดเร็วที่ข้างเตียงผู้ป่วย โดยจะตรวจพบก้อนเนื้องอกอยู่บริเวณขอบตับร่วมกับการมี free fluid ในช่องท้อง อาจบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีก้อนมะเร็งที่ตับและอาจจะมีการแตกและมีเลือดออกอยู่ในช่องท้อง^(7,8) Contrast-enhanced abdominal CT ในปัจจุบันเป็นตัวเลือกที่เหมาะสมที่สุด โดยจะตรวจพบ peripherally located tumor with a contour bulge, discontinuity of the liver capsule, hemoperitoneum, subcapsular hematoma, active contrast extravasation ข้อดี คือ นอกจากใช้ในการวินิจฉัยแล้วยังสามารถใช้ประเมินเพื่อวางแผนการรักษาต่อไปได้ด้วย^(9,10)

การทำ abdominal paracentesis แล้วตรวจพบว่ามี hemoperitoneum หรือเลือดใน ascites เป็นลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีการแตกของมะเร็งตับ ซึ่งมีความแม่นยำในการวินิจฉัยสูงร้อยละ 86⁽¹¹⁾

การรักษาการแตกของมะเร็งตับ

การแตกของมะเร็งทำให้ผู้ป่วยมีการเสียเลือดและมีอาการช็อก ซึ่งนำไปสู่ภาวะตับวายและเสียชีวิต การรักษาในระยะแรกจึงต้องให้ความสำคัญกับการแก้ไขภาวะช็อกเป็นอันดับแรก^(12,13) โดยเริ่มจากการให้ fluid resuscitation, blood transfusion, correction coagulopathy ในขั้นตอนนี้ควรประเมินการทำงานของตับ และระยะของโรคเพื่อเตรียมตัววางแผนการรักษา จากนั้นจึงพิจารณาวิธีการห้ามเลือดที่เกิดจากการแตกของมะเร็งตับ

Conservative treatment เป็นการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยระยะสุดท้าย (moribund) หรือผู้ป่วย advanced stage ที่มีการทำงานของตับไม่ดี และยังสามารถใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมี hemodynamic stable และไม่มี active bleeding แล้ว เพื่อรอการประเมินเพื่อผ่าตัดต่อไป

จากการศึกษาในปัจจุบันการใช้ Transcatheter arterial embolization (TAE) เพื่อห้ามเลือดแล้วตามด้วยการผ่าตัดตับ (staged hepatectomy) เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับว่าเหมาะสมที่สุดในการรักษามะเร็งตับที่มีการแตก เนื่องจากทำให้มีอัตราการรอดชีวิตทั้งในระยะสั้นและระยะยาวสูง⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ TAE เป็น minimal invasive procedure ข้อดี คือ สามารถทำได้ทั้งในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ hemodynamic stable และ unstable โดยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงที่โคนขา เข้าไปทำการอุดหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งเพื่อห้ามเลือด วิธีนี้



สามารถทำให้เลือดหยุดได้ถึงร้อยละ 53-100⁽⁴⁾ แต่มีข้อจำกัดคือผู้ป่วยต้องมีการทำงานของตับที่ดีพอ (CTP A-B) และมีค่าบิลิรูบินไม่เกิน 3

การผ่าตัดเพื่อห้ามเลือดในการรักษาการแตกของมะเร็งตับ

การผ่าตัดเพื่อห้ามเลือด มีข้อบ่งชี้ คือ ผู้ป่วยที่มี hemodynamic unstable และไม่สามารถทำ TAE ได้ หรือการรักษาด้วย TAE ไม่ประสบผลสำเร็จ โดยวิธีการผ่าตัดแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. **Surgical hemostasis** เป็นการผ่าตัดเพื่อห้ามเลือดเพียงอย่างเดียวโดยไม่ตัดก้อนมะเร็งออก เลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ hemodynamic unstable มีการทำงานของตับที่ไม่ดี ก้อนมะเร็งมีขนาดและตำแหน่งซึ่งผ่าตัดได้ยาก สามารถทำได้หลายวิธี

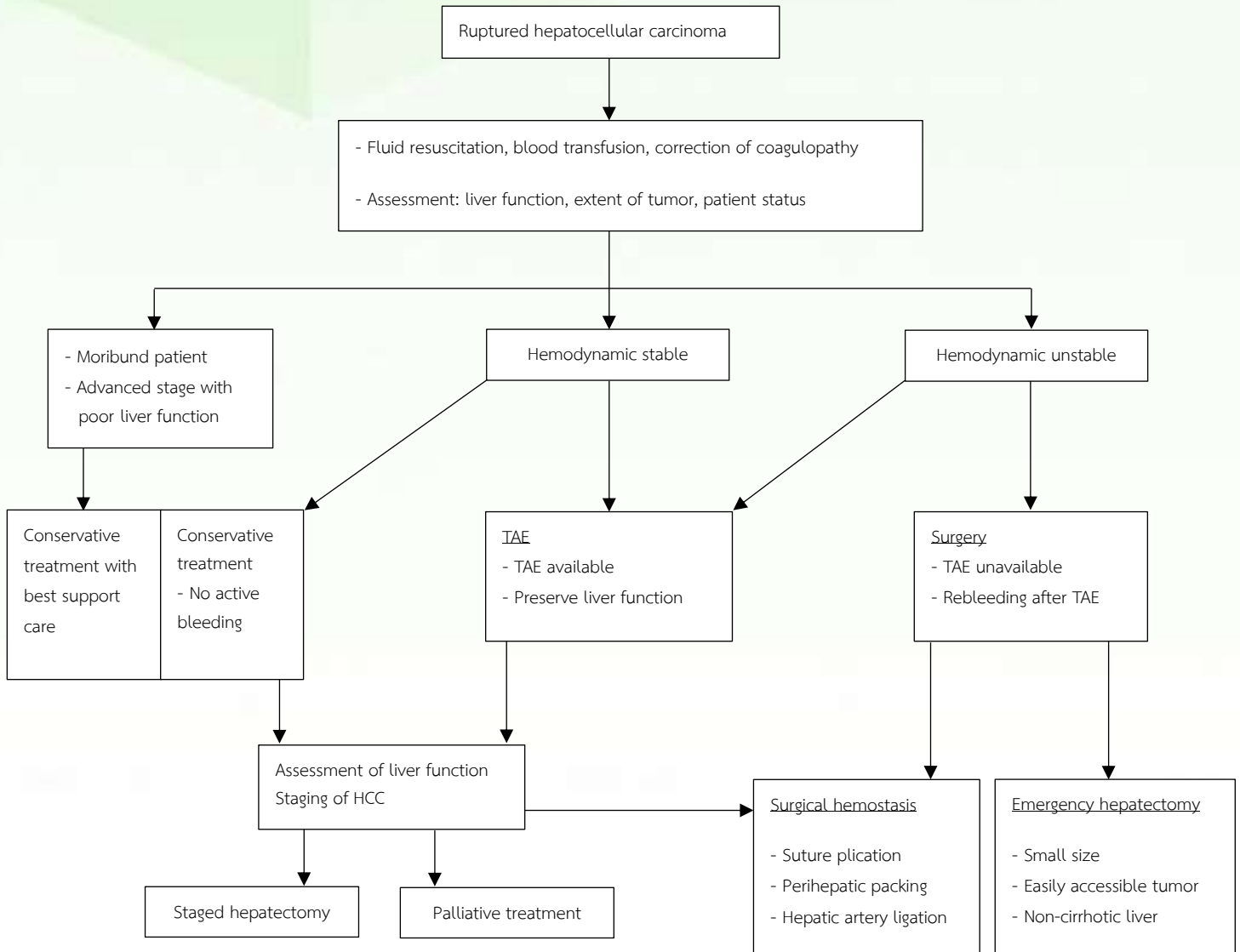
- 1) Perihepatic packing and/or suture plication มักจะเลือกทำอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ ทำร่วมกันเพื่อห้ามเลือดในกรณีที่ทำอย่างใดอย่างหนึ่งแล้วไม่สามารถห้ามเลือดได้ ข้อควรระวัง คือ มักจะมีเลือดออกซ้ำได้ในตอนที่ทำ packing removal และการ packing ไว้นานเกิน 72 ชั่วโมง อาจทำให้เกิดการติดเชื้อในช่องท้องได้ การผ่าตัดนี้เป็นการห้ามเลือดแบบชั่วคราว หลังจากนั้นผู้ป่วยควรได้รับการประเมินว่าสามารถทำการผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หรือไม่ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำและยังเป็นการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽¹⁵⁻¹⁹⁾
- 2) Hepatic artery ligation ทำโดยการผูก hepatic artery แนะนำให้ทำเป็น selective hepatic artery ligation มากกว่าการทำ common hepatic artery ligation เพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะตับวาย วิธีนี้สามารถห้ามเลือดได้ร้อยละ 68.1-100 แต่มีอัตราการตายในโรงพยาบาลสูงร้อยละ 67-76^(2,4)

2. **Emergency hepatectomy** เป็นการผ่าตัดเพื่อหยุดเลือดและเอาก้อนมะเร็งออกไปพร้อมกัน การผ่าตัดสามารถทำได้ทั้ง anatomical หรือ non-anatomical resection ก็ได้ วิธีนี้นอกจากจะใช้เพื่อหยุดเลือดแล้วยังเพื่อเป็นการรักษาตัวโรคไปด้วยในครั้งเดียว ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวเพิ่มขึ้น^(14,17,18,19) แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะตับแข็ง ทำให้การทำงานของตับไม่ดี และในช่วงที่ผู้ป่วยมีภาวะช็อกการประเมินการทำงานของตับให้แม่นยำเป็นไปได้ยาก ทำให้การผ่าตัด emergency hepatectomy มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหลังผ่าตัดค่อนข้างสูงจากภาวะตับวาย^(16,17,19) วิธีนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ก้อนที่มีขนาดเล็ก อยู่ในตำแหน่งที่ตัดได้ไม่ยาก และไม่มีภาวะตับแข็ง

การผ่าตัดเพื่อรักษาการแตกของมะเร็งตับเมื่อพ้นระยะเลือดออก

เมื่อมีการแตกของมะเร็งตับการพยากรณ์โรคจะแย่ลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการแตก แต่ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตับหลังจากมีการแตกของมะเร็งตับ มีการพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นมาก^(18,19,20) และในบางการศึกษาที่มีอัตราการรอดชีวิตเทียบเท่าผู้ป่วยที่ไม่มีการแตกของมะเร็งตับ⁽²¹⁾ ดังนั้นหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาจนพ้นระยะเลือดออกมาแล้วควรได้รับการประเมินการทำงานของตับและระยะของโรคเพื่อพิจารณาการผ่าตัดตับ (staged hepatectomy) ต่อไป ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดเกี่ยวกับช่วงเวลาที่เหมาะสม แต่โดยทั่วไปจะสามารถผ่าตัดได้ในช่วง 14 ถึง 42 วัน หลังเข้ารับการรักษา⁽¹⁶⁾

มีความกังวลว่าการที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการผ่าตัดในช่วงแรกหลังมีการแตกของมะเร็งตับจะทำให้มีการกระจายของมะเร็งเข้าสู่ช่องท้อง จากหลาย ๆ การศึกษาไม่พบว่ามีความแตกต่างกันของการเกิด peritoneal metastasis ระหว่าง emergency hepatectomy กับ staged hepatectomy^(18,19)





เอกสารอ้างอิง

1. Bassi N, Caratozzolo E, Bonariol L, et al. Management of ruptured hepatocellular carcinoma: implications of therapy. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1221–1225.
2. Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale of treatment by hepatic artery ligation. *Cancer*. 1983;51:1532–1536.
3. Tanaka A, Takeda R, Mukaiharu S, et al. Treatment of ruptured hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2001;6:291–295.
4. Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg*. 2006;141:191–198.
5. Wu JJ, Zhu P, Zhang ZG, Zhang BX, Shu C, Mba'nbo-Koumpa A-A. et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: optimal timing of partial hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1887–94
6. Dewar GA, Griffin SM, Ku KW, Lau WY, Li AKC. Management of bleeding liver tumours in HongKong. *Br J Surg* 1991;78 (4): 463–6.
7. Li Z, Tian J, Feng H, Liu Y, Gao Y, Li M, et al. Clinical Application Study of Contrast-Enhanced Ultrasound in Rapid Diagnosis of Liver Cancer Hemorrhage. *J Chin J Med Ultrasound* (2014) 11:114–9.
8. Liu W. Discussion on the Clinical Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Rapid Diagnosis of Liver Cancer Hemorrhage. *J Modern Diagnosis Treat* (2014) 25:4834–5.
9. Choi BG, Park SH, Byun JY, Jung SE, Choi KH, Han JY. The Findings of Ruptured Hepatocellular Carcinoma on Helical CT. *Br J Radiol* (2001) 74:142–6.
10. Pombo F, Arrojo L, Perez-Fontan J. Haemoperitoneum Secondary to Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma: CT Diagnosis. *Clin Radiol* (1991) 43:321–2.
11. Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:67–71.
12. Lee HS, Choi GH, Kang DR, Han KH, Ahn SH, Kim DY, et al. Impact of Spontaneous Hepatocellular Carcinoma Rupture on Recurrence Pattern and Long-Term Surgical Outcomes After Partial Hepatectomy. *World J Surg* (2014) 38:2070–8.
13. Tan FL, Tan YM, Chung AY, Cheow PC, Chow PK, Ooi LL. Factors Affecting Early Mortality in Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma. *ANZ J Surg* (2006) 76:448–52.
14. Hai L, Yong-Hong P, Yong F, Ren-Feng L. One-stage liver resection for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2005;29(10):1316–8.
15. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Poon RT, Lam CM, et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Clin Oncol*. 2001;19(17):3725–32.
16. Xia F, Ndhlovu E, Zhang M, Chen X, Zhang B, Zhu P. Ruptured Hepatocellular Carcinoma: Current Status of Research. *Front Oncol*. 2022 Feb 17;12:848903.
17. Kwon JH, Song GW, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Yoon YI, Shim JH, Kim KW, Lee SG. Surgical Outcomes of Spontaneously Ruptured Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2021 Apr;25(4):941-953.
18. Joliat GR, de Man R, Rijckborst V, Cimino M, Torzilli G, Choi GH, Lee HS, Goh BKP, Kokudo T, Shirata C, Hasegawa K, Nishioka Y, Vauthey JN, Baimas-George M, Vrochides D, Demartines N, Halkic N, Labgaa I. Long-term outcomes of ruptured hepatocellular carcinoma: international multicentre study. *Br J Surg*. 2024 Apr 3;111(4):znae093.
19. Zhang W, Huang Z, Che X. Emergency versus delayed hepatectomy following transarterial embolization in spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma survivors: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2022 Nov 18;20(1):365.
20. Aziz H, Kwon YIC, Park A, Kwon Y, Aswani Y, Pawlik TM. Comprehensive review of clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis of ruptured hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2024 Aug;28(8):1357-1369.
21. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF, Yu MC. Spontaneous tumour rupture and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 1125–9.



5.5 Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus (HCC with BDTT)

นพ.วรกิตติ ลาภพิเศษพันธุ์

ในปี ค.ศ.2020 หน่วยงานอิสระ GLOBOCAN ร่วมกับ องค์การอนามัยโลก พบผู้ป่วยรายใหม่เป็นมะเร็งตับถึง 905,677 คน เป็นอันดับ 5 ในเพศชาย และอันดับ 9 ในเพศหญิง และมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี ในการสำรวจปีเดียวกันพบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งตับทั้งหมดประมาณ 830,180 คน คิดเป็นอันดับสาม แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจากอัตราส่วนระหว่าง จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตต่อจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ พบว่ามีค่าเท่ากับ 0.92 ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา แสดงให้เห็นว่ามะเร็งตับมีพยากรณ์โรคที่แย่มาก⁽¹⁾

Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus (HCC with BDTT) เป็นภาวะที่พบได้น้อยมากในเวชปฏิบัติทั่วไป โดยอุบัติการณ์ของ HCC with BDTT ประมาณ 1.2-12.9%⁽²⁾ ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวพบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 19-40% มีมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองร่วมด้วย^(3,4) เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก ดังนั้นพยาธิกำเนิด, การแบ่งระยะของโรค, แนวทางการรักษา, รวมไปถึงพยากรณ์ของโรค HCC with BDTT นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด โดยบทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดในหัวข้อดังกล่าวต่อไป

Histopathology ของการเกิด HCC with bile duct tumor thrombus

กลไกการเกิด HCC with bile duct tumor thrombus นั้นยังไม่พบชัดเจน และแตกต่างจาก HCC with vascular tumor thrombus เนื่องจาก histology ผนังของท่อน้ำดีนั้นมีความหนากว่า portal vein ดังนั้น HCC with BDTT จึงมักพบลักษณะของเนื้องอกลุกลามเข้ามาทางชั้น subepithelium ของ bile duct ที่อยู่บริเวณรอบนอก จนเข้ามาอยู่ในท่อน้ำดีและพบลักษณะของก้าน (tumor stalk) โดยส่วนมากแล้วไม่พบว่าเนื้องอกที่เข้ามาในท่อน้ำดีมีลักษณะ invasion ต่อเซลล์ผนังท่อน้ำดี (bile duct epithelium) และ portal triad โดยรอบ⁽⁵⁾

จากการศึกษาโดย Yang et al. พบว่า chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20) ซึ่งเป็น chemotactic สำหรับ lymphocytes ซึ่งพบได้บริเวณ epithelium ของเต้านม, ตับอ่อน และตับสัมพันธ์กับการเกิด HCC with BDTT โดยการศึกษาดังกล่าวใช้เทคโนโลยี tissue microarray screening เทียบกับ liver cancer gene พบว่า gene ที่มีความแตกต่างกันระหว่างมะเร็งตับ และ tumor thrombus คือ CCL20 หลังจากนั้นได้ศึกษา CCL20 expression ในชิ้นเนื้อจาก paraffin blocks ของผู้ป่วย HCC with BDTT ผลสรุปจากการศึกษานี้ พบว่า CCL20 พบมากขึ้นใน bile duct tumor thrombus โดย CCL20 expression ที่มากขึ้นนั้นสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่แย่ลง⁽⁶⁾

การแบ่งระยะของ HCC with BDTT

การแบ่งระยะของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิโดยใช้ TNM staging ตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) จะแบ่งโดยใช้ขนาดของเนื้องอก, การพบ vascular invasion, การลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง, จำนวนของเนื้องอก, การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ดังแสดงตามตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่า bile duct tumor thrombus ไม่ได้ถูกนำไปเป็นส่วนหนึ่งของการแบ่งระยะ จากการศึกษารายงานของ Wu et al. พบว่าเมื่อเปรียบเทียบ Overall survival (OS) และ recurrence free survival (RFS) ระหว่างผู้ป่วย HCC with bile duct tumor thrombus และ HCC without tumor thrombus โดยวิธี Propensity score matching ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ที่ทำการศึกษา เช่น ขนาดและจำนวนของเนื้องอก, vascular invasion, resection margin พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี HCC with BDTT มี overall survival



ที่ไม่แตกต่างกัน แต่มี recurrence free-survival น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี BDTT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁷⁾ ทางผู้จัดทำจึงได้ทำการวิเคราะห์ sub-group analysis และแนะนำให้เพิ่ม Bile duct tumor thrombus ไปในการคิด stage ของ AJCC โดย AJCC stage I with BDTT จะมี OS และ RFS เทียบเท่ากับ AJCC stage II, AJCC stage II with BDTT จะมี OS และ RFS เทียบเท่ากับ AJCC stage III, AJCC stage III with BDTT จะมี OS และ RFS เทียบเท่ากับ AJCC stage III เช่นเดิม

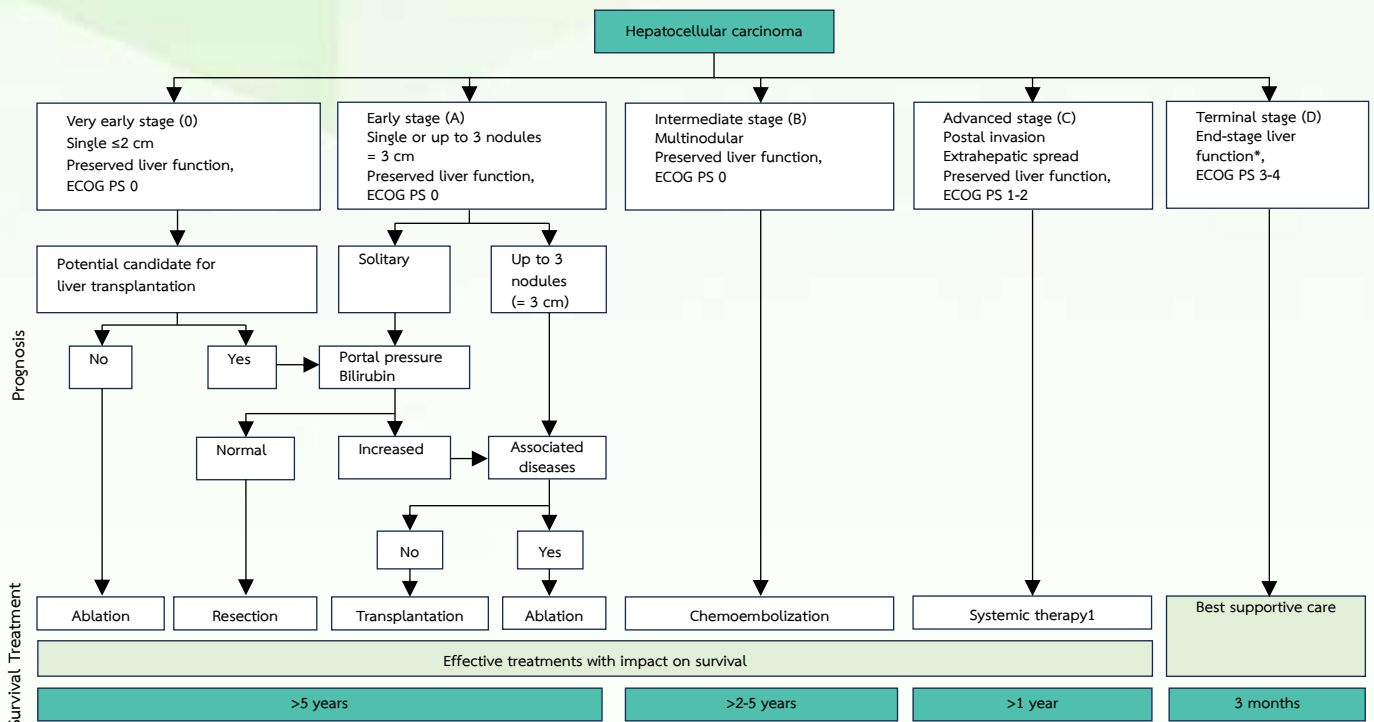
ตารางที่ 5.5.1 แสดงการแบ่งระยะต่าง ๆ ของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิโดยเปรียบเทียบตาม AJCC edition 8 และ 7 ตามลำดับ

8th Edition ¹		7th Edition ¹⁰
T category (pT)		
T1	Solitary, <2 cm, or >2 cm without vascular invasion	Solitary, without vascular invasion
T1a	Solitary, ≤2 cm	
T1b	Solitary, >2 cm without vascular invasion	
T2	Solitary, >2 cm with vascular invasion ; or multiple, none >5 cm	Solitary with vascular invasion, or multiple tumors none >5 cm
T3	Multiple, at least one >5 cm	
T3a		Multiple, >5 cm
T3b		Any tumor involving a major branch of the portal vein or hepatic vein
T4	Any tumor involving a major branch of the portal vein or hepatic vein , or with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum	Direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum
N category (pN)		
N0	No regional lymph node metastasis	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis	Regional lymph node metastasis
AJCC stage groupings		
IA	T1a N0 M0	
IB	T1b N0 M0	
I		T1 N0 M0
II	T2 N0 M0	T2 N0 M0
IIIA	T3 N0 M0	T3a N0 M0
IIIB	T4 N0 M0	T3b N0 M0
IVA	Any T N1 M0	Any T N1 M0
IVB	Any T any N M1	Any T any N M1
Rationale for changes: Vascular invasion and size and number of tumors determine tumor staging		
Validation of changes: T: Not better or similar to 7th edition		
Potential future modifications: T2 substratification. Staging modification by combining stages IB/II and stages IIIB/IVA		

^a Bold entries in the 8th Edition column indicate changes.

คัดลอกจาก: J Surg Oncol. 2018 Mar;117(4):644-650.

นอกจากการแบ่งระยะของโรคโดย TNM staging system แล้วยังมีการแบ่งระยะของโรคโดย Barcelona Clinic Liver cancer staging system (BCLC) อีกด้วย เช่นเดียวกับเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น BDTT ไม่ได้ถูกนำเข้าไปคิดใน BCLC staging system ดังแสดงในภาพที่ 1, Lu et al. ได้ทำการศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับโดยแบ่งตาม BCLC staging system พบว่าในผู้ป่วยตั้งแต่ stage B ขึ้นไป ไม่พบความแตกต่างของ overall survival ระหว่าง HCC with BDTT และ without BDTT แต่เมื่อวิเคราะห์ overall survival ในผู้ป่วย stage 0-A พบว่า ผู้ป่วย HCC without BDTT มี overall survival ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังพบว่า HCC with BDTT ใน stage 0-A จะมี overall survival เทียบเท่ากับ ผู้ป่วย HCC without BDTT stage B ดังนั้นทางคณะผู้จัดทำจึงแนะนำให้ทำการปรับเปลี่ยน BCLC staging โดยให้ BDTT เป็นหนึ่งในปัจจัยที่ใช้ในการพิจารณา และสามารถให้พยากรณ์โรคได้อย่างแม่นยำมากยิ่งขึ้น⁽⁸⁾



รูปที่ 5.5.1 แสดงการแบ่งระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิโดย BCLC staging

คัดลอกจาก: Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1304

การแบ่งระยะตาม extension ของ bile duct tumor thrombus

การแบ่งระยะตาม extension ของ bile duct tumor thrombus นั้นเริ่มต้นจากการแบ่งโดย Ueda et al.⁽⁹⁾ โดยได้แบ่งHCC with BDTT ออกเป็น 4 types ตาม extension ของ BDTT ดังแสดงในภาพที่ 2

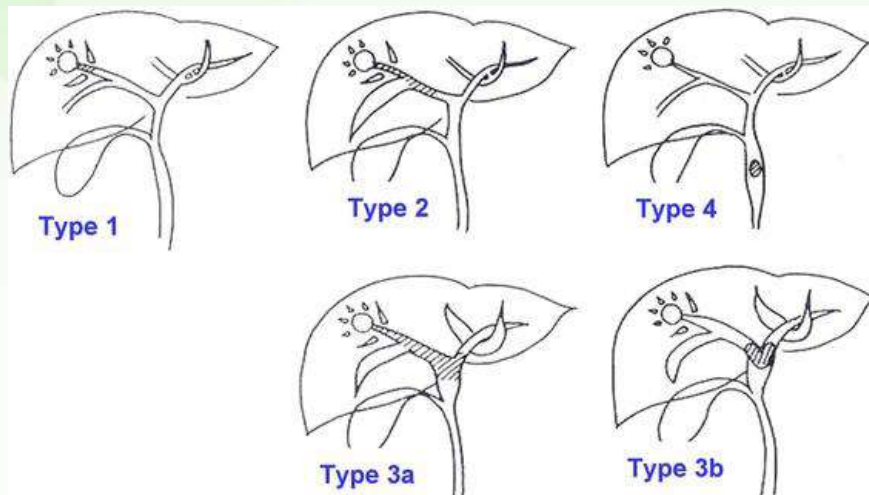
Type I คือ tumor thrombus located อยู่บริเวณ peripheral และ extend มาถึงบริเวณ second order ของ bile duct

Type II คือ tumor thrombus located peripheral และ extend มาถึงบริเวณ first order ของ bile duct

Type IIIa คือ tumor thrombus located อยู่บริเวณ peripheral และ extend ลงมาถึงบริเวณ bile duct confluence

Type IIIb คือ tumor thrombus located อยู่บริเวณ peripheral แต่ tumor thrombus หลุดลงมาบริเวณ bile duct confluence

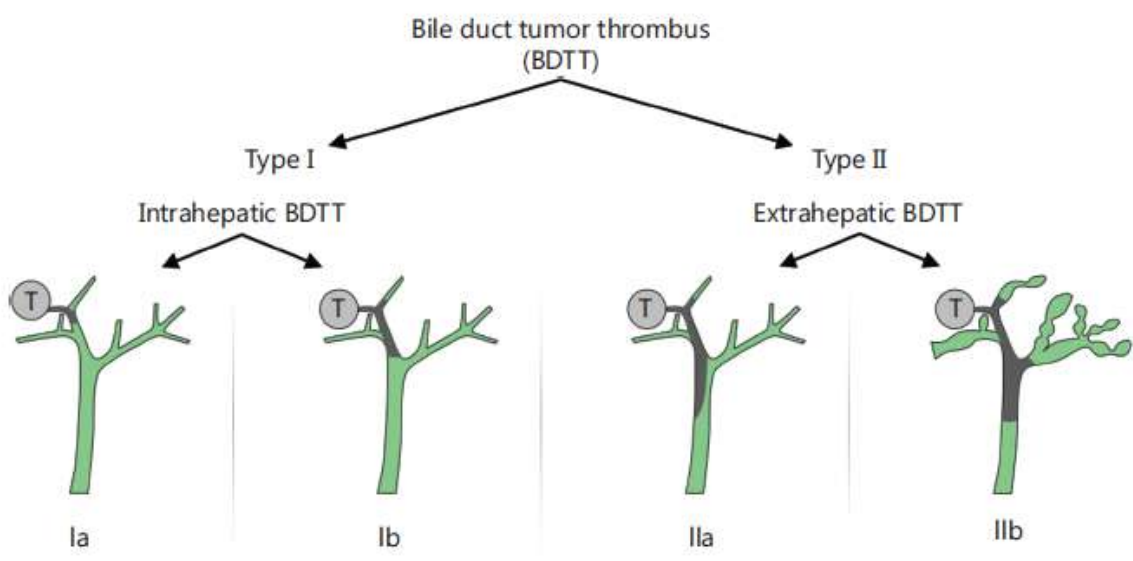
Type IV คือ tumor thrombus located อยู่บริเวณ peripheral แต่ tumor thrombus หลุดลงมาบริเวณ common bile duct



รูปที่ 5.5.2 แสดงการแบ่งชนิดของ HCC with bile duct tumor thrombus ตาม Ueda classification

คัดลอกจาก: World J Surg (2013) 37:443–451

อย่างไรก็ตามการใช้ Ueda classification นั้นมีข้อจำกัดบางประการเช่น การวินิจฉัย Type IIIb และ IV ที่ทำได้ยากและไม่ได้บ่งบอกพยากรณ์โรค รวมทั้งไม่สามารถนำ classification เพียงอย่างเดียวไปใช้ในการเลือกวิธีการรักษาได้ Sun et al. ได้ทำการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อ overall survival พบว่า independent risk factors ของ HCC with DBTT ที่ส่งผลต่อ overall survival ได้แก่ระดับ total bilirubin และ Extra-hepatic extension ของ BDTT ดังนั้นทางคณะผู้จัดทำจึงแนะนำการแบ่ง classification และแนะแนวทางในการรักษาผู้ป่วย HCC with BDTT ตามการแบ่ง staging ใหม่ดังแสดงในภาพที่ 3 และจากการศึกษาดังกล่าวพบว่า type II BDTT นั้นมี overall survival และ disease free survival ที่แย่กว่า Type I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบความแตกต่างใน Type Ia และ Ib แต่พบว่า Type IIa มี OS และ DFS ที่ดีกว่า IIb อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁰⁾



รูปที่ 5.5.3 แสดงวิธีการแบ่ง classification ของ HCC with BDTT ตาม Sun et al. classification

คัดลอกจาก: Cancer Biol Med Vol 18, No 3 Month 2021



Sun et al. classification of HCC with BDTT

Type I หมายถึง BDTT มีลักษณะเป็น intra-hepatic BDTT โดยสามารถแบ่งย่อยได้เป็น

Type Ia หมายถึง BDTT อยู่ใน second-order branches

Type Ib หมายถึง BDTT อยู่ใน first-order branch

Type II หมายถึง BDTT ที่ลามลงมาถึง extrahepatic bile duct โดยสามารถแบ่งย่อยตามระดับ bilirubin ในเลือดเป็น Type IIa หมายถึง BDTT ที่ลามลงมาถึง extrahepatic bile duct แต่ไม่เกิด complete obstruction

Type IIb หมายถึง BDTT ที่ลามลงมาถึง extrahepatic bile duct ร่วมกับเกิด biliary obstruction โดยระดับ total bilirubin สูงกว่า 17.5 mg/dL

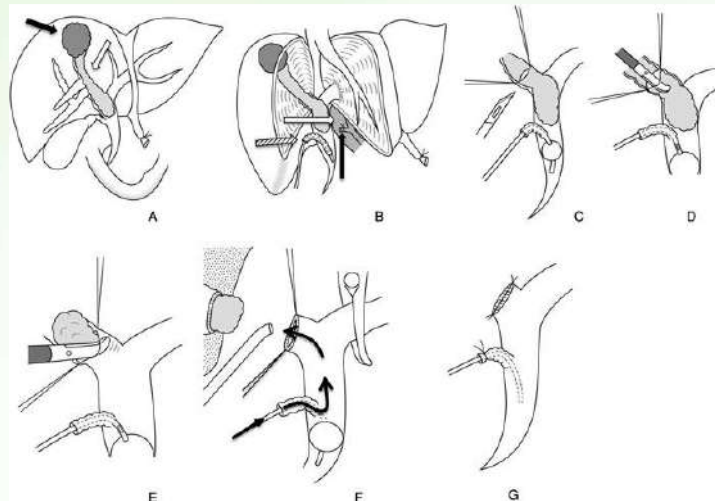
ทางคณะผู้จัดทำได้แนะนำให้ทำการรักษา HCC with BDTT type Ia และ Ib โดยวิธีการ anatomical resection ของ primary HCC และ BDTT, Type IIa ให้ทำการรักษาโดยการผ่าตัด anatomical resection of primary tumor และทำ thrombectomy ของ BDTT และ Type IIb ให้ pre-operative drainage ก่อนแล้วพิจารณาการรักษาอีกครั้งหลังจากระดับ total bilirubin ลดลง อย่างไรก็ตามทางคณะผู้จัดทำไม่ได้แนะนำว่าระดับ bilirubin ก่อนผ่าตัดควรลดลงเหลือเท่าไร

การผ่าตัดรักษา HCC with BDTT

หลักการการรักษา HCC with BDTT ในส่วนของ primary tumor เบื้องต้นใช้หลักการเดียวกับการรักษา HCC without BDTT กล่าวคือ Anatomical resection เพื่อให้ได้ negative resection margin (R0) แต่ในส่วนของการรักษา BDTT นั้นแตกต่างกันไปตามแต่ละความชำนาญของแต่ละ centers และปัจจุบันก็ยังเป็นข้อถกเถียงถึงวิธีการจัดการ BDTT ที่เหมาะสม และได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดในการรักษา นอกจากการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดแล้ว ในบทความนี้จะกล่าวถึงเรื่องการรักษาโดย เคมีบำบัดแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วย HCC with BDTT ที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดไปแล้วด้วย (Adjuvant trans-arterial chemoembolization)

Bile duct preserving technique เทียบกับการรักษาแบบ Bile duct resection

จากการศึกษาทางด้าน histo-pathology ของ BDTT พบว่า หลังจาก primary HCC invade bile duct epithelium เข้ามาอยู่ใน bile duct lumen แล้ว ลักษณะของ BDTT นั้นเป็น floating thrombus อย่างไรก็ตามความยาวของ invasion จาก primary tumor ในชั้น submucosa นั้นยังแตกต่างกันและไม่สามารถ predict ได้⁽⁵⁾ Yamamoto et al. จึงได้เสนอวิธีการรักษา HCC with BDTT โดย bile duct preserving technique ดังแสดงในภาพที่ 4⁽¹¹⁾



รูปที่ 5.5.4 แสดงวิธีการผ่าตัด bile duct preservation technique โดย Yamamoto et al.

คัดลอกจาก: Ann Surg. 2015 May;261(5):e123-5.

รูป A แสดงตำแหน่งของ primary HCC ที่อยู่บริเวณ liver segment 8 ซึ่งมี BDDT extend ลงมาถึงบริเวณ common hepatic duct รูป B แสดง การผ่าตัดโดยการตัด right hepatic artery และ right portal vein ร่วมกับ complete parenchymal transection ร่วมกับใส่ balloon occluded ทาง cystic duct เพื่อป้องกันไม่ให้ BDDT หลุดเข้าไปใน distal bile duct รูป C แสดง hanging suture บริเวณขอบทั้งสองด้านของ right hepatic duct และทำการเปิด anterior wall ร่วมกับ inflate distal balloon occlusion รูป D,F แสดงการทำ tumor thrombectomy โดยใช้เทคนิค peel-off โดยการกรอปลายบางจน tumor thrombus ออกจนหมด รูป F แสดงการล้างท่อน้ำดีโดย Normal saline รูป G แสดงการเย็บปิด right hepatic duct stump ร่วมกับเปลี่ยนสาย balloon occlusion เป็น feeding tube ขนาด 4 – 5 Fr.

จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า ผู้ป่วย HCC with BDDT ที่เข้ารับการผ่าตัดรักษาโดย bile duct preserving approach นั้นมี overall survival ไม่ต่างจากผู้ป่วยในกลุ่ม bile duct resection และยังเทียบเท่ากับผู้ป่วยกลุ่ม HCC without BDDT อีกด้วย การศึกษาจาก Chotirosniramit et al. ซึ่งรักษา HCC with BDDT โดยวิธีการ bile duct preserving approach พบว่า overall survival ไม่ต่างกันระหว่าง bile duct preserving approach และ bile duct resection group เช่นเดียวกัน⁽¹²⁾

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ขนาดใหญ่จาก Korea-Japan multicenter study ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการรักษา HCC with BDDT พบว่า tumor stage, liver function และ BDDT status นั้นส่งผลต่อ Overall survival และ recurrence free-survival น้อยกว่า Vascular invasion นอกจากนั้นทางผู้ศึกษายังพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม combined bile duct resection นั้นมี overall survival และ Disease free survival ที่ดีกว่ากลุ่ม bile duct preserving approach

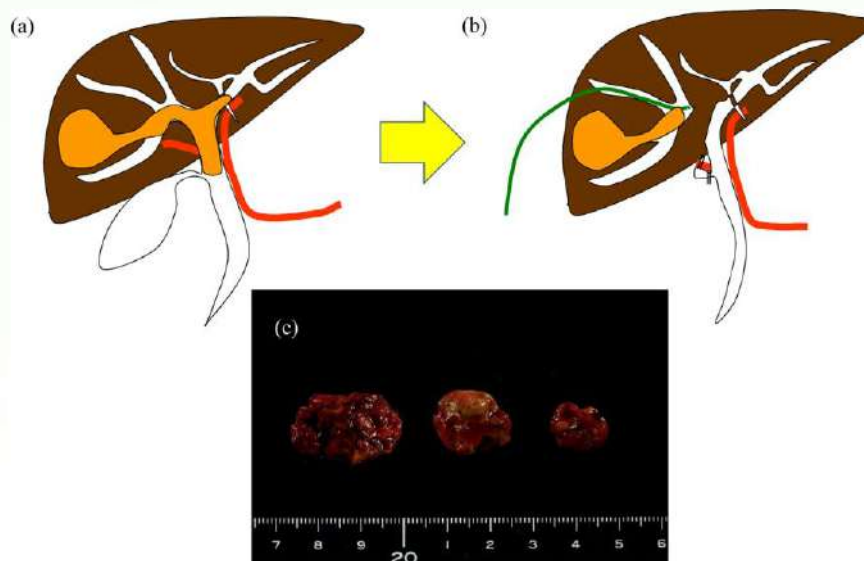
เนื่องจาก intra-hepatic recurrence เป็นปัญหาที่พบบ่อยที่สุดหลังจากการผ่าตัด liver resection ในผู้ป่วย HCC ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดย RFA หรือ TACE การทำ bile duct resection นั้นจำเป็นต้องทำร่วมกับ bilo-enteric anastomosis ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด liver abscess ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย radio-frequency ablation (RFA) หรือ trans-arterial chemo embolization (TACE)^(13,14) ดังนั้นการรักษา HCC with BDDT โดยการทำ routine bile duct resection with bilo-enteric anastomosis นั้นผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงในการเกิด liver abscess ถ้าต้องได้รับการรักษาด้วย RFA และ TACE

ดังนั้นทางกลุ่ม Chotirosniramit et al. เสนอวิธีการรักษา HCC with BDDT โดยวิธี selective bile duct preserving approach โดยทางกลุ่มได้แนะ Bile duct resection ในกรณี 1. แยกไม่ได้จาก intra-ductal growth type of intra-hepatic cholangiocarcinoma 2. Primary HCC invade hepatic duct



confluence 3. Extensive BDDT 4. Failed thrombectomy กล่าวโดยละเอียด คือ ไม่สามารถทำการ thrombectomy ได้โดย milking or balloon extraction โดยทางกลุ่มไม่แนะนำให้ทำ sharp dissection เนื่องจากเป็นลักษณะที่อาจจะมี bile duct invasion โดยนอกเหนือจากนี้แนะนำให้ทำ bile duct preserve ทั้งหมด⁽¹²⁾ โดยผลจากการรักษาโดยวิธีการ Selective bile duct preserving approach นั้นให้ผลการรักษาที่ดี RFS และ OS ไม่ต่างจาก HCC without BDDT นอกจากนั้นแล้ว ผลการรักษายังไม่ต่างกันระหว่าง Bile duct resection group และ Bile duct preserving group

Yamamoto et al. ได้นำเสนอวิธีการรักษา HCC with BDDT โดยวิธี Thrombus-First surgery ในผู้ป่วยที่ BDDT ลุกลามมาถึง extrahepatic bile duct ร่วมกับมี obstructive jaundice⁽¹⁵⁾ รายละเอียดการผ่าตัดดังแสดงในภาพที่ 5



รูปที่ 5.5.5 แสดงวิธีการผ่าตัด Thrombus-First surgery ในผู้ป่วย HCC with BDDT ที่มีอาการ Obstructive jaundice

คัดลอกจาก: International Journal of Surgery Case Reports 64 (2019) 1–5

ผู้ป่วยได้รับการทำ Biliary drainage ของตับส่วนที่เป็น future liver remnant โดยวิธี endoscopic naso-biliary drainage

หลังจากนั้นผู้ป่วยได้เข้ารับการผ่าตัด Right hepatic artery ligation เพื่อลด bleeding จาก tumor thrombus ร่วมกับทำ tumor thrombectomy ผ่านทาง right hepatic duct ร่วมกับทำ external drainage ของ right lobe liver (ภาพที่ 5a และ 5b)

เนื่องจากผู้ป่วยมี right portal vein tumor thrombus ทำให้ left lobe hypertrophy และผู้ป่วยได้เข้ารับการผ่าตัด completion right hepatectomy โดยที่ผู้ป่วยไม่พบภาวะตับวายหลังจากผ่าตัด

Sun et al. ได้ทำการศึกษา overall survival และ disease free survival ในผู้ป่วย HCC with BDDT ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ bile duct resection เทียบกับ thrombus-first approach ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามเนื่องจาก BDDT เป็นภาวะที่พบน้อยในผู้ป่วย HCC ในปัจจุบันจึงไม่มีการศึกษาที่เป็นลักษณะ prospective trial หรือ randomized controlled trial ในการเปรียบเทียบระหว่างการรักษาโดย bile duct preserving กับ bile duct resection



Post-operative adjuvant trans-arterial chemoembolization

เนื่องจากการศึกษาที่ได้กล่าวมาในข้างต้น การรักษา HCC with BDTT โดยวิธีการผ่าตัดโดยได้ negative resection margin นั้นผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะมี overall survival ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มี BDTT อย่างไรก็ตามหลากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วย HCC with BDTT นั้นมีแนวโน้มที่จะมี Disease free survival น้อยกว่า และมักจะเกิดการ recurrence ขึ้นในรูปแบบ intrahepatic recurrence ดังนั้น จึงมีกลุ่มวิจัยได้ศึกษาถึงผลของการทำ post-operative adjuvant trans-arterial chemoembolization โดยมีเทคนิคการทำดังนี้

ผู้ป่วย HCC with BDTT หลังจากผ่าตัดเป็นเวลา 1 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการ re-staging โดยผู้ป่วยที่มีสภาวะร่างกายเหมาะสม และไม่พบ residual tumor จากการตรวจจะเข้ารับการรักษาโดยการทำ chemoembolization ผ่านทั้ง right และ left hepatic artery โดยขนาดของยาที่ใช้จะขึ้นอยู่กับ body surface area และ liver remnant

ผลการศึกษาเปรียบเทียบพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ post-operative TACE นั้นมี overall survival และ recurrence free survival ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา

สรุป

Hepatocellular carcinoma นั้นเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทยเนื่องจากเป็น endemic area ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วย HCC ที่พบร่วมกับภาวะตัวเหลืองตาเหลืองจำเป็นต้องแยกโรคระหว่างภาวะ decompensated cirrhosis และ HCC with bile duct tumor thrombus โดยผู้ป่วยในกลุ่ม HCC with BDTT นั้นไม่ได้ถือว่าเป็นระยะสุดท้ายของโรค การเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมเพื่อเข้ารับการรักษาโดยการผ่าตัดตับร่วมกับนำ tumor thrombus ออกนั้นให้ผลการรักษาที่ดีเทียบเท่ากับ ผู้ป่วยที่ไม่มี bile duct tumor thrombus

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209-249.
2. Navadgi S, Chang CC, Bartlett A, McCall J, Pandanaboyana S. Systematic review and meta-analysis of outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with and without bile duct thrombus. HPB (Oxford) 2016;18(4):312-6.
3. Kim DS, Kim BW, Hatano E, et al. Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: A Korea-Japan Multicenter Study. Ann Surg 2020;271(5):913-921.
4. Moon DB, Hwang S, Wang HJ, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. World J Surg 2013;37(2):443-51.
5. Zeng H, Xu LB, Wen JM, et al. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and outcome after surgery. Medicine (Baltimore) 2015;94(1):e364.
6. Yang X, Ran R, Du J, et al. CCL20 is overexpressed in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus and correlates negatively with surgical outcome. Int J Clin Exp Pathol 2018;11(8):3977-3983.
7. Wu JY, Sun JX, Wu JY, et al. Impact of Bile Duct Tumor Thrombus on the Long-Term Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients: A Propensity Score Matching Analysis. Ann Surg Oncol 2021.
8. Lu WP, Tang HW, Yang ZY, Jiang K, Chen YL, Lu SC. A proposed modification for the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system: Adding bile duct tumor thrombus status in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Surg 2020;220(4):965-971.
9. Ueda M, Takeuchi T, Takayasu T, et al. Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct thrombi. Hepatogastroenterology 1994;41(4):349-54.
10. Sun J, Wu J, Liu C, et al. Typing of biliary tumor thrombus influences the prognoses of patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Biol Med 2021.



11. Yamamoto S, Hasegawa K, Inoue Y, et al. Bile duct preserving surgery for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus. *Ann Surg* 2015;261(5):e123-5.
12. Chotirosniramit A, Liwattanakun A, Junrungsee S, Ko-lam W, Sandhu T, Lapisatepun W. The benefit of curative liver resection with a selective bile duct preserving approach for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumor thrombus. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020;9(6):729-738.
13. Hoffmann R, Rempp H, Schmidt D, Pereira PL, Claussen CD, Clasen S. Prolonged antibiotic prophylaxis in patients with bilioenteric anastomosis undergoing percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(4):545-51.
14. Woo S, Chung JW, Hur S, et al. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1370-7.
15. Yazawa T, Ohta T, Ariizumi SI, Takahashi Y, Higuchi R, Yamamoto M. A staged approach with initial tumor thrombectomy followed by hepatectomy for icteric-type hepatocellular carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2019;64:1-5.
16. Sun J, Wu J, Shi J, et al. Thrombus-First Surgery for Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Tumor Thrombus. *J Gastrointest Surg* 2021;25(8):1973-1979.



5.6 Post-operative complication and Management

รศ.นพ.สันทวิชญ์ จันทรรังสี

1. ภาวะตับวายหลังผ่าตัด (Post-Hepatectomy Liver Failure, PHLF)

เกณฑ์การวินิจฉัยการจัดระดับความรุนแรง

■ เกณฑ์การวินิจฉัย

- ใช้เกณฑ์ของ International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)⁽¹⁾ ในการกำหนดนิยามและระดับความรุนแรงของภาวะตับวายหลังการผ่าตัด
- PHLF ถูกระบุโดยค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (INR สูงขึ้น) และระดับบิลิรูบินในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าปกติในวันที่ 5 หลังการผ่าตัด หรือหลังจากนั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า bilirubin หรือ INR ผิดปกติตั้งแต่มาก่อนผ่าตัด ให้ถือว่ากรณีที่ค่า bilirubin หรือ INR มีการเพิ่มขึ้นหลังจากผ่าตัดวันที่ 5 เป็นภาวะ PHLF

■ การจัดระดับความรุนแรง

Grade	Definition & Criteria	Clinical Impact & Management
A	Abnormal liver function tests (LFTs), INR <1.5	No clinical symptoms, requires no change in clinical management
B	• INR อยู่ในช่วงมากกว่า 1.5 แต่น้อยกว่า 2.0 • เริ่มมี neurologic symptoms เช่น ง่วงซึม หรือ สับสน • Urine output น้อยกว่า 0.5 ml/kg/hr • Arterial oxygen saturation < 90% แม้ว่าได้ oxygen ผ่าน cannula หรือ mask	ต้องได้รับ non - invasive management เช่น การให้ albumin, nutritional support
C	• INR > 2.0 • Hepatic encephalopathy • BUN >= 150 mg/dl หรือมี uremic symptom • Severe hypoxemia เช่นมี oxygen saturation < 80% แม้ว่าได้รับ high fraction of oxygen	จำเป็นต้องได้รับ invasive organ support เช่น (renal replacement therapy, mechanical ventilation), consider liver support systems (MARS), high mortality risk, potential liver transplantation

ทั้งนี้ อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย PHLF grade A, B และ C จะอยู่ที่ร้อยละ 0, 12 และ 54 ตามลำดับ⁽¹⁾



แนวทางการรักษาภาวะ PHLF

การตรวจพบ PHLF ตั้งแต่ระยะแรกเป็นสิ่งสำคัญ การติดตามระดับ blood lactate ในช่วงหลังการผ่าตัดช่วยให้สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้ตั้งแต่เนิ่น ๆ ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ PHLF ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยผู้ป่วยวิกฤต⁽²⁾ เพื่อให้การรักษาแบบ supportive management โดยมุ่งหวังให้ตับที่เหลือน้อยมีการโตขึ้น (regeneration) เพื่อเพียงพอกับความต้องการของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามสิ่งที่ควรมองหาเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ PHLF คือ ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดดำ และแดง เช่น portal vein/ hepatic vein/ hepatic artery thrombosis⁽³⁾ ในกรณีที่ไม่มีการแทรกซ้อนดังกล่าว การรักษาที่ให้เป็นหลัก คือ การรักษาแบบประคับประคองซึ่งมีแนวทาง ดังนี้

- **การรักษาแบบประคับประคอง (Supportive care):**
 - ควบคุมความดันโลหิตและปริมาณของเหลวในร่างกายให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ
 - ให้การหายใจและออกซิเจนเพียงพอ
 - ป้องกันภาวะติดเชื้อโดยการใชยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง⁽⁴⁾
- **การดูแลการทำงานของอวัยวะ (Organ support):**
 - หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นพิษต่อดตับ
 - เฝ้าระวังและรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน ทั้งนี้การทำ renal replacement therapy อาจมีบทบาทในระยะแรก ๆ เมื่อผู้ป่วยเริ่มเกิดภาวะของเสียคั่งหรือน้ำเกิน⁽⁵⁾
 - เฝ้าระวังภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อย่างไรก็ตามไม่มีข้อบ่งชี้ในการเติม platelet และ fresh frozen plasma เพื่อแก้ค่าเกร็ดเลือดหรือการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ถ้าไม่มีภาวะเลือดออก หรือไม่มีแผนที่จะไปทำการหัตถการเพิ่มเติม
- **การจัดการภาวะน้ำในช่องท้อง (Ascites management):**
 - ควบคุมโซเดียมในอาหาร
 - ใชยาขับปัสสาวะ เช่น Spironolactone หรือ Furosemide
 - พิจารณาเจาะระบายของเหลวหากมีปริมาณมาก โดยใช้หลักการเดียวกับ large volume paracentesis ของผู้ป่วยตับแข็ง
- **การดูแลโภชนาการ (Nutrition support):**
 - ควรพิจารณาการให้โภชนาการทางเดินอาหาร (enteral nutrition) มากกว่าการให้ทางหลอดเลือด
 - พิจารณาให้อาหารที่มี branch chain amino acid ในปริมาณสูงร่วมกับ medium-chain triglyceride

ทั้งนี้การรักษาต่าง ๆ ควรอยู่บนพื้นฐานของการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ
- **บทบาทของการพองการทำงานของตับจากภายนอก (Extracorporeal liver support)**
 - ประโยชน์ของการใช้เครื่องฟอกตับ (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) หรือ Artificial Liver Support System นั้น ส่วนมากมาจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย acute on chronic liver failure มีเพียงส่วนน้อยที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย PHLF อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาไม่ได้แสดงถึงผลเสียจากการใช้ MARS ในผู้ป่วย PHLF จึงอาจพิจารณาใช้ได้กรณีที่สถาบันที่ให้การดูแลผู้ป่วยมีความชำนาญในการใช้วิธีดังกล่าว⁽⁶⁾
- **บทบาทของการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)**

มีรายงานความสำเร็จของการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยที่มีภาวะ PHLF จำนวนไม่มาก สิ่งที่สหสาขาปลูกถ่ายตับควรพิจารณาคือภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยต้องมาผ่าตัดตับนั้นเป็นโรคที่มีพยากรณ์โรคดีหรือไม่ และการใช้อวัยวะปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยรายดังกล่าวมีความคุ้มค่าในแง่ผลลัพธ์การผ่าตัดระยะสั้นและระยะยาวไหม



เพราะการปลูกถ่ายตับในบริบท PHLF มักจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สูงกว่าการปลูกถ่ายตับในข้อบ่งชี้ทั่วไป การตัดสินใจจึงควรอยู่บนพื้นฐานของสหสาขาวิชาชีพ⁽³⁾

2. ภาวะน้ำดีรั่ว (Bile Leakage)

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะน้ำดีรั่วและการจัดระดับความรุนแรง

- ใช้เกณฑ์ของ International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)⁽⁷⁾ ในการกำหนดนิยามและระดับความรุนแรงของภาวะน้ำดีรั่วหลังการผ่าตัดตับ

■ เกณฑ์การวินิจฉัย

- ใช้การตรวจระดับ bilirubin ในท่อระบาย (Drain bilirubin measurement) ในกรณีที่ค่า bilirubin ในน้ำที่ออกจากท่อระบาย ≥ 3 เท่าของค่า bilirubin ในเลือด ถือเป็นภาวะน้ำดีรั่ว

■ การจัดระดับความรุนแรง

Grade	Definition & Criteria	Clinical Impact & Management
A	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการรักษา	ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ
B	• มีภาวะน้ำดีรั่วนานมากกว่า 1 สัปดาห์ • อาจมีอาการปวดท้องหรือมีอาการของการติดเชื้อร่วมด้วย • การสืบค้นทางรังสีพบ biloma, abscess หรือ leakage	• ต้องการการสืบค้นเพื่อการวินิจฉัยเพิ่มเติม • ต้องการการทำ radiologic หรือ endoscopic intervention
C	• Bile peritonitis • มี organ failure ร่วมด้วย • การสืบค้นทางรังสีพบ biloma, abscess หรือ leakage	• ต้องการการสืบค้นเพื่อการวินิจฉัยเพิ่มเติม • ได้รับการผ่าตัดซ้ำ (relaparotomy)

แนวทางการรักษาภาวะน้ำดีรั่ว

■ การรักษาแบบ Conservative treatment

- ใช้การคาท่อระบายต่อเนื่องเพื่อควบคุมการรั่ว และเฝ้าระวังการเกิด intraabdominal collection ทั้งนี้ ในกรณีที่การรั่วของน้ำดีไม่มาก น้ำดีมักจะสามารถหยุดรั่วได้เองผ่านกระบวนการหายของแผล และการเกิดพังผืด

■ การรักษาด้วยการส่องกล้อง (Endoscopic treatment):

- อาจพิจารณาทำ Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ร่วมกับเปิดท่อทางเดินน้ำดี (Sphincterotomy) และวางท่อพลาสติก หรือขดลวด เพื่อช่วยให้การรั่วสมานตัวเร็วขึ้น ในกรณีที่การรั่วของน้ำดีนานมากกว่า 1 เดือน

■ การรักษาด้วยการใส่สายระบายทางผิวหนัง (Percutaneous drainage)

- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการถอดสายระบายหลังผ่าตัดไปแล้ว แต่มีอาการสืบค้นทางรังสีพบ Biloma หรือ intraabdominal collection ควรพิจารณาทำ percutaneous drainage เพื่อป้องกันการติดเชื้อในช่องท้อง



- การผ่าตัดซ้ำเพื่อระบาย biloma/ intraabdominal collection หรือเย็บซ่อมแซม (Surgical repair)
- ใช้ในกรณีที่การรักษาแบบอื่นข้างต้นไม่ได้ผล และไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อได้

3. แนวทางการจัดการภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดตับ (Post-Hepatectomy Hemorrhage, PHH)

แนวทางการวินิจฉัยภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดตับ (PHH Definition)

ภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดตับ (Post-Hepatectomy Hemorrhage, PHH) ถูกกำหนดโดย International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)⁽⁸⁾ โดยมีเกณฑ์ ดังต่อไปนี้:

- Hemoglobin ลดลงมากกว่า 3 g/dL จากค่าหลังผ่าตัดเริ่มต้น
- มีการให้เลือด (Packed Red Blood Cells, PRBCs) หลังผ่าตัด เนื่องจากภาวะซีดจากการเสียเลือด

เลือด

- การวินิจฉัยภาวะ PHH
- มีเลือดออกจากสายระบายชัดเจน และมีค่า Hemoglobin level ในช่องเหลวจากสายระบายมากกว่า 3 g/dL

• ตรวจพบภาวะเลือดออก หรือพบลิ่มเลือด/ จุดเลือดออก ในช่องท้องผ่าน Imaging เช่น Ultrasound, Computed Tomography (CT) หรือ Angiography

- การจัดระดับความรุนแรง

Grade	Definition & Criteria	Clinical Impact & Management
A	• มีการเติม pack red cell ไม่เกิน 2 unit หลังผ่าตัด	ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ
B	• มีการเติม pack red cell มากกว่า 2 unit หลังผ่าตัด • อาจมีภาวะ hypotension และ tachycardia	• ไม่ต้องการ invasive intervention
C	• มีการเติม pack red cell มากกว่า 2 unit หลังผ่าตัด • มักจะมีภาวะ hypovolemic shock	• ได้รับการผ่าตัดซ้ำ (relaparotomy) หรือ radiological intervention (เช่น embolization)

ทั้งนี้พบว่า อัตราการเสียชีวิตของภาวะ PPH grade A, B และ C อยู่ที่ 0, 17% และ 50% ตามลำดับ⁽⁸⁾

โดยทั่วไปแล้วเลือดที่ออกในปริมาณมากหลังผ่าตัดตับมักเป็นผลมาจากปัญหาจากเทคนิคการผ่าตัด เช่น มีการหลุดของคลิปห้ามเลือด หรือมีรอยปริฉีกของตับหรือหลอดเลือดที่เย็บไว้ ศัลยแพทย์จึงไม่ควรมีความลังเลที่จะทำการผ่าตัดซ้ำ หรือปรึกษาศัลยแพทย์รังสีร่วมรักษาเพื่อพิจารณาห้ามเลือด โดยเฉพาะในกรณีที่ค่าการแข็งตัวของเลือดและเกร็ดเลือดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24.
2. Niederwieser T, Braunwarth E, Dasari BVM, Pufal K, Szatmary P, Hackl H, et al. Early postoperative arterial lactate concentrations to stratify risk of post-hepatectomy liver failure. *Br J Surg*. 2021;108(11):1360-70.
3. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) – Recent advances in prevention and clinical management. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(2):216-24.



4. Saadat LV, Brajcich BC, Liu Y, Ko C, D'Angelica MI. Defining the risk of liver failure after minor hepatectomy: a NSQIP analysis of 7029 patients. HPB (Oxford). 2021;23(4):551-9.
5. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. Liver International. 2014;34(1):42-8.
6. Sparrelid E, Gilg S, van Gulik TM. Systematic review of MARS treatment in post-hepatectomy liver failure. HPB. 2020;22(7):950-60.
7. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. Surgery. 2011;149(5):680-8.
8. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). HPB (Oxford). 2011;13(8):528-35.



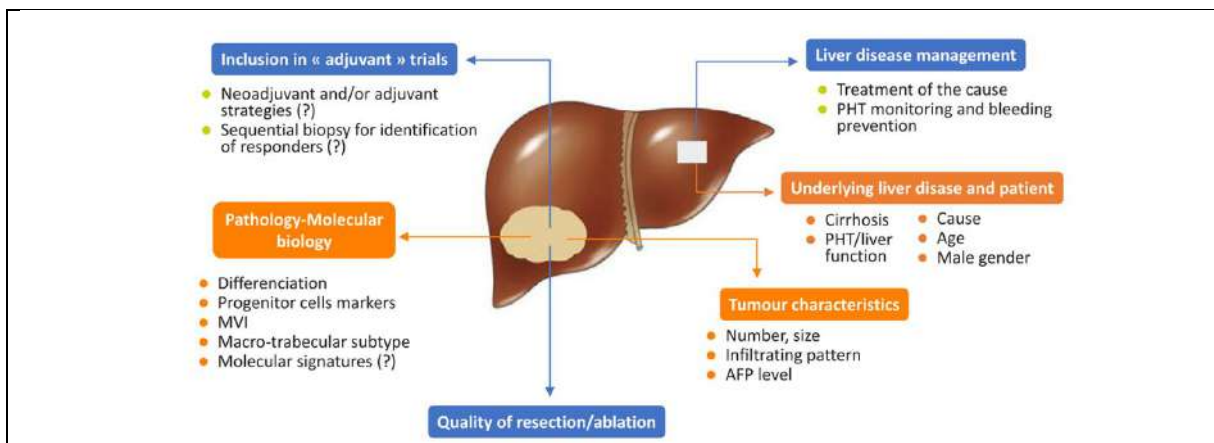
5.7 How to surveillance patient after hepatectomy

ผศ.นพ.ต่อตระกูล ทองกัน

แม้ว่าการรักษา Hepatocellular carcinoma (HCC) ด้วยการผ่าตัด hepatectomy จะเป็นการรักษาที่เป็น curative treatment และมีการพยากรณ์โรคที่ดี โดยเฉพาะในกลุ่มที่เนื้องอกอยู่ในระยะต้น แต่การกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดยังคงเป็นปัจจัยที่สำคัญ ที่ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตในระยะยาวของผู้ป่วยลดลง การกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย โดยพบว่าหลังจากการผ่าตัด จะมีการกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 60-70 ภายในระยะเวลา 5 ปี^(1,2) และอาจสูงถึงร้อยละ 80 หลังการรักษาด้วยการทำ ablation⁽³⁾ ทั้งนี้การเข้าใจธรรมชาติของ HCC โดยเฉพาะลักษณะและระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของโรค มีความจำเป็นต่อการวางแผนการติดตามผู้ป่วย ว่าควรจะติดตามเมื่อไหร่ หรือจะเฝ้าระวังด้วยอะไรเป็นพิเศษ โดยทั่วไปการกลับเป็นซ้ำของ HCC จะได้รับการแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ การกลับเป็นซ้ำในช่วงแรก (early recurrence) และการกลับเป็นซ้ำในภายหลัง (late recurrence) ซึ่งทั้งสองกลุ่มจะมีปัจจัยเสี่ยง การพยากรณ์โรครวมถึงแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

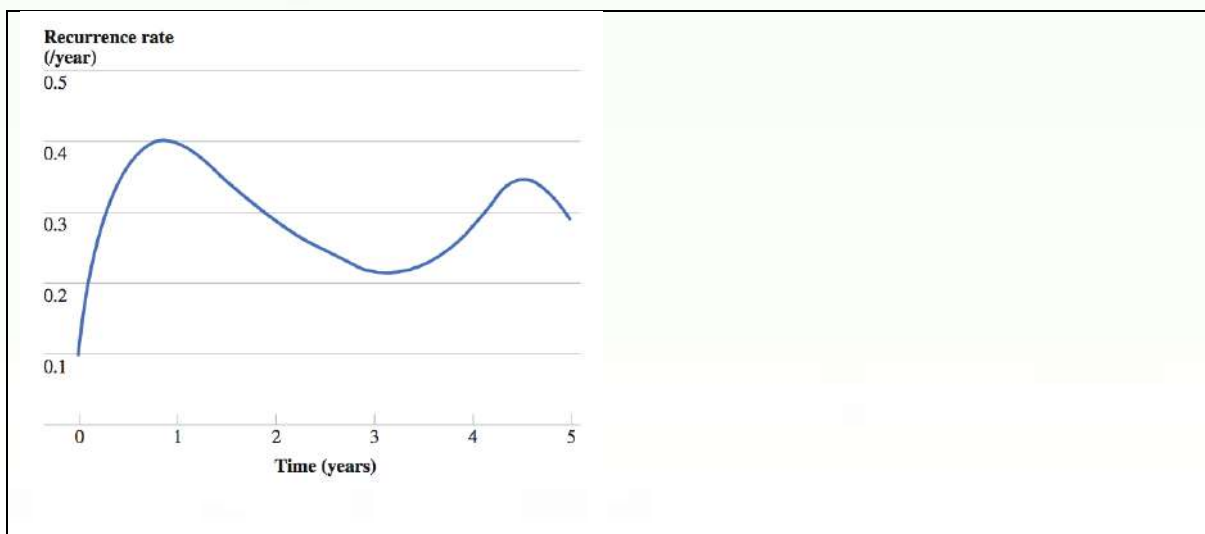
ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกลับเป็นซ้ำนั้น จะมีตั้งแต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกที่ได้รับการผ่าตัดออกไปแล้ว (primary tumor) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคตับของผู้ป่วยที่เป็นอยู่ (underlying liver disease) โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกที่ผ่าตัดออกไปแล้ว ได้แก่ ขนาดของก้อนเนื้องอกที่มากกว่า 3 เซนติเมตร การมีเนื้องอกหลายตำแหน่ง การพบการลุกลามของเนื้องอกเข้าสู่หลอดเลือด (vascular invasion) การที่เนื้องอกเป็นชนิด poorly differentiated, surgical margin, type of resection ระดับของค่า AFP โดยปัจจัยดังกล่าว จะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำในระยะแรก (early recurrence) เป็นหลัก ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคตับ ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ และตับแข็ง จะส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำในภายหลัง (late recurrence) มากกว่า (ภาพที่ 5.7.1) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี fibrosis score ที่มาก จะส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตในระยะเวลาหลัง 5 ปีที่ลดลง⁽⁴⁾ และพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจาก HCV จะมีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำที่ตับ (intrahepatic recurrence) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีตับอักเสบจาก HBV เนื่องจากเนื้องอก HCC ที่พบในผู้ป่วย HCV จะมีโอกาสเป็นชนิด poorly differentiated มี vascular invasion และตับแข็งได้มากกว่านั่นเอง⁽⁵⁾



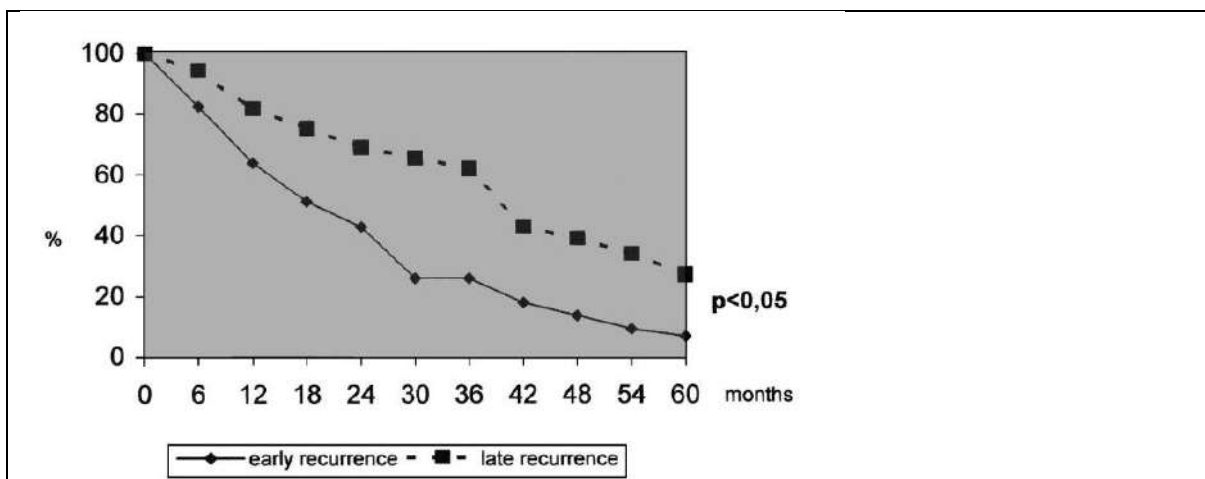
รูปที่ 5.7.1 ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของ HCC หลังการผ่าตัด (สีส้ม), แนวทางการรักษาหรือป้องกัน(สีฟ้า)⁽⁶⁾



การกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดของ HCC จะมีลักษณะเป็น bimodal distribution (ภาพที่ 5.7.2) โดยการกลับเป็นซ้ำในช่วงที่เกิดภายใน 2 ปีแรกหลังการผ่าตัด (early recurrence) มักจะเกี่ยวเนื่องกับ metastasis disease ที่อาจจะไม่สามารถตรวจเจอได้หรือยังไม่แสดงให้เห็น ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด ส่วนการกลับเป็นซ้ำภายหลัง มักเกิดจาก de novo หรือเซลล์กลุ่มใหม่ที่มีการพัฒนาตัวเองขึ้นมาเป็นมะเร็งจากการที่ยังคงมีภาวะตับอักเสบหรือตับแข็ง การพยายามแบ่งการกลับเป็นซ้ำ ออกเป็น early และ late recurrence นั้น นอกจากจะช่วยให้แพทย์ผู้ดูแล ตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแล้ว ยังช่วยให้สามารถบอกการพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วยได้ดีขึ้นอีกด้วย (ภาพที่ 5.7.3) โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี early recurrence จะอยู่ที่ร้อยละ 4.5-15.4 ในขณะที่ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม late recurrence จะอยู่ที่ร้อยละ 27.1- 36.3 ตามลำดับ^(7,8)



รูปที่ 5.7.2 อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ตับหลังผ่าตัด จะเห็นได้ว่ามีลักษณะเป็นแบบ bimodal ตามลักษณะ early และ late recurrence⁽⁹⁾



รูปที่ 5.7.3 อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว แบ่งตามระยะเวลาในการพบการกลับเป็นซ้ำ⁽⁷⁾

ตำแหน่งของการกลับเป็นซ้ำ

การทราบถึงตำแหน่งของการกลับเป็นซ้ำก็มีความสำคัญต่อการวางแผน surveillance หลังการผ่าตัด โดยผู้ป่วยร้อยละ 88-92 จะพบการกลับเป็นซ้ำที่ตับ (intrahepatic recurrence) และมีเพียงร้อยละ 6-12 ที่พบการกลับเป็นซ้ำนอกตับ (extrahepatic recurrence) โดยมีส่วนน้อยมาก ที่จะพบการกลับเป็นซ้ำทั้งที่ตับและนอกตับ (ตารางที่ 5.7.1) Xu และคณะทำการศึกษาแบบ multicenter ในผู้ป่วย 303 ราย ที่ทั้งหมดมีการ



กลับเป็นซ้ำแบบ late recurrence (> 2 ปีหลังการผ่าตัด) พบว่าร้อยละ 90.1 พบการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ตับ (intrahepatic recurrence) และร้อยละ 9.9 พบการกลับเป็นซ้ำทั้งที่ตับและนอกตับ (intrahepatic และ extrahepatic recurrence) และไม่พบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำนอกตับเพียงอย่างเดียวเลย ทางผู้ประพันธ์เลยแนะนำว่า การ surveillance หลังผ่าตัด ในระยะเวลาหลัง 2 ปีขึ้นไป ให้สนใจที่ตับเป็นหลัก⁽¹⁰⁾

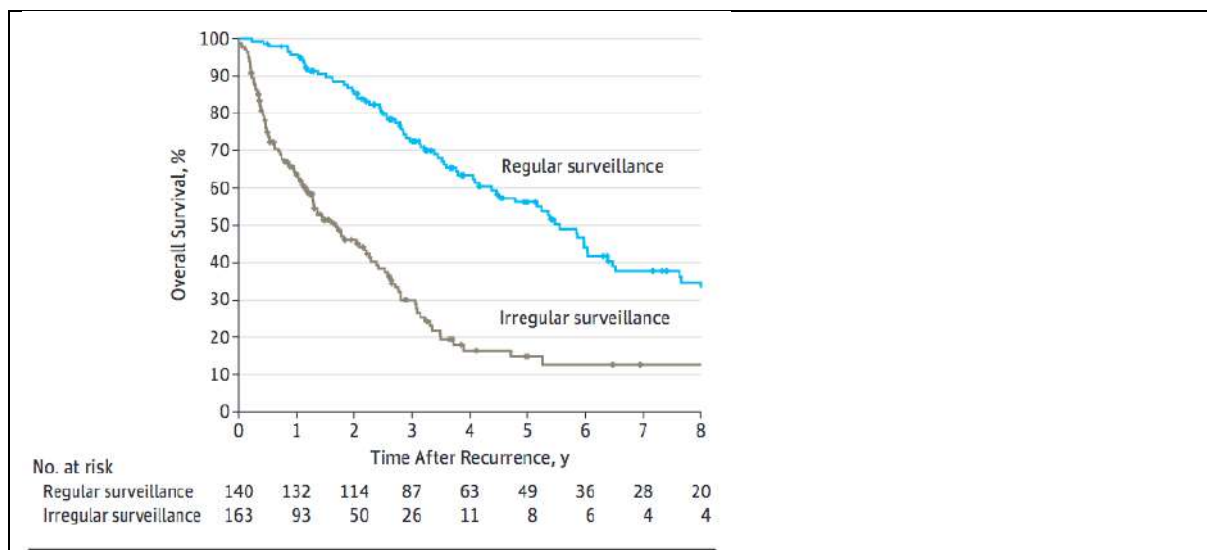
ตารางที่ 5.7 1 ลักษณะการกลับเป็นซ้ำของ HCC หลังการผ่าตัด liver resection

ผู้ประพันธ์	N	Median follow-up (เดือน)	Recurrence rate (%)	Intrahepatic recurrence (%)	Extrahepatic recurrence (%)	Both intra and extrahepatic recurrence (%)
Belghiti et al.	47	-	63.8	93.3	6.7	0
Chen et al.	205	12.6	50.7	94.2	5.8	0
Poon et al.	130	48	51.5	88.1	7.4	4.4

ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าจะมีความแตกต่างจากการกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด liver transplantation โดยจะพบว่า หลังการผ่าตัด liver transplantation จะเกิดการกลับเป็นซ้ำที่นอกตับเป็นหลักร้อยละ 38-75 และมีการกลับเป็นซ้ำทั้งที่ตับและนอกตับร้อยละ 31-39 และมีเพียงร้อยละ 15-25 เท่านั้น ที่จะมีการกลับเป็นซ้ำที่ตับเพียงอย่างเดียว (isolated intrahepatic recurrence)⁽¹¹⁾

แนวทางการติดตามผู้ป่วยหลังการผ่าตัด

การ surveillance หลังผ่าตัดมีความสำคัญ ช่วยให้แพทย์สามารถตรวจเจอการกลับเป็นซ้ำได้เร็ว และสามารถให้การรักษาที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ดี โดยพบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการ surveillance หลังผ่าตัดอย่างสม่ำเสมอ จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วย ที่ไม่ได้ติดตาม surveillance อย่างสม่ำเสมอ อย่างชัดเจน (ภาพที่ 5.7.4)



ภาพที่ 5.7.4 ผู้ป่วยที่เข้ารับการ surveillance หลังผ่าตัดอย่างสม่ำเสมอ จะมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวที่ดีกว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการ surveillance อย่างสม่ำเสมอ⁽¹⁰⁾

อย่างไรก็ตามกลับมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จำกัด ในแง่วิธีการ เครื่องมือ และระยะเวลาที่เหมาะสมในการ surveillance หลังผ่าตัด คำแนะนำโดยส่วนใหญ่ได้มาจาก expert opinion (ตารางที่ 5.7.2) เช่น National Comprehensive Cancer Network guideline ได้ให้คำแนะนำในการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัดไว้ว่า ควรติดตามด้วยการทำ contrast enhanced study imaging (CT/ MRI) และตรวจค่า AFP ทุก 3-6 เดือน



ในช่วงระยะ 2 ปีแรกหลังการผ่าตัด หลังจากนั้นให้ติดตามด้วยการทำ contrast enhanced study imaging (CT/MRI) และตรวจค่า AFP ทุก 6 เดือน⁽¹²⁾

ตารางที่ 5.7.2 คำแนะนำในการ surveillance หลังการผ่าตัด⁽¹¹⁾

ระยะเวลา (หลังผ่าตัด)	surveillance
0-2 ปี	ตรวจร่างกาย, ตรวจ CT/ MRI ทุก 3-6 เดือน, ตรวจ AFP
หลัง 2 ปีเป็นต้นไป	ตรวจร่างกาย, ตรวจ CT/ MRI ทุก 6 เดือน, ตรวจ AFP

เอกสารอ้างอิง

1. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg*. 2015 May;261(5):947-55.
2. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery*. 2007 Mar;141(3):330-9.
3. Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, Cosgrove D, Pawlik TM. Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):758-66.
4. Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, Nagorney DM, Belghiti J, Do KA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2001 May;136(5):528-35.
5. Li Q, Li H, Qin Y, Wang PP, Hao X. Comparison of surgical outcomes for small hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a Chinese experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;22(11):1936-41.
6. Nahon P, Vibert E, Nault J, Ganne-Carrié N, Ziol M, Seror O. Optimizing curative management of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2020 Feb;40(S1):109-15.
7. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GAM, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*. 2006 Feb;243(2):229-35.
8. Yamamoto Y. Optimal duration of the early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1207.
9. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003 Feb;38(2):200-7.
10. Xu XF, Xing H, Han J, Li ZL, Lau WY, Zhou YH, et al. Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study From China. *JAMA Surg*. 2019 Mar 1;154(3):209.
11. Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, Cosgrove D, Pawlik TM. Treatment Options and Surveillance Strategies After Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):758-66.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2024



5.8 How to management recurrence hepatocellular carcinoma

ผศ.นพ.เอกภักดิ์ ศรีอัษฎาพร

บทนำ

วิธีการรักษามะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma ; HCC) ปัจจุบันใช้แนวทางการรักษาตามระบบของกลุ่ม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) โดยมีการปรับปรุงครั้งล่าสุด ปี 2022⁽¹⁾ โดยระยะของโรคที่สามารถหวังผลให้หายขาด (curative treatment) คือ ระยะ Early ได้แก่ระยะ Very early (BCLC stage 0) และระยะ Early (BCLC stage A) โดยการรักษา ได้แก่ การผ่าตัดก้อนเนื้อออก (Surgical resection) การผ่าตัดเปลี่ยนตับ (Liver transplantation) และการรักษาโดย Thermal ablation(Radiofrequency or Micro wave ablation ; TA) ซึ่งอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5 year-overall survival ; 5-OS) อยู่ที่ร้อยละ 50-70 ในแต่อย่างไรรก็ตามจากการศึกษาพบว่า ถึงแม้จะมีการรักษาโดยหวังให้หายขาด ก็ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคซ้ำที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 40-70⁽²⁻⁴⁾ โดยอัตราการเกิดเป็นซ้ำจะต่ำที่สุดในกลุ่มการผ่าตัดเปลี่ยนตับที่อยู่ในระยะ early stage ที่อยู่ใน Milan criteria อยู่ที่ร้อยละ 8-20⁽⁵⁾ แต่ก็มีข้อจำกัดในแง่ของการขาดแคลนของอวัยวะที่บริจาค (organ shortage)

การรักษาผู้ป่วยเพื่อให้พยากรณ์ของโรคที่ดี จึงมีความสำคัญตั้งแต่ขั้นตอนการประเมินผู้ป่วยให้เหมาะสมตามระยะของโรคกับการรักษาตามมาตรฐานตั้งแต่ต้น การลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำหลังรักษา การติดตามเพื่อวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำได้อย่างรวดเร็ว และเลือกวิธีการรักษาการกลับเป็นซ้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ^(2,6)

การติดตามผู้ป่วยหลังรักษา (Surveillance for HCC recurrence after curative treatment)

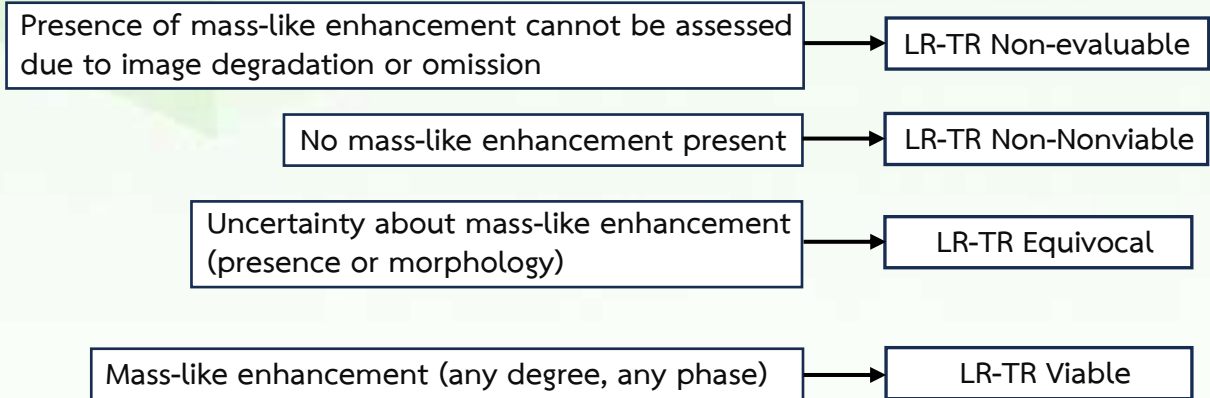
ตามคำแนะนำของ National Comprehensive Cancer Network(NCCN)⁽⁷⁾ และ American Associative for Study of Liver Disease(AASLD)⁽⁴⁾ ภายหลังกการรักษามะเร็งตับในระยะที่หวังให้หายขาดแนะนำให้เฝ้าการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Multiphasic contrast-enhanced computed tomography : MDCT) หรือการตรวจด้วยเครื่องคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (Dynamic magnetic resonance imaging : MRI) ซ้ำกันอย่างน้อยหนึ่ง ร่วมกับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest) ทุก 3-6 เดือน ในช่วง 2-3 ปีแรก ร่วมกับการตรวจซีรัม Alpha-fetoprotein (AFP) หลังจากนั้นทุก 6 เดือนเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี และมีการติดตามอย่างต่อเนื่องจนครบ 10 ปี

ปัจจุบันได้มีการศึกษาการตรวจวัดซีรัมที่ช่วยในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของ HCC ที่นอกเหนือจากซีรัม AFP ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันเนื่องจากตัวซีรัม AFP จะมีความจำเพาะ (specificity) ที่ต่ำ และเจอผลบวกหรือลบวงได้ เช่น ในกรณีที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบ, มีการอักเสบของตับ, มีภาวะตับแข็ง หรือการทำงานของตับแย่งลง⁽⁸⁾ ตัวอย่าง การตรวจวัดซีรัม ที่อยู่ระหว่างการศึกษ ได้แก่ lectin-reactive AFP (AFP-L3) , protein induced by vitamin K absence (PIVKA II) และ des-gamma-carboxy-prothrombin (DCP)⁽⁹⁾

การติดตามผู้ป่วยด้วยการฉีดสารทึบรังสีจำเพาะ Gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA) -enhanced MRI เมื่อเทียบกับการทำ MDCT สามารถตรวจพบ และวินิจฉัย HCC ที่ขนาด < 2 ซม. ได้ดีกว่า (ร้อยละ 97 เทียบกับร้อยละ 65)^(10,11) โดยแนะนำให้ส่งตรวจกรณีระหว่างติดตามผู้ป่วยป่วยหลังการรักษาตรวจพบเนื้องอกที่ขนาด < 2 ซม.ที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้^(3,12)

ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี Thermal ablation แนะนำให้ตรวจ MDCT หรือ MRI ที่ 4-6 สัปดาห์ในครั้งแรกหลังการรักษา และประเมินการตอบสนองของการรักษาด้วย mRESIST criteria⁽⁹⁾

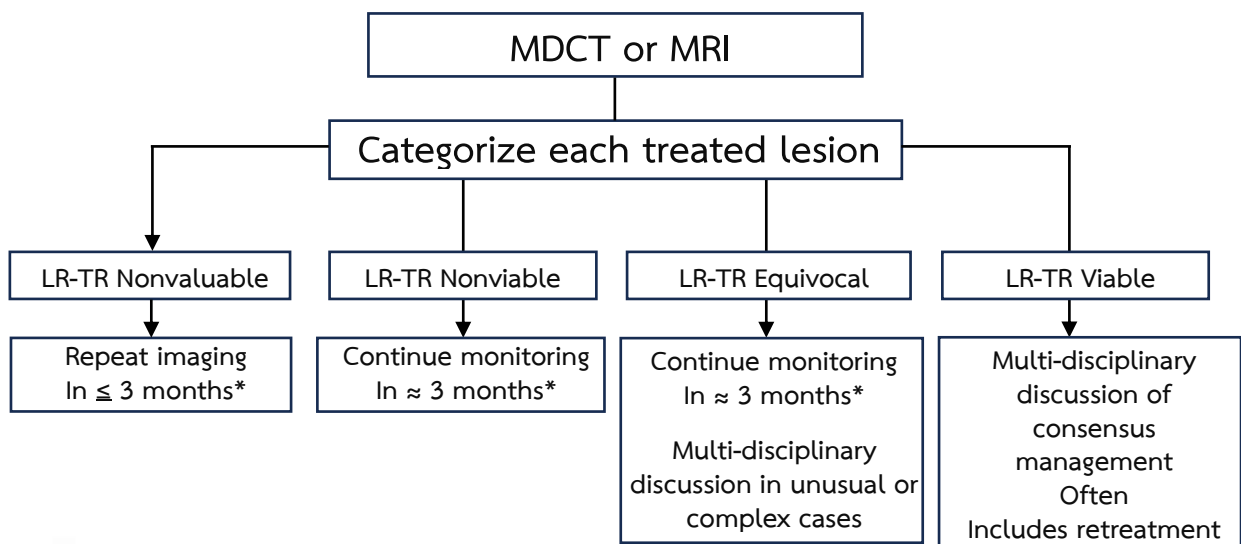
การวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งให้แม่นยำมีความสำคัญ AASLD และ NCCN ได้สนับสนุน The Liver



รูปที่ 5.8.1 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาแบบเฉพาะที่ (loco-regional therapy)

Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)⁽¹³⁾ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง HCC จากการทำ MRI และ MDCT อย่างเป็นระบบ เพื่อให้มีความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น และยัง สามารถประยุกต์ใช้ได้ในการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัด เพื่อเฝ้าระวังในการเกิด HCC ขึ้นใหม่⁽⁴⁾ อีกทั้งยังมีการ ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาแบบเฉพาะที่ (loco-regional therapy) และการติดตาม surgical resection margin โดยใช้ Li-RADS treatment response algorithm (TRA) จากการตรวจ MDCT หรือ MRI โดยแบ่ง คนไข้เป็น 3 กลุ่ม viable , equivocal และ non-viable⁽¹⁴⁾ ภาพที่ 5.8 1 เพื่อเป็นแนวทางในติดตามหรือ รักษาต่อ ภาพที่ 5.8.2 จากการศึกษาของ Chaudhry et. al.⁽¹⁵⁾ พบว่า หลังจากการรักษาด้วย Thermal ablation การรายงานผลด้วย Li-RADS TRA ในกลุ่ม viable ความไว (sensitivity) ของการตรวจพบมะเร็ง หลังรักษา (residual tumor) ร้อยละ 40-77 ส่วนในกลุ่ม Non-viable พบความจำเพาะ (specificity) ของ การตายของมะเร็งทั้งหมด (complete tumor response) อยู่ที่ร้อยละ 81-85

แนวทางการติดตามการตอบสนองต่อการรักษา (LI-RADS TRA)



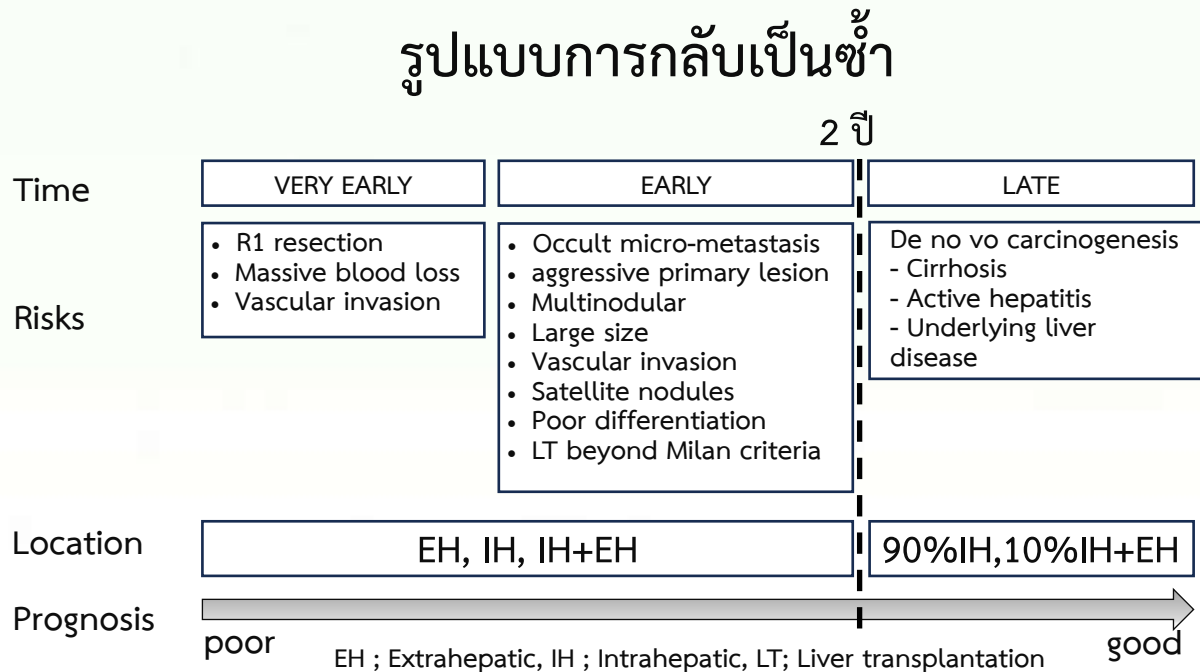
รูปที่ 5.8.2 Summary of management recommendations for CT and MRI diagnostic and treatment response Liver Imaging Reporting and Data System categories.⁽¹⁴⁾



AASLD และ NCCN แนะนำให้ทำ Complete staging ก่อนการรักษา HCC โดยสามารถทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกแบบไม่ฉีดสารทึบรังสี (CT Chest non-contrast) เพิ่มเติม ในกรณีได้มีการตรวจ MRI หรือได้สำหรับการทำ bone scintigraphy ไม่จำเป็นต้องทำเป็น routine ให้พิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป จากอาการ bone pain⁽⁷⁾ และกลุ่มที่ไม่มีอาการแต่มีความเสี่ยงสูง เช่น ซีรัม AFP > 1000 ng/ml , macrovascular invasion , multifocal bilobar disease⁽⁴⁾

รูปแบบของการกลับเป็น HCC (Pattern of recurrence)

รูปแบบการกลับเป็นซ้ำ ภาพที่ 5.8.3 หลังทำการรักษาทั้งตำแหน่ง และระยะเวลาสามารถช่วยพยากรณ์โรค และแนวทางการรักษาได้



รูปที่ 5.8.3 รูปแบบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับภายหลังการรักษา

การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับแบ่งโดยตำแหน่ง (Location of recurrence)

ตำแหน่งการเกิดเป็นซ้ำภายหลังการรักษา HCC มีรูปแบบ ดังนี้

1. การเกิดมะเร็งตับที่เกิดขึ้นใหม่ภายในตับ (Intrahepatic recurrence ; IHR) เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุดภายหลังการรักษา

2. การเกิดมะเร็งตับที่เกิดขึ้นใหม่นอกตับ (Extrahepatic recurrence ; EHR) ตำแหน่งที่พบบ่อยของการกระจายของ HCC ภายนอกตับตามลำดับ ได้แก่ ปอด (ร้อยละ 47), ต่อมมน้ำเหลือง (ร้อยละ 45), ต่อมหมวกไต (ร้อยละ 37), กระดูก และอวัยวะอื่น ๆ เช่น เยื่อบุช่องท้อง, Omentum⁽¹⁶⁾ โดยอัตราการเกิด EHR อยู่ร้อยละ 13.5-25.8⁽¹⁷⁾ มักจะเกิดในช่วงแรกของการรักษา (early EHR) หรือ เกิดขึ้นระหว่างทำการรักษา IHR⁽¹⁸⁾ Yang et al.⁽¹⁹⁾ ได้เสนอรูปแบบการเกิด EHR หลัง curative resection ออกมาเป็น 3 รูปแบบคือ การเกิด EHR ตามมาหลังจาก IHR , การเกิด EHR พร้อม IHR และการเกิด EHR อย่างเดียว

การเกิดเป็นซ้ำแบบ EHR เป็นตัวบ่งชี้พยากรณ์ของโรคที่ค่อนข้างแย่ จากการศึกษาของ Taketomi et al.⁽²⁰⁾ พบว่าผู้ป่วยที่มี EHR จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 24 เมื่อเทียบกับ IHR จะอยู่ที่ร้อยละ 57.7 และจากการศึกษาของ Li et al.⁽²¹⁾ พบว่าหลังผ่าตัด ในผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำ แบบ EHR อย่างเดียวก่อนที่จะมี IHR มีเพียงร้อยละ 23.5 และพบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพียงแค่ร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับ มีเฉพาะ IHR อย่างเดียว ร้อยละ 34.1



ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ(Timing of recurrence)

ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของตัวโรค จากการศึกษ โดย Kim et al⁽²²⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรักษาการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษามักจะเกิดขึ้นมากที่สุดในช่วง 1 ปีแรก ร้อยละ 21.7 หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงจนถึงช่วง 5 ปี หลังจากนั้นความเสี่ยงจะคงที่น้อยกว่าร้อยละ 7 จนถึงช่วง 10 ปี

โดยทั่วไปจะแบ่งระยะของเวลาของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ จะแบ่งระยะเวลาที่ 2 ปี โดยระยะจะแบ่งเป็นระยะ early และ late recurrence แต่ยังไม่ได้ข้อสรุปที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน บางคำแนะนำให้ใช้ระยะเวลาที่ 1 ปี เป็นตัวแบ่ง^(23,24) เนื่องจากการกลับเป็นซ้ำในระยะ early จะมีพยากรณ์ของโรคค่อนข้างแย่กว่า⁽²⁵⁾

ระยะ early recurrence คือ การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งในช่วง 1-2 ปีแรก มักจะเกิดในตัวเอง (Intrahepatic recurrence) ซึ่งลักษณะจะอยู่ใกล้กับ resection margin คือ เกิดจาก Monocentric หรือ Monoclonal occurrence ที่จะสัมพันธ์กับมะเร็งเริ่มแรก (primary tumor) ที่มีความรุนแรง (aggressive tumor-related factors) ได้แก่ occult micro-metastasis, multi-nodularity, large tumor size > 5 cm, poor differentiation, macro-,micro vascular invasion (MVI) และ satellite lesions^(26,27) ซึ่งก็คือ Intrahepatic metastasis นั่นเอง อีกทั้งยังมีความสัมพันธ์กับ histological biomarkers และ circulatory biomarkers หลาย ๆ ตัว มีความสัมพันธ์กับการเป็นซ้ำของ HCC ค่าที่ส่งตรวจบอวยทางคลินิก ได้แก่ ค่าซีรั่ม AFP > 400 ng/mL รวมถึงการผ่าตัดที่ไม่ได้ผ่าตัดแบบ anatomical resection และ massive blood transfusion ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ^(28,29) ตารางที่ 5.8.1 การกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน (very early recurrence) ซึ่งจะมีการพยากรณ์ของโรคค่อนข้างแย่ที่สุด ซึ่งจะสัมพันธ์กับ vascular invasion, R1 resection และการเสียเลือดมากระหว่างผ่าตัด⁽³⁰⁾

ตารางที่ 5.8.1 ตารางแสดงความปัจจัยที่ทำให้เกิด early intrahepatic recurrence หลังผ่าตัดรักษา⁽²⁸⁾

Categories	Prognostic factors
Tumor characteristics	- Size > 5 cm - Number of lesions ≥ 2 - Satellite nodules - Gross vascular invasion
Surgical technique	- Non-anatomical resection - Massive blood transfusion
Histopathological characteristics	- Microsatellite lesions - Microvascular invasion - Lymph node metastasis - Poor differentiation
Histological biomarkers	Overexpression - Programmed death-ligand 1 (PD-L1) - MicroRNA (miR)-221, miR-135a, miR-29a5p - Vascular endothelial growth factor (VEGF) - Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1A) - Bcl2-associated athanogene 3 (BAG3) - Osteopontin (OPN) - Cluster of differentiation 24 (CD24) - Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) - N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1) - Forkhead box M1 (FOXO1) - Cytokeratin-19 (CK-19) - Fibroblast growth factor (FGF) - Glypican 3 (GPC3) - Kinesin-like protein 18A (KIF18A) - Protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) - Phosphate-activated mitochondrial glutaminase (GLS1) - Melanoma-associated antigen D2 (MAGE D2)



	- Wingless-related integration site gene-1 (Wnt-1 gene) Downregulation - MicroRNA (miR)-122, miR-214, miR-100, miR-99a, miR-99b, miR-125b, miR-378, miR-129-5p, miR-125a-5p, miR-497, miR-22, miR-140-3p, miR-145, miR-195 Hypermethylation - Tumor Suppressor Candidate 1 (TUSC1)
Circulating biomarkers	- Alpha-fetoprotein (AFP) - Lens culinaris agglutinin (AFP-L3) - Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) - Interleukin (IL)-6, IL-8, Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) - VEGF - PD-L1, Galectin-9 (GAL-9) - Stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1) - Annexin A3 (ANXA3) - miR-486-5p, miR-422a and miR-125b - Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)

ระยะ late recurrence คือ การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งหลัง 2 ปี จะเกิดได้ในตับส่วนที่เหลือในหลาย ๆ ตำแหน่ง (Multicentric หรือ Multiclonal occurrence) โดยตับส่วนที่เหลือที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (de-novo carcinogenesis) ร่วมกับปัจจัยของตัวผู้ป่วยเอง (Patient relate factors) ได้แก่ ภาวะตับแข็ง, การอักเสบเรื้อรังของตับจากไวรัสตับอักเสบ หรือการอักเสบเรื้อรังของตับจากภาวะอื่น ๆ^(2,9,29) จากงานวิจัยของ Xu et al.⁽³¹⁾ พบว่ากว่าร้อยละ 90 จะเป็น intrahepatic recurrence และประมาณร้อยละ 10 จะพบทั้ง intrahepatic และ extrahepatic recurrence และไม่พบผู้ป่วยที่เป็น extrahepatic recurrence เพียงอย่างเดียว

การลดความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำ (Reduce recurrence risk)

Adjuvant antiviral therapy

การให้ adjuvant antiviral therapy ได้แก่ direct-acting antivirals (DAAs) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี หรือการให้ยา Nucleoside analogues (NAs) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี จะช่วยลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งหลังรักษา ไวรัสตับอักเสบบี และชี้ จะทำให้เกิด HCC ผ่าน สองกลไกคือ 1) indirect pathway (immune-related pathway) ; มีการอักเสบเรื้อรังจนเกิด fibrosis และ cirrhosis ทำให้เกิด regenerate hepatocyte ที่มี genome mutation ร่วมกับ oxidative stress จนเกิด DNA damage นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มของ growth factors, chemokines และ cytokines เป็นปัจจัยเสริม และ 2) direct pathway (virus-related pathway) ; เกิดจาก viral protein ทำให้เกิด intracellular oxidative stress และไวรัสตับอักเสบบี เป็น DNA virus สามารถรวม DNA เข้ากับ host genome การอักเสบเรื้อรังจะทำให้เกิดการ break down ของ DNA ทำให้ virus สามารถสอดแทรก DNA เข้าไป host genome ได้ง่ายขึ้น⁽³²⁾ และลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำหลังทำการรักษา

ผู้ป่วย HCC ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ปริมาณของไวรัส (HBV DNA viral load) เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของ HCC การให้การรักษาด้วยยารับประทานชนิด nucleoside/nucleotide analogs (NAs) ในผู้ป่วยที่มีปริมาณของไวรัสสูงเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตดีกว่า และอัตราการกลับเป็นซ้ำของน้อย HCC น้อยลง⁽³³⁾ สำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสต่ำ (HBV DNA <2,000 IU/ml) อยู่แล้วหลังการรักษา HCC จากการทบทวนวรรณกรรมของ Liu et al.⁽³⁴⁾ พบว่าการรักษาด้วยยา NAs ช่วยลดการเกิด HCC และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม

ผู้ป่วย HCC ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ปัจจุบันการรักษาด้วยยา direct-acting antiviral agent (DAA) มีประสิทธิภาพในการกำจัดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (sustained virological response, SVR) และความปลอดภัยมากกว่าการรักษาด้วย Interferon⁽³⁵⁾ สำหรับการให้ยา DAA ในช่วงแรกมีรายงานว่าความเสี่ยง



ต่อการเกิด HCC มากกว่าการใช้ยาสูตร interferon อีกทั้งยังมีรายงานว่าผู้ป่วยหลังการรักษา HCC และได้รับยา DAA พบว่าเพิ่มอัตราการเกิด HCC ขึ้นใหม่ แต่จากการทบทวนงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย DAA มีลักษณะผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาด้วย interferon เพราะมีภาวะตับแข็งที่รุนแรงกว่า ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด HCC มากขึ้น⁽³⁶⁾ จากการทบทวนในหลายงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรักษา HCC การรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยยา DAA หรือ interferon พบว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ HCC ไม่ได้ต่างกัน ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาด้วยยา DAA หลังผ่าตัดรักษา HCC ควรเริ่มให้ยา DAA ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ HCC⁽³²⁾

Adjuvant systemic therapy in high-risk patients

งานวิจัยคลินิกระยะ 3 ไม่พบว่า การรักษาเสริม (adjuvant therapy) ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะต้นที่ได้รับการผ่าตัดหรือ ablation มาก่อน สามารถยืดระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบกับ การเฝ้าระวังโรคเพียงอย่างเดียว ทั้งในการศึกษาที่ใช้ยา sorafenib⁽¹⁵⁾ และ atezolizumab/ bevacizumab⁽¹⁶⁾

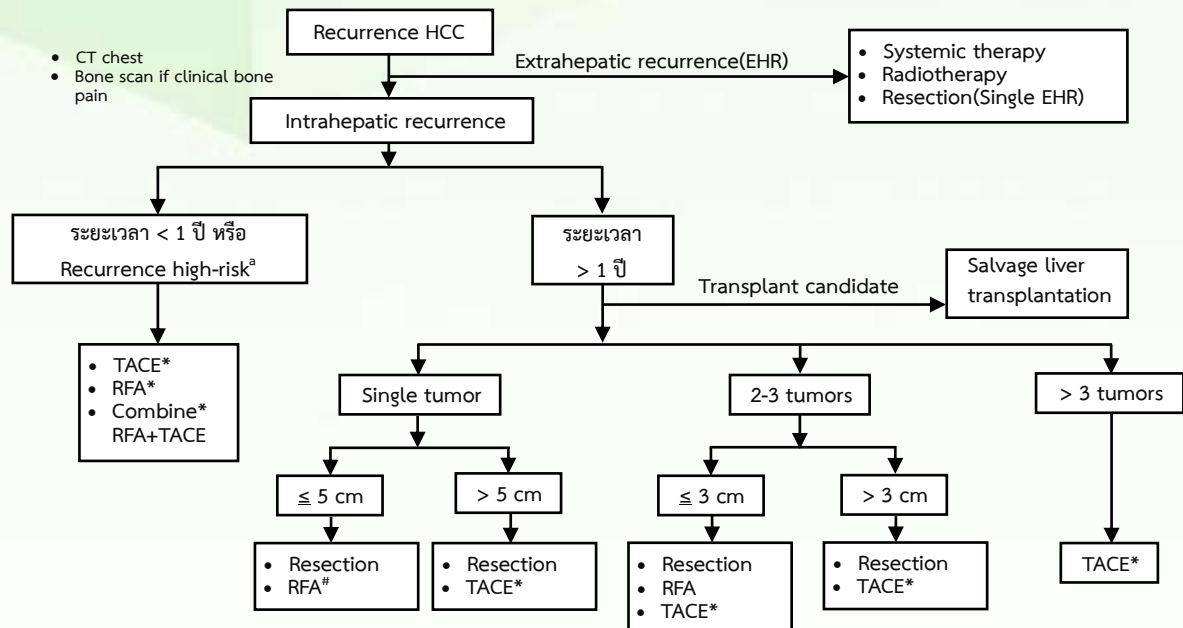
การแบ่งระยะของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ(Staging of recurrent HCC)

ยังไม่มี Staging system ที่ใช้เฉพาะสำหรับ recurrence HCC โดยทั่วไปการใช้ BCLC staging เป็นแนวทางในการวางแผนตัดสินใจการรักษา เนื่องจากการประเมินพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตยังมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ⁽³⁸⁾ อีกทั้งยังมีรายงานว่าการการเกิดเป็นซ้ำภายนอกตับที่ลักษณะเป็นก้อนเดียว ก็ยังมีประโยชน์ในการผ่าตัดรักษาเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁽³⁹⁾

แนวทางการรักษาเมื่อการเกิดมะเร็งตับที่เกิดขึ้นใหม่ภายในตับ (Intrahepatic recurrence management)

เมื่อตรวจพบพบมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับภายในตับจากการติดตามการรักษามะเร็งระยะเริ่มแรกสิ่งที่จะต้องประเมินผู้ป่วยก่อนการรักษา คือ

1. ประเมินลักษณะของก้อนมะเร็งที่ตับที่กลับเป็นซ้ำ ทั้งขนาดก้อน จำนวนก้อน การลุกลามของก้อน ว่ามีการลุกลามไปยังหลอดเลือด หรือท่อน้ำดีภายในตับ รวมถึงการกระจายไปอวัยวะอื่น ๆ ภายในช่องท้อง
 2. ส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาการกระจายไปอวัยวะอื่นที่นอกเหนือจากช่องท้อง จากการที่นอกเหนือจากการติดตามด้วย MDCT หรือ MRI ช่องท้อง ได้แก่ CT chest ถ้ามี bone pain ให้ส่งตรวจ bone scintigraphy
 3. ประเมินสภาพการช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วย (ECOG performance status) ถ้า ECOG 3-4 ทางเลือกการรักษาจะเป็นแบบประคับประคอง สำหรับผู้ป่วยที่จะรักษาต่อ ECOG ควร ≤ 2 , สำหรับผู้ป่วยที่จะผ่าตัด ควรอยู่ที่ 0-1
 4. ประเมินสภาพการทำงานของตับเพียงพอ (Preserved liver function)
 - ต้องไม่มีภาวะ clinical significant portal hypertension (CSPH) ได้แก่ hepatic venous pressure gradient (HVPG) > 10 mmHg, หรือไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ด้วย ascites, hepatic encephalopathy, platelet count $< 100,000 /\text{mm}^3$, portosystemic varice
 - Child Turcotte Pudge (CTP) class A หรือ albumin-globulin (ALBI) grade 1
 - สำหรับผู้ป่วยที่จะผ่าตัดในหลังผ่าตัด ควรมีตับส่วนที่เหลือหลังผ่าตัด (Future liver volume ; FLV) เพียงพอ
 - ในผู้ป่วยตับปกติ FLV ควรมากกว่าร้อยละ 20
 - สำหรับผู้ป่วยตับแข็งถ้ามีการตรวจ ICG R15 ค่าปกติน้อยกว่าร้อยละ 10 FLV ควรมากกว่าร้อยละ 40, ถ้า ICG R15 อยู่ที่ร้อยละ 10 - 20, FLV ควรมากกว่าร้อยละ 50⁽²⁾
- สำหรับแนวทางการรักษาได้สรุปไว้ตาม ภาพที่ 5.8.4



a ; Recurrence high-risk : presence of vascular invasion and/or multiple tumors in the initial HCC from operation findings or pathological reports.

; Multi-probe RFA or MWA for tumor size >3 cm

Resection ; First choice management , ECOG PS 0-1, adequate future liver volume

TACE ; suggest tumor with in up-7-criteria

* ; Systemic therapy may be considered : progression, refractory of disease or beyond up-7-criteria

รูปที่ 5.8.4 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ

Repeat hepatectomy (RH) เทียบกับ Thermal ablation (TA)

ในผู้ป่วยที่มี IHR การรักษาโดยการผ่าตัดรักษาก็ยังคงเป็นมาตรฐานในการรักษาปัจจุบันในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ มีสภาพการทำงานของตับเพียงพอ การเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง RH กับ TA มีงานทบทวนวรรณกรรมแบบ meta-analysis ของ *Dong et al.*⁽⁴⁰⁾ การรักษาโดย RH ดีกว่า TA ทั้งอัตราการรอดชีวิตโดยรวม และอัตราการหายขาดไม่เกิดซ้ำ แต่ผลแทรกซ้อนจากการทำหัตถการพบว่า RH สูงกว่า แต่ไม่ต่างกันในเรื่องของอัตราการเสียชีวิต

อย่างไรก็ตามการทำ TA ก็ยังเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้โดยใช้หลักการเดียวกับการรักษามะเร็งตับเริ่มแรก สามารถพิจารณาในผู้ป่วย ที่ก้อนมะเร็งขนาดเล็กโดยขนาด ≤ 3 ซม. และจำนวนก้อน ≤ 3 ก้อน ที่ไม่มี vascular invasion โดยงานวิจัยของ *Wei-Li et al.* พบว่าไม่ต่างกันทั้งใน OS และ RFS แต่ผลแทรกซ้อนน้อยกว่าการทำ RH⁽⁴¹⁾

สำหรับก้อนเนื้องอก 1 ก้อน ที่ขนาด ≤ 5 ซม. โดยเฉพาะก้อนที่ขนาด > 3 ซม. ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ อาจจะพิจารณาทำ multi-probe RFA หรืออาจใช้ MWA เป็นทางเลือกเพื่อให้เกิด complete ablation แต่จะมีโอกาสเกิด local recurrence จะมากกว่าการทำ curative resection⁽²⁾

Salvage liver transplantation (SLT)

การรักษา HCC โดย Liver transplant เป็นทางเลือกหนึ่งที่จะรักษา HCC ร่วมกับ underlying liver disease การทำ Salvage liver transplantation (SLT) เป็นการนำ Liver transplant ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของ HCC หลังทำการผ่าตัดรักษา จากการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่จำเพาะกับโรคที่ 5 ปี (5 year disease-specific overall-survival rates) อยู่ที่ร้อยละ 66.7 อัตราการหายขาดไม่เกิดซ้ำที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 68.2⁽⁴²⁾ และจากการศึกษาในหลายงานวิจัยพบว่าผลของการรักษาดีกว่าการทำ RH แต่อย่างไรก็ตาม แต่ถ้า SLT ที่รอมากกว่า 6 เดือน ผลของการรักษาจะใกล้เคียงกันเนื่องจากมีผู้ป่วยบางส่วนมี tumor progression⁽²⁸⁾



การทำการเปลี่ยนตับในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรักษาที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (Prophylactic liver transplant) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ที่ดีกว่า การทำ SLT หลังผ่าตัด (ร้อยละ 85 และ 74.8) แต่อาจจะมีข้อจำกัดในเรื่องของการขาดแคลนผู้บริจาค⁽⁴³⁾

อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งภายในตับ มีเพียงประมาณร้อยละ 50 เท่านั้นที่จะเป็น candidate สำหรับการทำการ Liver transplant เนื่องจากอาจจะมี extrahepatic metastasis หรือไม่เข้าเกณฑ์ของ Milan criteria หรือ University of California San Francisco (UCSF) criteria และในผู้ป่วยที่ early IHR จะมีปัจจัยจากความรุนแรงของมะเร็งระยะเริ่มแรกก่อนทำการรักษาที่จะส่งผลให้มีผู้ป่วยบางส่วนมีการลุกลามของมะเร็งก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายตับและมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายตับเพิ่มมากขึ้น⁽⁴⁾

แนะนำให้ทำ SLT ในผู้ป่วย HCC ที่การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งอยู่ใน Milan criteria หรือ UCSF criteria ที่มะเร็งเริ่มแรกก่อนผ่าตัดรักษาไม่มี vascular invasion

Transarterial chemoembolization (TACE)

TACE ใช้ในการรักษาผู้ป่วย BCLC intermediate stage B multinodular HCC ที่ยังมีสภาพการทำงานของตับเพียงพอ^(1,44) ผู้ป่วยที่เกิด early IHR ภายใน 1 ปีโดยเนื้องอกที่เป็นซ้ำอยู่ใน Milan criteria ร่วมกับผลชิ้นเนื้อ HCC ก่อนผ่าตัดมี MVI การรักษาด้วย TACE พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต และอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า การรักษาด้วย RH หรือ RFA^(45,46) แต่อย่างไรก็ตามการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยแบบ Meta-analysis พบว่าผู้ป่วยที่ยังสามารถผ่าตัดได้การทำ RH อัตราการรอดชีวิตดีกว่า TACE⁽⁴⁷⁾

ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด HCC ที่มีขนาด > 5 ซม. และมี MVI พบว่าการให้ adjuvant TACE ช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ปลอดจากโรค (disease free survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival)⁽⁴⁸⁾ มีหลายงานวิจัยอื่น ๆ ที่ใช้ TACE ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของ HCC เช่น ร่วมกับรังสีรักษา, ร่วมกับการให้ systemic therapy, ร่วมกับการทำ RFA ก็พบว่ามีส่วนช่วยในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังไม่ได้เป็นมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน⁽⁴⁹⁾

ลักษณะของ HCC ที่อาจจะไม่ตอบสนอง (refractory) ต่อการทำ TACE ควรพิจารณาให้ systemic therapy แทน Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert (APPLE) consensus ได้กำหนดผู้ป่วยที่ไม่เหมาะกับการทำ TACE (TACE unsuitable) เนื่องจากจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา และทำให้การทำงานของตับแย่ลงไว้ดังนี้ ได้แก่ ก้อนมะเร็งที่เกินกว่า up-to-7 criteria ตารางที่ 3 และ HCC ที่มีลักษณะดังนี้ confluent multinodular type, massive หรือ infiltrative type, simple nodular type with extranodular growth, poorly differentiated type, intrahepatic multiple disseminated nodules หรือ sarcomatous changes after TACE ควรจะพิจารณาให้ systemic therapy แทน⁽⁵⁰⁾



ตารางที่ 5.8.2 ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมสำหรับการทำ TACE Beyond up-7-criteria⁽⁵¹⁾

จำนวนก้อน ขนาดก้อน	≤ 3 nodules	4-6 nodules	Multiple ≥ 7
≤ 3 cm	Resection RFA		
> 3 cm-6 cm			
> 6 cm			
	Good response to TACE	Within up-7-criteria	
	Poor response to TACE	Beyond up-7-criteria	
	Poor response to TACE	Beyond up-7-criteria, Bilobar multifocal	

จะพิจารณาทำ TACE ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ ดังนี้ ได้แก่

1. ก้อนมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่อยู่ใกล้เส้นเลือดสำคัญ หรือท่อน้ำดีหลัก จนทำให้ไม่สามารถผ่าตัด หรือทำ RFA ได้
2. ก้อนมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่ต้องไม่เกินกว่า up-to-7 criteria
3. ผู้ป่วยต้องมีการทำงานของตับเพียงพอ (Child Pudge class A , ALBI (Albumin-Bilirubin) Grade I)
4. ผู้ป่วยไม่มี main portal vein thrombosis
5. ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งภายในตับหลังผ่าตัดรักษาภายใน 1 ปี

Systemic therapy

การเลือกใช้ systemic therapy ตามแนวทางเดียวกับ BCLC advance stage C โดยพิจารณาให้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ HCC กลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด , Thermal abrasion หรือ TACE ที่ยังมีการทำงานของตับเพียงพอ ได้แก่ มะเร็งที่มีลักษณะ diffuse infiltrative , extensive bilobar multifocal involvement , portal vein involvement , extrahepatic metastasis หรือในกลุ่มผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE

Radiotherapy

External beam radiotherapy (EBRT) มีข้อจำกัดในการใช้รักษา HCC เนื่องจาก จะทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์ตับ (Radiation hepatitis หรือ radiation-induced liver disease) แต่ปัจจุบันเทคโนโลยีของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) หรือ การฉายรังสีร่วมพิกัด (Stereotactic body radiation : SBRT) ทำให้มีการจำกัดขอบเขตมุ่งเป้าไปยังตัวมะเร็งดีขึ้นปัจจุบันได้มีการใช้เป็นทางเลือกเพื่อรักษา ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาหรือไม่ตอบสนองการรักษาด้วยวิธีอื่น และอยู่ในคำแนะนำของ AALD และ NCCN^(4,7)



ตามคำแนะนำของ American Society of Radiation Oncology (ASTRO) การรักษาผู้ป่วย HCC ด้วย SBRT มีประโยชน์ในแง่ของการควบคุมเนื้ออกที่ 3 ปี (3-year disease control) ร้อยละ 68-97 และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (3-year survival) ร้อยละ 39-84 ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษา หรือมีการกลับการเป็นซ้ำด้วยวิธีผ่าตัด RFA หรือ TACE⁽⁵²⁾ ข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ จะเหมือนกับการรักษา primary HCC ได้แก่

1. ใช้เป็นทางเลือกรักษาผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้ด้วยการรักษาด้วยการผ่าตัด, Thermal ablation หรือ TACE
2. ใช้เป็นทางเลือกรักษาร่วมกับ TACE ช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา
3. ใช้ในผู้ป่วยที่มี Macrovascular invasion เช่น tumor thrombus ร่วมกันหรือเป็นทางเลือกนอกจากการให้ systemic therapy

Extrahepatic recurrence

ผู้ป่วยที่มีเนื้ออกที่เกิดขึ้นใหม่ภายในนอกตับ ตัวเนื้ออกมักจะเกิดหลายก้อน และหลาย ๆ ตำแหน่งทั่วร่างกายแนวทางการรักษา คือ การให้ systemic therapy ตามแนวทาง ของ BCLC advance stage C ผู้ป่วยที่มีปวดกระดูกจากกระดูกของมะเร็งไปยังกระดูก (Bone metastasis) มีการฉายรังสีรักษาเพื่อลดอาการปวด

ยังไม่มีแนวทางมาตรฐานในปัจจุบันว่าผู้ป่วยลักษณะใดมีประโยชน์ในแง่ผ่าตัดรักษา แต่ก็มียาในหลายหลายงานวิจัยพบว่าการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเพื่อทำการผ่าตัดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดียว (ได้แก่ ที่ปอด, เยื่อช่องท้อง, ผนังหน้าท้อง และทรวงอก, ต่อมหมวกไต, ต่อมน้ำเหลือง) มีการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาครั้งแรก > 1 ปี, ไม่มีภาวะตับแข็ง, ค่าซีรั่ม AFP ไม่สูง การผ่าตัดก็สามารถช่วยยืดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽⁵³⁾

สรุป

การรักษามะเร็งตับในปัจจุบันสามารถหวังผลการรักษาให้หายขาดได้ตามแนวทางของ BCLC แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็จะมีอาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับด้วยด้วยปัจจัยที่ตัวมะเร็งเริ่มแรกเองมีความรุนแรง มีการกระจายที่ตรวจไม่พบก่อนการรักษา หรือจากปัจจัยของพยาธิสภาพในตับส่วนที่เหลือเองที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งซ้ำ ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีแนวทางการรักษาเฉพาะสำหรับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ โดยทั่วไปจะใช้การรักษาตามแนวทางของ BCLC ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการให้ systemic therapy ทั้งการให้ก่อนการรักษา หรือหลังรักษา (neoadjuvant หรือ adjuvant systemic therapy) ที่หวังผลให้หายขาด แต่ยังไม่ได้มีแนวทางสรุปไว้ในแนวทางการรักษาปัจจุบัน ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681-93.
2. Wen T, Jin C, Facciorusso A, Donadon M, Han H-S, Mao Y, et al. Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus. Hepatobiliary Surgery and Nutrition. 2018;7(5):353-71.
3. Papaconstantinou D, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Patterns, Detection, Staging and Treatment. J Hepatocell Carcinoma. 2022;9:947-57.
4. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023;78(6):1922-65.
5. Stráś WA, Wasiak D, Łęgiewska B, Tronina O, Hreńczuk M, Gotlib J, et al. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Risk Factors and Predictive Models. Ann Transplant. 2022;27:e934924.
6. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. BMC Cancer. 2021;21(1):1157.
7. National Comprehensive Cancer Network. Hepatocellular Carcinoma (Version 3.2024) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf].
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.



9. Herrero A, Toubert C, Bedoya JU, Assenat E, Guiu B, Panaro F, et al. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver surgery and thermal ablations: state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024;13(1):71-88.
10. Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(12):1505-18.
11. Li XQ, Wang X, Zhao DW, Sun J, Liu JJ, Lin DD, et al. Application of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):219.
12. Min JH, Kim YK, Choi SY, Kang TW, Jeong WK, Kim K, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection: Non-contrast liver MR imaging with diffusion-weighted imaging versus gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Br J Radiol.* 2018;91(1090):20180177.
13. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology.* 2018;289(3):816-30.
14. Mishal Mendiratta-Lala M, An Tang, MD, Claude Sirlin, MD. LI-RADS® CT/MRI Nonradiation TRA v2024 Core 2024 [Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-CTMR-Nonradiation-TRA-v2024-Core.pdf>.
15. Chaudhry M, McGinty KA, Mervak B, Lerebours R, Li C, Shropshire E, et al. The LI-RADS Version 2018 MRI Treatment Response Algorithm: Evaluation of Ablated Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2020;294(2):320-6.
16. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):414-20.
17. Sun YF, Wang PX, Cheng JW, Gong ZJ, Huang A, Zhou KQ, et al. Postoperative circulating tumor cells: An early predictor of extrahepatic metastases in patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative surgical resection. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(10):733-45.
18. Yoon JH, Lee WJ, Kim SM, Kim KT, Cho SB, Kim HJ, et al. Simple parameters predicting extrahepatic recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports.* 2021;11(1):12984.
19. Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery.* 2007;141(2):196-202.
20. Taketomi A, Toshima T, Kitagawa D, Motomura T, Takeishi K, Mano Y, et al. Predictors of extrahepatic recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2740-6.
21. Jun L, Zhenlin Y, Renyan G, Yizhou W, Xuying W, Feng X, et al. Independent factors and predictive score for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following curative hepatectomy. *Oncologist.* 2012;17(7):963-9.
22. Kim HI, An J, Kim JY, Shin HP, Park SY, Song G-W, et al. Postresection Period-Specific Hazard of Recurrence as a Framework for Surveillance Strategy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Outcome Study. *Liver Cancer.* 2021;11(2):141-51.
23. Xing H, Zhang WG, Cescon M, Liang L, Li C, Wang MD, et al. Defining and predicting early recurrence after liver resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study. *HPB (Oxford).* 2020;22(5):677-89.
24. Toubert C, Guiu B, Al Taweel B, Assenat E, Panaro F, Souche FR, et al. Prolonged Survival after Recurrence in HCC Resected Patients Using Repeated Curative Therapies: Never Give Up! *Cancers (Basel).* 2022;15(1).
25. Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 2023;29(8):1243-60.
26. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, Yang KH, Park YM, et al. Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317720863.
27. Cheng Z, Yang P, Qu S, Zhou J, Yang J, Yang X, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection. *HPB (Oxford).* 2015;17(5):422-7.
28. Tampaki M, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an update. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(3):699-713.
29. Abdelhamed W, El-Kassas M. Hepatocellular carcinoma recurrence: Predictors and management. *Liver Research.* 2023;7(4):321-32.
30. Simon R, Sasaki K, Margonis GA, He J, Acevedo-Moreno L, Hazem A, et al. Risk factors for very early recurrence of hepatocellular carcinoma: a retrospective review. *HPB.* 2018;20:S83-S4.
31. Xu XF, Xing H, Han J, Li ZL, Lau WY, Zhou YH, et al. Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study From China. *JAMA Surg.* 2019;154(3):209-17.



32. Wu S, Yang L, Bi X, Lin Y, Deng W, Jiang T, et al. Attach importance to antiviral therapy in patients with hepatocellular carcinoma caused by hepatitis virus. *Gastroenterology & Endoscopy*. 2023;1(1):5-10.
33. Wu CJ, Chau GY, Lee IC, Huo TI, Su CW, Hou MC, et al. Early and late recurrence of surgically resected hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma on nucleos(t)ide analogues therapy. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(8):1563-71.
34. Liu KX, Hong JG, Wu R, Dong ZR, Yang YF, Yan YC, et al. Clinical Benefit of Antiviral Agents for Hepatocellular Carcinoma Patients With Low Preoperative HBV-DNA Loads Undergoing Curative Resection: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:605648.
35. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies. *Gut*. 2015;64(11):1824-33.
36. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, 3rd, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology*. 2018;67(6):2244-53.
37. Qin S, Chen M, Cheng A-L, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10415):1835-47.
38. Yao SY, Liang B, Chen YY, Tang YT, Dong XF, Liu TQ. Clinical stages of recurrent hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Clin Cases*. 2021;9(27):8020-6.
39. Midorikawa Y, Takayama T, Nakayama H, Moriguchi M, Aramaki O, Yamazaki S, et al. Favorable outcomes of surgical resection for extrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2020;50(8):978-84.
40. Dong R, Zhang T, Wan W, Zhang H. Repeat hepatectomy versus thermal ablation therapy for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024;14:1370390.
41. Sun WC, Chen IS, Liang HL, Tsai CC, Chen YC, Wang BW, et al. Comparison of repeated surgical resection and radiofrequency ablation for small recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. *Oncotarget*. 2017;8(61):104571-81.
42. Chan K-M, Wu T-H, Cheng C-H, Lee C-F, Wu T-J, Chou H-S, et al. Advantage of early liver transplantation whenever indicated for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection. *Biomedical Journal*. 2019;42(5):335-42.
43. Tribillon E, Barbier L, Goumard C, Irtan S, Perdigao-Cotta F, Durand F, et al. When Should We Propose Liver Transplant After Resection of Hepatocellular Carcinoma? A Comparison of Salvage and De Principe Strategies. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(1):66-76; discussion
44. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
45. Zhang X, Li C, Wen T, Yan L, Li B, Yang J, et al. Appropriate treatment strategies for intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma initially within the Milan criteria: according to the recurrence pattern. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(8):933-40.
46. Jin YJ, Lee JW, Lee OH, Chung HJ, Kim YS, Lee JI, et al. Transarterial chemoembolization versus surgery/radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma with or without microvascular invasion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1056-64.
47. Wang DY, Liu L, Qi XS, Su CP, Chen X, Liu X, et al. Hepatic Re-resection Versus Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Initial Resection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5573-8.
48. Qi YP, Zhong JH, Liang ZY, Zhang J, Chen B, Chen CZ, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma involving microvascular invasion. *Am J Surg*. 2019;217(4):739-44.
49. Gao YX, Ning QQ, Yang PX, Guan YY, Liu PX, Liu ML, et al. Recent advances in recurrent hepatocellular carcinoma therapy. *World J Hepatol*. 2023;15(4):460-76.
50. Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;9(3):245-60.
51. Kudo M. A New Treatment Option for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma with High Tumor Burden: Initial Lenvatinib Therapy with Subsequent Selective TACE. *Liver Cancer*. 2019;8(5):299-311.
52. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2022;12(1):28-51.
53. Berger Y, Spivack JH, Heskell M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J Surg Oncol*. 2016;114(4):469-74.



5.9 Liver transplantation for HCC

รศ.นพ.เวชิต ดำรงกิตติกุล

การผ่าตัดปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation (LT)) เป็นการรักษาโรคมะเร็งตับ hepatocellular carcinoma (HCC) ที่ได้ผลดีมีโอกาสรักษาหายขาดทั้งจากโรคมะเร็งและโรคตับเรื้อรังซึ่งมักพบร่วมกับ HCC และเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด recurrent HCC โดยทั่วไปหากเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมเพื่อทำ LT มักได้ผลการรักษาที่ดีมาก (81% 5-year overall survival)⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามการทำ LT for HCC นั้นมีข้อควรพิจารณาอื่นร่วมด้วยอีกหลายประการดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย HCC เพื่อรับการปลูกถ่ายตับ (selection criteria)

โดยทั่วไป LT for HCC จะได้ผลลัพธ์ด้าน survival outcome ที่ดีในกรณีที่ tumor burden ไม่มากเกินไป โดย selection criteria ที่ได้รับการยอมรับทั่วกันว่าเหมาะสมในการใช้คัดเลือกผู้ป่วย ได้แก่

1. Milan criteria⁽²⁾

- One tumor $\leq$ 5 cm or 2-3 tumors, each tumor $\leq$ 3 cm
- No macrovascular invasion
- No extrahepatic HCC

2. University of California at San Francisco (UCSF) criteria⁽¹⁾

- One tumor $\leq$ 6.5 cm or 2-3 tumors, each tumor $\leq$ 4.5 cm, total tumor diameter $\leq$ 8 cm
- No macrovascular invasion
- No extrahepatic HCC

ทั้ง 2 criteria เป็นเกณฑ์ที่ประเมินผู้ป่วยจากการตรวจ imaging study (CT or MRI liver) เป็นหลัก ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นมาก่อนให้วัดขนาดของ viable tumor เป็นหลักเพื่อพิจารณาว่า HCC อยู่ในเกณฑ์หรือไม่

อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญของ selection criteria ข้างต้นนั้นไม่ได้รวมปัจจัยที่แสดงถึง tumor biology ซึ่งกำลังมีการศึกษากันแพร่หลายและอาจถูกนำมาผนวกเข้ากับ selection criteria ปัจจุบัน เพื่อใช้คัดเลือกผู้ป่วย HCC เพื่อทำ LT ได้ผลดีมากขึ้นในอนาคต

ข้อพิจารณาด้านการบริจาคและจัดสรรอวัยวะ (organ donation and liver allocation)

ข้อจำกัดที่สำคัญมากสำหรับการทำ LT อีกประการหนึ่ง ได้แก่ การขาดแคลนอวัยวะบริจาค (shortage organ donor) ในประเทศไทยอัตราการบริจาคอวัยวะค่อนข้างน้อยมาก นอกจากนี้หลักการจัดสรรอวัยวะตามหลักสากลจะจัดสรรตับให้กับผู้ป่วยโรคตับที่มีความเจ็บป่วยจากโรคตับรุนแรงก่อนตามความเร่งด่วน โดยคำนวณจาก model for end-stage liver disease score (MELD or MELD-Na score) ทำให้ผู้ป่วย HCC ที่ยังมีความรุนแรงของโรคตับไม่มากนัก ขาดโอกาสที่จะได้ทำ LT ในลำดับแรก ๆ จากปัจจัยดังกล่าวทำให้ผู้ป่วย HCC มักจะอยู่ใน waiting list for LT ยาวนานกว่าผู้ป่วยโรคตับที่รอกการทำ LT ด้วยข้อบ่งชี้อื่น จากปัญหาดังกล่าวอาจทำให้มี tumor progression เกินกว่า conventional selection criteria ได้ จึงมีข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม ดังนี้

- 1.) MELD exception score⁽³⁻⁵⁾ เพื่อลดโอกาสเสี่ยงของ waiting list dropout และความเสี่ยงเปรียบตามระบบ liver allocation ปกติสำหรับผู้ป่วย HCC จึงมีแนวคิดที่จะมีระบบการเพิ่ม extra score เพิ่มจาก physiologic MELD score ปกติเพื่อให้ผู้ป่วย HCC มีโอกาสได้ทำ LT มากขึ้น ระบบ



ดังกล่าวมีการใช้อย่างแพร่หลายในสหรัฐอเมริกาและยุโรป อย่างไรก็ตาม liver allocation ในประเทศไทยยังไม่มีระบบกลางของประเทศในการจัดสรรตับให้ผู้ป่วย HCC และยังใช้ระบบตามเกณฑ์ของแต่ละโรงพยาบาลอยู่

- 2.) Bridging therapy^(6,7) เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด waiting list dropout จึงแนะนำการทำ HCC treatment ในระหว่างรอการทำ LT โดยใช้หลักการของ locoregional treatment (LRT) เช่น ablation, transarterial chemoembolization (TACE), transarterial radioembolization (TARE) เป็นต้น นอกจากนี้การทำ bridging therapy ยังช่วยในการประเมิน tumor biology จากการตรวจ imaging study ประเมินการตอบสนองต่อ LRT และ HCC progression ตามหลักการ test of time อีกด้วย

ข้อพิจารณาด้านอื่น

Downstaging to LT^(8,9) หมายถึง การทำ LT สำหรับผู้ป่วย HCC ที่มี tumor burden ในแง่ของจำนวนและขนาดเกินกว่า Milan หรือ UCSF criteria ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น LRT, systemic treatment เป็นต้น จนมี tumor burden เข้าเกณฑ์ Milan criteria ร่วมกับไม่มี HCC progression หลังการรักษาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน ซึ่งแสดงให้เห็นถึง tumor biology ที่ดี และเป็นปัจจัยสำคัญแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ดีของการทำ LT จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าในกรณีที่มีผู้ป่วยมี tumor burden ก่อนรักษาอยู่ในเกณฑ์ United network organ sharing downstaging criteria (UNOS-DS)⁽¹⁰⁾ มีโอกาสที่จะ downstage ประสบความสำเร็จสูงและสัมพันธ์กับ survival outcome ที่ดีเทียบได้กับผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการทำ LT โดยมี tumor burden อยู่ในเกณฑ์ Milan หรือ UCSF criteria ตั้งแต่แรก ในทางปฏิบัติหาก HCC ยังอยู่ในเกณฑ์ UNOS-DS ควรอยู่ในขอบข่ายพิจารณาการทำ curative treatment โดย LT ด้วยเสมอ

เกณฑ์ UNOS-DS แสดงได้ ดังนี้

1. Tumor numbers and size
 - Single HCC, 5.1-8 cm or
 - 2-3 HCCs, each tumor ≤ 5 cm, sum of diameters ≤ 8 cm or
 - 4-5 HCCs, each tumor ≤ 3 cm, sum of diameters ≤ 8 cm
2. Absence of vascular invasion and no extrahepatic disease

Salvage LT⁽¹¹⁻¹²⁾ หมายถึง การทำ LT ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา HCC ด้วย liver resection (initial tumor within Milan criteria) และเกิดภาวะ 1.) recurrent HCC (within Milan criteria) หรือ 2.) decompensated liver diseases การศึกษาในหลายสถาบันพบว่าผลการรักษาในด้านอัตราการเกิด recurrent HCC นั้นเทียบได้กับการทำ LT สำหรับ HCC within Milan หรือ UCSF criteria แต่เนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ salvage LT จะสูงกว่า LT ในผู้ป่วยที่ไม่เคยผ่าตัดตับมาก่อน ทำให้การทำ salvage LT จึงเหมาะที่จะเป็นทางเลือกการรักษาหนึ่งในสถาบันที่มีประสบการณ์ในการทำ LT มาก

Living-donor LT (LDLT)⁽¹³⁻¹⁵⁾ การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มีชีวิตโดยผ่าตัดแบ่งตับกลีบขวาหรือซ้ายให้กับผู้ป่วย HCC เป็นทางเลือกหนึ่งทดแทนการทำ Deceased donor LT (DDLT) ซึ่งผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องรอ donor เป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญของ LDLT คือ เทคนิคผ่าตัดที่ซับซ้อน ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้บริจาค จึงเหมาะที่จะเป็นทางเลือกเฉพาะในสถาบันที่มีความชำนาญสูงเท่านั้น นอกจากนี้เพื่อให้อัตราการเกิด recurrent HCC ต่ำ เกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วยและข้อพิจารณาด้าน tumor burden จึงไม่แตกต่างจาก DDLT for HCC



ข้อแนะนำการพิจารณาการทำ LT for HCC ในบริบทประเทศไทย

แม้ว่าการทำ LT จะเป็น curative treatment ที่ได้ผลดีมากสำหรับ HCC และ chronic liver disease แต่ข้อจำกัดด้านการขาดแคลน donor, morbidity rate สูง และมีสถาบันที่สามารถทำ LT ได้มีจำนวนจำกัดในประเทศไทย ทำให้ LT เหมาะสมกับผู้ป่วย HCC ที่ไม่ใช่ candidate ในการทำ curative liver resection หรือ ablative treatment (small single tumor) เนื่องจากภาวะ decompensated liver disease หรือ inadequate liver reserve

ข้อแนะนำในการพิจารณาการทำ LT for HCC ในบริบทของประเทศไทย

- 1.) LT เป็น primary treatment for HCC within Milan or UCSF criteria
 - ในกรณีที่มี decompensated liver disease, cirrhosis CTP class C
 - ในกรณีที่มี cirrhosis CTP class A, B หรือ portal hypertension โดยพิจารณาการทำ bridging treatment ด้วย LRT ขณะรอ LT evaluation and donor
- 2.) LT สำหรับ HCC outside Milan or UCSF criteria แต่มี tumor burden ไม่เกินกว่า UNOS-DS criteria และตอบสนองต่อ initial treatment โดยมี tumor burden within Milan criteria ขณะทำ LT (downstaging)
- 3.) LT สำหรับ recurrent HCC within Milan or UCSF criteria for decompensated liver disease หลัง initial curative liver resection (salvage LT)

เอกสารอ้างอิง

1. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant.* 2007;7:2587–96.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693–9.
3. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2013;19: 1343–53
4. Mehta N, Dodge JL, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Predictors of low risk for dropout from the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma in long wait time regions: Implications for organ allocation. *Am J Transplant.* 2019;19:2210–8.
5. UNOS. Review of National Liver Review Board (NLRB) Diagnoses; 2022.
6. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta- analysis. *Hepatology.* 2018;67:381–400.
7. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg.* 2017;266:525–35.
8. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:947–56.
9. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, Poltavskiy E, Roberts J, Yao F. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology.* 2019;70:1185–96
10. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, Poltavskiy E, Roberts J, Yao F. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology.* 2019;70:1185–96
11. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Ann Surg.* 2016;264:155–63.
12. de Haas RJ, Lim C, Bhangui P, Salloum C, Compagnon P, Feray C, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to- treat analysis. *Hepatology.* 2018;67:204–15.



13. Wong TCL, Ng KKC, Fung JYY, Chan AAC, Cheung TT, Chok KSH, et al. Long-Term Survival Outcome Between Living Donor and Deceased Donor Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: Intention-to-Treat and Propensity Score Matching Analyses. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:1454–62.
14. Goldaracena N, Gorgen A, Doyle A, Hansen BE, Tomiyama K, Zhang W, et al. Live donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma offers increased survival vs. deceased donation. *J Hepatol*. 2019;70:666–73.
15. Silverstein J, Yao FY, Grab JD, Braun HJ, Roberts J, Dodge JL, et al. National experience with living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2022;28:1144–57.

บทที่ 6

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา



บทที่ 6

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีร่วมรักษา

ผศ.พญ.ณัฏชา ปิ่นเจริญ
รศ.นพ.สมราช ธรรมธวัฒน์
รศ.นพ.กิตติพิชญ์ บรรณางกูร
ผศ.นพ.ชินรัตน์ บัวงาม
ผศ.พญ.จิตราภรณ์ วงศ์วิวัฒน์ไชย
ผศ.นพ.นครินทร์ อินมุตโต
นพ.ปรีชาพล อุดมชัยสกุล
พญ.ธรินทร ตรีสิริทธิ์
พญ.อรรณพร อจลเสีวงศ์
นพ.วิวัฒน์ ทิสิกการ

มะเร็งตับมีทางเลือกในการรักษาหลากหลาย และการวางแผนการรักษาร่วมกัน ระหว่างทีมแพทย์สหสาขาวิชาชีพ (Multidisciplinary approach) ได้แก่ ศัลยแพทย์โรคตับ, อายุรแพทย์โรคตับ, แพทย์รังสีร่วมรักษา, อายุรแพทย์โรคมะเร็ง, แพทย์รังสีรักษา และอื่น ๆ จะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งแบบองค์รวมเกิดประสิทธิภาพสูงสุด

ผู้ป่วยมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma/HCC) ส่วนใหญ่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัดได้เมื่อได้รับการวินิจฉัยโรค หรือพบว่ากลับเป็นซ้ำหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัด ดังนั้นการรักษามะเร็งตับโดยการทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่โดยตรง (Locoregional treatment หรือ Liver-directed therapies) จึงมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับให้มีอัตราการรอดชีวิตยาวนานขึ้น รวมทั้งมีคุณภาพชีวิตที่ดีด้วย

การรักษามะเร็งตับโดยการทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่หรือโดยตรง (Locoregional treatment หรือ Liver-directed therapies) ประกอบด้วยการรักษาหลัก 2 รูปแบบ คือ

1. การจี้ก้อนเนื้อออกเฉพาะที่ (Tumor ablation) เป็นการใช้เข็มจี้ชนิดต่าง ๆ แทะเข้าไปยังก้อนมะเร็งโดยตรง แล้วอาศัยเทคโนโลยีในการทำลายเนื้อเยื่อรอบ ๆ ปลายเข็ม สามารถรักษาได้ด้วยการสอดเข็มผ่านผิวหนังบริเวณท้องไปยังก้อนเนื้อออกในตับ (Percutaneous tumor ablation) โดยอาศัยภาพ ultrasound หรือ CT scan นำทาง หรืออาจใช้การจี้ทำลายก้อนมะเร็งร่วมกับการผ่าตัด หรือผ่าตัดส่องกล้องก็ได้เช่นกัน

Percutaneous tumor ablation เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงและหวังผลหายขาด (curative treatment) ในก้อนมะเร็งขนาดเล็ก ซึ่งเป็นการรักษาแบบรุกรานน้อย (minimally invasive treatment) ระยะเวลาพักฟื้นสั้นมาก โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำมาก แทบไม่กระทบการทำงานโดยรวมของตับ และสามารถรักษาซ้ำได้ง่ายในกรณีที่มีก้อนมะเร็งเกิดขึ้นมาใหม่

2. การรักษามะเร็งผ่านทางหลอดเลือดแดง (Transarterial treatment) ซึ่งทำโดยการให้ยาเคมีบำบัด หรือวัสดุทางการแพทย์อื่น ๆ เพื่อรักษาด้วยการฉีดผ่านทางสายสวนหลอดเลือดขนาดเล็ก (microcatheter) เข้าไปในหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็งโดยตรง เนื่องจากมะเร็งตับเป็นมะเร็งที่มีหลอดเลือดแดงมาเลี้ยงมาก (hypervascular tumor) ดังนั้นการให้รักษาก้อนมะเร็งผ่านทางหลอดเลือดแดงจึงได้ผลการรักษาดี และมีผลข้างเคียงต่อนอตับปอดน้อย เนื่องจากเนื้อตับปกติได้รับเลือดส่วนใหญ่มาจาก portal vein เป็นทางเลือก

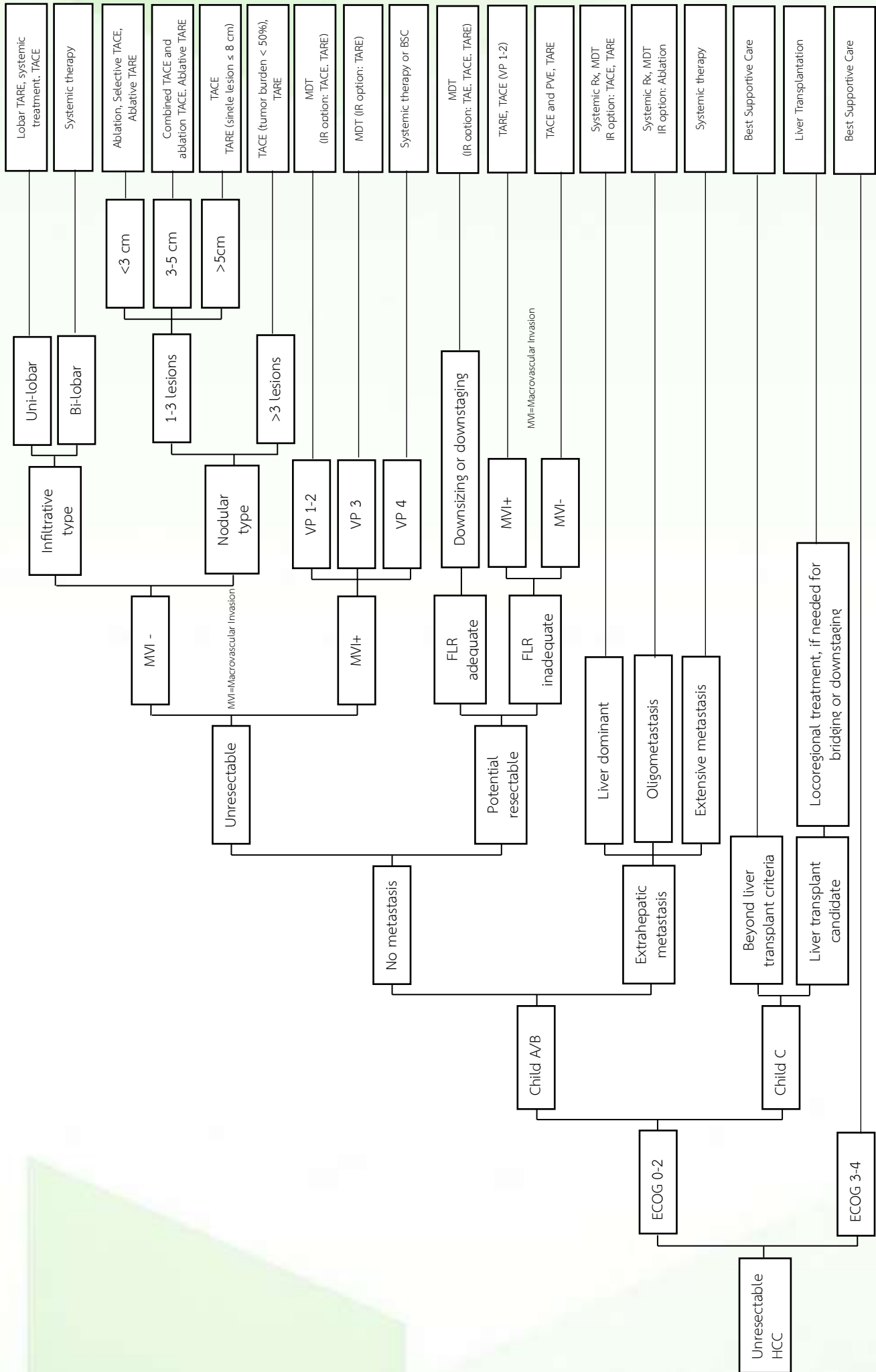


หลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือเป็นการรักษาระหว่างเตรียมความพร้อมก่อนการผ่าตัด หรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด

การรักษาด้วย Locoregional treatment วิธีอื่น ๆ หรือใช้ร่วมกับการรักษารูปแบบอื่น ๆ

เทคโนโลยีการรักษาที่ก้าวหน้าในปัจจุบันช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและลดข้อจำกัดของการรักษา จึงทำให้มีวิธีการรักษาที่หลากหลายมากขึ้น ทั้งนี้การเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสม (patient selection) กับลักษณะของก้อนมะเร็ง การทำงานโดยรวมของตับ รวมทั้งสภาพร่างกายของผู้ป่วยแต่ละราย จึงถือเป็นหัวใจสำคัญ คณะผู้เขียนจึงได้รวบรวมข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษามะเร็งตับด้วย Locoregional treatment วิธีต่าง ๆ ที่มีในประเทศไทยที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ ดังแสดงใน แผนภูมิ Algorithm for the locoregional treatment of unresectable HCC in Thailand, updated 2024.

ทั้งนี้แผนภูมิดังกล่าว เป็นเพียงข้อเสนอแนะเบื้องต้นสำหรับแพทย์ทั่วไปในการพิจารณาทางเลือกการรักษาเพื่อส่งตัวผู้ป่วยมะเร็งตับไปยังทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป และแผนภูมิยังแนะนำทางเลือกที่หลากหลายเนื่องจากศักยภาพของแต่ละหน่วยบริการ ตลอดจนบริบทของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน เพื่อให้สามารถปรับใช้ได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (Tailored treatment)



แผนภูมิที่ 6.1 Algorithm for the locoregional treatment of unresectable HCC in Thailand, updated 2025



1. การจี้ก้อนเนื้องอกเฉพาะที่ (Tumor ablation)

1.1 การรักษามะเร็งตับด้วยการจี้ก้อนเนื้องอกด้วยคลื่นวิทยุ (Percutaneous radiofrequency ablation/RFA) และการจี้ก้อนเนื้องอกด้วยคลื่นไมโครเวฟ (Percutaneous microwave ablation/MWA)

Percutaneous tumor ablation คือ การสอดเข็มผ่านทางผิวหนังเข้าไปในก้อนมะเร็งตับ โดยใช้เครื่องมือทางรังสี เช่น ultrasound หรือ CT scan เป็นตัวช่วยนำทาง และอาศัยการสร้างความร้อน อย่างน้อย 60-100 องศาเซลเซียสที่บริเวณปลายเข็มเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงรวมทั้งทำลายเนื้อตับ 0.5 - 1 เซนติเมตร โดยรอบรัศมีก้อน (รูปที่ 6.1) ซึ่งเป็นการรักษาเฉพาะที่ได้ผลดีมาก สามารถหวังผลหายขาดได้ (curative treatment) ในก้อนมะเร็งขนาดเล็ก ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกทั้ง very early stage และ early stage หรือในผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรอปลูกถ่ายตับ (bridge to liver transplant)



รูปที่ 6.1 Percutaneous Radiofrequency Ablation. ก. ภาพ MRI arterial-phase พบว่ามีก้อนมะเร็งตับขนาด 2.2 เซนติเมตร ที่ right hepatic dome, ข.-จ. ภาพแสดงการรักษาด้วย Percutaneous tumor ablation โดยใช้ ultrasound นำทางในการแทงเข็ม, จ. ขณะทำการรักษาบริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับความร้อนจะเปลี่ยนเป็น hyperechogenicity, ฉ. ภาพ MRI venous-phase หลังการรักษา 1 เดือน แสดงให้เห็นถึงก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อโดยรอบที่ถูกทำลายเป็น non-enhancing area

ปัจจุบันวิธีการรักษา Tumor ablation ที่ใช้แพร่หลายมากที่สุด คือ การทำลายก้อนมะเร็งด้วยเข็มความร้อน โดยเข็มความร้อนมี 2 ชนิด ได้แก่ เข็มคลื่นวิทยุ (RFA) และเข็มคลื่นไมโครเวฟ (MWA) ทั้ง RFA และ MWA ให้ประสิทธิภาพในการรักษาและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ไม่แตกต่างกันในทางคลินิก⁽¹⁻⁴⁾

นอกจากนี้ยังมีการทำลายเซลล์มะเร็งด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การจี้ก้อนเนื้องอกด้วยความเย็น (Cryoablation) หรือการจี้ก้อนเนื้องอกด้วยกระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง (Irreversible Electroporation/IRE) หรือการฉีดแอลกอฮอล์เข้าไปยังก้อนมะเร็งตับ (Percutaneous Ethanol Injection Therapy/PEIT) ซึ่งเป็น chemical ablation

ข้อบ่งชี้ในการรักษามะเร็งตับโดยวิธี RFA/MWA

1. ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
2. ก้อนมะเร็งตับที่มีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร และจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน
3. ก้อนมะเร็งตับขนาด 3-5 เซนติเมตร และไม่เกิน 3 ก้อน สามารถทำร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดและอุดกั้นหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง (Transarterial Chemoembolization/TACE) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น



ข้อห้ามในการทำ RFA/MWA

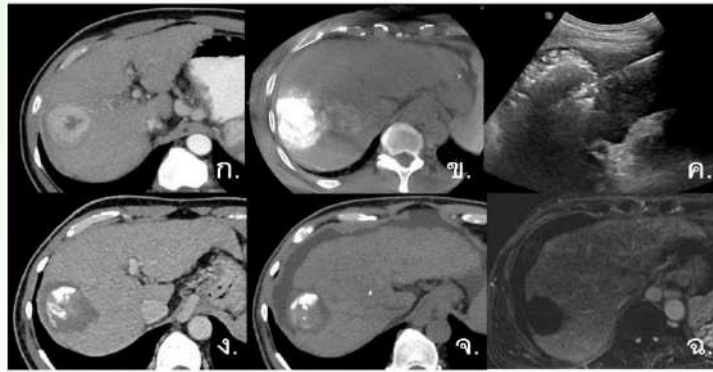
1. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายรุนแรง (uncorrectable coagulopathy, severe thrombocytopenia)
2. อยู่ในสภาวะการติดเชื้อรุนแรง (intractable infection)
3. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ECOG Performance Status 3 หรือ 4
4. ก้อนมะเร็งของเซลล์ตับลุกลามเข้าหลอดเลือดดำหรือท่อน้ำดี
5. ก้อนมะเร็งตับอยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสมในการรักษา เช่น ไม่สามารถแทงเข็มเข้าถึงได้ หรืออยู่ติดอวัยวะสำคัญอื่นที่จะได้รับอันตรายจากความร้อนโดยไม่สามารถป้องกันได้
6. ภาวะท่อน้ำดีจากโรคตับแข็งระยะสุดท้าย
7. ใส่ cardiac pacemaker หรือโลหะอยู่ในบริเวณวงจรของการจี้ก้อนเนื้อออกด้วยคลื่นวิทยุ (RFA)

ผลการรักษา

รายงานจากประเทศจีนเทียบการรักษาด้วยวิธี RFA กับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกพบว่า ประสิทธิภาพในการรักษาของทั้งวิธีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า overall survival (OS) ที่ 1 ปี, 2 ปี, 3 ปี และ 4 ปี เป็นร้อยละ 95.8, 82.1, 71.4 และ 67.9 สำหรับการรักษาด้วยวิธี RFA และเป็นร้อยละ 93.3, 82.3, 73.4 และ 64.0 ตามลำดับสำหรับการรักษาโดยการผ่าตัด⁽⁵⁾ ขณะที่รายงานจากสถาบัน MD Anderson ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าการรักษาด้วยวิธี RFA มีอัตราการรอดชีวิตนานกว่า 5 ปีถึงร้อยละ 55.4 โดยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 4.6⁽⁶⁾

การรักษา มะเร็งตับโดยการจี้ก้อนเนื้อออกด้วยเข็มความร้อนร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดและอุดกั้นหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง (Combination of RFA/MWA and TACE)

รายงาน metanalysis พบว่าสำหรับก้อนมะเร็งตับขนาด 3-5 เซนติเมตร การทำ combined RFA and TACE จะมีประสิทธิภาพในการรักษาก้อนมะเร็งตับได้สูงกว่า RFA เพียงอย่างเดียว (รูปที่ 6.2) ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนของการรักษาทั้งสองแบบไม่มีความแตกต่างกัน โดย OS ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธี combined RFA and TACE ที่ 1 ปี, 3 ปี และ 5 ปี เป็นร้อยละ 95.3, 78.2 และ 49.3 ตามลำดับ และ OS ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการทำ RFA เพียงอย่างเดียวในปีที่ 1, 3 และ 5 เป็นร้อยละ 84.6, 53.9 และ 15.4 ตามลำดับ นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการทำ RFA เพียงอย่างเดียวจะมี tumor progression rate สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ RFA combined with TACE (Odds ratio= 0.60, P= 0.008)⁽⁷⁾



รูปที่ 6.2 Combined TACE with Microwave Ablation. ก. ภาพ CT arterial-phase พบว่ามีก้อนมะเร็งตับขนาด 4.2 เซนติเมตรที่ right hepatic lobe, ข. ภาพ Cone beam CT เห็นยา Lipiodol เป็น hyperdensity จับเต็มก้อนมะเร็งหลังการรักษาด้วย TACE, ค. ภาพแสดงการรักษาด้วย percutaneous tumor ablation เข้าที่ก้อนมะเร็งโดยใช้ ultrasound นำทาง, ง. ภาพ CT venous-phase หลังการรักษา 5 เดือน เห็นก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อโดยรอบที่ถูกทำลายเป็น non-enhancing area ร่วมกับมี Lipiodol อยู่ภายใน, จ. ภาพ non-contrast CT หลังการรักษา 3 ปี, ฉ. ภาพ MRI venous-phase หลังการรักษา 3 ปีไม่พบ recurrence tumor (complete response)

Small HCC unsuitable for Tumor ablation

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนมะเร็งตับขนาดเล็ก แต่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด หรือการจี้ก้อนเนื้อออกเฉพาะที่ (Tumor ablation) จากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ตำแหน่งของก้อน, โรคตับแข็งและโรคประจำตัว หรือความเสี่ยงอื่น ๆ สามารถพิจารณาทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษา ดังต่อไปนี้

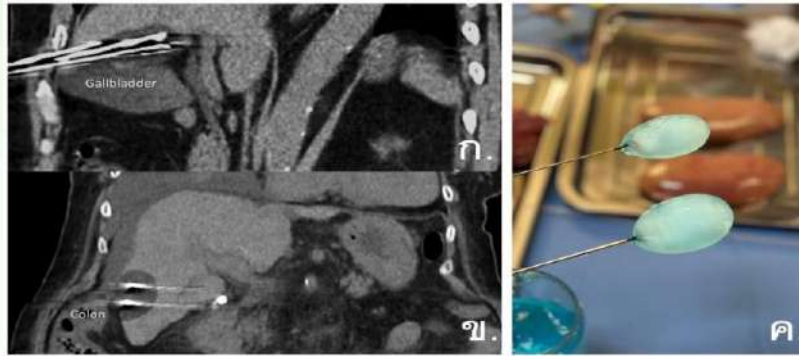
1. การรักษาด้วย Y-90 Radiation segmentectomy⁽⁸⁻¹⁰⁾ หรือเรียกอีกอย่างว่า Ablative SIRT⁽¹¹⁾ คือการรักษาด้วย Y-90 โดยให้ปริมาณรังสีสูงมากไปยังก้อนมะเร็งอยู่ในเนื้อตับ 1-2 segments รวมถึงเนื้อตับบริเวณรอบก้อนถูกทำลายด้วย จึงจัดเป็นการรักษาที่หวังผลหายขาด (curative intent) ซึ่งให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับ combined MWA and TACE ในก้อนมะเร็งขนาดไม่เกิน 3 cm⁽¹²⁾ และได้ผลดีกว่าการรักษาด้วย selective TACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี complete response rate สูงถึงร้อยละ 92⁽¹³⁾

2. การรักษาด้วย Super-selective Transarterial Chemoembolization (TACE) ซึ่งจากการศึกษาแบบ prospective cohort study พบว่ามี complete response rate ร้อยละ 67.2, partial response rate ร้อยละ 29.8 และ 1-year, 2-year, 3-year survival rates ร้อยละ 90.9, ร้อยละ 86.1, ร้อยละ 80.5 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾

3. การรักษาด้วยการฉายแสง ด้วยวิธี Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) หรือการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน (Proton Beam Therapy)^(15,16)

1.2 การจี้ก้อนเนื้อออกด้วยความเย็น (Cryoablation)

การจี้ก้อนเนื้อออกด้วยความเย็นสามารถพิจารณาเป็นทางเลือกในการรักษาก้อนมะเร็งขนาด ≤ 4 เซนติเมตร⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังอาจใช้ทดแทน RFA หรือ MWA ในกรณีที่ก้อนอยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสมต่อการจี้ด้วยความร้อน^(17,18) เช่น ก้อนอยู่ใกล้หลอดเลือดใกล้ท่อน้ำดีซิดมิตับใกล้อวัยวะข้างเคียง ได้แก่ ถุงน้ำดี ลำไส้ ต่อมหมวกไต กระบังลม หรือหัวใจ เป็นต้น โดยทำให้เกิดความเย็นกลายเป็น ice ball บริเวณรอบปลายเข็ม ซึ่งจะสามารถเห็นขอบเขตของ ice ball ได้ด้วย non-contrast CT scan ขณะทำการรักษา (รูปที่ 6.3)

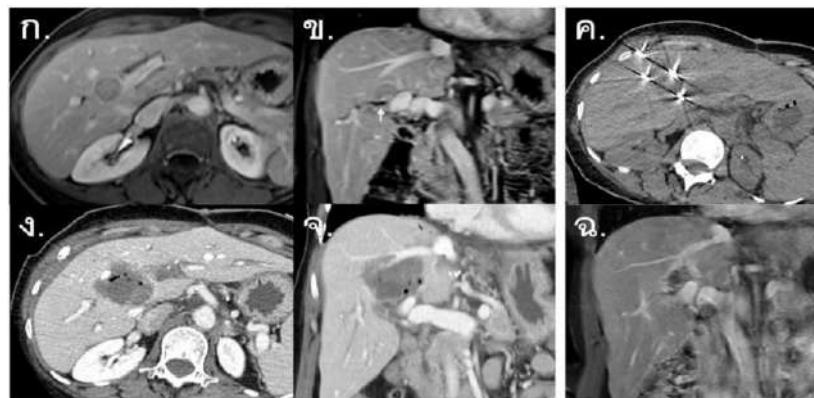


รูปที่ 6.3 Percutaneous Cryoablation. ก. และ ข. ภาพ non-contrast CT ขณะทำการรักษามะเร็งตับในตำแหน่งใกล้ถุงน้ำดี (ก.) และใกล้ hepatic flexor colon (ข.) ด้วย Cryoablation ซึ่งจะเห็นขอบเขตของ ice ball เป็น hypoattenuation area, ค. ภาพแสดงการเกิด ice ball formation บริเวณรอบปลายเข็ม

การรักษาด้วย Cryoablation มีราคาสูงกว่าการรักษาด้วยเข็มความร้อน และอาจต้องใช้เข็มความเย็นมากกว่า 1 เข็ม ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดของก้อน

1.3 การรักษามะเร็งตับด้วยการใช้กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง (Irreversible Electroporation หรือ IRE)

คือ การใช้เข็มที่สามารถให้กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูงสอดเข้าไปตรงก้อนมะเร็งตับผ่านทางผิวหนัง ซึ่งการรักษาวิธีนี้ต่างกับการใช้เข็มให้ความร้อน คือ กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง (2250-3000 Volt) ที่ปล่อยเข้าไปจะทำให้เกิดรูเล็ก ๆ ระดับนาโนที่เยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของเกลือแร่ในเซลล์ และทำให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุดการรักษาด้วยเข็มชนิดนี้มีข้อดี คือ เนื้อเยื่ออ่อนที่เป็นโครงสร้างของท่อต่าง ๆ เช่น ท่อทางเดินน้ำดี หรือหลอดเลือดต่าง ๆ จะไม่ถูกทำลาย (รูปที่ 6.4)



รูปที่ 6.4 Percutaneous Ablation with Irreversible Electroporation (IRE). ก. และ ข. ภาพ MRI venous-phase axial view (ก.) และ coronal view (ข.) พบก้อนมะเร็งตับขนาด 2.1 เซนติเมตร ที่ perihilar, peribiliary region of right hepatic lobe (arrow = right intrahepatic bile duct), ค. ภาพ non-contrast CT แสดงการรักษาด้วย Percutaneous IRE 4 เข็ม แหวงโดยรอบบริเวณก้อน, ง. และ จ. ภาพ CT venous-phase หลังการรักษาทั้ง axial view (ง.) และ coronal view (จ.) แสดงให้เห็นถึงก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อโดยรอบที่ถูกทำลายเป็น non-enhancing area, ฉ. ภาพ MRI venous-phase หลังการรักษา 6 เดือน พบว่า ablation zone มีขนาดเล็กลง ไม่มี recurrence tumor และไม่มี biliary injury

จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มประชากรที่มีก้อนมะเร็งของเซลล์ตับขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตรและอยู่ชิดทางเดินน้ำดี ผลการรักษาด้วยการใช้กระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูงให้ประสิทธิภาพเท่ากับการใช้เข็มให้ความร้อน และสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดอันตรายหรือการบาดเจ็บของท่อทางเดินน้ำดีน้อยกว่า⁽¹⁹⁾

ดังนั้น ข้อบ่งชี้สำคัญของการใช้เข็มชนิดนี้ในการรักษาก้อนมะเร็งตับ คือ ก้อนเนื้องอกขนาดเล็ก ไม่เกิน 3 เซนติเมตร ที่อยู่ชิดติดกับท่อทางเดินน้ำดีหรือหลอดเลือด ข้อจำกัดของการรักษา คือ เครื่องมือและเข็มที่ใช้มี



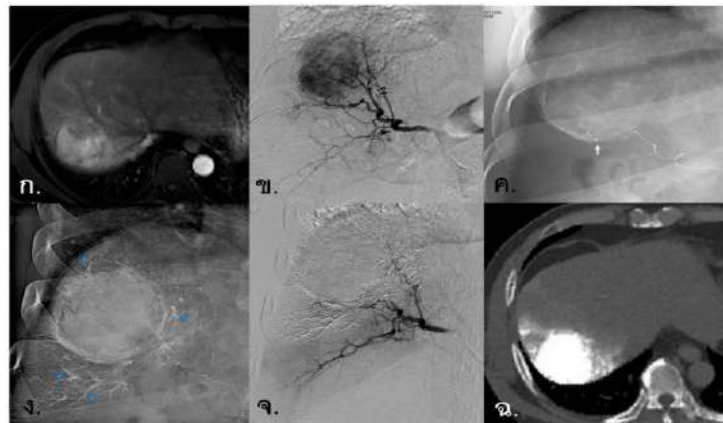
ราคาสูงต้องอาศัยแพทย์ที่ชำนาญ และผู้ป่วยต้องได้รับการวางยาสลบแบบ general anesthesia with muscle relaxant ระหว่างการรักษา

2. การรักษามะเร็งผ่านทางหลอดเลือดแดงของตับ (Transarterial treatment)

2.1 การรักษามะเร็งตับด้วย Conventional TACE หรือ Lipiodol TACE

การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Conventional Transarterial Chemoembolization (cTACE) หรือ Lipiodol TACE เป็นวิธีรักษามะเร็งตับวิธีหลักที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยการสอดใส่สายสวนขนาดเล็ก (microcatheter) ผ่านหลอดเลือดแดงตับ (hepatic artery) เพื่อนำส่งยาเคมีบำบัดที่ผสมกับ Lipiodol ไปยังตำแหน่งของก้อนมะเร็งโดยตรง ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ ได้แก่ doxorubicin, mitomycin และ cisplatin ซึ่งผสมเข้ากับ Lipiodol ที่มีลักษณะกึ่งของเหลว (semifluid) และมีคุณสมบัติเด่นในการนำส่งยาเคมีบำบัดเข้าสู่ tumor sinusoid เนื่องจากมีความหนืดสูง ส่งผลให้ยาเคมีบำบัดสัมผัสกับเซลล์มะเร็งได้ยาวนานขึ้น⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ Lipiodol และหากยาที่ให้แทรกซึมเข้าสู่หลอดเลือดดำ portal vein ผ่านทาง peribiliary plexus จะทำให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น⁽²¹⁾

ขั้นตอนต่อมาจะทำการอุดกั้นหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งตับให้อุดตันด้วยวัสดุอุดกั้นหลอดเลือด เพื่อปิดกั้นการไหลเวียนของเลือดทั้งสองทาง (dual blood supply) ได้แก่ hepatic artery และ portal vein ซึ่งจะก่อให้เกิดผลทั้งในแง่ cytotoxic effect จากยาเคมีบำบัด และ ischemic effect จากการขาดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง กลไกนี้นอกจากจะทำให้ก้อนมะเร็งตับ ฝ่อและตายแล้ว ยังส่งผลให้เนื้อเยื่อรอบก้อนมะเร็งเกิดการตาย (peritumoral necrosis) อีกด้วย ดังนั้นการสอดใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็งตับให้ลึกที่สุด (selective catheterization) จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่จะส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุด (รูปที่ 6.5) เนื่องจากยาสามารถเข้าถึงก้อนมะเร็งได้โดยตรงจึงได้รับยามากที่สุด และกระจายไปยังเนื้อตับปกติน้อยที่สุด ซึ่งจะช่วยลดโอกาสการเกิดพิษต่อตับ (liver toxicity)⁽²²⁾ นอกจากนี้ เทคนิค conventional TACE ยังมีผลข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ (systemic treatment) เนื่องจากยาเคมีบำบัดถูกนำส่งโดยตรงไปยังก้อนมะเร็ง



รูปที่ 6.5 Super-selective TACE. ก. ภาพ MRI arterial-phase พบว่ามีก้อนมะเร็งขนาด 5.8 เซนติเมตรที่ posterior segment of right hepatic lobe, ข. Right hepatic angiography พบ hypervascular tumor, ค. ภาพแสดงตำแหน่งปลายสาย microcatheter (arrow) ใน tumor arterial feeder ใกล้กับก้อนมะเร็งเพื่อทำ super-selective TACE, ง. ภาพแสดง Lipiodol emulsion จับในก้อนมะเร็งเห็นเป็น hyperdensity หลังการรักษา รวมทั้งมี Lipiodol emulsion opacification ในแขนงของ portal vein รอบ ๆ ก้อน (blue arrow head), จ. Right hepatic angiography หลังการทำ TACE พบว่า tumor vascularity หายไป และ non-tumoral parenchymal branch ส่วนใหญ่ยังมีเลือดไปเลี้ยงตามปกติ, ฉ. ภาพ non-contrast CT หลังการรักษาทันที พบว่ามี Lipiodol emulsion (hyperdensity) จับเต็มทั่วทั้งก้อน รวมทั้ง liver parenchyma ข้างเคียง ซึ่ง Lipiodol density บริเวณ liver parenchyma มักจะเลือนหายภายใน 1 สัปดาห์โดยถูก Kupffer cell กำจัด

**แนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับ TACE: คำแนะนำจาก BCLC guideline และ 7-11 criteria**

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging 2022⁽²³⁾ แนะนำให้ TACE เป็นหนึ่งในการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับระยะกลาง (Intermediate stage, BCLC stage B) คือ ผู้ป่วยที่มีก้อนหลายตำแหน่งไม่มีการอุดตันของ portal vein สมรรถภาพการทำงานของตับดี และสถานะทางร่างกายของผู้ป่วยดี (Performance Status 0) นอกจากนี้ TACE ยังใช้สำหรับรักษามะเร็งตับระยะเริ่มต้น (BCLC stage A) ที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัดหรือการจี้ก้อนเนื่องจากเฉพาะที่ได้ อีกด้วย โดยหลายการศึกษาพบว่า TACE สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับได้อย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยมะเร็งตับ BCLC stage B และ stage A ที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ถือเป็นกลุ่มที่มีความหลากหลาย โดยมี overall survival (OS) อยู่ระหว่าง 10 ถึง 39 เดือน⁽²⁴⁻²⁶⁾ ด้วยเหตุนี้ BCLC ฉบับล่าสุด 2022 จึงได้แบ่ง BCLC stage B ออกเป็น 3 กลุ่มย่อยเพื่อให้สามารถจำแนกกลุ่มผู้ป่วยได้ชัดเจนขึ้นและกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสม⁽²³⁾ ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีการกระจายของก้อนเนื้องอกแบบแพร่กระจาย (diffuse, infiltrative) หรือมีเนื้องอกในตับทั้งสองข้าง (extensive bilobar involvement) มักไม่ได้รับประโยชน์จากการทำ TACE และควรพิจารณาการรักษาแบบ systemic therapy และอาจพิจารณาการทำ liver transplantation ได้ในผู้ป่วย BCLC B บางรายที่เข้าเกณฑ์ extended transplant criteria

เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาของ TACE ขึ้นกับขนาดและจำนวนของก้อน โดยมีข้อแนะนำ เช่น การใช้ 7-11 criteria เพื่อคาดการณ์ผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับ TACE ในผู้ป่วยมะเร็งตับ BCLC stage B ซึ่งพัฒนาจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ในโตเกียว⁽²⁷⁾ โดยวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 632 ราย เกณฑ์ 7-11 criteria คำนวณจากผลรวมระหว่างจำนวนก้อนมะเร็งตับและขนาด (เซนติเมตร) ของก้อนที่ใหญ่ที่สุด โดยแบ่งความรุนแรงของเนื้องอกออกเป็น 3 ระดับ: ผลรวมมากกว่า 11 ถือเป็นกลุ่มที่มี High tumor burden, ผลรวมระหว่าง 7-11 ถือเป็นกลุ่มที่มี Intermediate tumor burden, และผลรวมไม่เกิน 7 ถือเป็นกลุ่มที่มี Low tumor burden ผู้ป่วยที่มี Low tumor burden (≤ 7) มีการตอบสนองดีที่สุด โดยมีการตอบสนองการรักษาแบบ complete response (CR) ที่ร้อยละ 16.1 และระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 33.1 เดือน ผู้ป่วยที่มี Intermediate tumor burden (7-11) มีการตอบสนองการรักษาแบบ CR ที่ร้อยละ 12 และระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 22.3 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่มี High tumor burden (>11) มีการตอบสนองแย่มากที่สุด โดยมีอัตรา CR เพียงร้อยละ 2.5 และระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 11.9 เดือน

โดยสรุป การใช้ BCLC guideline ร่วมกับ 7-11 criteria ช่วยให้แพทย์สามารถประเมินและคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการทำ TACE ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งจะส่งผลต่อการวางแผนการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับ BCLC stage B

กรณีที่ไม่เหมาะสมสำหรับการทำ TACE (TACE unsuitable) และข้อควรพิจารณา

TACE unsuitable หมายถึง ภาวะที่การรักษาด้วย TACE ไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต หรืออาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย^(28,29) โดยมีเกณฑ์ดังนี้:

1. มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะดื้อต่อการรักษาด้วย TACE ได้แก่ ก้อนมะเร็งใหญ่ หรือมีหลายตำแหน่ง เช่นที่มีขนาดเกินเกณฑ์ 7-11 criteria
2. มีแนวโน้มที่การทำงานของตับจะแย่ลงเป็น Child-Pugh B หลังการรักษาด้วย TACE ได้แก่ ก้อนมะเร็งที่เกินเกณฑ์ 7-11 criteria (โดยเฉพาะในกรณีมีก้อนหลายก้อน กระจายทั้งสองกลีบของตับ) และมีค่า modified ALBI grade 2b
3. มีแนวโน้มที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE ได้แก่ มะเร็งตับชนิด confluent multinodular, massive หรือ infiltrative, simple nodular with extranodular growth, poorly differentiated,



intrahepatic multiple disseminated nodules หรือมีการเปลี่ยนแปลงเป็น sarcomatous หลังการทำ TACE

สำหรับผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม TACE unsuitable แนะนำให้เริ่มต้นการรักษาด้วย systemic treatment เป็นลำดับแรกแทนการรักษาด้วย TACE โดยอาจพิจารณาทำ TACE แบบเลือกเฉพาะบางตำแหน่ง (selective/partial TACE) เพื่อลดความเสี่ยงต่อการทำงานของตับแย่งลง จากนั้นจึงให้ยา systemic treatment ต่อเนื่องหลังทำ TACE เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ทั้งนี้ควรติดตามการตอบสนองของก้อนมะเร็งอย่างใกล้ชิด และพิจารณาการผ่าตัดหากก้อนมะเร็งมีขนาดลดลงจนสามารถผ่าตัดได้ แนวทางนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่ม TACE unsuitable โดยใช้ประโยชน์จากการรักษาด้วย systemic treatment

การเพิ่มประสิทธิภาพ Superselective TACE ด้วย catheter-directed CT angiography และซอฟต์แวร์นำทาง

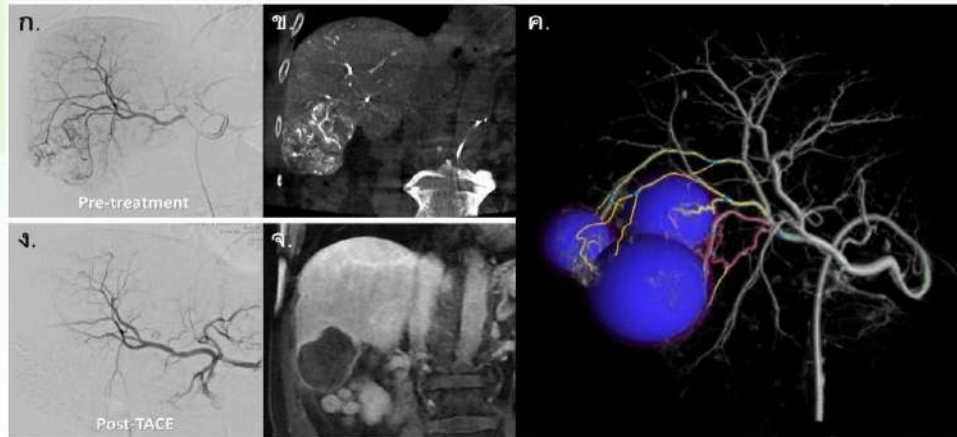
การวางแผนการรักษาด้วยภาพเอกซเรย์หลอดเลือดแบบ 3 มิติ (3D reconstruction) โดยการทำ catheter-directed CTA ด้วยเครื่อง Cone-Beam Computed Tomography (CBCT Angiography) หรือ Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) Angiography ร่วมกับซอฟต์แวร์นำทาง (รูปที่ 6.6) ช่วยให้รักษาได้อย่างแม่นยำและมีประสิทธิภาพมากกว่าภาพเอกซเรย์หลอดเลือดแบบธรรมดา (Digital Subtraction Angiography, DSA) ซึ่งเป็นเพียงภาพ 2 มิติ

การวางแผนการรักษาด้วยภาพเอกซเรย์หลอดเลือดแบบ 3 มิติ ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน⁽³⁰⁾

1. การวินิจฉัยยืนยันก้อนมะเร็งตับ (identification of HCC nodules) โดยการทำ CT hepatic artery angiography (CTHA) ใน early (1st) ร่วมกับ delayed (2nd) hepatic arterial phase ช่วยแยกโรคได้แม่นยำขึ้น โดยมีลักษณะ hypervascular nodule ใน 1st phase ร่วมกับมี corona enhancement ใน 2nd phase ซึ่งบ่งชี้ถึง venous drainage เป็นตัวช่วยยืนยันว่าเป็นก้อนมะเร็งตับจริง ในขณะที่ dysplastic nodule, arterioportal shunt หรือ transient hepatic attenuation differences (THAD) จะไม่แสดงลักษณะนี้ จากนั้นจึงกำหนดให้เป็น target lesions สำหรับการวางแผนการรักษาต่อไป

2. การระบุหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็งตับ (detection of tumor feeding arteries) โดยนำข้อมูลจาก CTHA มาสร้างเป็นภาพ 3 มิติ ร่วมกับใช้ซอฟต์แวร์ automated tumor feeder detection (AFD) ในการหา tumor feeding arteries ซึ่งช่วยลดเวลาและเพิ่มความแม่นยำโดยเฉพาะในกรณีที่มีหลายก้อน หรือมีหลอดเลือดซ้อนทับกันในภาพ 2 มิติ จากการศึกษาพบว่า AFD 3D software มีความแม่นยำสูงถึงร้อยละ 93 เปรียบเทียบกับวิธี DSA ที่มีความแม่นยำเพียงร้อยละ 55⁽³¹⁾ จึงช่วยให้แพทย์รักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

3. การประเมินการกระจายตัวของ Lipiodol ในก้อนมะเร็งตับ (evaluation of Lipiodol accumulation) โดยการทำ non-contrast CBCT หรือ non-contrast CT ทันทีหลังการรักษาด้วย TACE เพื่อประเมินการกระจายตัวของ Lipiodol และ safety margin โดยรอบรัศมีก้อน ทั้งนี้ในกรณีที่รักษาด้วย TACE ในก้อนมะเร็งขนาดเล็กและหวังผลการรักษาแบบ complete response หรือ curative TACE ควรอุดหลอดเลือดแดงให้ครบถ้วนและมี safety margin ที่กว้างพอ ส่วนในกลุ่มที่รักษาแบบ palliative TACE ควรมี safety margin แคบกว่าเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน



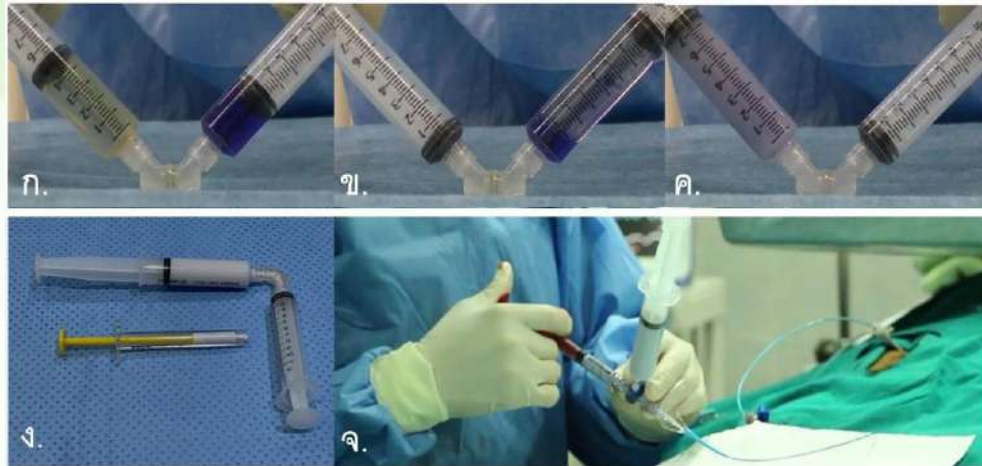
รูปที่ 6.6 การวางแผนการทำ Super-selective TACE ด้วยเทคนิค Cone-Beam Computed Tomography (CBCT Angiography). เปรียบเทียบภาพ Hepatic angiography (ก.), Coronal image of catheter-directed CT angiography (ข.) และ 3D reconstruction with embolization planning (ค.) ในผู้ป่วยมะเร็งตับ โดยภาพ catheter-directed CT angiography (ข.) จะช่วยบอกขนาด ขอบเขต และจำนวนของ hypervascular tumor ได้ชัดเจนเนื่องจากฉีดสารทึบรังสีผ่านทาง hepatic artery โดยตรง และเมื่อนำข้อมูลมาประมวลผลเป็นภาพภาพ 3 มิติทำให้กำหนด targeted arterial feeders ที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ยังช่วยจำแนกแขนงของหลอดเลือดที่ทับซ้อนกันในภาพ 2 มิติ ได้ดี โดยอาศัยมุมที่ต่างกันออก และใช้ภาพ 3D reconstruction ดังกล่าวเพื่อทำงานร่วมกับเครื่องเอกซเรย์หลอดเลือดในการทำ super-selective TACE, ง. Hepatic angiography หลังการทำ TACE พบว่า tumor vascularity หายไป และ non-tumoral parenchymal branch ส่วนใหญ่ยังมีเลือดไปเลี้ยงตามปกติ, จ. MRI with contrast หลังจากการรักษา 6 สัปดาห์ พบว่ามี complete tumor necrosis

การศึกษาในผู้ป่วย 337 ราย⁽³⁰⁾ เปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งตับที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ด้วยวิธี TACE โดยใช้เทคนิค CBCT ร่วมกับ AFD เทียบกับ DSA พบว่าการทำ TACE ด้วย CBCT ให้ผลการรักษามะเร็งที่ดีกว่าการทำ TACE ด้วย DSA อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ complete response rate ร้อยละ 67 เทียบกับ ร้อยละ 22, progression-free survival (PFS) 467 วัน เทียบกับ 33 วัน และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี และ 5 ปีสูงกว่า (ร้อยละ 87 เทียบกับร้อยละ 54, ร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 15 และ ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 7 ตามลำดับ)

การเลือกใชยาเคมีบำบัดและการเตรียมยาสำหรับ TACE

ในปัจจุบัน ยังไม่มียาเคมีบำบัดตัวใดที่ถูกกำหนดเป็นมาตรฐานสำหรับการรักษามะเร็งตับด้วย TACE เนื่องจากผลการรักษาของยาแต่ละชนิดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษา systematic review ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 10,108 รายที่รักษาด้วย Lipiodol TACE⁽²⁴⁾ พบว่ามีการใช้ยาทั้งแบบเดี่ยวและแบบผสม 2-3 ชนิด โดยนิยมใช้ doxorubicin หรือ epirubicin มากที่สุด (ร้อยละ 38) รองลงมาคือ cisplatin หรือ miriplatin (ร้อยละ 23) และ mitomycin (ร้อยละ 4) ตามลำดับ ขนาดยามีความแตกต่างกันไป เช่น doxorubicin 10-100 mg, epirubicin 5-120 mg, cisplatin 10-100 mg, miriplatin 20-140 mg และ mitomycin 2-30 mg

วิธีการผสมยาเคมีบำบัดกับ Lipiodol เป็นปัจจัยสำคัญต่อเสถียรภาพของยาในสารน้ำและผลการรักษา โดยยาเคมีบำบัดควรอยู่ในรูป powder form จะทำให้เมื่อผสมกับ Lipiodol แล้วอยู่ในรูปของ water-in-oil emulsion ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่า oil-in-water emulsion⁽³²⁾ โดยแนะนำให้ใช้อัตราส่วนยาเคมีบำบัดต่อ Lipiodol ที่อัตราส่วน 1:2 หรือ 1:3 และผสมด้วย double syringe technique โดยดัน syringe ผ่าน three-way stopcock อย่างน้อย 20 ครั้ง (รูปที่ 6.7)



รูปที่ 6.7 วิธีการผสมยาเคมีบำบัดกับ Lipiodol for Conventional Transarterial Chemoembolization (C-TACE). ก.-ค. การผสมยาเคมีบำบัดกับสาร Lipiodol, ง. Lipiodol-cytotoxic drug emulsion หลังจากผสมเสร็จ, จ. การฉีด emulsion ผ่านทาง microcatheter ซึ่งปลายสายด้านในตัวผู้ป่วยอยู่ใน hepatic artery ที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งโดยตรง

ปริมาณ Lipiodol ที่ใช้ในการทำ TACE โดยทั่วไปใช้น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อครั้ง และแนะนำให้ใช้ปริมาตรรวมไม่เกิน 20 มิลลิลิตรต่อครั้ง เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะ pulmonary Lipiodol embolism ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต⁽³³⁾

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการทำ TACE

การทำ TACE มีข้อบ่งชี้และข้อห้ามดังนี้⁽³⁴⁾

Indication of TACE

1. มะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (Unresectable HCC)
2. การรักษาสเสริมก่อนการผ่าตัดหรือเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็ง (Pre-operative adjuvant or downstaging)
3. มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด (Post-operative recurrence)
4. การรักษาเพื่อรอการเปลี่ยนตับหรือลดขนาดก้อนมะเร็งก่อนการเปลี่ยนตับ (Bridging or downstaging for liver transplantation)
5. การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative treatment)

Absolute contraindication of TACE

1. การทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh score $\geq$ B8) ได้แก่ ภาวะดีซ่าน, ภาวะสมองเสื่อมจากตับ (hepatic encephalopathy), ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory ascites) หรือ กลุ่มอาการไตวายจากตับ (hepatorenal syndrome)
2. ระดับ serum total bilirubin > 3 mg/dL
3. การอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลหลักอย่างสมบูรณ์ (Complete main portal vein thrombosis)
4. มะเร็งแพร่กระจายทั่วตับทั้งสองกลีบ และครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 50 ของเนื้อตับ
5. สมรรถภาพร่างกายโดยรวมต่ำ (Poor performance Status 3-4)
6. ข้อจำกัดทางเทคนิค เช่น ภาวะลัดวงจรระหว่าง hepatic artery และ portal vein รุนแรง (severe arterioportal shunt)



Relative contraindication of TACE

1. ขนาดของก้อนมะเร็ง > 10 ซม.
2. ภาวะไตบกพร่อง (Creatinine >2 mg/dL หรือ Creatinine clearance <30 mL/min)
3. โรคร่วมที่สำคัญ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคปอด
4. ภาวะหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารที่ยังไม่ได้รับการรักษาและมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก (untreated high-risk esophageal varices)
5. พยาธิสภาพของทางเดินน้ำดี เช่น การอุดตันของท่อน้ำดี หรือภาวะหดรูดท่อน้ำดีส่วนปลายทำงานบกพร่อง (incompetent biliary sphincter) หรือ post biliary-enteric anastomosis
6. มีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารเมื่อไม่นานมานี้ (recent GI bleeding)

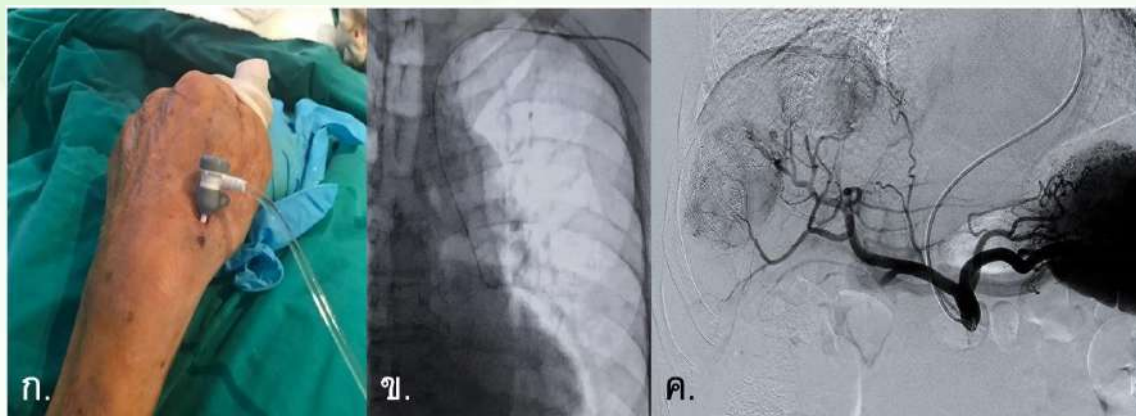
TACE ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มี Portal vein tumor thrombosis

การรักษามะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ด้วยวิธี Transarterial Chemoembolization (TACE) ในผู้ป่วยที่มี portal vein tumor thrombosis (PVTT) เป็นประเด็นที่มีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง โดย Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) ได้จำแนก PVTT ออกเป็น 4 ระดับตามตำแหน่งของลิ่มเลือดมะเร็ง: Vp1: ลิ่มเลือดอยู่เลยกิ่งย่อยลำดับที่สอง (subsegmental portal vein), Vp2: ลิ่มเลือดอยู่ในกิ่งลำดับที่สอง (segmental portal vein), Vp3: ลิ่มเลือดอยู่ในกิ่งลำดับแรก (right or left portal vein), และ Vp4: ลิ่มเลือดอยู่ในหลอดเลือดหลัก (main portal vein)^(35,36)

แม้ว่า PVTT จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่หลักฐานปัจจุบันชี้ให้เห็นว่า TACE อาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มี PVTT ไม่รุนแรง (Vp1 และ Vp2) อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับผู้ป่วยที่มี PVTT ในระยะที่รุนแรงกว่า (Vp3 และ Vp4) มักแนะนำให้ใช้การรักษาแบบ systemic therapy เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาควรพิจารณาเป็นรายบุคคล โดยคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น สภาพร่างกายโดยรวมของผู้ป่วย การทำงานของตับ และขอบเขตของมะเร็ง⁽³⁷⁻³⁹⁾

การรักษาด้วย TACE ผ่านทางหลอดเลือดแดงที่ข้อมือ (Transradial TACE)

การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Transradial TACE เป็นทางเลือกที่น่าสนใจและมีประสิทธิภาพโดยทาง artery access เข้าทาง left radial artery ที่บริเวณข้อมือหรือโคนนิ้วหัวแม่มือ (anatomical snuffbox) (รูปที่ 6.8) วิธีนี้มีข้อได้เปรียบหลายประการเมื่อเทียบกับวิธี TACE แบบเข้าผ่านหลอดเลือดแดงที่ขาหนีบ (Transfemoral TACE) คือ ช่วยลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะภาวะเลือดออกบริเวณ puncture site และผู้ป่วยสามารถ early ambulation ได้ทันทีหลังทำการหัตถการ เพิ่มความพึงพอใจของผู้ป่วยจากการศึกษา^(40,41) พบว่า Transradial TACE มี technical success rate สูง โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรง แม้จะใช้เวลาในการทำหัตถการนานกว่า แต่มีความคุ้มค่ามากกว่าเนื่องจากช่วยลดค่าใช้จ่ายจากการลดระยะเวลาพักฟื้นหลังการรักษา



รูปที่ 6.8 Transradial TACE. ก. ภาพแสดง artery access เข้าทาง left distal radial artery ที่บริเวณโคน radial artery มายัง left subclavian artery และเข้าสู่ descending thoracic aorta, ค. Celiac angiography จาก transradial access เพื่อทำ TACE พบมี two hypervascular masses ใน right hepatic lobe

Transradial TACE เป็นทางเลือกในกรณีที่มีผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือข้อจำกัดในการรักษาทาง transfemoral access เช่น thrombocytopenia, uncorrectable coagulopathy หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุด antiplatelet/ anticoagulant drugs ผู้ป่วยที่มี aortoiliac occlusion หรือ femoral occlusion โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจประเมิน radial artery diameter ร่วมกับ ulnar artery patency ด้วย Barbeau Test (Modified Allen's test) ก่อนการวางแผนการรักษา

เกณฑ์การประเมินการดื้อต่อการรักษาหรือการล้มเหลวของ TACE (TACE failure/TACE refractoriness)

การรักษามะเร็งตับระยะกลาง (BCLC stage B) ด้วยวิธี TACE ถือเป็นแนวทางการรักษามาตรฐานที่แนะนำโดยแนวทางปฏิบัติทั่วโลก อย่างไรก็ตาม TACE อาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) ได้กำหนดเกณฑ์การประเมินการดื้อต่อการรักษาหรือการล้มเหลวของ TACE (TACE failure/TACE refractoriness) ดังนี้^(28,42)

1. รอยโรคในตับ

1.1 มีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาติดต่อกันสองครั้งหรือมากกว่า (มีเนื้อมะเร็งที่ยังคงมีชีวิตมากกว่าร้อยละ 50) แม้จะมีการเปลี่ยนยาเคมีบำบัด และ/หรือวิเคราะห้หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งใหม่ โดยประเมินจากภาพ CT/MRI ที่ 1-3 เดือนหลังการทำ selective TACE

1.2 มะเร็งตับมี progression ในตับติดต่อกันสองครั้งหรือมากกว่า (จำนวนก้อนมะเร็งเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการทำ TACE ครั้งก่อน) แม้จะมีการเปลี่ยนยาเคมีบำบัด และ/หรือวิเคราะห้หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งใหม่ โดยประเมินจากภาพ CT/MRI ที่ 1-3 เดือนหลังการทำ selective TACE

2. มีการเพิ่มขึ้นของระดับสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor markers) อย่างต่อเนื่องทันทีหลังการทำ TACE แม้จะมีการลดลงเล็กน้อยในช่วงแรกก็ตาม

3. มีการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่หลอดเลือด (Vascular invasion)

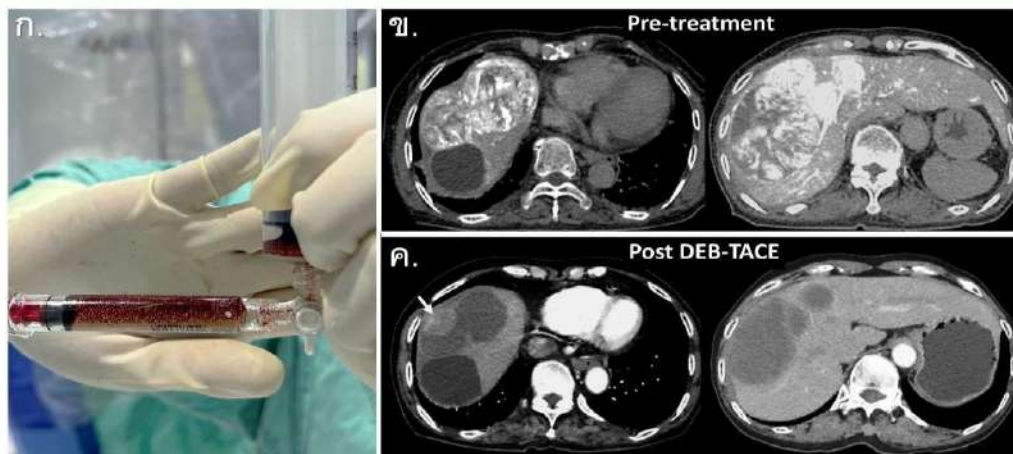
4. มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปนอกตับ (Extrahepatic spread) เกณฑ์เหล่านี้ช่วยให้แพทย์สามารถประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วย TACE และพิจารณาเปลี่ยนแนวทางการรักษาได้อย่างเหมาะสมและทันท่วงที เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด



2.2 การรักษามะเร็งตับด้วย Drug-Eluting Beads TACE (DEB-TACE)

การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Drug-Eluting Beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE) เป็นหัตถการที่ใช้สายสวนสอดเข้าไปใน hepatic artery เพื่อให้ยาเคมีบำบัดไปยังแขนงของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อนมะเร็งตับ (tumor-feeding vessels) เช่นเดียวกับการทำ Lipiodol TACE แต่แตกต่างกันที่ DEB-TACE ใช้วัสดุขนาดเล็ก (microspheres) จำนวนมากที่มีคุณสมบัติพิเศษสามารถทำหน้าที่ทั้งอุดกั้นหลอดเลือดขนาดเล็ก (embolic) และเป็นตัวนำยาเคมีเข้าสู่บริเวณที่ต้องการ (drug delivery vehicle) (รูปที่ 6.9) โดยพบว่า DEB-TACE ช่วยทำให้ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในก้อนที่ตับสูงกว่า และลดระดับความเข้มข้นของยาทั่วร่าง (systemic) ได้เมื่อเทียบกับการผสมยาเคมีบำบัดด้วย Lipiodol⁽⁴³⁾ ปัจจุบัน microspheres ที่จำหน่ายสำหรับ DEB-TACE ส่วนมากเป็นแบบ non-degradable และมีเพียงบางชนิดที่เป็นแบบ biodegradable⁽⁴³⁾

ยาเคมีที่ใช้เป็นหลักในการรักษา HCC ด้วย DEB-TACE คือ Doxorubicin มีการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของ Doxorubicin-loaded microspheres พบว่าช่วยลดระดับ peak plasma drug concentration และยังช่วยเพิ่ม objective response ในผู้ป่วย advanced HCC เมื่อเทียบกับ Lipiodol TACE⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾



รูปที่ 6.9 Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE). ก. ภาพ Doxorubicin-loaded microspheres เพื่อใช้ฉีดผ่าน microcatheter ในการทำ DEB-TACE, ข. ภาพ axial image of catheter-directed CTA ในผู้ป่วย multifocal bilobar HCCs ก่อนการรักษาพบว่ามี multiple hypervascular tumors, ค. ภาพ axial image of CT arterial phase ตรวจติดตาม 4 สัปดาห์หลังการรักษาด้วย DEB-TACE 2 ครั้ง (ห่างกัน 6 สัปดาห์) พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง และส่วนใหญ่เปลี่ยนเป็น hypodensity area จาก tumor necrosis โดยตำแหน่งที่ยังมี arterial enhancement (arrow) หมายถึง residual viable tumor

กลไกในการจับระหว่างยาเคมีกับ microsphere เกิดจากการปฏิกิริยาทางประจุไฟฟ้า (ionic interaction) ระหว่างประจุบวกของตัวยา (cationic drug) และประจุลบที่อยู่ในโครงสร้างของ microsphere polymer⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ ส่วนกลไกการปล่อยตัวยาออกจาก microsphere เกิดจากการแลกเปลี่ยนประจุระหว่างตัวยาซึ่งถูกแทนที่ด้วยประจุบวกจาก elution medium, เลือด หรือเนื้อเยื่อใกล้เคียง โดยอัตราการปล่อยยาขึ้นกับหลายปัจจัย⁽⁴³⁾

รายงานความปลอดภัยของ DEB-TACE พบว่ามี serious adverse events ประมาณร้อยละ 6.7 ถึงร้อยละ 20.4^(44,46,50,51) พบ post embolization syndrome ได้ประมาณร้อยละ 24.7-84 ซึ่งหายได้เอง^(44,46,51,52) และ DEB-TACE มีอัตราการเกิด chemotherapy-related adverse event ต่ำกว่า Lipiodol TACE ซึ่งอธิบายว่าเกิดจากการที่มีระดับยาทั่วร่างของ Doxorubicin ต่ำกว่า⁽⁴⁶⁾



การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง DEB-TACE vs Lipiodol TACE สำหรับรักษาผู้ป่วย unresectable HCC โดยใช้ propensity score matching⁽⁵³⁾ พบว่า DEB-TACE ช่วย prolong PFS (10 เดือน vs 6 เดือน, $p = 0.002$) และมี objective response rate (ORR) ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ORR ที่ 1, 3, 6, และ 12 เดือนในกลุ่ม DEB-TACE เป็นร้อยละ 69, 78, 60, และ 52 เทียบกับกลุ่ม Lipiodol TACE เป็นร้อยละ 39, 39, 26, และ 8 ตามลำดับ, $p < 0.05$). อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดย median OS ในกลุ่ม DEB-TACE คือ 23 เดือน เทียบกับกลุ่ม Lipiodol TACE คือ 14 เดือน ($p = 0.265$).

Randomized controlled trial ของ Doxorubicin DEB-TACE เมื่อเทียบกับ Lipiodol TACE พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของทั้งสองกลุ่มในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งรวมถึง local และ overall tumor response, median time-to-tumor progression (TTP), อัตราการเกิดและความรุนแรงของ adverse events ยกเว้นเพียง พบอัตราการเกิดอาการปวดท้องหลังหัตถการต่ำกว่าในกลุ่ม DEB-TACE⁽⁵⁰⁾

จากข้อมูลของ meta-analysis⁽⁵⁴⁾ พบว่า DEB-TACE กับ Lipiodol TACE มีอัตราการรอดชีวิต และอัตราการเกิด adverse events ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่า objective response rate ของ DEB-TACE ดีกว่า Lipiodol TACE สำหรับผู้ป่วย unresectable HCC

สรุปการรักษามะเร็งตับด้วย Drug-Eluting Beads TACE (DEB-TACE)

การรักษามะเร็งตับโดยใช้ Drug-Eluting Beads TACE (DEB-TACE) เป็นวัสดุที่มีคุณสมบัติอุดกั้นหลอดเลือดและช่วยนำตัวยาเคมีบำบัดไปสู่ก้อนในตับด้วย โดย Doxorubicin เป็นยาเคมีที่ใช้บ่อยที่สุดในการใช้เพื่อรักษา HCC ด้วย DEB-TACE

ประโยชน์ของ DEB-TACE ทำให้ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในก้อนของตับสูงกว่าและลดระดับความเข้มข้นของยาทั่วร่างกาย (systemic) ได้เมื่อเปรียบเทียบกับ Lipiodol TACE นอกจากนี้ยังพบว่า DEB-TACE มี objective response rate (ORR) ดีกว่า Lipiodol TACE ในกลุ่ม unresectable HCC อย่างไรก็ตามข้อมูลปัจจุบันพบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่มในแง่ overall survival และอัตราการเกิด adverse event ยกเว้นอาการปวดท้องหลังหัตถการซึ่งพบได้ต่ำกว่าในกลุ่ม DEB-TACE

ปัจจุบันการเลือกใช้ DEB-TACE และ Lipiodol TACE ถือว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเคียงกันสำหรับการรักษา HCC การเลือกระหว่างวิธีการรักษาดังกล่าวจึงควรพิจารณาเป็นรายบุคคล โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย ชนิดของยาเคมีบำบัดที่เลือกใช้ ตลอดจนประสบการณ์และดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษา

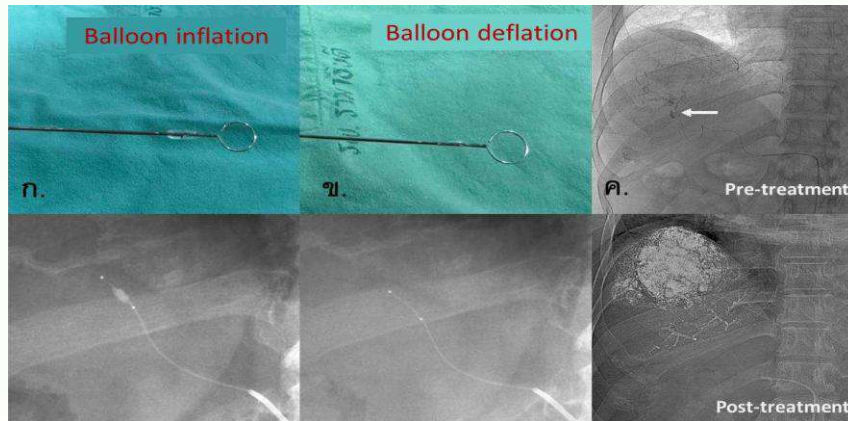
2.3 การรักษามะเร็งตับด้วย Balloon-Occluded TACE (B-TACE)

การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization (B-TACE) เป็นหนึ่งในวิธีที่ใช้ในปัจจุบันเพื่อทำให้การให้ยาเคมีเข้าสู่หลอดเลือดแดงของตับมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ทำโดยการสอดสายสวนขนาดเล็กที่มีปลายเป็นบอลลูน (balloon microcatheter) เข้าไปใน hepatic artery ซึ่งมีแขนงที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อนในตับ (tumor-feeding vessels) และทำการขยายบอลลูนให้อุดกั้น hepatic artery นั้นเป็นการชั่วคราวในขณะที่ทำการให้ยาเคมีบำบัดที่ผสมกับ Lipiodol (Lipiodol-TACE) ผ่านทาง balloon microcatheter ดังกล่าว (รูปที่ 6.10) โดยหลักการของการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงตับบริเวณที่ถูกอุดกั้น (hemodynamic modifications) คือเมื่อหลอดเลือดแดงตับถูกอุดกั้นด้วยบอลลูน จะทำให้ความดันของหลอดเลือดแดงตับแขนงนั้นลดลง (balloon-occluded arterial stump pressure; BOASP) ส่งผลให้ความแตกต่างระหว่างความดันของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำพอร์ทอล (hepatic artery-portal vein) และความต้านทานของเลือดที่จะไปบริเวณก้อนลดลง ในขณะที่ความต้านทาน



ของเลือดที่จะไปที่เนื้อตับปกติจะเพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้เกิดการไหลเวียนของเลือดย้อนกลับเข้าสู่ก้อนในตับผ่านทาง vascular anastomosis ซึ่งรวมถึง peribiliary plexus (PBP) และ isolated arteries ช่วยให้ยาเคมีบำบัดไปยังบริเวณก้อนตับได้มากขึ้น และไปยังบริเวณเนื้อตับปกติรอบข้างลดลง นอกจากนี้การใช้ balloon microcatheter ยังช่วยป้องกันไม่ให้ยาเคมีบำบัดและวัสดุอุดกั้นหลอดเลือดไหลย้อนกลับไปยังหลอดเลือดที่ไม่ต้องการ (non-target vessel) ได้อีกด้วย⁽⁵⁵⁾

หลังการให้ยาเคมีบำบัดและอุดกั้นหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งตับด้วย gelatin sponge particles เพื่อปิดกั้นการไหลเวียนเช่นเดียวกับการทำ conventional TACE เสร็จแล้วจึง deflate balloon และนำ balloon microcatheter ดังกล่าวออกจากร่างกายผู้ป่วย



รูปที่ 6.10 Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization (B-TACE). ก. ภาพ Balloon microcatheter ขณะ balloon พองตัว (inflation), ข. ภาพ Balloon microcatheter ขณะ balloon ยุบตัว (deflation), ค. ภาพ right hepatic angiogram ก่อนและหลังให้ Lipiodol emulsion ผ่าน Balloon microcatheter ที่อุดกั้นหลอดเลือดแดงตับด้านขวา (ลูกศรขาว) พบว่าหลังทำ B-TACE มี Lipiodol staining ในก้อนมะเร็งปริมาณมาก

มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความดันในหลอดเลือดแดงตับที่ลดลงขณะอุดกั้นด้วยบอลลูน (BOASP) กับปริมาณ Lipiodol emulsion และ embolic material ที่จะเข้าไปในตัวก้อนและเนื้อตับรอบก้อน โดยเมื่อมีความดันหลอดเลือดแดงต่ำ BOASP < 64 มิลลิเมตรปรอท (mmHg) จะทำให้ยาและ embolic material เข้าไปยังก้อนมะเร็งได้มากขึ้น⁽⁵⁶⁾

ตำแหน่งที่เหมาะสมสำหรับการวางบอลลูน แนะนำให้วางบริเวณ subsegmental หรือ segmental hepatic artery⁽⁵⁷⁾ โดยพบว่ากลุ่มที่วางบอลลูนที่ lobar hepatic artery (non-selective group) จะมี BOASP สูงกว่ากลุ่มที่วางบอลลูนไปในหลอดเลือดส่วนปลายกว่าใน subsegmental/segmental hepatic artery (selective group) อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้หากพบว่ามี vascular anastomosis และ communicating arcades ของหลอดเลือดแดงตับโดยเฉพาะบริเวณ caudate, segment 4 และ segment 8 อาจส่งผลให้ยาไปจับก้อนได้ไม่ดีเท่าที่ควร และประสิทธิภาพของ B-TACE ลดลง

ประสิทธิภาพของ Balloon-TACE เมื่อเปรียบเทียบกับ Conventional TACE

หลายการศึกษาพบว่า B-TACE มีปริมาณการที่ยาก้อนในตับได้รับสูงกว่าเมื่อเทียบกับ conventional TACE ส่งผลให้ผลลัพธ์ในการรักษาดีกว่า⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ โดยมีการศึกษาพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ Cisplatin-based B-TACE แม้ว่าจะเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม conventional TACE -refractory, multifocal lesions, และผู้ป่วยกลุ่ม BCLC stage C⁽⁶⁰⁾

การศึกษาในผู้ป่วย single HCC > 3 เซนติเมตร โดยใช้การวิเคราะห์ด้วย propensity score matching เปรียบเทียบระหว่าง B-TACE และ conventional TACE พบว่า B-TACE มี initial CR rate สูง



กว่าในการรักษาครั้งเดียว⁽⁶¹⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในกลุ่ม HCC ขนาด 3-5 เซนติเมตรที่สนับสนุนว่า B-TACE มีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาทั้ง CR rate และ ORR เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional TACE หลังการทำหัตถการเพียงหนึ่งครั้ง โดย CR rate ในกลุ่ม B-TACE VS conventional TACE คิดเป็นร้อยละ 72.3 VS 54.1, $P = 0.047$ ⁽⁶²⁾

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าการใช้ B-TACE อาจไม่มีประโยชน์ในกรณีที่ก้อนมะเร็งตับมีจำนวนมาก (uncountable multiple HCC)⁽⁶³⁾ โดยพบว่ามี progressive disease หลังการรักษาสูงถึง 9 ใน 10 รายของผู้ป่วย ดังนั้นการสรุปข้อมูลการรักษาด้วย B-TACE อาจต้องการหลักฐานที่มีคุณภาพมากขึ้น โดยเฉพาะการศึกษาแบบ RCT

Adverse effect and prospect of Balloon-TACE

จากข้อมูลด้านความปลอดภัยในปัจจุบัน พบว่า B-TACE มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าหรือไม่แตกต่างจากเมื่อเปรียบเทียบกับ conventional TACE⁽⁵⁵⁾ โดยมีบางการศึกษาพบว่า serum AST สูงขึ้นหลังการรักษา แต่สามารถกลับสู่ baseline ได้ภายใน 1 เดือนในผู้ป่วยทุกราย⁽⁶⁴⁾

สรุปการรักษามะเร็งตับด้วย Balloon-TACE

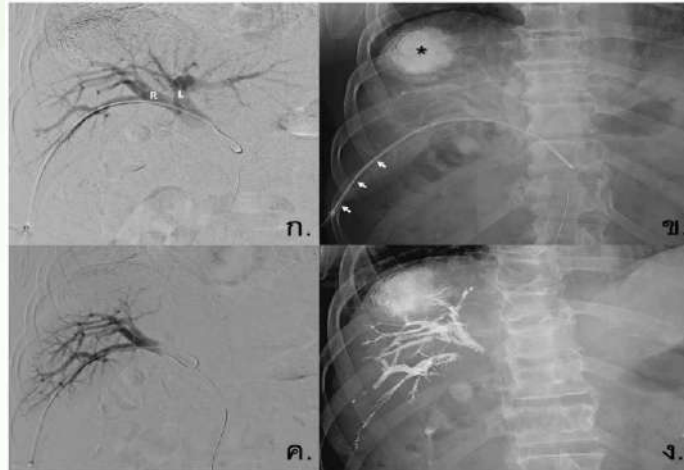
การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Balloon-TACE เป็นทางเลือกที่น่าสนใจและมีประสิทธิภาพ โดย hemodynamic modifications จาก balloon occlusion ทำให้มีข้อได้เปรียบหลายประการเมื่อเทียบกับ conventional TACE โดยหลายการศึกษาพบว่าช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า และข้อมูลด้านความปลอดภัยไม่แตกต่างจากการทำ conventional TACE อย่างไรก็ตาม การนำ B-TACE มาใช้อย่างแพร่หลายอาจมีข้อจำกัด เนื่องจากต้องใช้สายสวนแบบจำเพาะคือ balloon microcatheter ที่มีขนาดและคุณลักษณะที่เหมาะสม ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของแพทย์ผู้ทำหัตถการ และอุปกรณ์พิเศษซึ่งอาจทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นการเลือกวิธีการรักษาจึงควรพิจารณาเป็นรายบุคคล โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยและศักยภาพของสถาบันที่ให้การรักษา

2.4 การรักษา HCC ด้วยการทำ TACE และ Portal Vein Embolization (PVE) เพื่อการผ่าตัด

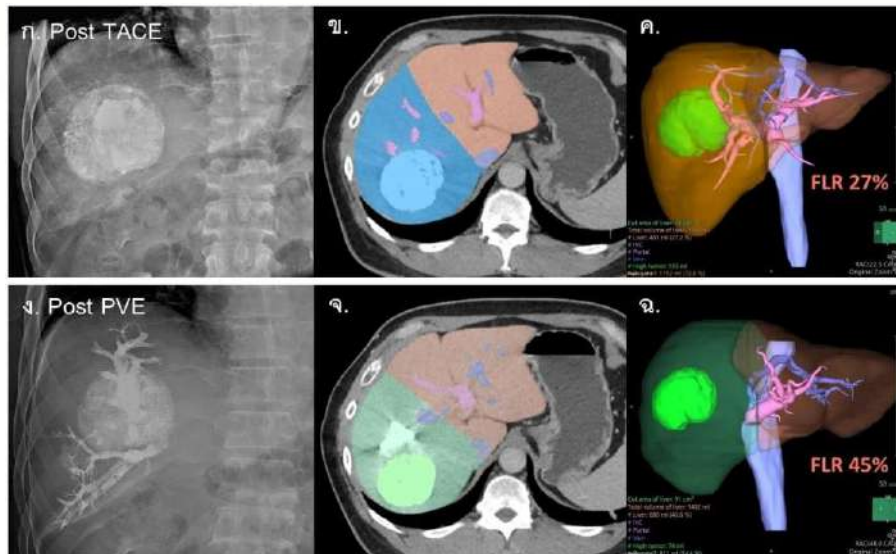
Percutaneous portal vein embolization (PVE) เป็นการรักษาแบบ minimally invasive โดยแทงเข็มผ่านทางผิวหนังและเนื้อตับเข้าไปยัง portal vein โดยตรง และใส่วัสดุอุดกั้นหลอดเลือด เช่น อนุภาคอุดกั้นหลอดเลือด (embolic particles) วัสดุฉีดอุดกั้นหลอดเลือดชนิดเหลว (cyanoacrylate glue) ขดลวดอุดกั้นหลอดเลือด (coil) ขดลวดอุดกั้นหลอดเลือดชนิดปลดได้ (detachable coil) หรือ วัสดุสำหรับอุดกั้นหลอดเลือดขนาดใหญ่ชนิดก้อน (vascular plug) เป็นต้น โดยใส่วัสดุดังกล่าวผ่านทางสายสวนเข้าไปใน portal vein ของตับข้างที่ต้องการจะตัดออก ทำให้ตับข้างดังกล่าวขาดเลือดไปเลี้ยงจนมีขนาดเล็กลง ส่วนเนื้อตับด้านตรงข้ามซึ่งเป็นตับที่จะเหลืออยู่หลังผ่าตัด (future liver remnant, FLR) จะมีปริมาตรเพิ่มขึ้น

การรักษาด้วย TACE เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งตับก่อนการผ่าตัด (preoperative neoadjuvant or downstaging/downsizing) ร่วมกับการทำ PVE เพื่อเพิ่มขนาด FLR จึงสามารถช่วยให้ผู้ป่วย HCC ที่ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ และ/หรือมีปริมาตรตับไม่เพียงพอ (inadequate FLR) สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้มากขึ้น^(8,65)

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC จำเป็นต้องได้รับการรักษาก่อนมะเร็งด้วย TACE เพื่อควบคุมก้อนมะเร็งก่อน เนื่องจากการอุด portal vein จะทำให้ hepatic artery มีขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อนำเลือดมาเลี้ยงตับทดแทนจึงอาจทำให้ก้อนมะเร็งโตเร็วขึ้นด้วย การทำ sequential TACE and PVE⁽⁶⁶⁾ (รูปที่ 6.11) โดยทั่วไปจะทำ PVE หลังจาก TACE ประมาณ 2-4 สัปดาห์ และวัดปริมาตรของตับ FLR ซ้ำหลังจากการทำ PVE ประมาณ 3-4 สัปดาห์ (รูปที่ 6.12)



รูปที่ 6.11 Sequential TACE and right portal vein embolization (PVE). ผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการทำ TACE มาก่อน มี Lipiodol-staining tumor mass(*) ที่ superior segment of right hepatic lobe, ก. และ ข. ภาพ Percutaneous portography โดยใส่สายสวนเข้ามาทาง right portal vein branch (arrow) โดยปลาย catheter อยู่ใน main portal vein จากภาพ ก. จะเห็นแขนงของ right portal vein (R) และ left portal vein (L), ค. Selective portography of right portal vein for embolization, ง. ภาพหลังการรักษา PVE จะเห็น hyperdensity ของ Lipiodol-glue mixture ในแขนงต่าง ๆ ของ right portal vein



รูปที่ 6.12 Portal vein embolization (PVE)-induced liver hypertrophy. ภาพเปรียบเทียบ CT หลังการรักษาด้วย PVE ผู้ป่วยมี left lobe hypertrophy และ right lobe atrophy เมื่อคำนวณ future liver remnant (FLR) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 27 เป็น ร้อยละ 45 ซึ่งคำนวณจาก left lobe volumeหารด้วย total liver parenchymal volume

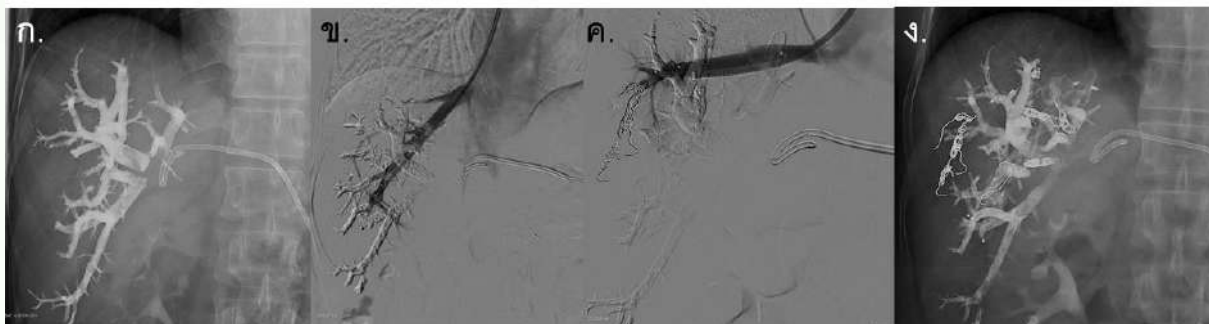
หัตถการ PVE มี technical success rate สูงมากกว่าร้อยละ 95⁽⁶⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดขึ้นกับหลายปัจจัย ทั้ง intrahepatic disease, extrahepatic metastasis, FLR hypertrophy และ general medical condition

ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีปริมาตร FLR ไม่เพียงพอหลังการทำ PVE อาจพิจารณาทำ ALPPS⁽⁶⁸⁾ หรือ hepatic vein embolization⁽⁶⁹⁾ (รูปที่ 6.13.) เพื่อเพิ่มปริมาตร FLR ให้มากขึ้นอีกได้ โดยการทำ hepatic vein embolization สามารถทำได้โดยเทคนิค transjugular หรือ percutaneous transhepatic



approach⁽⁷⁰⁾ ร่วมกับการใส่วัสดุอุดกั้นหลอดเลือด เช่น วัสดุสำหรับอุดกั้นหลอดเลือดขนาดใหญ่ชนิดก้อน (vascular plug) ขดลวดอุดกั้นหลอดเลือด (coil) ขดลวดอุดกั้นหลอดเลือดชนิดปลดได้ (detachable coil) หรือวัสดุฉีดอุดกั้นหลอดเลือดชนิดเหลว (cyanoacrylate glue) เป็นต้น

นอกจากนี้ การทำ hepatic vein embolization (HVE) พร้อมกับการทำ PVE หรือที่เรียกว่า liver venous deprivation (LVD) จะช่วยให้ปริมาตรโตขึ้นมากกว่า รวมทั้งการทำงานของตับส่วน FLR ดีขึ้นมากกว่าการทำ PVE เพียงอย่างเดียว⁽⁷¹⁾



รูปที่ 6.13 Hepatic Vein Embolization after Portal Vein Embolization. ก. ภาพ fluoroscopy หลังการทำ left PTBD และ right PVE ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma, ข. และ ค. ภาพ hepatic venography ของแขนง right hepatic vein โดยใส่สายสวนเข้ามาทาง right internal jugular vein (transjugular approach), ง. ภาพ fluoroscopy หลังการทำ right hepatic vein embolization ด้วย coils และ vascular plugs

2.5 Y-90 Transarterial Radioembolization (TARE) หรือ Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)

Y-90 TARE หรือ SIRT คือ การฉีดสารกัมมันตภาพรังสี Yttrium-90 (Y-90) microsphere ผ่านทาง hepatic artery ที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง ซึ่งสาร Y-90 จะปล่อยรังสีเบต้าออกมาทำลายเซลล์มะเร็งโดยรอบ มี half-life 2.67 วัน และ tissue penetration เฉลี่ย 2.5 มิลลิเมตร โดยการฉีดผ่านทาง hepatic artery หรือร่วมกับการทำ selective catheterization จะทำให้ก้อนมะเร็ง HCC ที่เป็น hypervascular tumor ได้รับปริมาณรังสีสูงกว่าเนื้อตับปกติหลายเท่า การคำนวณรังสีให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (personalized dosimetry) เป็นปัจจัยสำคัญต่อผลการรักษา จากการศึกษาระยะ II RCT trial ในปี 2021⁽⁷²⁾ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษา (treatment response) ด้วย Y-90 TARE แปรผันโดยตรงกับ tumor absorbed dose

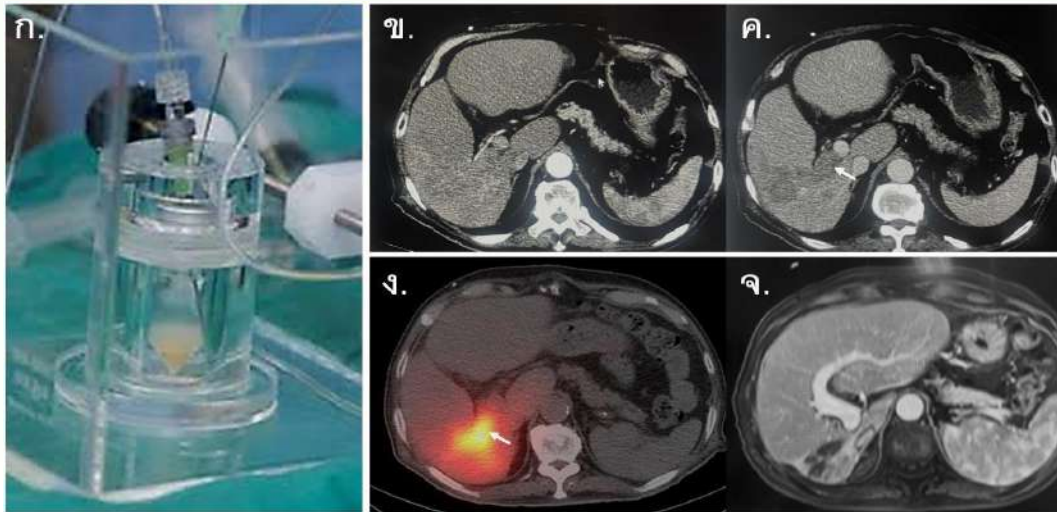
หากเปรียบเทียบกับ TACE การรักษาด้วย Y-90 TARE มีโอกาสลดขนาดของก้อนมะเร็งสูงกว่า⁽⁷³⁾ ช่วยควบคุมโรค (time to progression และ duration of response) ได้นานกว่า^(74,75) และ toxicity น้อยกว่า⁽⁷⁶⁾ เนื่องจาก microspheres มีขนาดเล็กมาก (น้อยกว่า 60 microns) ซึ่งไม่ทำให้หลอดเลือดอุดตัน (microembolic effect) จึงช่วยลด post embolization syndrome รวมทั้งผลข้างเคียงเมื่อเปรียบเทียบกับ TACE⁽⁷⁶⁾ และปลอดภัยสำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วย HCC with portal vein thrombosis (รูปที่ 6.14)

ข้อบ่งชี้ (Indication) ของ Y-90 TARE สามารถใช้เป็นทางเลือกการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับได้ในหลายระยะ ดังนี้

1. การรักษามะเร็งตับก้อนขนาดเล็กด้วย Radiation segmentectomy หรือเรียกอีกอย่างว่า Ablative SIRT ซึ่งหากให้รังสีปริมาณสูงมากเพียงพอ จะให้ผลการรักษา local control ใกล้เคียงการผ่าตัด หรือ Tumor ablation
2. การรักษาผู้ป่วย Single HCC ขนาดไม่เกิน 8 cm⁽²³⁾ ที่ไม่สามารถรักษาด้วย curative treatment ได้แก่ การผ่าตัด, tumor ablation หรือปลูกถ่ายตับ

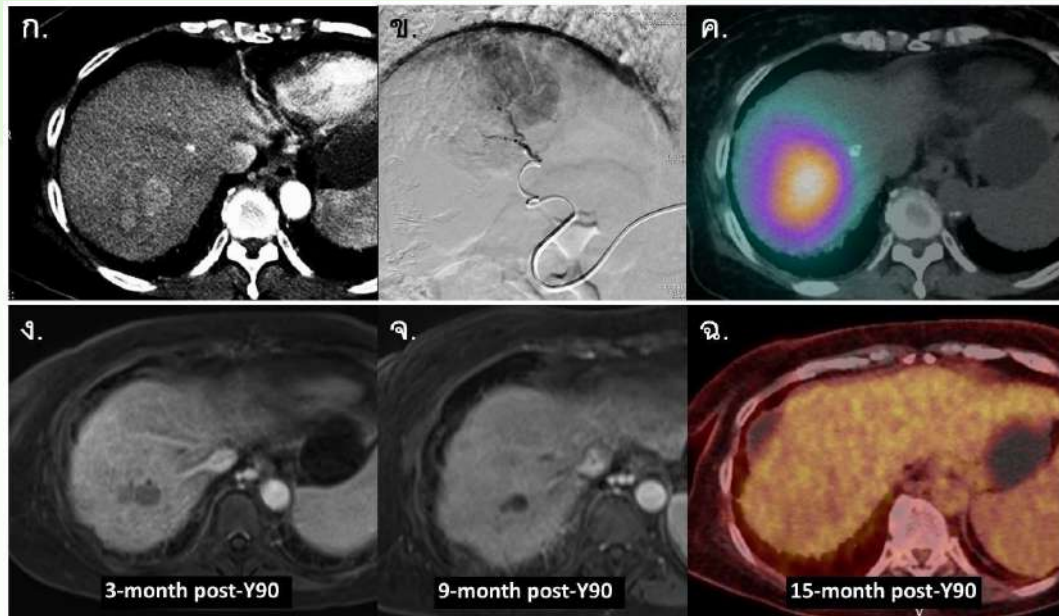


3. Bridging therapy หรือ Tumor downstaging เพื่อการปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)⁽⁷⁷⁾
4. Tumor downsizing or downstaging เพื่อการผ่าตัด ด้วย Radiation segmentectomy หรือ Radiation lobectomy⁽⁶⁵⁾
5. BCLC stage B (Intermediate stage) เป็นทางเลือกในการรักษาด้วย TACE หรือ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE (TACE refractoriness)^(8,78)
6. การรักษาผู้ป่วย HCC with portal vein tumor thrombus/thrombosis (PVTT)⁽⁷⁹⁾ ที่ไม่มีการลุกล้ำเข้า main portal vein



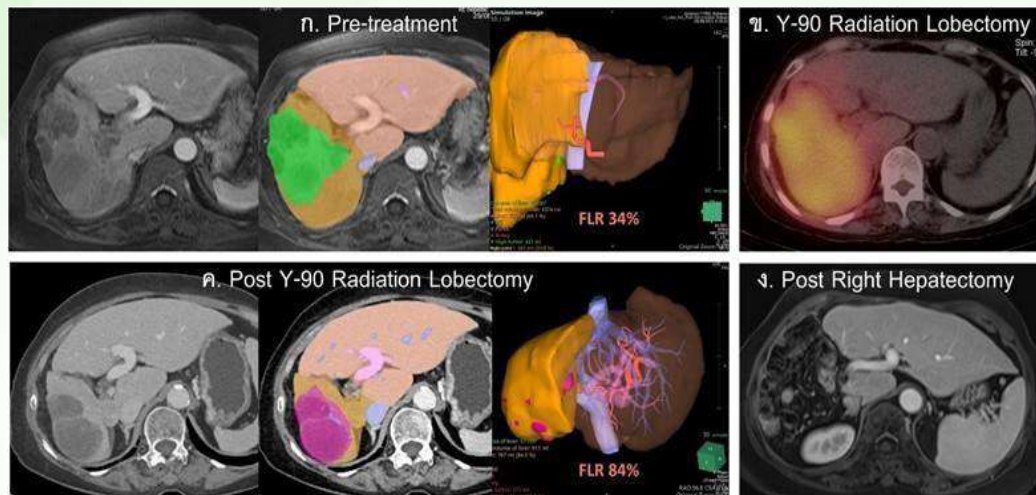
รูปที่ 6.14 Yttrium-90 Radioembolization in HCC with portal vein thrombosis (PVTT). ก. ภาพ vial บรรจุสาร Y-90 microspheres สำหรับฉีดผ่าน microcatheter ในการทำ Transarterial Radioembolization (TARE), ข. และ ค. ภาพ axial CT arterial phase (ข.) และ venous phase (ค.) ของผู้ป่วย HCC ก่อนการรักษา พบว่ามี infiltrative hypervascular tumor ใน right hepatic lobe ร่วมกับ enhancing tumor thrombus ใน right portal vein (arrow), ง. ภาพ Bremsstrahlung SPECT-CT 14 ชั่วโมง หลังการรักษาด้วย Y-90 TARE พบว่ามี radioactivity ใน right hepatic lobe โดยเฉพาะบริเวณ tumor and portal vein tumor thrombus (arrow), จ. MRI with contrast หลังการรักษา 12 เดือน พบ non-enhancing tumor thrombus ที่มีขนาดเล็กลง, right lobe atrophy มากขึ้น และมี diffuse heterogenous enhancement จาก post radiation changes

Y-90 Radiation Segmentectomy⁽⁸⁻¹⁰⁾ หรือ เรียกอีกอย่างว่า Ablative SIRT⁽¹¹⁾ (รูปที่ 6.15) คือ การรักษาด้วย Y-90 โดยให้ปริมาณรังสีสูงมากไปยังก้อนมะเร็งอยู่ในเนื้อตับ 1-2 segments รวมถึงเนื้อตับบริเวณรอบก้อนถูกทำลายด้วย จึงจัดเป็นการรักษาที่หวังผลหายขาด (curative intent) ทั้งนี้ปริมาณ absorbed dose ที่เหมาะสมสำหรับ curative intent คือ > 250Gy สำหรับ resin microsphere หรือ > 400Gy สำหรับ glass microsphere⁽⁸⁰⁾



รูปที่ 6.15 Yttrium-90 Radiation Segmentectomy. ผู้ป่วยหญิงอายุ 85 ปี underlying liver cirrhosis CTP score 6, ก. CT arterial-phase พบ HCC ขนาด 6 เซนติเมตร ใน hepatic segment 7 และ 8, ข. Selective angiography with microcatheter for Y-90 TARE โดยคำนวณ tumor absorbed dose 250 Gy, ค. ภาพ Bremsstrahlung SPECT-CT 14 ชั่วโมง หลังการรักษาด้วย Y-90 TARE พบ dense radioactivity ใน tumor รวมทั้ง hepatic segment 7 และ 8, ง. ภาพ MRI หลังการรักษา 3 เดือน พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงมาก และไม่เห็น internal enhancement ชัดเจน, จ. ภาพ MRI หลังการรักษา 9 เดือน พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง และ complete tumor necrosis, ฉ. ภาพ FDG-PET CT หลังการรักษา 15 เดือน ไม่พบ hypermetabolic uptake ในบริเวณที่เคยมีก้อนมะเร็ง

Y-90 Radiation Lobectomy (รูปที่ 6.16) คือ การรักษาแบบ unilobar Y-90 TARE ซึ่งเป็นการรักษาด้วยรังสีปริมาณสูงที่ตับข้างใดข้างหนึ่งเพื่อทำให้ก้อนมีขนาดเล็กลง, lobar atrophy พร้อมกับ contralateral lobar hypertrophy โดยพบว่ามี FLR hypertrophy rate ร้อยละ 26 ถึง 47 ดังนั้น Y-90 TARE จึงช่วยเพิ่มโอกาสการรักษาด้วยการผ่าตัดได้⁽⁸¹⁾ โดย tumor dose และ non-tumor dose ที่เหมาะสมสำหรับ Radiation lobectomy คือ $> 250\text{Gy}$ และ $> 70\text{Gy}$ สำหรับ resin microsphere หรือ $\geq 205\text{Gy}$ และ $> 88\text{Gy}$ สำหรับ glass microsphere⁽⁸⁰⁾ จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดังกล่าว 73 ราย พบว่ามี response rate ร้อยละ 94.5 และ median time to progression (TTP) 11.0 เดือน ทั้งนี้ FLR hypertrophy rate หลังการทำ Y-90 TARE จะช้ากว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการทำ PVE โดยแนะนำให้ประเมิน resectability และ FLR hypertrophy หลังจากรักษาด้วย Y-90 TARE ในช่วง 3-6 เดือน⁽⁸²⁾

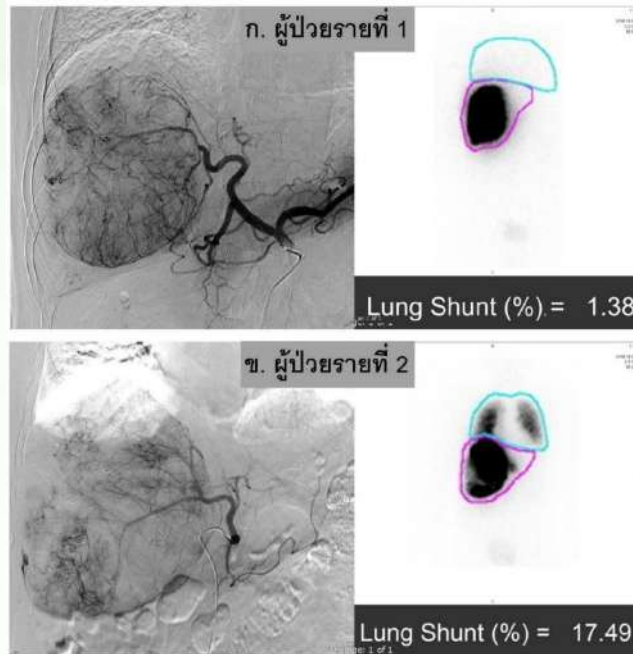


รูปที่ 6.16 Yttrium-90 Radiation Lobectomy and Y90-induced Liver Hypertrophy. ผู้ป่วยหญิงอายุ 67 ปี underlying chronic HBV, CTP score 5, ก. MRI with volumetry measurement ก่อนการรักษาพบ multiple HCCs in right lobe และ right portal vein tumor thrombus (PVTT), ข. ภาพ Bremsstrahlung SPECT-CT 3 ชั่วโมง หลังการรักษาด้วย Y-90 TARE/ Radiation Lobectomy พบว่ามี radioactivity ทั่ว right hepatic lobe รวมทั้ง right PVTT, ค. ภาพ CT with CT volumetry measurement หลังการรักษา 3 เดือน พบ extensive tumor necrosis, ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง, right lobe atrophy และ left lobe hypertrophy เมื่อคำนวณ future liver remnant (FLR) เพื่อขึ้นจากร้อยละ 34 (ก่อนการรักษา) เป็นร้อยละ 84 ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด right hepatectomy 5 เดือนหลัง Y-90 TARE, ง. MRI หลังการผ่าตัด 3 ปี ไม่มี recurrence tumor

Y-90 TARE มีบทบาทใน guidelines ต่าง ๆ^(8,10,16,23,78,83) เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย unresectable HCC โดยถูกแนะนำให้เลือกใช้กับผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย TACE เช่น ก้อนขนาดใหญ่, bulky or multifocal unilobar disease, downstaging/downsizing to surgery, TACE refractoriness หรือ มี severe post embolization syndrome โดยผู้ป่วยควรมีสภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ดี ค่า serum total bilirubin ไม่ควรเกิน 2 mg/dL⁽⁸⁴⁾

ในกรณีของผู้ป่วย Locally advanced HCC with portal vein tumor thrombus จะได้ผลดีในกรณีที่ไม่มีกรลุกล้ำเข้า main portal vein, tumor burden $\leq 50\%$ และ serum total bilirubin $\leq 1.2\text{mg/DL}$ ⁽⁸⁵⁾

ข้อจำกัดที่สำคัญของ Y-90 TARE คือ มีราคาสูง และมีความยุ่งยากซับซ้อนในการรักษามากกว่าการทำ TACE โดยก่อนการรักษาแพทย์จะต้องตรวจ pre-treatment work-up angiography อย่างละเอียดเพื่อประเมิน tumor burden และ vascular anatomy ร่วมกับการฉีดสาร Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) ที่มีขนาดใกล้เคียงกับ Y-90 microsphere เพื่อทดสอบดู radioactivity uptake และ วัด hepatopulmonary shunt (รูปที่ 6.17) นอกจากนี้อาจต้องพิจารณาทำ prophylactic embolization เพื่อป้องกัน non-target embolization ของ Y-90 microspheres ไปยังอวัยวะข้างเคียง เช่น กระเพาะ หรือ ลำไส้ โดยหลังจากฉีดสาร Tc-99m MAA ผู้ป่วยจะถูกส่งตัวไปตรวจที่แผนก nuclear medicine ด้วย gamma camera และ SPECT- CT ร่วมกับการคำนวณ hepatopulmonary shunt



รูปที่ 6.17 Hepatopulmonary shunt in HCC. ภาพเปรียบเทียบผู้ป่วย Large HCC ที่มี low hepatopulmonary shunt (ผู้ป่วยรายที่ 1, Lung shunt 1.38%) และ high hepatopulmonary shunt (ผู้ป่วยรายที่ 2, Lung shunt 17.49%) โดยวัดจาก planar image เปรียบเทียบ radioactivity ใน region of interest (ROI) ของปอด (เส้นสีฟ้า) และตับ (เส้นสีแดง)

หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการรักษา แพทย์จึงจะคำนวณปริมาณสารรังสีที่จะใช้รักษา และทำ angiography อีกครั้งเพื่อฉีด Y-90 microspheres ตามที่ได้วางแผนไว้

ข้อห้ามสัมบูรณ์ (Absolute contraindication) ในการทำ Y-90 TARE ได้แก่

1. Hepatopulmonary shunt สูง (lung dose มากกว่า 30 Gy ต่อการรักษา 1 ครั้ง หรือ cumulative lung dose มากกว่า 50 Gy)
2. Extrahepatic radioactivity uptake โดยเฉพาะ GI tract ที่ไม่สามารถแก้ไขได้

หลังจากฉีดสาร Y-90 microsphere แล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการทำ nuclear scan ด้วย Bremsstrahlung scan และ SPECT-CT หรือ PET-CT เพื่อประเมิน radioactivity uptake จากการรักษาแพทย์จะนัดประเมินผลการรักษาด้วย CT หรือ MRI ร่วมกับค่าการทำงานของตับและtumor marker โดยก่อนมีขนาดเล็กลงภายใน 3-6 เดือน

3. การรักษาด้วย Locoregional treatment วิธีอื่น ๆ หรือใช้ร่วมกับการรักษารูปแบบอื่น ๆ

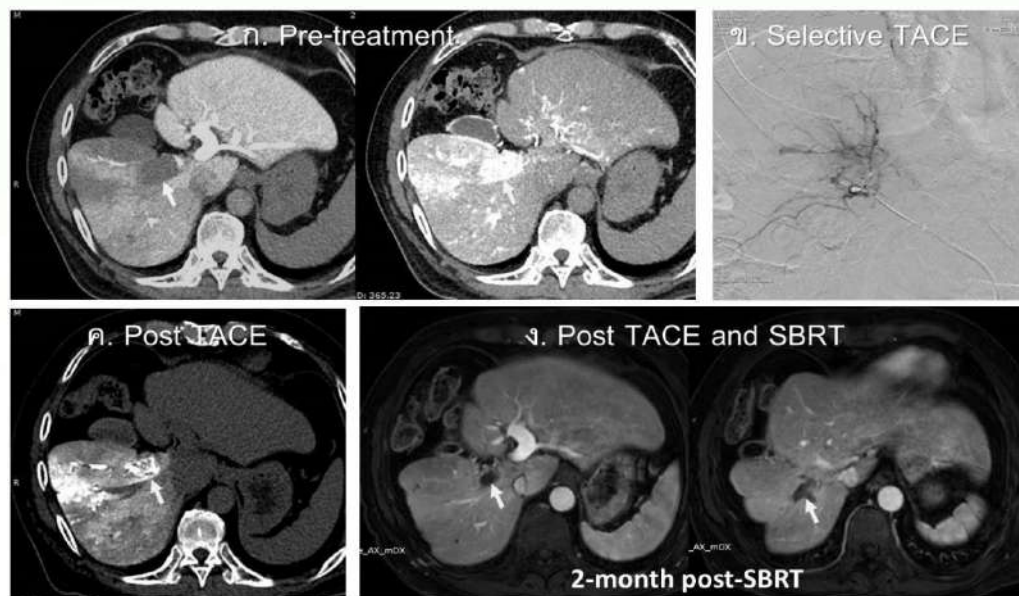
3.1 การฉีดแอลกอฮอล์เข้าไปยังก้อนมะเร็งตับ (Percutaneous Ethanol Injection Therapy หรือ PEIT)

PEIT คือการแทงเข็มขนาดเล็กผ่านทางผิวหนังเข้าไปยังก้อนมะเร็งและฉีดสาร Ethanol ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95 ซึ่งจะทำลายเซลล์ในบริเวณนั้นโดยตรง เป็นการรักษาที่ทำได้ง่ายรวดเร็วและราคาไม่แพง แต่เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย RFA แล้วพบว่า RFA มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า PEIT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.477, 95%CI 0.034-0.0677; $P < 0.001$)⁽⁶⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าผลการรักษาด้วย RFA ไม่ได้ดีกว่า PEIT ในก้อนมะเร็งของเซลล์ตับที่ขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตร (OR 0.55; 95% CI 0.23-1.33; $p=0.18$)⁽⁶⁷⁾ ดังนั้น PEIT จึงมักพิจารณาเลือกใช้เป็นการรักษาเสริมในบางกรณี เช่น ในก้อนมะเร็งที่มีขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตรที่ไม่สามารถผ่าตัดหรือทำ RFA ได้ หรือใช้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น เป็นต้น

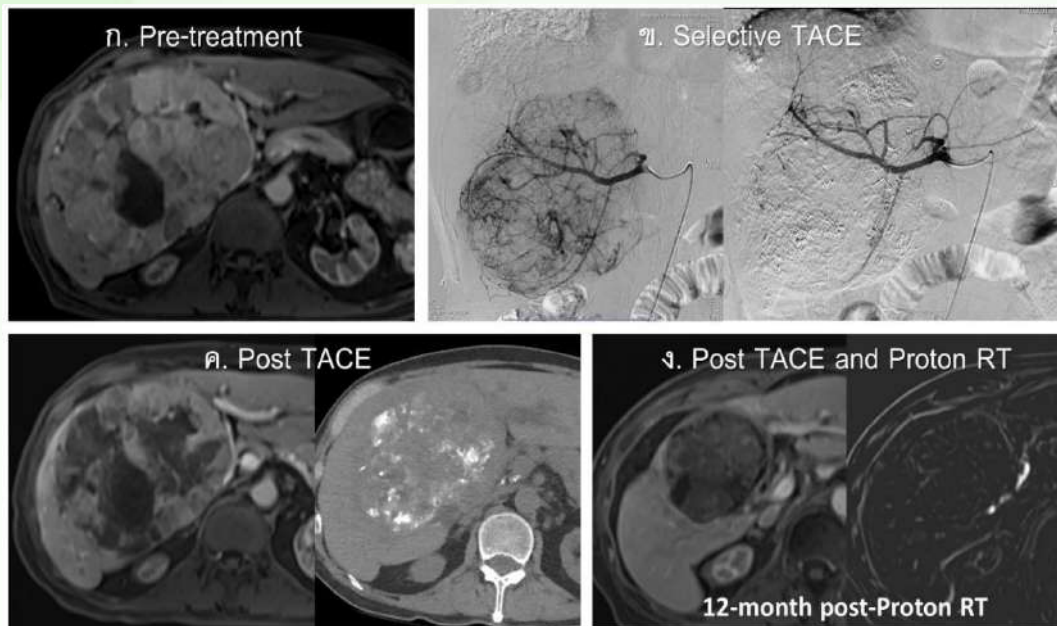
3.2 การรักษามะเร็งตับโดยการทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่ร่วมกับการฉายรังสี (Locoregional Treatment combined with External Beam Radiation Therapy)

การรักษาด้วย Locoregional treatment ร่วมกับการฉายรังสีเป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยมะเร็งตับไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นได้ ยกตัวอย่างเช่น การรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ^(8,15,16,88) หรือ มะเร็งตับก้อนเล็กที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีผ่าตัดหรือ percutaneous tumor ablation ได้^(15,16)

นอกจากนี้ ในผู้ป่วย unresectable HCC การรักษาด้วย Locoregional treatment อย่างเดียวอาจจะมีข้อจำกัด และมี residual viable tumor หรือ incomplete response ซึ่งการฉายรังสีสามารถช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาเฉพาะที่ได้^(8,15,89) (รูปที่ 6.18) ซึ่งการฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งตับมีทั้งการฉายรังสีโฟตอน ได้แก่ Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) และ การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน (Proton Beam Therapy)^(15,90) (รูปที่ 6.19)



รูปที่ 6.18 Combined selective TACE with SBRT in HCC with portal vein tumor thrombus (PVTT). ก. และ ข. ภาพ catheter-directed CT arteriography (ซ้าย) และ CT hepatic angiography (ขวา) ก่อนการรักษา พบ enhancing tumor thrombus ใน right portal vein (arrow) และ ill-defined tumor enhancement ใน anterior segment of right hepatic lobe, ข. Selective angiography in artery feeding tumor thrombus ในการทำ TACE, ค. Non-contrast CT ทันทีก่อนการรักษาด้วย selective TACE พบ Lipiodol staining ใน right PVTT และ heterogeneous Lipiodol staining ใน right hepatic lobe ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วย SBRT หลัง TACE 1 เดือน, ง. ภาพ MRI หลัง SBRT 2 เดือน พบว่า tumor thrombus (arrow) มีขนาดเล็กลง และไม่เห็น internal enhancement ชัดเจน



รูปที่ 6.19 Large HCC treated with TACE and Proton Beam Therapy.

ก. ภาพ MRI arterial-phase พบ large HCC ขนาด 13 เซนติเมตร, ข. Hepatic angiography ก่อน (ซ้าย) และหลัง (ขวา) การรักษาด้วย selective TACE, ค. ภาพ MRI (ซ้าย) และ non-contrast CT (ขวา) ติดตามหลังการรักษา 1 เดือน พบ partial tumor necrosis, partial lipiodol staining (< 50%) และก้อนมีขนาดเล็กลงเล็กน้อย ผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อด้วย proton beam therapy 2 เดือนหลังจาก TACE, ง. ภาพ MRI venous-phase (ซ้าย) และ arterial-phase subtraction (ขวา) หลังการรักษาด้วย proton beam therapy 1 ปี พบก้อนมีขนาดเล็กลง (6 เซนติเมตร) และไม่มี arterial enhancement

3.3 การรักษามะเร็งโดยทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่ที่ตับในมะเร็งตับระยะลุกลาม (Locoregional treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma with liver dominant disease)

หากไม่มีข้อจำกัดใด ๆ การรักษาด้วย systemic therapy ถือเป็นทางเลือกหลักในการรักษามะเร็งตับระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และแพร่กระจายอยู่ในตับเป็นหลัก โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องมี ECOG Performance Status 0-2 และมีค่าการทำงานโดยรวมของตับอยู่ในช่วง Child-Pugh Score class A-B⁽²³⁾

ในบางกรณีหากไม่สามารถรับการรักษาด้วยวิธี systemic treatment ได้ บทบาทของการทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่ที่ตับในมะเร็งตับระยะลุกลาม ด้วยการรักษาก้อนมะเร็งในตับด้วยวิธี TACE หรือ Y-90 TARE ก็อาจเป็นทางเลือกหรือทางเลือกเสริมได้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากมักเสียชีวิตจากการลุกลามของรอยโรคในตับเป็นหลัก ทั้งนี้ต้องผ่านการประเมินร่วมกันจากทีมแพทย์สหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) โดยพิจารณาโรครื่นขึ้นกับขนาดและการกระจายของ portal vein tumor thrombus (PVTT) ค่าการทำงานของตับ และการเลือกวิธีการรักษาร่วมด้วย^(74,91)

มีการศึกษาการรักษาร่วมกันของ systemic therapy และ TACE ในมะเร็งตับระยะลุกลาม (BCLC stage C) พบว่ามี OS ที่ 1 ปีแรก และ 6 เดือนเป็นร้อยละ 53.5 และ 80.3 ในกลุ่ม Sorafenib plus TACE เปรียบเทียบกับร้อยละ 32.4 และ 54.4 ในกลุ่ม Sorafenib เพียงอย่างเดียวตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างอย่างที่มีนัยสำคัญของผลข้างเคียงจากการรักษา⁽⁹²⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา RCT phase III พบว่าการรักษาด้วยวิธี TACE ร่วมกับ Lenvatinib ช่วยเพิ่ม OS, PFS และ ORR ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามได้ดีกว่าการรักษาด้วย Lenvatinib เพียงอย่างเดียว⁽⁹³⁾



3.4 การดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีเนื้องอกกระจายนอกตับด้วยการรักษาเฉพาะที่ (Locoregional treatment for extrahepatic metastasis)

การรักษาเฉพาะที่มีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีเนื้องอกกระจายนอกตับปริมาณไม่มาก (oligometastasis) คือ มีการกระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นไม่เกิน 3-5 ตำแหน่ง ซึ่งบ่งชี้ว่าภาวะของโรคยังอยู่ในระยะที่จำกัดและยังอาจไม่แพร่กระจายไปทั่วทั้งร่างกาย การรักษาเฉพาะที่ในระยะนี้สามารถช่วยควบคุมโรคในตำแหน่งนั้น ๆ ได้ดีขึ้น และเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งแนวคิดในการรักษา oligometastasis คือ ผู้ป่วยยังมีปริมาณรอยโรคน้อยพอที่การรักษาเฉพาะที่ในแต่ละตำแหน่งจะสามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคโดยภาพรวมได้

หลักการและเหตุผลในการรักษาเฉพาะจุด

โดยทั่วไปการรักษาโรคมะเร็งตับที่มีการกระจายมักจะใช้การรักษาด้วย systemic therapy เป็นหลัก อย่างไรก็ตามหลักฐานใหม่ชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการกระจายจำกัดสามารถได้รับประโยชน์จากการรักษาเฉพาะจุด เช่น การจี้ด้วยความร้อนหรือความเย็น (RFA, MWA หรือ Cryoablation) (รูปที่ 6.20) การรักษาเหล่านี้สามารถมุ่งเป้าการทำลายมะเร็งในตำแหน่งที่แพร่กระจายได้โดยตรง เพิ่มโอกาสการควบคุมโรคและยืดอายุการรอดชีวิต นอกจากนี้การรักษาเฉพาะจุดยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ทำลายเซลล์มะเร็งได้อีกด้วย จึงอาจทำให้การรักษาด้วย systemic therapy ได้ผลดียิ่งขึ้น⁽⁹⁴⁾



รูปที่ 6.20 Percutaneous for a small pulmonary metastasis. ผู้ป่วยหญิงอายุ 47 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับ HCC และรับการผ่าตัด right hepatectomy หลังการผ่าตัด 18 เดือน ตรวจพบ AFP re-rising โดยตรวจไม่พบ hepatic tumor recurrence, ภาพ ก. CT chest พบ a new 1.0-cm pulmonary nodule at right lower lobe เข้าได้กับ single small pulmonary metastasis และตรวจไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาเฉพาะจุดด้วยการจี้ก้อน ด้วยเข็มความร้อน RFA หลังการรักษา (ภาพ ข.) จะพบรอยจี้ซึ่งครอบคลุมก้อนและเนื้อเยื่อปกติโดยรอบ และเมื่อตรวจติดตามไปเรื่อย ๆ (ภาพ ค.-จ.) รอยจี้มีขนาดเล็กลงตามลำดับ โดยไม่พบว่ามีมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

แนวทางและหลักฐานปัจจุบัน

จากการศึกษาล่าสุดพบว่าการใช้การรักษาเฉพาะจุดในมะเร็งตับที่มีการกระจายจำกัด สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ meta-analysis ของผู้ป่วย 527 รายแสดงให้เห็นว่าอัตราการรอดชีวิต 1 ปี เป็นร้อยละ 71.8 และอัตราการรอดชีวิต 2 ปี เป็นร้อยละ 43.3 เมื่อใช้การรักษาเฉพาะจุด เช่น การฉายรังสีหรือการจี้ด้วยความร้อน การรักษาเหล่านี้มีผลลัพธ์ที่ดีในการควบคุมโรคในตำแหน่งที่กระจายและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย จึงเหมาะสมที่จะใช้การรักษาในระยะที่โรคมะเร็งตับมีการกระจายจำกัด⁽⁹⁴⁾

จากการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเนื้องอกกระจายไปที่ปอด (pulmonary metastasis) เทียบกับระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาก่อนในปอดเฉพาะจุดร่วมกับ systemic therapy เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ systemic therapy เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เป็นร้อยละ 66.6



และร้อยละ 31.2 ตามลำดับ รวมทั้งจากการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่า การรักษาเฉพาะจุดเป็นตัวแปรสำคัญที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽⁹⁵⁾

การจี้ก้อนเนื้ออกที่กระจายนอกตับด้วยความร้อนและความเย็น (RFA, MWA, cryoablation)

เป็นการรักษาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการทำลายก้อนมะเร็งขนาดเล็กในตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ก้อนที่ปอด ต่อมหมวกไต กระดูก เป็นต้น วิธีการรักษามีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่ำ โดยทั่วไปเหมาะกับก้อนมะเร็งนอกตับที่มีขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร ในผู้ป่วยที่ไม่มีก้อนเนื้ออกในตับหลงเหลือ หรือสามารถควบคุมโรคในตับด้วยการรักษาอื่นได้ดี รวมทั้งไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด

สรุป

การรักษาเฉพาะจุดในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มี Oligometastasis เป็นการรักษาที่มีศักยภาพในการควบคุมโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ผลการรักษาขึ้นอยู่กับทางเลือกใช้วิธีการที่เหมาะสมร่วมกับการประเมินพยาธิสภาพทั้งในตับและนอกตับ รวมถึงปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละราย จึงควรวางแผนการรักษาร่วมกันโดยทีมแพทย์สหสาขาวิชาชีพ ซึ่งจะช่วยให้สามารถวางแผนการรักษาและติดตามผลได้อย่างมีประสิทธิภาพ



การรักษาทางรังสีร่วมรักษาในผู้ป่วยก้อนมะเร็งตับแตก (Ruptured HCC)

ก้อนมะเร็งตับแตก (Ruptured HCC) เป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ที่มีโอกาสการเสียชีวิตสูงจากภาวะเลือดออกเฉียบพลันในช่องท้อง ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้องเฉียบพลันและช็อกจากการเสียเลือดอย่างรุนแรง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับมีโอกาสเกิด ruptured HCC ร้อยละ 3-15 และพบว่ามีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 25-75 จากภาวะดังกล่าว^(96,97)

ข้อมูลจากรายงานของประเทศไทยพบว่า ruptured HCC เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาอย่างต่อเนื่อง^(98,99) โดยมีอัตราการตายหากเกิดภาวะก้อนมะเร็งตับแตกภายใน 90 วัน และ 1 ปี เป็นร้อยละ 64 และ 84 ตามลำดับ⁽¹⁰⁰⁾ แนวทางการรักษาในปัจจุบันมี 3 ทางเลือกหลัก คือ การรักษาประคับประคอง, การรักษามะเร็งผ่านทางหลอดเลือดแดง (Transarterial treatment) และการผ่าตัด ซึ่งผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาด้วยวิธีการรักษาแบบประคับประคองในกรณีที่สัญญาณชีพคง และไม่พบ active contrast extravasation จาก contrast-enhanced CT scan

Transarterial treatment for ruptured HCC เป็นทางเลือกแรกที่ใช้บ่อยหากมี active contrast extravasation หรือการรักษาแบบประคับประคองไม่ได้ผล เนื่องจากเป็นวิธีที่มีความเสี่ยงน้อยกว่าการผ่าตัดฉุกเฉิน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายอ่อนแอ มีหลายการศึกษาสนับสนุนว่า Transarterial embolization (TAE) และ Transarterial chemoembolization (TACE) ให้ผลการรักษาเพื่อหยุดเลือดได้ดี โอกาสเลือดออกซ้ำหลังการรักษาเพียงร้อยละ 3.1⁽¹⁰¹⁾ ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาภาวะ Ruptured HCC ด้วย TAE หรือ TACE โดยตรง

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผลของการรักษาด้วย TAE/TACE กับการผ่าตัดฉุกเฉินพบว่า TAE/TACE ให้ผลดีเทียบเท่ากับการผ่าตัดในการหยุดเลือดออก แต่ TAE/TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีหลังการรักษาดีกว่าการผ่าตัด และช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาตลอดจนลดอัตราการเสียชีวิตขณะนอนโรงพยาบาล⁽¹⁰²⁾

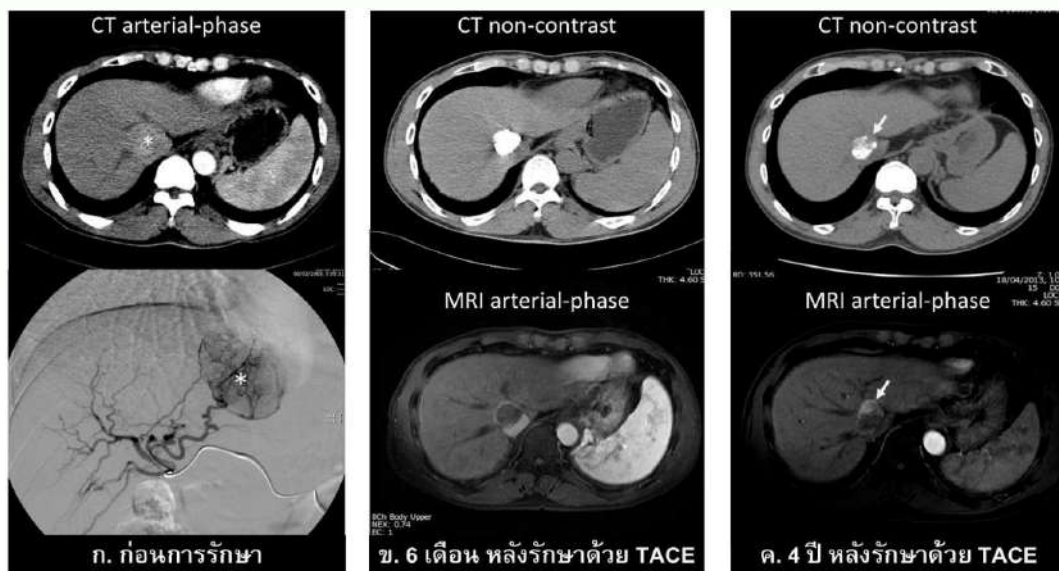
โดยสรุป ภาวะก้อนมะเร็งตับแตกเป็นภาวะฉุกเฉินที่มีความรุนแรงและมีโอกาสเสียชีวิตสูง การเลือกแนวทางการรักษาต้องพิจารณาทั้งพยาธิสภาพของก้อน, active contrast extravasation และสภาพร่างกายโดยรวมของผู้ป่วย วิธีการรักษาทางรังสีร่วมรักษาคือการทำ TAE/TACE สามารถช่วยหยุดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการผ่าตัด



การตรวจติดตามหลังการรักษามะเร็งตับด้วยการทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่ (Follow-up Post Locoregional Treatment for HCC)

การตรวจติดตามหลังการรักษามะเร็งตับด้วย locoregional treatment เป็นส่วนสำคัญในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและประเมินการดำเนินของโรค โดยใช้การตรวจทางรังสี คือ contrast-enhanced CT หรือ MRI เพื่อประเมินส่วนที่ยังมีชีวิตของก้อนมะเร็ง (residual viable tumor) โดยดูจากลักษณะ contrast enhancement ภายในก้อนหลังจากการฉีดสารทึบรังสี เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินการตอบสนองที่เหมาะสมหลังการรักษามะเร็งตับด้วย locoregional treatment คือ mRECIST criteria⁽¹⁰³⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังต้องได้รับการประเมินค่าการทำงานของตับ และ tumor marker ประกอบด้วย

ช่วงเวลาในการตรวจติดตามหลังการรักษา เริ่มที่ 1-2 เดือนหลังการรักษา เพื่อประเมินการตอบสนองว่าก้อนที่ได้รับการรักษามี complete response หรือไม่ จากนั้นจะตรวจติดตามทุก 3-4 เดือนจนครบ 2 ปี หลังการรักษา หลังจากนั้นจะตรวจติดตามต่อเนื่องด้วย CT หรือ MRI ทุก 6 เดือน โดยแพทย์จะพิจารณาการรักษาซ้ำหากมี residual tumor หรือมี recurrent tumor เกิดขึ้นระหว่างการตรวจติดตาม (รูปที่ 6.21)



รูปที่ 6.21 Recurrent HCC. ก. ภาพ CT arterial-phase และ Hepatic angiography ก่อนการรักษา พบ HCC mass (*) ที่ paracaval region of caudate lobe ข. 6 เดือนหลังการรักษาด้วย TACE พบว่ามี dense Lipiodol staining บริเวณ tumor mass (ภาพ CT non-contrast) และไม่มี residual arterial enhancement (ภาพ MRI arterial-phase) ค. 4 ปี หลังการรักษาด้วย TACE พบว่ามี Lipiodol staining ในก้อนลดลงร่วมกับมี arterial enhancement ในบริเวณดังกล่าว (ลูกศร) แสดงถึงมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (local tumor recurrence)

การตรวจติดตามหลังการรักษาด้วย TACE ในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนขนาดใหญ่ หรือก้อนหลายตำแหน่ง ซึ่งมักจะไม่สามารถรักษาจนหมดได้จากการทำ TACE เพียงครั้งเดียวนั้น AASLD⁽⁹⁾ แนะนำว่าผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการประเมินหลังการรักษาด้วย TACE 2 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 4-6 สัปดาห์ โดยหากพบว่าผู้ป่วยไม่มี objective response หรือมี progressive disease หลังการรักษาแล้วด้วย TACE 2 ครั้ง ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการประเมินแนวทางการรักษาขั้นต่อไปด้วยการรักษาวิธีอื่นจากทีมแพทย์สหสาขาวิชาชีพ

อย่างไรก็ตามนอกจาก objective response และค่าการทำงานของตับแล้ว ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ควรคำนึงถึงเพื่อพิจารณาในการวางแผนการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ เป้าหมายของการรักษา (curative or palliative intent), ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา, สภาพร่างกายโดยรวมของผู้ป่วย, performance status และความพึงพอใจของผู้ป่วยและญาติ



เอกสารอ้างอิง

1. Kamal A, Elmoety AAA, Rostom YAM, Shater MS, Lashen SA. Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for management of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(3):562-71.
2. Lu MD, Xu HX, Xie XY, Yin XY, Chen JW, Kuang M, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol*. 2005;40(11):1054-60.
3. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(8):1054-63.
4. Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, Cercueil JP, Aube C, Digkila A, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(5):317-25.
5. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006;243(3):321-8.
6. Lion T, Haas OA, Harbott J, Bannier E, Ritterbach J, Jankovic M, et al. The translocation t(1;22)(p13;q13) is a nonrandom marker specifically associated with acute megakaryocytic leukemia in young children. *Blood*. 1992;79(12):3325-30.
7. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3872-82.
8. Cheung TT, Yu SC, Chan SL, Poon RTP, Kwok P, Lee AS, et al. The Hong Kong consensus statements on unresectable hepatocellular carcinoma: narrative review and update for 2021. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023;12(3):366-85.
9. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-65.
10. Korean Liver Cancer A, National Cancer Center K. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):583-705.
11. Liu DM, Leung TW, Chow PK, Ng DC, Lee RC, Kim YH, et al. Clinical consensus statement: Selective internal radiation therapy with yttrium 90 resin microspheres for hepatocellular carcinoma in Asia. *Int J Surg*. 2022;102:106094.
12. Biederman DM, Titano JJ, Bishay VL, Durrani RJ, Dayan E, Tabori N, et al. Radiation Segmentectomy versus TACE Combined with Microwave Ablation for Unresectable Solitary Hepatocellular Carcinoma Up to 3 cm: A Propensity Score Matching Study. *Radiology*. 2017;283(3):895-905.
13. Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, Ingraham CR, Kogut MJ, Kwan S, et al. Segmental Yttrium-90 Radioembolization versus Segmental Chemoembolization for Localized Hepatocellular Carcinoma: Results of a Single-Center, Retrospective, Propensity Score-Matched Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(6):777-85 e1.
14. Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, Bertini M, Ginanni B, Romano A, et al. Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study. *Eur J Radiol*. 2012;81(6):1173-8.
15. Lewis S, Dawson L, Barry A, Stanescu T, Mohamad I, Hosni A. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: From infancy to ongoing maturity. *JHEP Rep*. 2022;4(8):100498.
16. Teng W, Wang H-W, Lin S-M, Group OboD, TLCA STGo. Management Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: 2023 Update on Surveillance, Diagnosis, Systemic Treatment, and Posttreatment Monitoring by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. *Liver Cancer*. 2024;468-86.
17. Glazer DI, Tatli S, Shyn PB, Vangel MG, Tuncali K, Silverman SG. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(6):1381-9.
18. Ma J, Wang F, Zhang W, Wang L, Yang X, Qian Y, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of liver cancer at special sites: an assessment of efficacy and safety. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(12):1948-57.
19. Thamtorawat S, Patanawanitkul R, Rojwacharapibarn S, Chaiyasoot W, Tongdee T, Yodying J, Sorotpinya S. Biliary complications and efficacy after ablation of peribiliary tumors using irreversible electroporation (IRE) or radiofrequency ablation (RFA). *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):751-7.
20. de Baere T, Zhang X, Aubert B, Harry G, Lagrange C, Ropers J, et al. Quantification of tumor uptake of iodized oils and emulsions of iodized oils: experimental study. *Radiology*. 1996;201(3):731-5.



21. Terayama N, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Sanada J, Ueda K, et al. Accumulation of iodized oil within the nonneoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor after transcatheter arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24(6):383-7.
22. Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Kaito K, Ozaki K, et al. Ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(3):365-76.
23. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
24. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16.
25. Wang Q, Xia D, Bai W, Wang E, Sun J, Huang M, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol*. 2019;70(5):893-903.
26. Bannangkoon K, Hongsakul K, Tubtawee T, Janjindamai P, Akkakisree S, Piratvisuth T, Geater A. Decision-Making Scoring System for the Repetition of Conventional Transarterial Chemoembolization in Patients With Inoperable Hepatocellular Carcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(7):e00506.
27. Hung YW, Lee IC, Chi CT, Lee RC, Liu CA, Chiu NC, et al. Redefining Tumor Burden in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: The Seven-Eleven Criteria. *Liver Cancer*. 2021;10(6):629-40.
28. Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;9(3):245-60.
29. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer*. 2021;10(3):181-223.
30. Bannangkoon K, Hongsakul K, Tubtawee T. Impact of cone-beam computed tomography with automated feeder detection software on the survival outcome of patients with hepatocellular carcinoma during treatment with conventional transarterial chemoembolization. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):419.
31. Pung L, Ahmad M, Mueller K, Rosenberg J, Stave C, Hwang GL, et al. The Role of Cone-Beam CT in Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(3):334-41.
32. Lucatelli P, Burrel M, Guiu B, de Rubeis G, van Delden O, Helmberger T. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(12):1851-67.
33. Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC. Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1993;187(3):689-93.
34. Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*. 2015;62(5):1187-95.
35. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. *Jpn J Surg*. 1989;19(1):98-129.
36. Kudo M, Izumi N, Ichida T, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, et al. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2016;46(5):372-90.
37. Zhang XP, Wang K, Li N, Zhong CQ, Wei XB, Cheng YQ, et al. Survival benefit of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):902.
38. Mahringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, Schotten S, Hahn F, Schmidtman I, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0249426.
39. Zhang L, Sun JH, Hou ZH, Zhong BY, Yang MJ, Zhou GH, et al. Prognosis Nomogram for Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Invasion Undergoing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib Treatment: A Retrospective Multicentre Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(1):63-72.
40. Ghosh A, Gupta V, Al Khalifah A, Akhter NM. Transradial versus transfemoral arterial access in DEB-TACE for hepatocellular carcinoma. *J Clin Imaging Sci*. 2022;12:38.
41. You K, Guo T, Sun D, Song H, Liu Z. Transradial versus transfemoral approach for TACE: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):11.
42. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadoya M, Okusaka T, Miyayama S, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology*. 2014;87 Suppl 1:22-31.



43. Mikhail AS, Negussie AH, Mauda-Havakuk M, Owen JW, Pritchard WF, Lewis AL, Wood BJ. Drug-eluting embolic microspheres: State-of-the-art and emerging clinical applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(3):383-98.
44. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, Fan ST. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1100-8.
45. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;46(3):474-81.
46. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(1):41-52.
47. Lewis AL. DC Bead: a major development in the toolbox for the interventional oncologist. *Expert Rev Med Devices.* 2009;6(4):389-400.
48. Jordan O, Denys A, De Baere T, Boulens N, Doelker E. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(7):1084-90.
49. de Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A, Wu Y, Cruise GM. An In Vitro Evaluation of Four Types of Drug-Eluting Microspheres Loaded with Doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1425-31.
50. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111(2):255-64.
51. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2046-53.
52. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(3):541-51.
53. Cao G, Gu J, Zhang H, Ji W, Zhu D, Bao Y, et al. Transarterial chemoembolization using drug-eluting beads versus lipiodol in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score matching. *J Gastrointest Oncol.* 2024;15(3):1101-11.
54. Wang ZY, Xie CF, Feng KL, Xiong CM, Huang JH, Chen QL, et al. Drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(34):e34527.
55. Ishikawa T. Efficacy and features of balloon-occluded transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2024;9:48.
56. Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization: measurement of balloon-occluded arterial stump pressure. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(3):706-13.
57. Matsumoto T, Endo J, Hashida K, Mizukami H, Nagata J, Ichikawa H, et al. Balloon occluded arterial stump pressure before balloon-occluded transarterial chemoembolization. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2016;25(1):22-8.
58. Arai H, Abe T, Takayama H, Toyoda M, Ueno T, Kakizaki S, Sato K. Safety and efficacy of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2015;45(6):663-6.
59. Ogawa M, Takayasu K, Hirayama M, Miura T, Shiozawa K, Abe M, et al. Efficacy of a microballoon catheter in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma using miriplatin, a lipophilic anticancer drug: Short-term results. *Hepatol Res.* 2016;46(3):E60-9.
60. Kim PH, Gwon DI, Kim JW, Chu HH, Kim JH. The safety and efficacy of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma refractory to conventional transcatheter arterial chemoembolization. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5650-62.
61. Chu HH, Gwon DI, Kim GH, Kim JH, Ko GY, Shin JH, et al. Balloon-occluded transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Eur Radiol.* 2023;33(4):2655-64.
62. Golfieri R, Bezzi M, Verset G, Fucilli F, Mosconi C, Cappelli A, et al. Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization: In Which Size Range Does It Perform Best? A Comparison of Its Efficacy versus Conventional Transarterial Chemoembolization, Using Propensity Score Matching. *Liver Cancer.* 2021;10(5):522-34.



63. Minami Y, Minami T, Chishina H, Arizumi T, Takita M, Kitai S, et al. Balloon-Occluded Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience. *Oncology*. 2015;89 Suppl 2:27-32.
64. Golfieri R, Bezzi M, Verset G, Fucilli F, Mosconi C, Cappelli A, et al. Retrospective European Multicentric Evaluation of Selective Transarterial Chemoembolisation with and without Balloon-Occlusion in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(7):1048-59.
65. Sun HC, Zhu XD. Downstaging Conversion Therapy in Patients With Initially Unresectable Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Overview. *Front Oncol*. 2021;11:772195.
66. Imamura H, Seyama Y, Makuuchi M, Kokudo N. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: the university of Tokyo experience. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(2):146-54.
67. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, van Delden OM. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):25-34.
68. Enne M, Schadde E, Björnsson B, Hernandez Alejandro R, Steinbruck K, Viana E, et al. ALPPS as a salvage procedure after insufficient future liver remnant hypertrophy following portal vein occlusion. *HPB (Oxford)*. 2017;19(12):1126-9.
69. Niekamp AS, Huang SY, Mahvash A, Odisio BC, Ahrar K, Tzeng CD, Vauthey JN. Hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce additional liver hypertrophy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Eur Radiol*. 2020;30(7):3862-8.
70. Esposito F, Lim C, Lahat E, Shwaartz C, Eshkenazy R, Salloom C, Azoulay D. Combined hepatic and portal vein embolization as preparation for major hepatectomy: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2019;21(9):1099-106.
71. Guiu B, Quenet F, Panaro F, Piron L, Cassinotto C, Herrero A, et al. Liver venous deprivation versus portal vein embolization before major hepatectomy: future liver remnant volumetric and functional changes. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(5):564-76.
72. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(1):17-29.
73. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1920-8.
74. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-63 e2.
75. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. (90)Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022;303(3):699-710.
76. Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med*. 2018;15(3):299-310.
77. Fidelman N, Kerlan RK, Jr. Transarterial Chemoembolization and (90)Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: Review of Current Applications Beyond Intermediate-Stage Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(4):742-52.
78. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. Thailand Guideline for Management of Hepatocellular Carcinoma 2021 แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564 (ฉบับปรับปรุง)2021. Available from: <https://thasl.org/thasl-guideline/>.
79. Jia Z, Jiang G, Tian F, Zhu C, Qin X. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(5):353-9.
80. Villalobos A, Pisanie JLD, Gandhi RT, Kokabi N. Yttrium-90 Radioembolization Dosimetry: Dose Considerations, Optimization, and Tips. *Semin Intervent Radiol*. 2024;41(1):63-78.
81. Khan A, Sayles HR, Dhir M. Liver resection after Y-90 radioembolization: a systematic review and meta-analysis of perioperative morbidity and mortality. *HPB (Oxford)*. 2022;24(2):152-60.
82. Palard X, Edeline J, Rolland Y, Le Sourd S, Pracht M, Laffont S, et al. Dosimetric parameters predicting contralateral liver hypertrophy after unilobar radioembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):392-401.



83. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3).
84. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Jr., Kulik L, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(4):571-92.
85. Bargellini I, Scalise P, Boni G, Traino CA, Bozzi E, Lorenzoni G, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: Validation of the Milan Prognostic Score. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(12):2028-32.
86. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49(2):453-9.
87. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52(3):380-8.
88. Lu J, Zhao M, Arai Y, Zhong BY, Zhu HD, Qi XL, et al. Clinical practice of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: consensus statement from an international expert panel of International Society of Multidisciplinary Interventional Oncology (ISMIO). *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(5):661-71.
89. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, Krishnan S, Salem R, Venook AP, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010;12(5):313-20.
90. อมรวิเชษฐ์ ญ. Proton therapy in hepatocellular carcinoma. *Journal of Thai Association of Radiation Oncology*. 2018;24(2):74-80.
91. Zhu K, Chen J, Lai L, Meng X, Zhou B, Huang W, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib -- a retrospective controlled study. *Radiology*. 2014;272(1):284-93.
92. Kok VC, Chen YC, Chen YY, Su YC, Ku MC, Kuo JT, Yoshida GJ. Sorafenib with Transarterial Chemoembolization Achieves Improved Survival vs. Sorafenib Alone in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7).
93. Peng Z, Fan W, Zhu B, Wang G, Sun J, Xiao C, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *J Clin Oncol*. 2023;41(1):117-27.
94. Kim S, Lee J, Rim CH. Local Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Oligometastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13).
95. Kim K, Kim TH, Kim TH, Seong J. Efficacy of Local Therapy for Oligometastatic Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:35-44.
96. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. *Ann Surg*. 2014;259(3):532-42.
97. Leung KL, Lau WY, Lai PB, Yiu RY, Meng WC, Leow CK. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: conservative management and selective intervention. *Arch Surg*. 1999;134(10):1103-7.
98. Somboon K, Siramolpiwat S, Vilaichone RK. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in the central region of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3567-70.
99. Chonprasertsuk S, Vilaichone RK. Epidemiology and treatment of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(4):294-7.
100. Nimitrungtaewee N, Phinyo P, Chalidapong P, Inmutto N. Comparative analysis among therapeutic modalities in ruptured hepatocellular carcinoma and identification of imaging predictors for survival. *BMC Cancer*. 2024;24(1):1045.
101. Park J, Jeong YS, Suh YS, Kim HC, Chung JW, Choi JW. Clinical course and role of embolization in patients with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:999557.
102. Xu X, Chen C, Liu Q, Huang X. A Meta-analysis of TAE/TACE Versus Emergency Surgery in the Treatment of Ruptured HCC. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(9):1263-76.
103. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72(2):288-306.

บทที่ 7

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยา



บทที่ 7

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยา

ผศ.นพ.สัณพงศ์ ธนสารวิมล

ยาเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC) ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable HCC) ในกรณีที่ไม่มีโรคแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นแล้วหรือไม่สามารถที่จะให้การรักษาด้วยวิธีการรักษาเฉพาะที่ (loco-regional therapy) โดยเฉพาะ TACE แต่ยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง (Performance status ECOG 0-1) และการทำงานของตับดี (Child-Pugh A) ปัจจุบันยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งตับมี 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. ยาด้านการสร้างเส้นเลือดใหม่ (antiangiogenic therapy) ได้แก่
 - ยา tyrosine kinase inhibitors ได้แก่ sorafenib, lenvatinib, regorafenib และ cabozantinib
 - ยาแอนติบอดี ได้แก่ bevacizumab และ ramucirumab
2. ยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ได้แก่
 - ยาแอนติบอดีต่อ PD1/ PD-L1 ได้แก่ atezolizumab, durvalumab และ pembrolizumab
 - ยาแอนติบอดีต่อ CTLA4 ได้แก่ tremelimumab

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยารักษาแรก

ยา sorafenib เป็นยาตัวแรกที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะท้ายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยทั้งข้อมูลจากการศึกษา SHARP และ ASIA PACIFIC พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib มีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมาการศึกษา REFLECT พบว่ายา lenvatinib ให้ผลการรักษาในแง่ระยะเวลาการรอดชีวิตไม่ด้อยกว่า sorafenib แต่มีอัตราการตอบสนองและระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้นมากกว่า อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาของการให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า หรือให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด 2 ชนิดร่วมกัน ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า sorafenib โดยการศึกษา IMBRAVE 150 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีอัตราการตอบสนอง, ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้น และระยะเวลาการรอดชีวิตมากกว่า sorafenib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษา HIMALAYA พบว่า การให้ tremelimumab ร่วมกับ durvalumab สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ sorafenib โดยที่การให้ durvalumab เพียงอย่างเดียวให้ผลการรักษาในแง่ระยะเวลาการรอดชีวิตไม่ด้อยกว่า sorafenib และการศึกษา CheckMate 9DW พบว่าการให้ยา ipilimumab ร่วมกับยา nivolumab ให้ผลการรักษาในแง่ระยะเวลาการรอดชีวิตและอัตราการตอบสนองดีกว่ายา sorafenib หรือยา lenvatinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



การศึกษา	ยา/สูตรยา	อัตราการตอบสนอง (ร้อยละ)	ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดโรคกลับมาเพิ่มขึ้น (เดือน)	ระยะเวลาการรอดชีวิต (เดือน)	Hazard ratio
SHARP ⁽¹⁾	Sorafenib	2.0	5.5	10.7	0.69 (0.55-0.87)
	Placebo	1.0	2.8	7.9	
ASIA-PACIFIC ⁽²⁾	Sorafenib	3.3	2.8	6.5	0.68 (0.50-0.93)
	Placebo	1.3	1.4	4.2	
REFLECT ⁽³⁾	Lenvatinib	18.8	7.3	13.6	0.92 (0.79-1.06)
	Sorafenib	6.5	3.6	12.3	
IMBRAVE 150 ⁽⁴⁾	Atezolizumab/bevacizumab	29.8	6.8	19.2	0.66 (0.52-0.85)
	Sorafenib	11.3	4.3	13.4	
HIMALAYA ⁽⁵⁾	Tremelimumab/durvalumab	20.1	3.8	16.4	0.78 (0.65-0.92)
	Durvalumab	17.0	3.7	16.6	0.86 (0.73-1.03)
	Sorafenib	5.1	4.1	13.8	
CheckMate 9DW ⁽⁶⁾	Ipilimumab/nivolumab	36.0	9.1	23.7	0.79 (0.65-0.96)
	Lenvatinib or sorafenib	13.0	9.2	20.6	

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยาขนานที่สอง

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะท้ายที่ได้รับ sorafenib มาก่อนที่มีโรคกลับมาเพิ่มขึ้นหรือทนผลข้างเคียงของยา sorafenib ไม่ได้ ที่ยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง (ECOG PS 0-1) และการทำงานของตับดี (Child-Pugh A) การวิจัยคลินิกระยะ 3 พบว่า การให้ยาต้านการสร้างเส้นเลือดใหม่ทั้งยา regorafenib, cabozantinib หรือ ramucirumab สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยการศึกษาของ regorafenib ทำในผู้ป่วยที่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยา sorafenib ได้มาก่อน ส่วนการศึกษาของยา ramucirumab ผู้ป่วยต้องมีระดับ AFP ในพลาสมามากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม และเช่นเดียวกันการให้ยา pembrolizumab สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดมาก่อน มีเพียงการศึกษาย้อนหลังหรือการศึกษาไปข้างหน้าแบบกลุ่มเดียวที่พบว่าการให้ยา cabozantinib,



regorafenib, lenvatinib และ sorafenib สามารถควบคุมโรคมะเร็งตับในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดรวมทั้งสูตร atezolizumab และ bevacizumab มาก่อน

การศึกษา	ยา/สูตรยา	อัตราการตอบสนอง (ร้อยละ)	ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดโรค ลุกลามเพิ่มขึ้น (เดือน)	ระยะเวลาการรอดชีวิต (เดือน)	Hazard ratio
RESOURCE ⁽⁷⁾	Regorafenib	10.0	3.1	10.6	0.63 (0.50-0.79)
	Placebo	4.0	1.5	7.8	
CELESTIAL ⁽⁸⁾	Cabozantinib	4.0	5.2	10.2	0.76 (0.63-0.92)
	Placebo	1.0	1.9	8.0	
REACH-2 ⁽⁹⁾	Ramucirumab	5.0	2.8	8.5	0.71 (0.53-0.95)
	Placebo	1.0	1.6	7.3	
Keynote 394 ⁽¹⁰⁾	Pembrolizumab	12.7	2.6	14.6	0.79 (0.63-0.99)
	Placebo	1.3	2.3	13.0	

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัด

หลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในโรคมะเร็งตับมีจำกัด โดยการศึกษา REACH พบว่าการให้ยาสูตร FOLFOX สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดโรคลุกลามเพิ่มขึ้น แต่ไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยา doxorubicin โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 8⁽¹¹⁾

อาการข้างเคียงและข้อพึงระวังในการรักษามะเร็งตับด้วยยา

- ยาต้านการสร้างเส้นเลือดใหม่

○ ยา tyrosine kinase inhibitors

อาการข้างเคียงสำคัญที่พบได้บ่อย ได้แก่ ผื่นที่ฝ่ามือฝ่าเท้า (palmo-plantar erythrodysesthesia), ความดันโลหิตสูง, ท้องเสีย, เบื่ออาหาร, อ่อนเพลีย และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ โดยมีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปในยาแต่ละตัว

○ ยาแอนติบอดี

อาการข้างเคียงสำคัญที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, เลือดออกง่าย, โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ภาวะแทรกซ้อนที่ต้องพึงระวัง แม้จะมีอุบัติการณ์ต่ำแต่พบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาก่อนหน้านี้ ได้แก่ ลำไส้ทะลุ, ภาวะอุดตันหลอดเลือดแดง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, เส้นเลือดสมองอุดตัน

- ยาภูมิคุ้มกันบำบัด

อาการข้างเคียงของยาภูมิคุ้มกันบำบัด คือ อาการจากภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเนื้อเยื่อปกติในอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอวัยวะทางเดินหายใจ ได้แก่ ต่อมไทรอยด์, ตับอ่อน, ต่อมหมวกไต และต่อมใต้สมอง,



ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ลำไส้ใหญ่อักเสบ, ตับอักเสบ, ระบบหายใจ ได้แก่ ปอดอักเสบ, ระบบข้อและกล้ามเนื้อ ได้แก่ ข้ออักเสบ, ระบบประสาท ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ, myasthenia gravis, ระบบทางเดินปัสสาวะ ได้แก่ ไตอักเสบ, ระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ โดยการให้ยาแอนติบอดีต่อ PD-1/ PD-L1 เพียงอย่างเดียวมีอุบัติการณ์และความรุนแรงน้อยกว่าการให้ยาแอนติบอดีต่อ PD-1/PD-L1 ร่วมกับยาแอนติบอดีต่อ CTLA-4 โดยเฉพาะภาวะตับอักเสบ, ลำไส้ใหญ่อักเสบ รวมถึงอาการข้างเคียงที่มีอุบัติการณ์ต่ำแต่มีระดับความรุนแรงสูง เช่น ต่อมไธสมองอักเสบ, กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ, ปลายประสาทอักเสบ

- ยาเคมีบำบัด

อาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่สำคัญ คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งมักจะมีผลรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง การให้ยาเคมีบำบัดจึงควรพิจารณาด้วยความระมัดระวัง

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับ Child-Pugh B

ข้อมูลสนับสนุนการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำกัด เนื่องจากโครงการวิจัยคลินิกระยะ 3 แทบทั้งหมดทำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ Child-Pugh A เท่านั้นดังบรรยายข้างต้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากเวชปฏิบัติทั้งแบบย้อนหลังและไปข้างหน้าของยา sorafenib และ lenvatinib ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบระยะเวลาการรอดชีพเพียงประมาณ 5-6 เดือน โดยระยะเวลาการรอดชีพลดลงตามระดับการทำงานของตับที่แย่ลง^(12,13) ส่วนการให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดมีงานวิจัยคลินิกระยะ 2 พบอัตราการตอบสนองร้อยละ 12 และระยะเวลาการรอดชีพ 7.6 เดือนจากการให้ยา nivolumab ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการทำงานบกพร่องระดับ Child-Pugh B ที่มีคะแนนไม่เกิน 8 (B7 หรือ B8)⁽¹⁴⁾ จะเห็นได้ว่าผลการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ดังนั้นการพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันกับผู้ป่วย โดยพิจารณาทั้งผลข้างเคียงจากการรักษาและประโยชน์ที่มีอยู่อย่างจำกัด

การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะต้น

งานวิจัยคลินิกระยะ 3 ไม่พบว่า การรักษาเสริม (adjuvant therapy) ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะต้นที่ได้รับการผ่าตัด หรือ ablation มาก่อน สามารถยืดระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบกับการเฝ้าระวังโรคเพียงอย่างเดียว ทั้งในการศึกษาที่ใช้ยา sorafenib⁽¹⁵⁾ และ atezolizumab/ bevacizumab⁽¹⁶⁾

คำแนะนำการรักษามะเร็งตับด้วยยา

พิจารณาให้การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ที่ไม่เหมาะที่จะรักษาด้วยการรักษาเฉพาะที่ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ หรือผู้ป่วยที่มีโรคเฉพาะที่แต่ไม่สามารถที่จะทำการรักษาเฉพาะที่หรือโรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษาเฉพาะที่ โดยยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง (ECOG PS 0-1) และการทำงานของตับดี (Child-Pugh A) ดังนี้

การรักษาด้วยยาขนานแรก

- แนะนำการรักษาด้วยสูตรยาภูมิคุ้มกันบำบัด ได้แก่

- i. สูตร atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab^{†, ‡} (category 1)
ยา atezolizumab 1,200 mg และยา bevacizumab 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ หรือ
- ii. สูตร tremelimumab[§] ร่วมกับ durvalumab^{||} (category 1)



- ยา tremelimumab 300 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำหนึ่งครั้ง และยา durvalumab 1,500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์
- iii. สูตร ipilimumab ร่วมกับ nivolumab
- ยา ipilimumab 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ และยา nivolumab 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทั้งหมด 4 รอบ ตามด้วยยา nivolumab 480 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์
- แนะนำการรักษาด้วยยา TKI เป็นทางเป็นทางเลือกการรักษา โดยเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถรับยาสูตรภูมิคุ้มกันบำบัดข้างต้นได้ ได้แก่
 - i. ยา sorafenib 400 มิลลิกรัมรับประทาน วันละ 2 ครั้ง (category 1) หรือ
 - ii. ยา lenvatinib 8 มิลลิกรัม (น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม) และ 12 มิลลิกรัม (น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม) (category 1)
 - แนะนำการรักษาด้วยยา durvalumab เพียงอย่างเดียวเป็นทางเลือกการรักษา โดยเฉพาะกรณีที่มีข้อห้ามในการรับยาต้านการสร้างเส้นเลือดใหม่
 - i. ยา durvalumab^ข 1,500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์ (category 1)
 - สามารถพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด เช่น สูตร FOLFOX, ยา doxorubicin ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงยาต้านการสร้างเส้นเลือดใหม่และยาภูมิคุ้มกันบำบัด (category 2B)

^กผู้ป่วยควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อประเมินและรักษา esophageal varice ภายใน 6 เดือนเริ่มการรักษา
^ขไม่ควรให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยที่เคยได้รับการเปลี่ยนตับ

การรักษาด้วยยาขนานที่สอง

- ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา sorafenib หรือยา lenvatinib
 - i. แนะนำการรักษาด้วยยาต้านการสร้างเส้นเลือดใหม่
ยา regorafenib^ก 160 มิลลิกรัมรับประทาน วันละ 1 ครั้ง วันที่ 1-21 ทุก 28 วัน (category 1) หรือยา cabozantinib 60 มิลลิกรัมรับประทาน วันละ 1 ครั้ง (category 1) หรือยา ramucirumab^ข 8 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 2 สัปดาห์ (category 1)
 - ii. Pembrolizumab^ค 200 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ (category 1)

^กเฉพาะในรายที่ทนต่อการข้างเคียงของยา sorafenib ได้

^ขเฉพาะในรายที่มีระดับ AFP ในพลาสมามากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

^คไม่ควรให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยที่เคยได้รับการเปลี่ยนตับ

- ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัด
สามารถพิจารณาการรักษาด้วยยา sorafenib, lenvatinib, regorafenib หรือ cabozantinib (category 2A)

การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยการทำงานของตับบกพร่องระดับ Child-Pugh B
สามารถพิจารณาการรักษาด้วยยา sorafenib, lenvatinib หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัดแบบการรักษาเดี่ยว ได้แก่ ยา nivolumab, pembrolizumab หรือ durvalumab ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องไม่มาก โดยคำนึงถึงความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงรุนแรงจากยา (category 2B)



เอกสารอ้างอิง

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
2. 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. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
5. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2100070.
6. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025;405:1851-64.
7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
9. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
10. Qin S, Chen Z, Fang W, Ren Z, Xu R, Ryoo BY, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023;41:1434-43.
11. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, 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. *J Clin Oncol* 2013;31:3501-8.
12. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016;65:1140-7.
13. Welland S, Leyh C, Finkelmeier F, Jefremow A, Shmanko K, Gonzalez-Carmona MA, et al. Real-World Data for Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma (ELEVATOR): A Retrospective Multicenter Study. *Liver Cancer* 2022;11:219-32.
14. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracian AC, Acosta-Rivera M, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-9.
15. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-54.
16. Yopp AK, M.; Chen, M.; Cheng, A-L.; Kaseb, A.O.; Lee, H.C.; Qin, S.; Cha, E.; Hack, S.P.; Lian, Q.; Spahn, J.; Wu, C.; Chow, P. Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2024;35.

บทที่ 8

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา



บทที่ 8

แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา

พญ.เพชรรัตน์ หาญอุทัยรัมย์

พญ.กนกพร ทองเลิศ

นพ.ธิษณะ ประสาทเสรี

ในอดีตบทบาทของรังสีรักษาในการรักษาโรคมะเร็งตับนั้นมีความจำกัด เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ทนต่อรังสีได้ในปริมาณจำกัด จากรายงานพบว่าการฉายรังสีทั้งหมดของตับสามารถทนปริมาณรังสีได้เพียง 30 Gy เท่านั้นทำให้ผลการรักษาได้ผลเพียงแค่ประคับประคองในเวลาอันสั้น^(1,2) เมื่อให้ปริมาณรังสีที่มากขึ้นจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญต่อตับ ได้แก่ radiation-induced liver disease (RILD) ต่อมาเมื่อเทคโนโลยีทางการแพทย์มีการพัฒนามากขึ้น ทั้งในด้านการถ่ายภาพทางรังสี และเทคนิคในการฉายรังสี ตั้งแต่การฉายรังสีโฟตอนแบบ 3 มิติ (3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Moderated Radiation Therapy, IMRT) รังสีร่วมพิกัด (stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) ที่มีบทบาทอย่างมากในปัจจุบัน ทั้งยังมีการติดตามหรือควบคุมการเคลื่อนไหวของก้อนมะเร็งตามการหายใจของผู้ป่วย (respiratory motion management) ร่วมกับการใช้ระบบภาพนำวิถีก่อนหรือระหว่างการฉายรังสี (image Guided Radiotherapy, IGRT) จึงสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งในตับได้มากขึ้น และมีความแม่นยำมากขึ้น โดยจำกัดปริมาณรังสีที่ฉายไปยังเนื้อเยื่อตับปกติหรืออวัยวะข้างเคียงให้มีปริมาณน้อยลงได้ ส่งผลให้ผลการรักษาดีขึ้นร่วมกับมีผลข้างเคียงน้อยลง โดยมีการศึกษาพบว่า การฉายรังสีร่วมพิกัดมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งตับอย่างมากให้ผลการรักษาควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ได้ถึง 75-100% ที่ 1 ปี และ 69-100% ที่ 2 ปีหลังการรักษา⁽³⁻¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาการฉายรังสีด้วยอนุภาค เช่น การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน (proton Beam therapy, PBT) เนื่องจากคุณสมบัติเฉพาะตัวของการกระจายรังสี (dosimetry) ที่จะปล่อยพลังงานสูงมากเมื่อถึงความลึกระดับหนึ่ง และลดต่ำลงอย่างรวดเร็วหลังจากนั้น ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งให้ได้รับรังสีสูงมากพอที่จะควบคุมโรคเฉพาะที่ และลดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติหรืออวัยวะใกล้เคียง ส่งผลให้ผลข้างเคียงต่ออวัยวะรอบข้างลดลง และที่สำคัญ คือ ลดความเสี่ยงต่อการเกิด RILD ได้⁽¹¹⁻¹⁷⁾

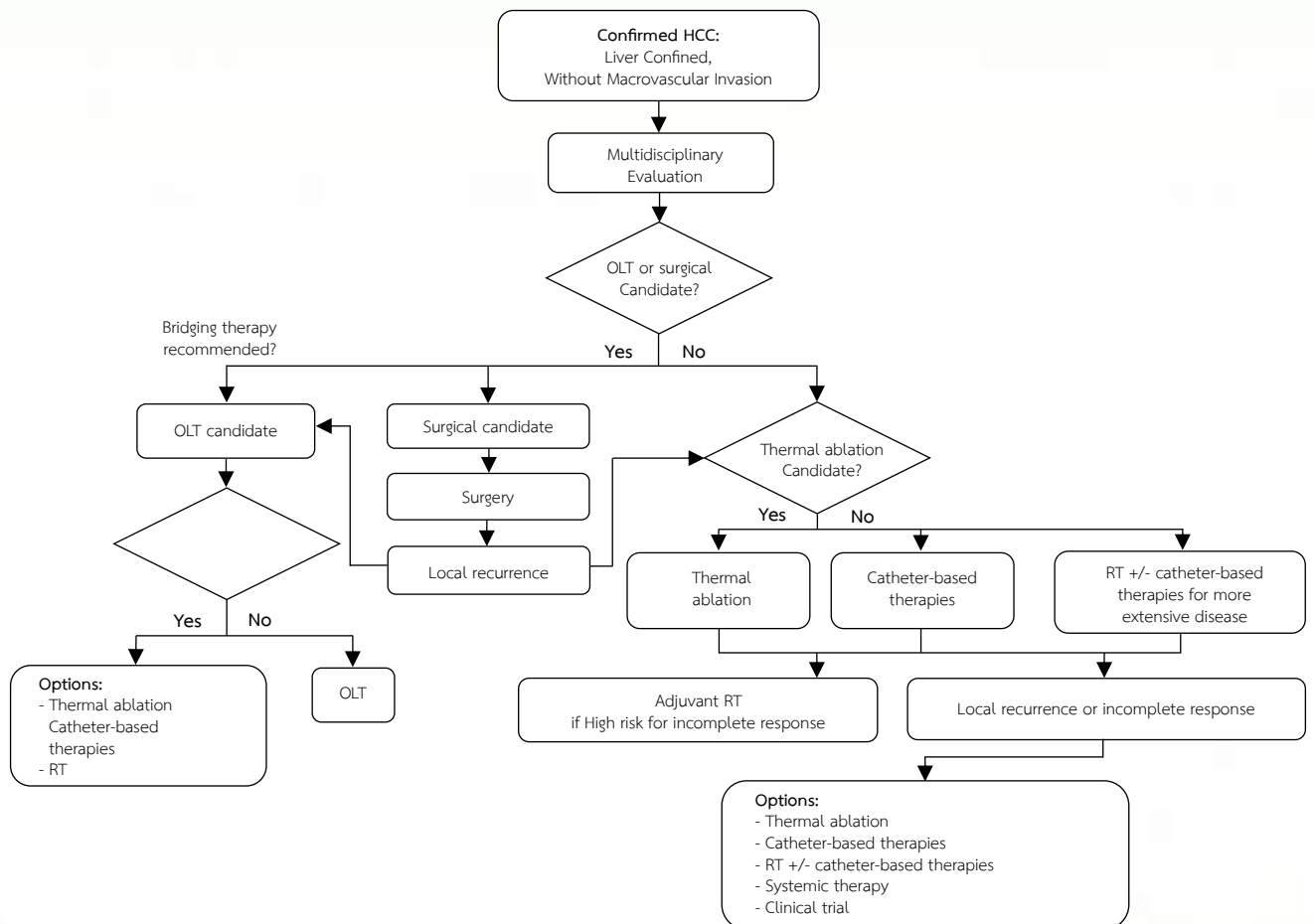
ในปัจจุบันรังสีรักษาจึงมีความสำคัญ และมีบทบาทมากขึ้นเรื่อย ๆ ในการรักษารอยโรคมะเร็งตับทั้งเป็นทางเลือกในการรักษา หรือเป็นการรักษาร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น catheter-based therapy, thermal ablation หรือการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับการรักษามะเร็งตับในแต่ละระยะ ได้แก่⁽¹⁸⁾

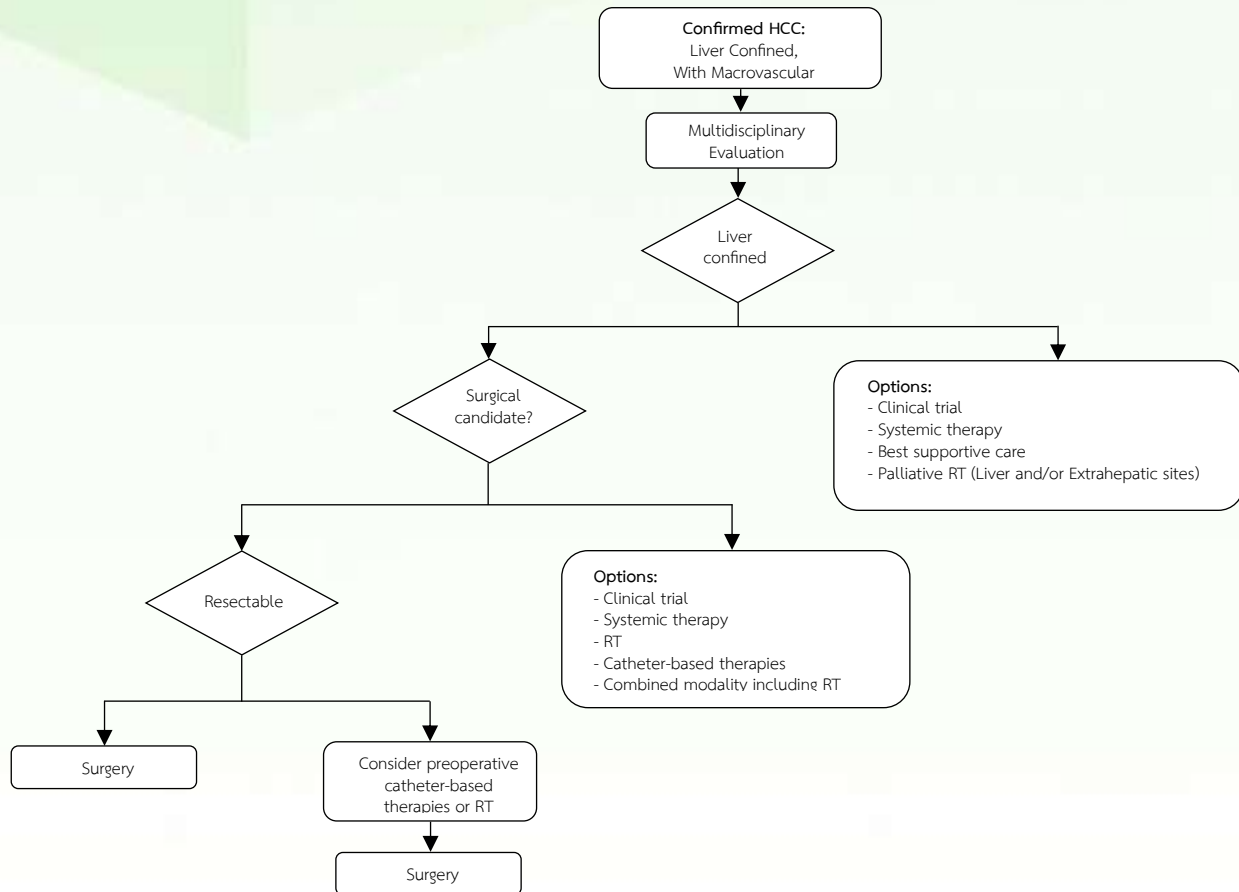
1. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีก้อนจำกัดอยู่ในตับโดยไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ (แผนภูมิที่ 8.1)
 - a. ใช้เป็นการรักษาหลัก (definitive treatment) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาหลักด้วยวิธีการรักษาอื่น ได้แก่ การผ่าตัด, thermal ablation หรือ catheter-base therapies
 - b. ใช้เป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีผลการตอบสนองเพียงบางส่วนจากการรักษาโดยวิธีอื่น (incomplete response) เช่น thermal ablation หรือ catheter-based therapies เป็นต้น



- c. ใช้เป็น salvage treatment ในผู้ป่วยในระยะกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด, thermal ablation หรือ catheter-based therapies
- d. ใช้เป็นการรักษานำ (neoadjuvant treatment) ในระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ (bridging therapy) เพื่อลดโอกาสการลุกลามของโรค
2. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีก้อนจำกัดอยู่ในตับโดยมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ เช่น main portal vein (แผนภูมิที่ 8.2)
 - a. ใช้เป็นการรักษาหลักหรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่น เช่น catheter-base therapies หรือ systemic treatment
 - b. ใช้เป็นการรักษานำ (neoadjuvant treatment) เพื่อลดขนาดก้อนก่อนผ่าตัด
3. ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม
 - a. ใช้เพื่อทุเลาอาการจากก้อนมะเร็ง (palliative radiotherapy) ทั้งก้อนในตับ⁽¹⁹⁾ และตำแหน่งอื่นของร่างกาย
 - b. ใช้รังสีร่วมพิภัก (SBRT) เพื่อช่วยควบคุมมะเร็งในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายอย่างจำกัด (oligometastasis)



แผนภูมิที่ 8.1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนจำกัดอยู่ในตับโดยไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ (liver-confined HCC without macrovascular invasion)



แผนภูมิที่ 8.2 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนจำกัดอยู่ในตับโดยมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ เช่น main portal vein (HCC with macrovascular invasion)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่เหมาะกับการรักษาด้วยรังสี

1. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด Radiation-induced liver disease (RILD) ได้แก่
 - a. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ ตั้งแต่ Child-Pugh B-8 ขึ้นไป⁽¹⁸⁾
 - i. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับอยู่ระดับ B-8 และ B-9 ควรใช้การรักษาด้วยรังสีเฉพาะกรณีที่มีความจำเป็นและภายใต้การรักษาของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยควรเลือกใช้รังสีโปรตอนแทนการใช้รังสีโฟตอน⁽²¹⁾ ทั้งนี้หากไม่สามารถใช้รังสีโปรตอนได้ ควรพิจารณาลดปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งร่วมกับจำกัดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติให้ต่ำที่สุด⁽²⁰⁾
 - ii. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับอยู่ในกลุ่ม Child-Pugh C ควรหลีกเลี่ยงการใช้รังสีรักษา
 - b. ผู้ป่วยที่มีปริมาตรเนื้อตับปกติต่ำกว่า 700 ซีซี⁽²¹⁻²³⁾
 - i. ในกรณีที่การฉายรังสีไม่ได้มีเป้าหมายเพื่อทุเลาอาการเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยที่มีปริมาตรเนื้อตับปกติต่ำกว่า 700 ซีซี ควรใช้การรักษาด้วยรังสีเฉพาะกรณีที่มีความจำเป็นภายใต้การรักษาของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยพิจารณาเลือกใช้รังสีโปรตอนแทนการใช้รังสีโฟตอน⁽²⁴⁾ ทั้งนี้หากไม่สามารถใช้รังสีโปรตอนได้ ควรพิจารณาลดปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็ง และอาจพิจารณาใช้ functional imaging ร่วมประเมิน⁽²⁵⁾
 - c. ผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ หรือมีก้อนมะเร็งหลายตำแหน่งในตับ ส่งผลให้ปริมาณรังสีที่ยังเนื้อตับปกติเกินกว่าค่าที่กำหนดไว้ (dose constraint)



- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีในช่องท้องมาก่อน และปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะข้างเคียงเกินกว่าปริมาณที่กำหนด

การเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสี และการกำหนดปริมาณรังสี

การเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสี

- เทคนิคที่ควรใช้สำหรับการรักษาด้วยรังสีโฟตอน ได้แก่ การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (IMRT) หรือ รังสีร่วมพิกัด (SBRT) ร่วมกับใช้ระบบภาพนำวิถี (IGRT)⁽¹⁸⁾ ในการตรวจสอบตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ก่อนการฉายรังสี โดยใช้ภาพ x-ray, cone beam CT หรือ magnetic resonance-guided radiation therapy (MRgRT) ขึ้นกับเทคนิคที่มีในแต่ละสถาบัน ทั้งนี้ควรพิจารณาทำ fiducial marker implantation ในกรณีที่ใช้การตรวจสอบตำแหน่งด้วยภาพ x-ray หรือตำแหน่งของก้อนเห็นไม่ชัดเจนจากภาพ cone beam CT และควรมีการทำ respiratory motion assessment and management ร่วมด้วย
- การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน สามารถการกระจายของรังสีระดับต่ำถึงปานกลางไปยังเนื้อตับปกติได้ พิจารณาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด RILD ได้แก่ ผู้ป่วยที่ก้อนมีขนาดใหญ่เทียบกับ ปริมาตรตับปกติ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับระดับ Child-Pugh B ขึ้นไป และผู้ป่วยที่เคยได้รับการ รักษาด้วยรังสีที่ตับมาก่อน⁽²¹⁾

การกำหนดปริมาณรังสี

- ปริมาณรังสีที่แนะนำ ดังแสดงในตารางที่ 1 ทั้งนี้ควรกำหนดให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสี Biological Equivalent dose (BED₁₀) ระหว่าง 60 -100 Gy^(18,26) เนื่องจากปริมาณรังสีไปยัง ก้อนมะเร็งที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับประสิทธิภาพการควบคุมโรคเฉพาะที่มากขึ้น⁽²⁷⁻²⁹⁾ แต่อย่างไรก็ประโยชน์ ของการให้ปริมาณรังสี BED₁₀ > 100 Gy ยังคงเป็นที่ถกเถียง⁽²²⁾
- ควรเลือกใช้ Ultrahypofractionation ก่อน แต่หากปริมาณไปยังเนื้อตับปกติเกิน dose constraint ก้อนอยู่ติดทางเดินอาหาร หรือไม่สามารถฉายด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัดได้ ให้ฉายรังสีด้วย moderate hypofractionation หรือ standard fractionation แทนตามลำดับ

ตารางที่ 8.1 ปริมาณรังสีที่แนะนำ และ Dose constraint สำหรับเนื้อตับปกติ

	ปริมาณรังสีรวมที่แนะนำ/จำนวน ครั้ง	Dose constraint สำหรับเนื้อ ตับปกติ
Ultrahypofractionation	CP-A: 40-50 Gy/3-5 fx (BED ₁₀ 72-125 Gy) CP-B7: 30-40 Gy/5 fx (BED ₁₀ 48-72 Gy)	3 fx: ค่าเฉลี่ย < 10-12 Gy 5 fx: ค่าเฉลี่ย < 13-15 Gy ≥ 700 cc < 15 Gy 5 fx: ค่าเฉลี่ย < 8-10 Gy ≥ 500 cc < 10 Gy
Moderate hypofractionation	45-67.5 Gy/15 fx (BED ₁₀ 59-98 Gy)	CP-A: ค่าเฉลี่ย < 20 Gy CP-B7: ค่าเฉลี่ย < 16 Gy
Standard fractionation	50.4-54 Gy/ 28-30 fx (BED ₁₀ 59-64 Gy)	CP-A: ค่าเฉลี่ย < 30 Gy CP-B7: ค่าเฉลี่ย < 24 Gy

* ดัดแปลงจาก External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline 2022



ผลข้างเคียงจากการรักษา

ผลข้างเคียงที่สำคัญจากการฉายรังสี ได้แก่ RILD โดย RILD แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ non-classic RILD เป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยกว่า พบได้ประมาณ 5-15%^(27,30-32) ทั้งนี้เกณฑ์ในการวินิจฉัยมีหลากหลาย แต่เกณฑ์ที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน ตั้งแต่หลังได้รับการฉายรังสี จนถึง 3-6 เดือน โดยที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอื่นเพิ่มเติมและไม่มีโรคในตับเพิ่มขึ้น⁽³³⁾ โดยประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนฉายรังสีเป็นปัจจัยสำคัญในการทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว⁽³⁴⁾ ส่วน classic RILD ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย anicteric hepatomegaly, ascites และมีค่า alkaline phosphatase (ALP) สูงขึ้นมากกว่าเทียบกับ liver enzyme ตัวอื่น ทั้งนี้ classic RILD พบได้น้อย สัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ไปยังเนื้อตับปกติ⁽³⁵⁾

ผลข้างเคียงอื่นที่พบได้บ้าง ได้แก่ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นหนังอักเสบจากรังสี ส่วนผลข้างเคียงอื่นที่พบได้น้อย ได้แก่ ภาวะของระบบทางเดินอาหาร (luminal GI structures) เป็นแผล, ทะลุ หรือมีเลือดออก เจ็บกระดูซี่โครงหรือกระดูกซี่โครงหัก ท่อน้ำดีตีบหรือทะลุ

การติดตามผลการรักษา

ตรวจติดตามด้วย multiphasic CT scan of upper abdomen หรือ MRI of liver ที่ 3 เดือน หลังการรักษาด้วยรังสี โดยประเมินจาก enhancement ทั้งนี้ enhancement อาจยังคงพบได้นานกว่า 1 ปีหลังการรักษาด้วยรังสีโดยไม่ได้บ่งถึงการไม่ตอบสนองต่อการรักษา⁽²⁶⁾ หากพบว่า enhancement คงที่หรือค่อย ๆ ลดลงหลังรักษา แนะนำให้ตรวจติดตามต่อทุก 3 เดือน แต่หากพบว่ามี enhancement ที่ตำแหน่งใหม่ หรือมีขนาดใหญ่มากขึ้น อาจบ่งชี้ว่ามีโรคกลับซ้ำและต้องให้การรักษาเพิ่มเติม⁽²⁷⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 15 1991;21(1):109-22. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-y
2. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 1981;7(5):587-91. doi:10.1016/0360-3016(81)90370-9
3. Yoon SM, Kim SY, Lim YS, et al. Stereotactic body radiation therapy for small (≤ 5 cm) hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment: Results of a single-arm, phase II clinical trial. *Clin Mol Hepatol.* Oct 2020;26(4):506-515. doi:10.3350/cmh.2020.0038
4. Park S, Jung J, Cho B, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* Nov 2020;35(11):1953-1959. doi:10.1111/jgh.15011
5. Mathew AS, Atenafu EG, Owen D, et al. Long term outcomes of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion. *Eur J Cancer.* Jul 2020;134:41-51. doi:10.1016/j.ejca.2020.04.024
6. Kimura T, Takeda A, Sanuki N, et al. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for previously untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. *Hepatol Res.* Apr 2021;51(4):461-471. doi:10.1111/hepr.13595
7. Kim JW, Kim DY, Han KH, Seong J. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* Mar 2019;51(3):445-451. doi:10.1016/j.dld.2018.11.004
8. Jang WI, Bae SH, Kim MS, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer.* Jan 15 2020;126(2):363-372. doi:10.1002/cncr.32502
9. Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology.* Jun 2019;69(6):2533-2545. doi:10.1002/hep.30591
10. Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, et al. Curative Irradiation Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 1 2020;107(1):116-125. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.12.004
11. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* Feb 10 2016;34(5):452-9. doi:10.1200/JCO.2015.61.4925



12. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. Mar 2015;114(3):289-95. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.033
13. Kim D, Kim JS. Current perspectives on radiotherapy in hepatocellular carcinoma management: a comprehensive review. *J Liver Cancer*. Mar 2024;24(1):33-46. doi:10.17998/jlc.2024.02.26
14. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. Feb 10 2016;34(5):460-8. doi:10.1200/JCO.2015.64.2710
15. Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control*. Apr 2010;17(2):100-10. doi:10.1177/107327481001700205
16. Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 2016;95(1):477-482. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.027
17. 2023 ASfRO. Proton beam therapy model policy. Accessed February 27, 2024, <https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/ASTROPBTModelPolicy.pdf>.
18. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. Jan-Feb 2022;12(1):28-51. doi:10.1016/j.prro.2021.09.004
19. Dawson LA, Ringash J, Fairchild A, et al. Palliative radiotherapy versus best supportive care in patients with painful hepatic cancer (CCTG HE1): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. Oct 2024;25(10):1337-1346. doi:10.1016/S1470-2045(24)00438-8
20. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol*. Mar 2010;12(3):218-25. doi:10.1007/s12094-010-0492-x
21. Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. Feasibility and efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci*. Feb 2013;28(2):213-9. doi:10.3346/jkms.2013.28.2.213
22. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2010;78(2):486-93. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.020
23. Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2012;84(2):355-61. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.058
24. Chuong MD, Kaiser A, Khan F, et al. Consensus Report From the Miami Liver Proton Therapy Conference. *Front Oncol*. 2019;9:457. doi:10.3389/fonc.2019.00457
25. Chang E, Wong FCL, Chasen BA, et al. Phase I trial of single-photon emission computed tomography-guided liver-directed radiotherapy for patients with low functional liver volume. *JNCI Cancer Spectr*. Apr 30 2024;8(3)doi:10.1093/jncics/pkae037
26. Ohri N, Tome WA, Mendez Romero A, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 2021;110(1):188-195. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.12.288
27. Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. Oct 27 2013;8:250. doi:10.1186/1748-717X-8-250
28. Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, Rosenzweig K, Buckstein M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities. *J Cancer Res Clin Oncol*. Oct 2018;144(10):2077-2083. doi:10.1007/s00432-018-2729-y
29. Sun J, Zhang T, Wang J, et al. Biologically effective dose (BED) of stereotactic body radiation therapy (SBRT) was an important factor of therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm). *BMC Cancer*. Aug 28 2019;19(1):846. doi:10.1186/s12885-019-6063-9
30. Huertas A, Baumann AS, Saunier-Kubs F, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. May 2015;115(2):211-6. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.006
31. Kim YJ, Jung J, Joo JH, et al. Combined transarterial chemoembolization and radiotherapy as a first-line treatment for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: Necessity to subclassify Barcelona Clinic Liver Cancer stage C. *Radiother Oncol*. Dec 2019;141:95-100. doi:10.1016/j.radonc.2019.08.009
32. Su TS, Luo R, Liang P, Cheng T, Zhou Y, Huang Y. A prospective cohort study of hepatic toxicity after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. Oct 2018;129(1):136-142. doi:10.1016/j.radonc.2018.02.031

33. Koay EJ, Owen D, Das P. Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. Oct 2018;28(4):321-331. doi:10.1016/j.semradonc.2018.06.007
34. Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. Sep-Oct 2015;5(5):e443-e449. doi:10.1016/j.prro.2015.02.007
35. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1 2010;76(3 Suppl):S94-100. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.092

บทที่ 9

แนวทางการจัดระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ



บทที่ 9

แนวทางการจัดระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ

นพ.สารัฐ สงวนหล่อสิทธิ์

ผู้ป่วยมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ (Hepatocellular carcinoma, HCC) นั้น มักพบมีโรคร่วมด้วยเสมอ นั่นคือภาวะตับแข็ง (Cirrhosis) ซึ่งความรุนแรงของภาวะตับแข็งมีผลอย่างมากต่อการวางแผนการรักษา มะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ดังนั้นการจัดระยะของมะเร็งตับชนิดนี้จำเป็นต้องพิจารณาจากทั้งระยะของโรคมะเร็งและระยะของภาวะตับแข็งร่วมกัน จึงจะสามารถใช้เป็นแนวทางในการรักษาได้เหมาะสมที่สุด^(1,2) โดยในที่นี้จะกล่าวถึงการจัดระยะภาวะตับแข็งก่อนแล้วจึงกล่าวถึงการจัดระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิในลำดับถัดไป

การจัดระยะภาวะตับแข็ง

ในปัจจุบันมีแนวทางการจัดระยะของภาวะตับแข็งได้หลายวิธี โดยจะกล่าวถึงแนวทางที่ได้รับความนิยมในปัจจุบัน ได้แก่ Child-Turcotte-Pugh score, Model of end stage liver disease score และ Albumin-Bilirubin score⁽²⁾

Child-Turcotte-Pugh score (CTP score)⁽³⁾

เป็นการจัดระยะที่ใช้ค่าอัลบูมิน (Albumin), บิลิรูบิน (Total Bilirubin, TB), โพรทรอมบินไทม์ (Prothrombin time, PT), โรคทางสมองที่เกิดจากตับ (Hepatic encephalopathy) และภาวะท้องมาน (Ascites) โดยจัดเป็นคะแนนรวมเต็ม 15 คะแนน ดังตารางที่ 9.1

ตารางที่ 9.1 CTP score

Score	1	2	3
Encephalopathy	None	1-2	3-4
Ascites	Absent	Mild	Moderate
Albumin(mg/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT(seconds)	<4	4-6	>6
Bilirubin(mg/dL)	<2	2-3	>3
	Score	1 ys	2 ys
CTP A	5-6	100%	80%
CTP B	7-9	80%	60%
CTP C	10-15	45%	35%

ys = years survival

CPT Score เป็นการจัดระยะภาวะตับแข็งที่มีการอ้างอิงถึงมากที่สุดในการจัดระยะมะเร็งตับ เนื่องจากใช้งานได้ง่าย ไม่ซับซ้อน แต่ก็มีข้อคลาดเคลื่อนได้ง่ายเนื่องจากมี 2 ตัวแปรที่อาจตีความคลาดเคลื่อนได้สูงคือ Hepatic encephalopathy และ Ascites



Model of end stage liver disease score (MELD score)⁽⁴⁾

MELD score เป็นการจัดระยะที่ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติเป็นหลัก ได้แก่ อายุ, เพศ, ค่าครีเอตินินในเลือด (Serum creatinine), Bilirubin, การทดสอบโปรทรอมบินไทม์ด้วยอัตราส่วนมาตรฐานสากล (international normalized ratio, INR), ค่าโซเดียมในเลือด (Serum sodium, Serum Na), Albumin และประวัติการฟอกเลือดของผู้ป่วย ทั้งนี้ได้อ้างอิงจาก MELD score 3.0 เป็นหลัก

MELD score จะถูกคำนวณออกมาในช่วงคะแนน 6-40 คะแนน ยิ่งคะแนนมาก อัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันจะยิ่งน้อยลง MELD score นิยมใช้ในการประเมินความเร่งด่วนของการจัดสรรอวัยวะสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งเป็นหนึ่งในวิธีการรักษามะเร็งตับชนิดปฐมภูมิที่ดีที่สุด

การคำนวณ MELD score จำเป็นต้องใส่ค่าต่างๆลงในโปรแกรมไม่สามารถจำและคำนวณเหมือน CTP ดังรูปที่ 9.1

Equation	☐ MELD Score (Original, Pre-2016) ☐ MELD Na (prior UNOS/OPTN version) ☒ MELD 3.0 (currently recommended by OPTN)	
Age added to the liver transplant waiting list, years For candidates not yet on the waiting list, select based on the candidates' age as of today.	☐ <18	☐ ≥18
Creatinine	Norm: 0.7 - 1.3	mg/dL
Bilirubin	Norm: 0.3 - 1.9	mg/dL
INR	Norm: 0.8 - 1.2	
Sodium	Norm: 136 - 145	mEq/L
Albumin	Norm: 3.5 - 5.5	g/dL
Had dialysis twice, or 24 hours of CVVHD, within a week prior to the serum creatinine test	☒ No ☐ Yes	

รูปที่ 9.1 ตัวอย่างโปรแกรมการคำนวณ MELD score⁽⁵⁾

Albumin-Bilirubin score⁽⁶⁾

เป็นการจัดระยะที่ใช้ค่า Albumin และ Total Bilirubin ซึ่งเป็นมาตรวัดที่เป็นจำนวนนับมาคำนวณแบ่งเป็น 3 ระยะ โดยระยะที่ 1 หมายถึงสภาพของตับสามารถรับการรักษาเชิงรุก เช่น การผ่าตัด (Surgical resection) การทำลายก้อนมะเร็งด้วยอุปกรณ์เฉพาะที่ (local ablation) หรือการฉีดยาเคมีเข้าสู่ก้อนเนื้อมะเร็งผ่านเส้นเลือดแดง (Trans arterial chemoembolization, TACE) ส่วนระยะที่ 2 และ 3 สภาพตับไม่ค่อยเหมาะสมกับการรักษาเชิงรุกเท่าไรนัก แพทย์อาจต้องพิจารณาตามความเหมาะสม ผู้ป่วยบางคนอาจเหมาะสมกับการปลูกถ่ายตับมากกว่า

การคำนวณ MELD score จำเป็นต้องใส่ค่าต่าง ๆ ลงในโปรแกรมไม่สามารถจำและคำนวณเหมือน CTP ดังรูปที่ 9.2



ALBI (Albumin-Bilirubin) Grade for Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Predicts survival in HCC patients.

When to Use ▾
Pearls/Pitfalls ▾
Why Use ▾

Bilirubin
Norm: 0.3 - 1.9
mg/dL ↕

Albumin
Norm: 3.5 - 5.5
g/dL ↕

รูปที่ 9.2 ตัวอย่างโปรแกรมการคำนวณ ALBI⁽⁵⁾

การจัดระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการจัดระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิใดที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล เนื่องจากการเลือกวิธีการรักษามะเร็งตับชนิดปฐมภูมินั้นมีความซับซ้อน ต้องพิจารณาจากหลายปัจจัยทั้งระยะของโรคมะเร็งและระยะของภาวะตับแข็งรวมถึงสมรรถภาพของผู้ป่วยด้วย

ในที่นี้จะกล่าวถึงการจัดระยะมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิที่จากสมาคมได้รับความนิยมมากที่สุด ณ ปัจจุบัน ได้แก่ American Joint Committee on Cancer staging (AJCC) ,Barcelona Clinical Liver Cancer staging (BCLC) และ Asia pacific association for the study of liver staging (APASL)

American Joint Committee on Cancer staging (AJCC) หรือ Tumor/Node/Metastasis classification system (TNM)⁽⁷⁾

ระบบ TNM การจัดลำดับที่นิยมในมะเร็งเกือบทุกชนิดโดยใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นหลักในการจัดระยะผู้ป่วย แต่สำหรับมะเร็งตับชนิดปฐมภูมินั้นสามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ประมาณร้อยละ 30 เท่านั้น อีกทั้งยังไม่สามารถนำมาอ้างอิงในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยได้⁽⁸⁾ โดยปัจจุบัน AJCC สำหรับมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิเป็นฉบับที่ 8 ดังแสดงในตารางที่ 9.2

ตารางที่ 9.2 TNM classification , ดัดแปลงจาก AJCC 8^{th(7)}

	Primary tumor (T)		Regional lymph node(N)		Distance Metastasis (M)
T1a	Solitary tumor ≤ 2 cm with/without vascular invasion	Nx	Regional lymph node cannot be assessed	M0	No distance metastasis
T1b	Solitary tumor > 2 cm without vascular invasion	N0	No regional lymph node metastasis	M1	Present of distance metastasis
T2	Solitary tumor > 2 cm with vascular invasion or multifocal tumor which size ≤ 5 cm	N1	Present of regional lymph node metastasis		

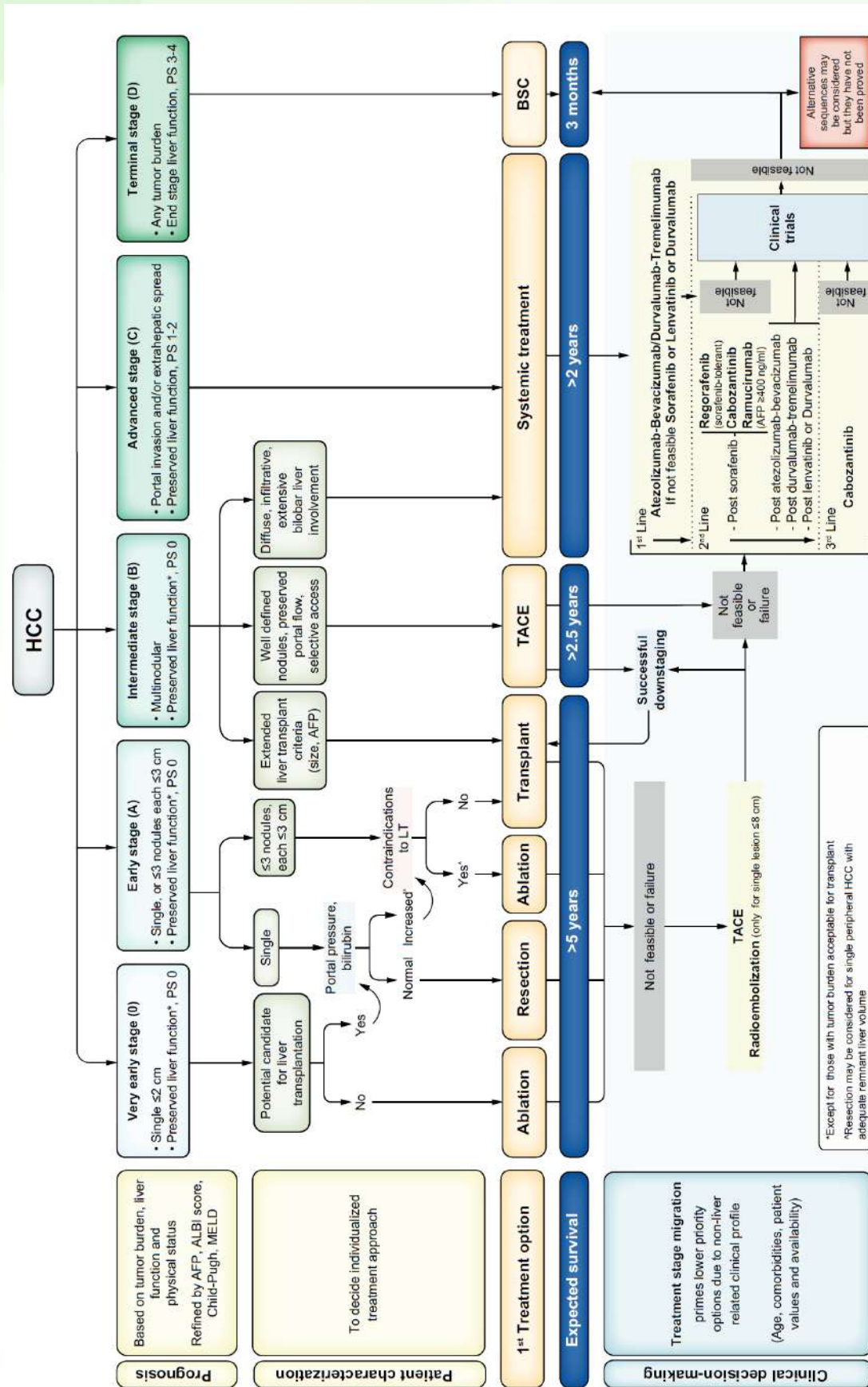


T3	multifocal tumor which at least one of them size > 5 cm				
T4	Single or multifocal tumor of any size involving of major branch of portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than gallbladder or with perforation of visceral peritoneum				
Stage					Median survival
IA	T1a	N0		M0	50 months
IB	T1b	N0		M0	47 months
II	T2	N0		M0	45 months
IIIA	T3	N0		M0	33 months
IIIB	T4	N0		M0	28 months
IVA	Any T	N1		M0	12 months
IVB	Any T	Any N		M1	6 months

Barcelona Clinical Liver Cancer staging (BCLC)⁽⁹⁾

เป็นการจัดระยะที่ใช้ลักษณะของเนื้องอก การทำงานของตับและสมรรถภาพของผู้ป่วยในการจัดระยะ มีการระบุถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5 years survival rate) และมีแนวทางในการเลือกวิธีการรักษาในแต่ละระยะและในปี ค.ศ. 2022 ซึ่งเป็นฉบับปรับปรุงล่าสุด ได้มีการปรับปรุงและขยายขอบเขตแนวทางการรักษาไปถึงการลดระยะของโรค (Down staging) และการเลือกแนวทางการรักษาข้ามระยะ (Treatment stage migration) อีกด้วย x ปัจจุบันการจัดระยะโดย BCLC ได้รับการยอมรับจากสมาคมทั้งในยุโรป (The European Association for the Study of the Liver, EASL) และอเมริกา (The American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) ดังแสดงในรูปที่ 9.3

การรักษาตาม BCLC guideline จะมีข้อจำกัดค่อนข้างมากโดยเฉพาะข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด โดยถ้า มะเร็งตับมีหลายก้อน (Multinodular/Multifocal disease) , มีการลุกลามสู่เส้นเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein invasion) และมีความดันเส้นเลือดดำพอร์ทัลสูง (Portal hypertension) BCLC guideline จะแนะนำให้รักษาโดยการฉีดยาเคมีเข้าสู่ก้อนเนื้อผ่านเส้นเลือดแดงตับ (Trans-arterial chemoembolization, TACE) ,การให้ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ,การให้ยามุ่งเป้า (Targeted therapy) และการปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation) มากกว่าผ่าตัด ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาบ่งชี้ว่ากว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเหล่านี้ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลตติยภูมิได้รับการผ่าตัดและมีผลการรักษาที่ดี⁽¹⁰⁾ ซึ่งทำให้การผ่าตัดอาจเป็นแนวทางการรักษาที่ดีในประเทศที่ที่ยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าเข้าถึงได้ยาก รวมถึงจำนวนผู้บริจาคอวัยวะมีจำนวนน้อย

รูปที่ 9.3 แนวทางการรักษาตามBCLC 2022⁽⁹⁾



Asia pacific association for the study of liver staging (APASL)⁽¹⁰⁾

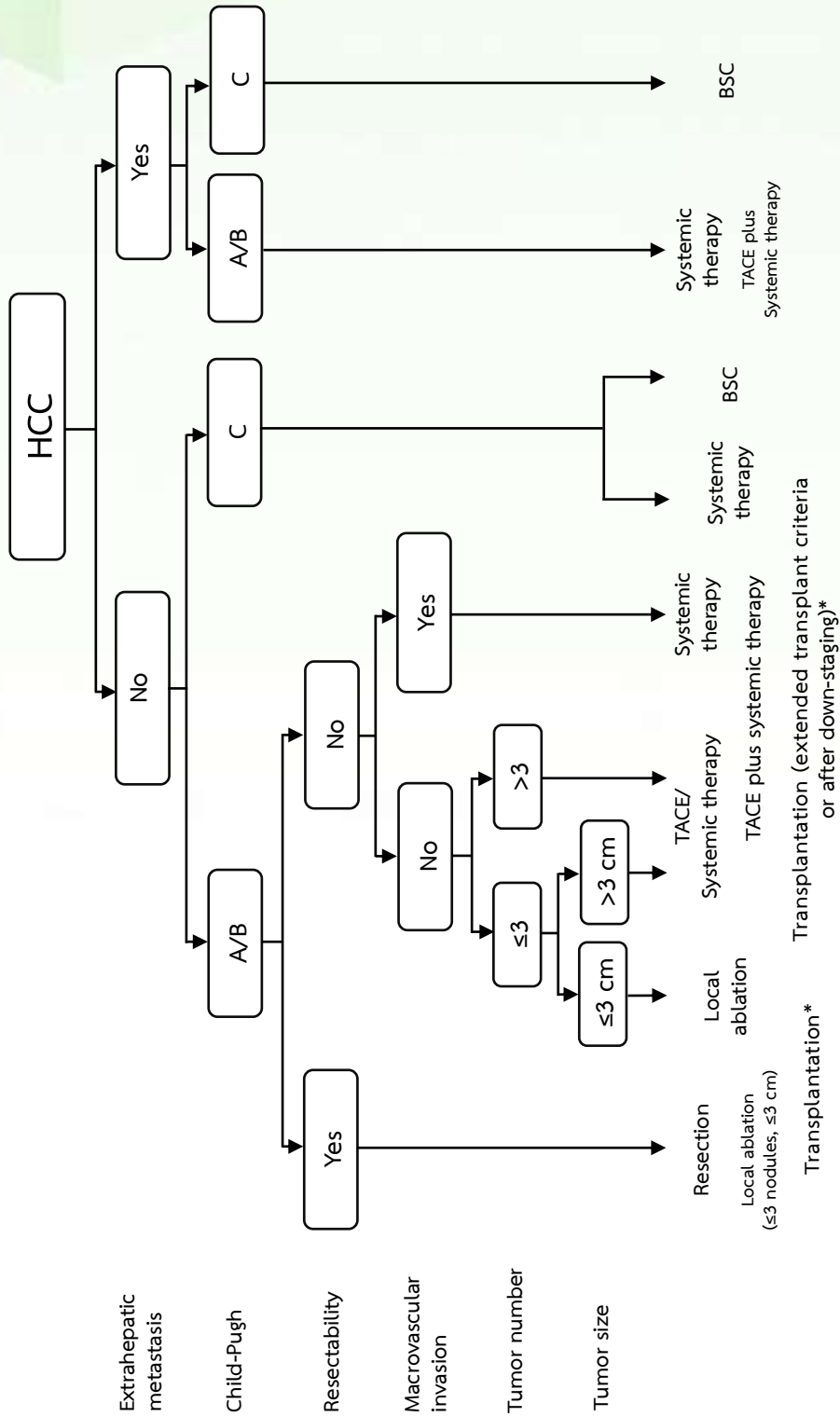
ในปัจจุบันมีแนวทางการรักษามะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ จากประเทศในเอเชียถูกตีพิมพ์จากหลายประเทศ อาทิเช่น ประเทศญี่ปุ่น, เกาหลี, จีน, ฮองกงและอินเดีย ซึ่งมีแนวทางค่อนข้างใกล้เคียงกัน คือให้ความสำคัญในการประเมินว่าสามารถทำการผ่าตัดได้หรือไม่ ผู้เขียนจึงขอแนะนำแนวทางจาก APASL ฉบับ คศ 2017⁽¹⁰⁾ ร่วมกับ 2024⁽¹¹⁾ ที่มีการปรับปรุงเรื่องการรักษาด้วยเคมีบำบัดซึ่งเป็นฉบับปรับปรุงล่าสุดเป็นแนวทางสรุปจากข้อมูลในเอเชีย⁽¹²⁾

APASL เป็นการจัดระยะที่ใช้ลักษณะของเนื้องอก การทำงานของตับและสมรรถภาพของผู้ป่วยในการจัดระยะ รวมถึงมีแนวทางในการเลือกวิธีการรักษาในแต่ละระยะ โดยให้ความสำคัญในการประเมินว่าสามารถทำการผ่าตัดได้หรือไม่ก่อนเลือกการรักษาด้วยวิธีอื่น ดังแสดงในรูปที่ 9.4 ซึ่งแตกต่างจาก BCLC ที่ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดค่อนข้างจำกัดกว่าดังกล่าวข้างต้น สำหรับอัตราการอยู่รอดนั้น จะแบ่งตามวิธีการรักษาเป็นหลัง ไม่ได้มีการระบุเป็นระยะไวชัดเจน

สรุป

การจัดระยะของมะเร็งตับชนิดนี้จำเป็นต้องพิจารณาจากทั้งระยะของโรคมะเร็งและระยะของภาวะตับแข็งร่วมกัน การจัดระยะโรคแนะนำให้ใช้ BCLC staging เป็นหลักเนื่องจากในปัจจุบันนับเป็นการจัดอันดับที่แพร่หลายที่สุด แต่สำหรับการพิจารณาแนวทางการรักษานั้น แนะนำให้ส่งต่อผู้ป่วยไปในโรงพยาบาลที่มีทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับเพื่อพิจารณาแนวทางการรักษาต่อไป

Treatment Algorithm of HCC (APASL 2024)



รูปที่ 9.4 แนวทางการรักษาตาม APASL 2017 และ 2024⁽⁹⁾



เอกสารอ้างอิง

1. Alawiyia B, Constantinou C. Hepatocellular carcinoma: a narrative review on current knowledge and future prospects. *Current Treatment Options in Oncology* 2023;24:711-24.
2. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, Mohseni A, Kamel IR, Cloyd JM, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review. *JAMA surgery* 2023;158:410-20.
3. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *The American journal of surgery* 2004;188:580-3.
4. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology* 2021;161:1887-95. e4.
5. [MDCalc]. Available from: https://www.mdcalc.com/calc/10437/model-end-stage-liver-disease-meld?uuid=f83eb459-f1bb-4baa-849e-0e7785152e01&utm_source=mdcalc.
6. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Reports* 2022;4:100557.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67:93-9.
8. Kamarajah S, Frankel T, Sonnenday C, Cho C, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *Journal of Surgical Oncology* 2017;117.
9. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology* 2022;76:681-93.
10. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology international* 2017;11:317-70.
11. Lau G, Obi S, Zhou J, Tateishi R, Qin S, Zhao H, et al. APASL clinical practice guidelines on systemic therapy for hepatocellular carcinoma-2024. *Hepatology International* 2024;18:1661-83.
12. Cho Y, Kim BH, Park JW. Overview of Asian clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: An Asian perspective comparison. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:252-62.

บทที่ 10

การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งตับ



บทที่ 10

การตรวจทางพยาธิวิทยาของเซลล์และชิ้นเนื้อมะเร็งตับ

รศ.พญ.นฤมล คล้ายแก้ว

รศ.นพ.พัฒนา ศรมยุรา

รศ.นพ.தியภัทร เลหาเวชวานิช

ผศ.นพ.ณภัทร อังคธัญกุล

ผศ.นพ.ศราวุธ คงการคำ

พญ.เฟิร์น ชาญด้วยวิทย์

พญ.ณัชชา วรรณปิยะรัตน์

นพ.ธนธิป ประเสริฐชัย

นพ.นันท์ สิงห์ปาน

เซลล์พยาธิวิทยา (cytology)

- แนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับทางเซลล์พยาธิวิทยา

ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก (small biopsy and core needle biopsy)

- แนวทางการเตรียมชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อขนาดเล็ก
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับจากชิ้นเนื้อขนาดเล็ก
- แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อขนาดเล็ก

ชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ (large biopsy, resection)

- แนวทางการเตรียมชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อขนาดใหญ่
- แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับจากชิ้นเนื้อขนาดใหญ่
- แนวทางการรายงานการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อขนาดใหญ่



เซลล์พยาธิวิทยา (cytology)

แนวทางการเตรียมและการวินิจฉัยทางเซลล์พยาธิวิทยา

สิ่งเจือปนจากถุงน้ำ เช่น simple cyst, hydatid cyst, neoplastic cyst

1. ดูดน้ำจนแห้งและเจาะดูดซ้ำที่รอยโรค
2. ส่งน้ำ เจาะดูดทั้งหมดใน wet-fixed*
3. ย้อม Papanicolaou หรือ Romanovski

สิ่งเจือปนจากฝีตับ เช่น Pyogenic abscess, amebic abscess, necrotic malignant tumor

1. ส่งน้ำเจาะดูดทั้งหมดใน wet-fixed* และ/หรือ Air-dried (สเมียร์แห้ง)
2. ย้อม Papanicolaou หรือ Romanovski **

*Wet fixed = 95% ethanol

**กรณียืนยัน amoeba ให้ย้อม PAS

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับทางเซลล์พยาธิวิทยา

การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (fine needle aspiration biopsy) เหมาะสำหรับตรวจรอยโรคถุงน้ำและโพรงหนองของตับเนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายประหยัดเกิดผลแทรกซ้อนน้อยแต่มีข้อจำกัดที่ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นการทำเซลล์พยาธิวิทยาจึงใช้ในบางกรณีเท่านั้น เช่น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออก

การเจาะแทงชิ้นเนื้อด้วยเข็ม (core-needle biopsy) สามารถให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยได้ถูกต้องและแม่นยำกว่า

ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่บ่งบอกว่าเป็น Hepatocellular carcinoma⁽¹⁾

ลักษณะของเซลล์มะเร็งคล้าย hepatocyte และมีการจัดเรียงตัวเป็น trabeculae โดยอาจพบ bare tumor nuclei ร่วมด้วย

1. รูปลักษณะของเซลล์มะเร็งคล้าย hepatocyte

เซลล์ที่มีลักษณะของ hepatocyte คือ เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างหลายเหลี่ยม (polygonal shape) มีนิวเคลียสกลมอยู่กลางเซลล์เห็นนิวคลีโอลัสชัดเจน และมีไซโตพลาสซึมปริมาณมาก โดยถ้าเห็น granular cytoplasm และ/หรือ bile pigment จะยิ่งสนับสนุนลักษณะของ hepatocyte ยิ่งขึ้น และมีสัดส่วนของขนาดนิวเคลียสต่อ ไซโตพลาสซึมเพิ่มขึ้น (increased nuclear/cytoplasmic ratio)

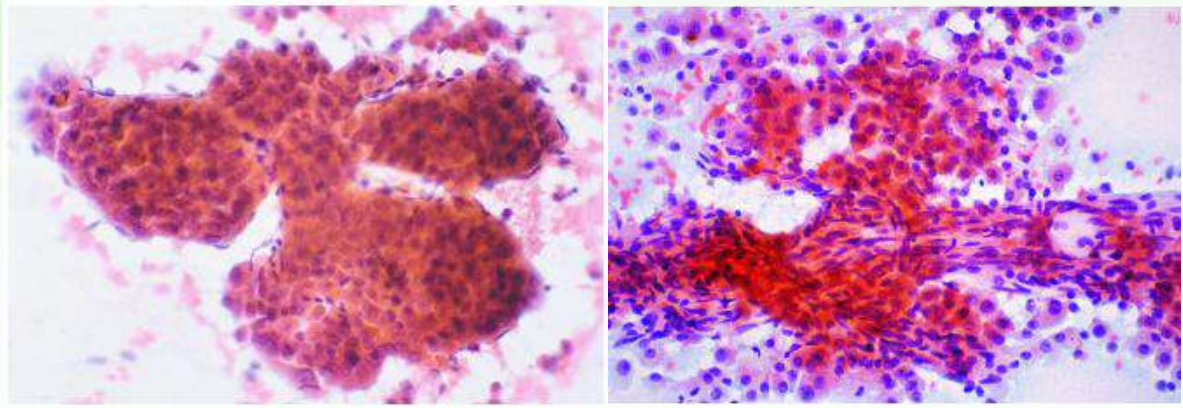
2. การจัดเรียงตัวเป็น trabeculae

การเรียงตัวของ hepatocellular carcinoma มีการเรียงตัวหลายแบบที่พบบ่อย คือ การจัดเรียงตัวเป็นแถวหรือแนวยาว (trabeculae) ใกล้เคียงกับลักษณะของ hepatic cords โดยแต่ละแถวจะมี sinusoid คั่น และมี endothelial cell คลุมอยู่ แต่มีความมากกว่าปกติ (ตั้งแต่ 3 เซลล์ขึ้นไป) เรียก thickened trabeculae เกิดลักษณะ 2 รูปแบบ

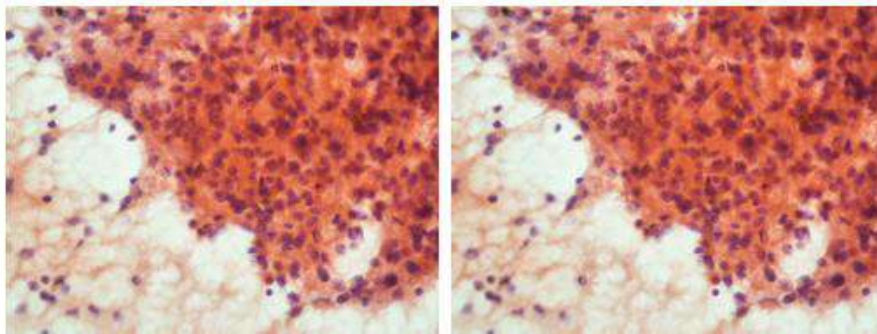
2.1 Trabecular pattern เห็นเซลล์เรียงเป็นแถว โดยมี endothelial cell ล้อมอยู่ด้านริมนอก

2.2 Sinusoidal pattern โดยมี endothelial cell พาดผ่านกลุ่มของเซลล์มะเร็ง

นอกจากนี้อาจพบรูปแบบการเรียงตัวของเซลล์มะเร็งคล้ายท่อ (pseudo glandular pattern)



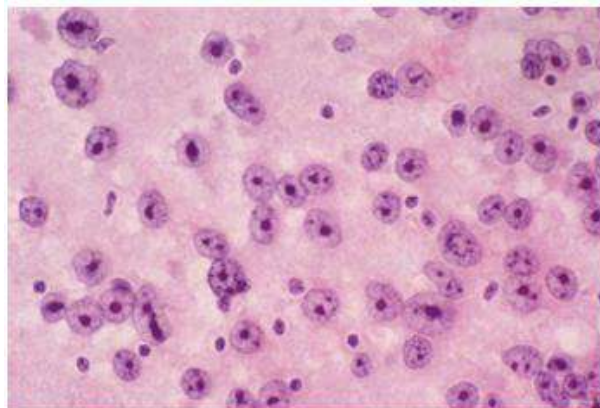
รูปที่ 10.1 (ซ้าย) Hepatocellular carcinoma with trabecular pattern, (ขวา) Hepatocellular carcinoma with sinusoidal pattern



รูปที่ 10.2 Hepatocellular carcinoma with pseudoglandular pattern

3. Bare tumor nuclei

ลักษณะนี้เป็นลักษณะพิเศษที่พบได้เฉพาะใน hepatocellular carcinoma จากสิ่งเจอะจุด โดยจะพบนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งที่มีขนาดโตชัดเจน กระจายตัวอยู่เดี่ยว ๆ เป็นจำนวนมาก (รูปที่ 10.3) ไม่มีไฮโดพลาสซึมคลุม เข้าใจว่าหลุดหลุดไปในกระบวนการเตรียมทางเซลล์วิทยา



รูปที่ 10.3 Hepatocellular carcinoma manifesting bare tumor nuclei

เอกสารอ้างอิง:

1. Wee A, Sampatanukul P. In: Fine Needle Aspiration Cytology of The Liver: Diagnostic algorithms, a Southeast Asian Perspective. Bangkok : Year Book Publisher 2004.

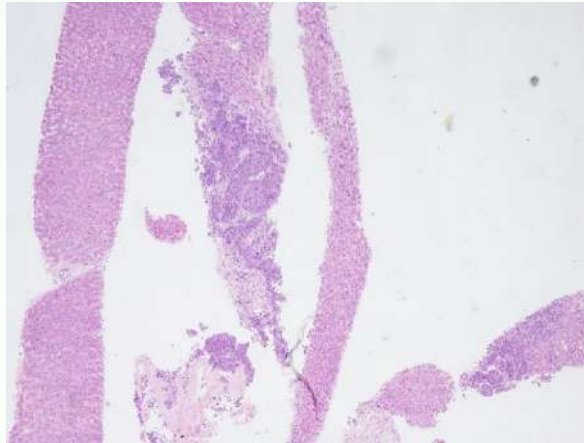


ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก (small biopsy and core needle biopsy)

แนวทางการเตรียมชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อเล็ก

1. วางแท่งชิ้นเนื้อให้เป็นเส้นตรงบน กระดาษกรองแล้วแช่ใน 10% neutral-buffered formalin (NBF)
2. นับจำนวนและวัดความยาวของชิ้น
3. ใส่ทั้งหมดลงในบล็อก

แนวทางการวินิจฉัยมะเร็งตับจากชิ้นเนื้อเล็ก (small biopsy and core needle biopsy)



รูปที่ 10.4 Hepatocellular carcinoma, liver biopsy

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	Low grade dysplastic nodule	High grade dysplastic nodule	early HCC
Cytology			
Small cell change	-	+	+
Large cell change	±	±	-
Foci with clonal appearance	±	+	+
Growth patterns			
Increased cell density over surrounding liver parenchyma	< 1.3x	1.3 x-2x	> 2x
Pseudoglandular/acinar changes	-	±	+
Architectural changes			
Portal tracts	Present	Present	Often absent



Reticulin framework	Intact	Intact	Usually at least focal loss
Unpaired arteries (non-triad)	±	±	+
Nodule-in-nodule growth	-	-	±
การย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมี			
CD34 for sinusoidal capillarization	±	±	+
CK7/CK19 for stromal invasion and loss of ductular reaction	-	-	±
Overexpression of any 2 are diagnostic 1. HSP70 2. Glypican-3 3. Glutamine synthetase	-	-	+ (most)

ดัดแปลงจาก Table 8.09, Torbenson MS, Ng IOL, Park YN, et al. Hepatocellular carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. . (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1). <https://publications.iarc.fr/579>.



แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อเล็ก

การออกรายงานผลเหมือนชิ้นเนื้อใหญ่ แต่หากมีข้อจำกัดในการวินิจฉัย ก็สามารถรายงานเพียงบางหัวข้อจากทั้งหมด ได้แก่ ชื่อโรคมะเร็งชนิดย่อย (ถ้ามี), เกรด, การแพร่กระจายในหลอดเลือดและท่อน้ำเหลือง, และสถานะของเนื้อตับที่ติดมากับเนื้องอก เป็นต้น

ตัวอย่าง Diagnosis (small biopsy)

Liver, core needle biopsy X 5 pieces:

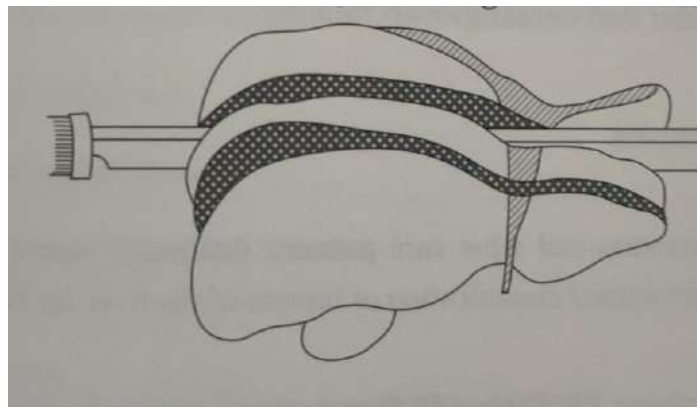
- Histological type: Hepatocellular carcinoma
- Histological grade: G2, moderately differentiated
- Additional findings: Cirrhosis

(Optional) vascular invasion, perineural invasion, growth pattern

แนวทางการเตรียมชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อใหญ่

(Wedge biopsy, Segmental resection ,Hepatectomy)

1. ควรฝานตับเป็นแว่น ๆ ขนาดความหนา 0.5 - 1 เซนติเมตร (ดูภาพแสดงการวางตัวของตับและทิศทางการฝาน)
2. แช่ใน 10% NBF ที่มีปริมาตรมากกว่าเนื้อตับ ไม่น้อยกว่า 10 เท่า ตัดเนื้อทั้งหมดถ้าก้อนมีขนาดเล็ก หรือตัดส่วนที่มีเนื้องอกใส่บล็อก
3. บรรยาย Gross และเลือกตัดชิ้นเนื้อโดยดูตามขนาดของรอยโรคดังนี้
 - 3.1 รอยโรคมีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร: ลงรอยโรคทั้งหมด
 - 3.2 รอยโรคมีขนาดมากกว่า 2 เซนติเมตร: ลงรอยโรคอย่างน้อย 1 บล็อก ต่อ 1 เซนติเมตรของรอยโรค หรือเลือกใส่รอยโรคจากส่วนที่มีลักษณะหน้าตัดแตกต่างกัน



รูปที่ 10.5 ภาพแสดงการวางตัวของตับและทิศทางการฝาน



การเตรียมสิ่งส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยมะเร็งตับ

ตับที่ผ่าตัดออกมาให้ระบุวิธีการผ่าตัดอย่างชัดเจนเพื่อบอกตำแหน่ง lobe และ segment ที่ผ่าตัดออกมา นอกจากนี้ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงควรระบุ เช่น ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง หรือตับแข็งจากสาเหตุต่าง ๆ แล้วนำส่งห้องปฏิบัติการ ควรแช่ใน 10% NBF ทันที โดยให้ท่วมชิ้นเนื้อปริมาตรอย่างน้อย 10:1 ถ้าส่วนของตับที่ผ่าตัดออกมามีขนาดใหญ่มากแนะนำให้ผ่าผ่านรอยโรคก่อน เพื่อให้น้ำยาฟอร์มาลินซึมผ่านได้ดี (โดยการผ่าและทิศทางดังรูปที่ 10.5) และในกรณีที่ต้องการศึกษาเนื้อเยื่อสด (fresh specimen) ให้ส่งถึงห้องปฏิบัติการภายใน 1 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

ถ้าศัลยแพทย์ต้องการดูขนาดและระยะห่างจากขอบตับแนะนำให้ผ่าผ่านรอยโรคเป็นแนวเส้นตรงระนาบเดียวกัน (ไม่ควรเจาะหรือผ่าขวางไปมา)

การเตรียมตัวอย่างในห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา (Grossing)

1. ชั่งน้ำหนักและวัดขนาดของตัวอย่างชิ้นเนื้อ
 - 1.1 ตรวจสอบขอบตัด (resection surgical margin) และแคปซูลผิวตับ
 - 1.2 ประเมินเนื้อเยื่อตับ ดูสี, ลักษณะ, และภาวะตับแข็ง
 - 1.3 ตรวจสอบเส้นเลือดและท่อน้ำดีที่บริเวณขั้วตับ
2. ตัดเป็นแว่น ๆ ตามแนวนอน เลียนแบบการตัด CT Scan เพื่อเปรียบเทียบกับรอยโรค แนะนำความหนาประมาณ 1 เซนติเมตร
3. บรรยายลักษณะรอยโรค, วัดขนาด, บอกระยะห่างของรอยโรคกับแคปซูลและขอบตัด (resection margins)
 - 3.1 ให้บอกจำนวน, ขนาด, ตำแหน่ง และลักษณะของก้อน ได้แก่ สี, หน้าตัด, รอยเลือดออก, และเนื้อตาย เป็นต้น
 - 3.2 ให้บอกความสัมพันธ์ของก้อนกับเส้นเลือดและท่อน้ำดี
 - 3.3 บอกลักษณะขอบของก้อน (เช่น indistinct margin, distinct margin, irregular infiltrative margin)
 - 3.4 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการรักษา เช่น Trans Arterial Chemoembolization (TACE) หรือ Portal vein embolization (PVE)
4. บรรยายลักษณะของเนื้อเยื่อตับส่วนที่เหลือจากรอยโรค
 - 4.1 ภาวะตับแข็ง
 - 4.2 ก้อนนิวในท่อน้ำดีในตับ
 - 4.3 ความผิดปกติของท่อน้ำดี
 - 4.4 การติดเชื้อในตับ (abscess, cholangitis)
 - 4.5 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการรักษา เช่น PVE, TACE
 - 4.6 อื่น ๆ เช่น รอยเจาะ iatrogenic

การตัดชิ้นเนื้อตับเพื่อการวินิจฉัย (Tissue Sampling)

1. ควรตัดชิ้นเนื้อจากทุกก้อนในตับ หากก้อนนั้นอยู่ใกล้กับเส้นเลือด ท่อน้ำดี หรือแคปซูล ก็ให้ตัดส่วนที่ติดกับก้อนมาด้วยเพื่อดูการลุกลามของมะเร็ง
2. Margins:
 - 2.1 Hepatic parenchymal resection margin
 - 2.2 Bile duct and vascular margins



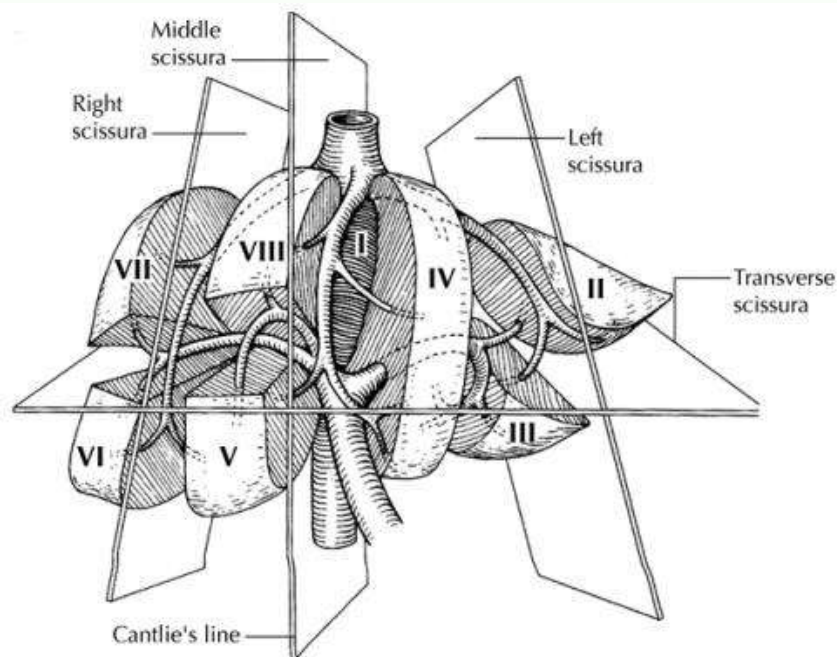
2.3 Hilar soft tissue margin

2.4 กรณีที่ margin ใกล้เนื้ออกมากอาจจะต้องเลือกบริเวณที่ใกล้ที่สุดจากรอยตัดเพื่อนำมาประเมินด้วย (perpendicular margin)

3. ตัดชิ้นเนื้อจาก Uninvolved liver อย่างน้อย 2 ตำแหน่งเพื่อดูภาวะตับแข็งและรอยโรคอื่น ๆ ที่เกิดร่วมกับมะเร็ง

4. Gallbladder และ cystic duct margin (ถ้ามี)

5. ต่อม้ำเหลืองกลุ่มต่าง ๆ ตามที่แยกส่ง



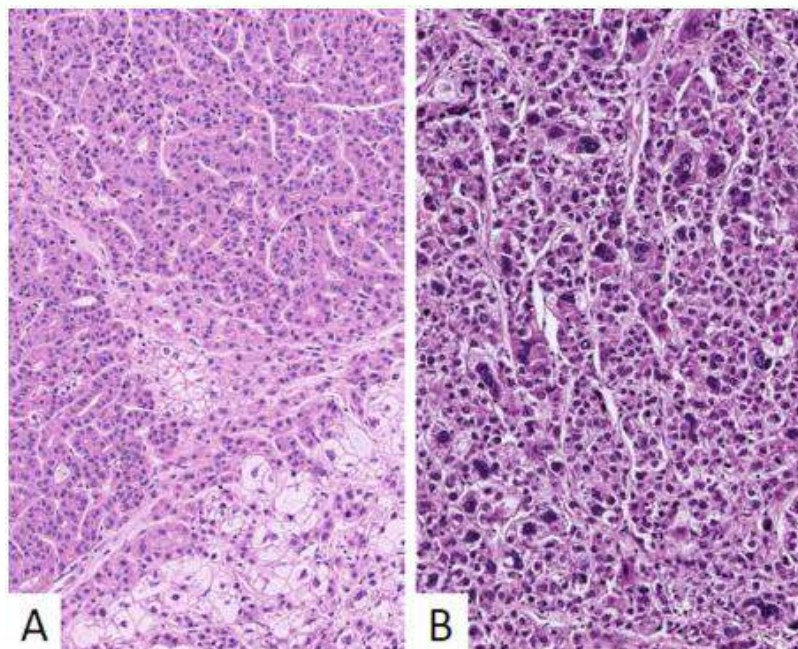
รูปที่ 10.6 กายวิภาคของตับแบ่งออกเป็นกลีบต่าง ๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการบอกตำแหน่งของรอยโรค



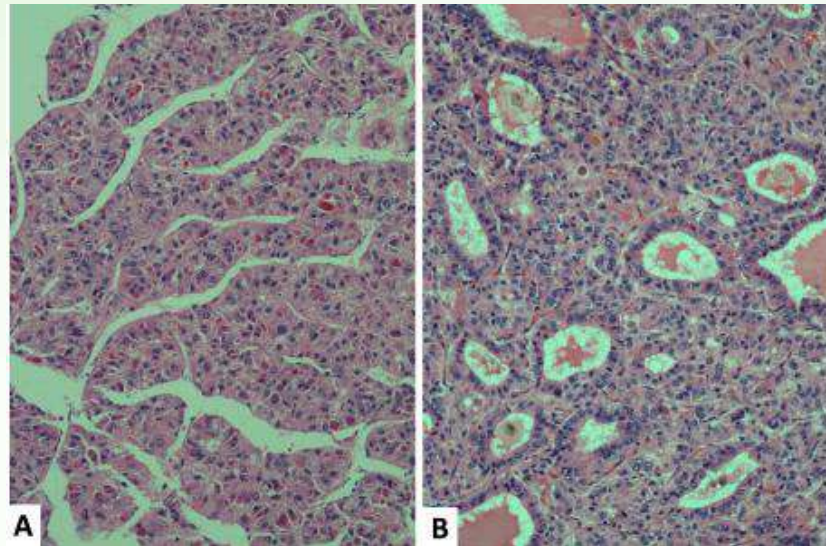
รูปที่ 10.7 Hepatocellular carcinoma: Sampling of HCC masses, can be presented with either single or multiple nodules



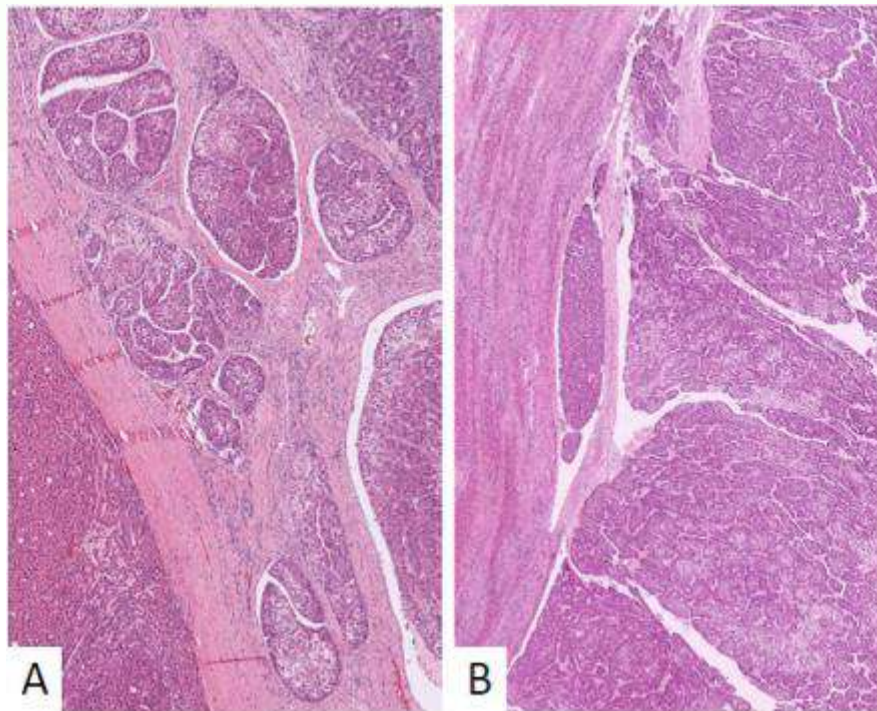
รูปที่ 10.8 Hepatocellular carcinoma with therapeutic effects (post transcatheter arterial chemoembolization, TACE and portal vein embolization, PVE). Noted diffuse necrosis in a confluent, multinodular type tumor mass and at focal subcapsular area.



รูปที่ 10.9 (A) Well-differentiated and (B) Moderately differentiated hepatocellular carcinoma



รูปที่ 10.10 Common pattern of hepatocellular carcinoma. A) Trabeculae growth pattern. B) Pseudoglandular growth pattern



รูปที่ 10.11 Vascular invasion in hepatocellular carcinoma. A) intrahepatic tumor emboli proceeding tumor vascular invasion and B) intrahepatic tumor emboli forming secondary site tumor mass.



แนวทางการรายงาน การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิจากชิ้นเนื้อใหญ่

การวินิจฉัยที่ถูกต้อง ให้ระบุชื่อชนิดโรคมะเร็ง, ชนิดย่อย, เกรด, ขนาดของก้อน, การลุกลามไปยังหลอดเลือดและหรือหลอดน้ำเหลือง, รวมถึงบอกการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่เกิดกับส่วนของตับที่ไม่ใช่มะเร็ง และรายงานขอบของการผ่าตัด

หัวข้อที่ควรปรากฏในรายงานการวินิจฉัยของ hepatocellular carcinoma ได้แก่ (อ้างอิงจาก CAP v 4.3.0.0 June 2022)

1. Specimen
2. Procedure
 - 2.1 Wedge resection
 - 2.2 Partial hepatectomy, major (3 segments or more)
 - 2.3 Partial hepatectomy, minor (less than 3 segments)
 - 2.4 Partial hepatectomy (not otherwise specified)
 - 2.5 Total hepatectomy
 - 2.6 Other
 - 2.7 Not specified

Tumor

3. Histological type
 - 3.1 Hepatocellular carcinoma
 - 3.2 Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar
 - 3.3 Hepatocellular carcinoma, scirrhous
 - 3.4 Hepatocellular carcinoma, clear cell type
 - 3.5 Other histologic type not listed (specify)
 - 3.6 Carcinoma, type cannot be determined
4. Histological Grade หากมีรอยโรคหลายก้อน ให้เลือกเกรดตามที่รุนแรงที่สุด
 - 4.1 G1, well differentiated
 - 4.2 G2, moderately differentiated
 - 4.3 G3, poorly differentiated
 - 4.4 G4, undifferentiated
 - 4.5 Other (specify)
 - 4.6 GX, cannot be assessed
 - 4.7 Not applicable

* Well-differentiated tumors closely resemble normal liver and have minimal to mild cytologic atypia, limited reticulin loss and relatively thin cell plates. Moderately differentiated HCC shows thick cell plates with mild to moderate nuclear atypia and more prominent loss of reticulin. Poorly differentiated tumors show marked nuclear atypia and/or high mitotic activity; the hepatocellular nature in some of these tumors may not be clear on morphology. Undifferentiated category is rarely used and is reserved for tumors that do not show obvious hepatocellular or other differentiation on morphology or immunohistochemistry.



It is more appropriate to categorize these as undifferentiated carcinomas rather than a subgroup of HCC. This protocol does not preclude the use of other grading systems. The grading system used should be specified.

5. Tumor Focality

5.1 Solitary

5.2 Multiple

5.3 Cannot be determined

Tumor Characteristic หากมีรอยโรคหลายก้อน ให้รายงานผลข้อ 6 - 12 จากก้อนที่มีขนาดใหญ่ที่สุด 5 ก้อน

6. Tumor Site

6.1 Right lobe

6.2 Left lobe

6.3 Caudate lobe

6.4 Quadrate lobe

6.5 Segmental location (ระบุ)

6.6 Other (ระบุ)

7. Tumor Size

7.1 ในกรณีที่มะเร็งมีหลายก้อน ให้รายงานขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุด (dominant mass) เป็น 3 มิติ
(____ ซม. x ____ ซม. x ____ ซม.)

7.2 หากมีหลายก้อน ก้อนเล็กให้รายงานเพียงขนาดของด้านที่ใหญ่ที่สุด

7.3 Cannot be determined (อธิบาย)

8. Treatment Effect

8.1 No known presurgical therapy

8.2 Complete necrosis (no viable tumor)

8.3 Incomplete necrosis (viable tumor present) และอาจบอก % ของ tumor necrosis หากทำได้

8.4 No necrosis

8.5 Cannot be determined (อธิบาย)

9. Satellitosis

9.1 Not identified

9.2 Present

9.3 Cannot be determined

Note: แม้ว่ายังไม่มีข้อตกลงอย่างเป็นทางการเรื่องคำจำกัดความของ satellitosis แต่แนะนำให้ใช้เกณฑ์ของ International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) คือ ก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่าก้อนหลัก (primary tumor) อยู่ห่างจากก้อนหลักไม่เกิน 2 เซนติเมตร แต่คั่นไว้ด้วยเนื้อตับที่ไม่ใช่มะเร็ง แต่หากก้อนมะเร็งนั้นพบในเส้นเลือด ควรให้เป็น lymphatic/vascular invasion ไม่ใช่ satellitosis

10. Tumor Extent (เลือกตามที่พบ)

10.1 Confined to liver

10.2 Involves a major branch of the portal vein

10.3 Involves hepatic vein(s)

10.4 Perforates visceral peritoneum



- 10.5 Directly invades gallbladder
- 10.6 Directly invades diaphragm
- 10.7 Directly invades other adjacent organ(s) (ระบุ)
- 10.8 Cannot be determined
- 10.9 No evidence of primary tumor
- 11. Vascular Invasion
 - 11.1 Not identified
 - 11.2 Small vessel
 - 11.3 Large vessel (major branch of hepatic vein or portal vein)
 - 11.4 Present (not otherwise specified)
 - 11.5 Cannot be determined
- 12. Perineural Invasion
 - 12.1 Not identified
 - 12.2 Present
 - 12.3 Cannot be determined

MARGINS

- 13. Margin Status
 - 13.1 All margins uninvolved by invasive carcinoma
 - Closest Margin(s) to Invasive Carcinoma (select all that apply)
 - 13.1.1. Parenchymal
 - 13.1.2. Other (ระบุ)
 - 13.1.3. Cannot be determined
 - ควรวัดระยะที่ใกล้สุดกับรอยตัดและระบุตัวเลขเป็น ซม. หรือ มม. ในรายงาน
 - 13.2 Invasive carcinoma present at margin
 - Margin(s) Involved by Invasive Carcinoma (select all that apply)
 - 13.2.1 Parenchyma
 - 13.2.2. Other (specify)
 - 13.2.3. Cannot be determined
 - 13.3 Other (specify)
 - 13.4 Cannot be determined (explain)
 - 13.5 Not applicable

REGIONAL LYMPH NODES

- 14. Regional Lymph Node Status
 - 14.1 Not applicable (no regional lymph nodes submitted or found)
 - 14.2 Regional lymph nodes present
 - 14.2.1 All regional lymph nodes negative for tumor, specify number
 - 14.2.2 Tumor present in regional lymph node(s), specify number



DISTANT METASTASIS

15. Distant Site(s) Involved, if applicable (select all that apply)

- 15.1 Not applicable
- 15.2 Non-regional lymph node(s)
- 15.3 Liver
- 15.4 Other (specify)
- 15.5 Cannot be determined

PATHOLOGIC STAGE CLASSIFICATION (pTNM, AJCC 8th Edition)

Reporting of pT, pN, and (when applicable) pM categories is based on information available to the pathologist at the time the report is issued. As per the AJCC (Chapter 1, 8th Ed.) it is the managing physician's responsibility to establish the final pathologic stage based upon all pertinent information, including but potentially not limited to this pathology report.

16. TNM Descriptors (select all that apply)

- 16.1 Not applicable
- 16.2 m (multiple primary tumors)
- 16.3 r (recurrent)
- 16.4 y (post-treatment)

17. pT Category

- 17.1 pT not assigned (cannot be determined based on available pathological information)
- 17.2 pT0: No evidence of primary tumor
- 17.3 pT1: Solitary tumor less than or equal to 2 cm, or greater than 2 cm without vascular invasion
 - 17.3.1 pT1a: Solitary tumor less than or equal to 2 cm
 - 17.3.2 pT1b: Solitary tumor greater than 2 cm without vascular invasion
 - 17.3.3 pT1 (subcategory cannot be determined)
- 17.4 pT2: Solitary tumor greater than 2 cm with vascular invasion, or multiple tumors, none greater than 5 cm
- 17.5 pT3: Multiple tumors, at least one of which is greater than 5 cm
- 17.6 pT4: Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein, or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum

18. pN Category

- 18.1 pN not assigned: No nodes submitted or found)
- 18.2 pN not assigned: Cannot be determined based on available pathological information)
- 18.3 pN0: No regional lymph node metastasis
- 18.4 pN1: Regional lymph node metastasis

19. pM Category (required only if confirmed pathologically)



19.1 pMX: cannot be determined from the submitted specimen (s)

19.2 pM1: Distant metastasis

20. Additional Findings

20.1 None identified

20.2 Fibrosis (specify extent, providing name of the scheme and assessment scale used)

20.3 Cirrhosis

20.4 Low-grade dysplastic nodule

20.5 High-grade dysplastic nodule

20.6 Steatosis

20.7 Steatohepatitis

20.8 Iron overload

20.9 Chronic hepatitis (ระบุสาเหตุ)

20.10 อื่น ๆ (ระบุ)

ตัวอย่าง Diagnosis (wedge biopsy, resection)

Liver, segment VIII, resection:

- Histological type: Hepatocellular carcinoma
- Histological grade: G2, moderately differentiated
- Tumor focality: Solitary
- Tumor site: Segment VIII
- Tumor size: 5x3x2.8 cm
- Treatment effect: No known presurgical therapy
- Satellitosis: Present
- Tumor extension: tumor confined to liver
- Margin
 - All margins uninvolved by invasive carcinoma
 - Closest margin: Parenchymal
 - Distance from Invasive Carcinoma to Closest Margin: 2 cm
- Vascular invasion: Not identified
- Perineural invasion: Not identified
- Regional lymph node: No lymph node submitted
- Pathologic stage: pT2 N not assigned MX
- Additional findings: Cirrhosis

เอกสารอ้างอิง

1. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma, Including Intrahepatic Bile Ducts
2. A Basis for Checklists. Arch Pathol Lab Med-Vol 124, January 2000 College of American Pathologists (2015). Cancer protocol templates. Available from: <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates?>
3. Liver Cancer Study Group of Japan (1997). Classification of Primary Liver Cancer. Kanehara & Co, Ltd, Tokyo.
4. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. Liver Cancer 2021 Jun;10(3):181-223.



ภาคผนวก

สูตรการเตรียมฟอร์มาลิน เพื่อใช้แช่สิ่งส่งตรวจ

สูตร 10% neutral buffered formalin: (NBF)

- | | |
|---------------------------------------|-----------|
| • 37-40% formaldehyde | 100.0 ml |
| • Distilled water | 900.0 ml |
| • Sodium Phosphate monobasic | 4.0 grams |
| • Sodium Phosphate dibasic, anhydrous | 6.5 grams |

ภาพประกอบขึ้นเนื้อตับได้รับความอนุเคราะห์จาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์พัฒนา ศรีมยุระ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสั่งแต่งตั้งคณะกรรมการ

จัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย
และรักษาโรคมะเร็งตับ



สำเนาฉบับ

คำสั่งกรรมการแพทย์

ที่ ๑๔ /๒๕๖๘

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ โรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ตามที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ร่วมกับราชวิทยาลัย/สมาคม/หน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง ดำเนินการจัดทำหนังสือวิชาการ จำนวน ๒ เรื่อง ได้แก่ ๑) แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ และ ๒) แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี ใช้เป็นแนวทางเวชปฏิบัติให้บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขทุกระดับใช้ในการป้องกัน ดูแล รักษา เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งและอัตราการตายโดยมีความเหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจ และศักยภาพความพร้อมของสถานพยาบาลในปัจจุบัน

เพื่อให้การดำเนินงานเป็นไปด้วยความเรียบร้อยและบรรลุวัตถุประสงค์ เกิดการบูรณาการร่วมกับภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง ฉะนั้น อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๒ แห่งพระราชบัญญัติระเบียบบริหารราชการแผ่นดิน พ.ศ. ๒๕๓๔ และที่แก้ไขเพิ่มเติม อธิบดีกรมการแพทย์ จึงแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ โรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีองค์ประกอบหน้าที่และอำนาจ ดังนี้

๑. คณะกรรมการอำนวยการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ โรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี

๑.๑ องค์ประกอบ

- | | |
|--|------------------|
| (๑) อธิบดีกรมการแพทย์ | ที่ปรึกษา |
| (๒) อธิบดีกรมควบคุมโรค | ที่ปรึกษา |
| (๓) รองอธิบดีกรมการแพทย์ ที่ได้รับมอบหมาย | ที่ปรึกษา |
| (๔) รองอธิบดีกรมควบคุมโรค ที่ได้รับมอบหมาย | ที่ปรึกษา |
| (๕) ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ | ประธานและกรรมการ |
| กรรมการแพทย์ | |
| (๖) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี | กรรมการ |
| กรรมการแพทย์ | |
| (๗) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี | กรรมการ |
| กรรมการแพทย์ | |
| (๘) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง | กรรมการ |
| กรรมการแพทย์ | |
| (๙) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี | กรรมการ |
| กรรมการแพทย์ | |
| (๑๐) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี | กรรมการ |
| กรรมการแพทย์ | |

(๑๑) ผู้อำนวยการ...



-๒-

- | | |
|---|---------|
| (๑๑) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี
กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๑๒) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาชิราลงกรณธัญบุรี
กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๑๓) ผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ ๗ จังหวัดขอนแก่น
กรมควบคุมโรค | กรรมการ |
| (๑๔) ผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ ๘ จังหวัดอุดรธานี
กรมควบคุมโรค | กรรมการ |
| (๑๕) ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยมะเร็งท่อน้ำดี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๖) ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๑๗) ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๑๘) ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๑๙) นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๒๐) นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๒๑) นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๒๒) นายกสมาคมรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษาไทย | กรรมการ |
| (๒๓) นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๒๔) นายกสมาคมศิษย์ศาสตร์ดับ ตับอ่อนและทางเดินน้ำดี (ประเทศไทย) | กรรมการ |
| (๒๕) นายกสมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย | กรรมการ |
| (๒๖) นายกสมาคมปรสิตวิทยาและอายุรศาสตร์เขตร้อนแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๒๗) รองผู้อำนวยการด้านแพทย์
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๒๘) รองผู้อำนวยการด้านพัฒนาระบบสุขภาพ
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๒๙) รองผู้อำนวยการด้านวิชาการและแพทยศาสตรศึกษา
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๓๐) หัวหน้าศูนย์ความเป็นเลิศมะเร็งท่อน้ำดี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๓๑) นายระวิศักดิ์ จันทรวาสน์
โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ | กรรมการ |
| (๓๒) นายโสฬส อนุชปรีดา
นายแพทย์เชี่ยวชาญ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๓๓) นางสาวอนันต์นุช ศักดิ์อภิภูณันท์
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๓๔) นางสาววิภาวี นิยมในธรรม
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๓๕) นางสาวจิราวดี ร่วมเจริญชัย
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |

(๓๖) นางสาววิภา...



-๓-

- | | |
|---|---------|
| (๓๖) นางสาววิภา กนกกรรณ์ | กรรมการ |
| นักวิชาการคอมพิวเตอร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | |
| (๓๗) นายชัยรัตน์ บุญเฉลียว | กรรมการ |
| นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ | |
| (๓๘) นางสาวหนึ่งฤทัย โอฟารณภาลย์ | กรรมการ |
| นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ | |
| (๓๙) นางสาวกาญจนา ทองคำ | กรรมการ |
| นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ | |
| (๔๐) นางสาวณัฐริกา ลาดคอมมอม | กรรมการ |
| นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ | |

๑.๒ หน้าที่และอำนาจ

- (๑) สนับสนุน และวางแผนการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งตับ โรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี ร่วมกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
- (๒) กำกับ ติดตาม ประเมินผลการดำเนินงานการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ โรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี เพื่อให้การดำเนินงานเป็นไปตามเป้าหมายและบรรลุวัตถุประสงค์
- (๓) แต่งตั้งคณะทำงานเพื่อพิจารณาหรือปฏิบัติการอย่างหนึ่งอย่างใด ตามที่คณะกรรมการมอบหมายได้ตามความเหมาะสม
- (๔) ดำเนินการรวบรวมเนื้อหาทางวิชาการที่ถูกต้องเรียบร้อย และเผยแพร่ในรูปแบบหนังสืออิเล็กทรอนิกส์
- (๕) หน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

๒. คณะกรรมการวิพากษ์เนื้อหาทางวิชาการแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี

๒.๑ องค์ประกอบ

- | | |
|---|---------------|
| (๑) รองศาสตราจารย์อานนท์ โชติรสนิรมิต | ประธานกรรมการ |
| คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | |
| (๒) ศาสตราจารย์ พลตรี มติรุทธ มุ่งถิ่น | กรรมการ |
| วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า | |
| (๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันโท พิชชา สุวรรณหิตาทร | กรรมการ |
| วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า | |
| (๔) ศาสตราจารย์ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร | กรรมการ |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | |
| (๕) รองศาสตราจารย์นันทลี เผ่าสวัสดิ์ | กรรมการ |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | |
| (๖) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สาธิต ไรจน์วัชรภัก | กรรมการ |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | |
| (๗) รองศาสตราจารย์ภูมิ อุดมศักดิ์วัฒนา | กรรมการ |
| คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล | |

(๘) นายสมคิด...



-๔-

(๘) นายสมคิด มิ่งพฤติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๙) รองศาสตราจารย์ชัยยุทธ เจริญธรรม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
(๑๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธนพ ศรีสุวรรณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
(๑๑) รองศาสตราจารย์กัรติ หงส์สกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
(๑๒) รองศาสตราจารย์พงศ์รัตน์ ศิริจินดากุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๑๓) รองศาสตราจารย์ประเดิมชัย คงคำ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๑๔) รองศาสตราจารย์นฤมล คล้ายแก้ว คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๑๕) นายจริง เจริญวิศาล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๑๖) รองศาสตราจารย์ขวลิศ ไพโรจน์กุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๑๗) ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอก ปักเข็ม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๑๘) นางสาววิเวียน คลังบุญครอง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๑๙) ศาสตราจารย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย	กรรมการ
(๒๐) นางสาววรายา เหลืองอ่อน กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค	กรรมการ
(๒๑) นายทวี รัตนชูเอก ข้าราชการบำนาญ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๒) นายชัยรัตน์ บุญเฉลียว นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์	กรรมการ
(๒๓) นายรพีพัฒน์ ถนอมเพชรสง่า นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ	กรรมการ
(๒๔) รองศาสตราจารย์วัชรินทร์ ลอยลม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ และเลขานุการ

๒.๒ หน้าที่และอำนาจ

(๑) ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา (Peer reviewers) ดำเนินการพิจารณาตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยของเนื้อหาทางวิชาการของแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี

(๒) ให้ข้อเสนอแนะ...



-๕-

(๒) ให้ข้อเสนอแนะแก่คณะกรรมการจัดทำเนื้อหาทางวิชาการ เพื่อดำเนินการแก้ไข และปรับปรุงเนื้อหาแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดีให้ถูกต้อง

(๓) หน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

๓. คณะกรรมการจัดทำเนื้อหาทางวิชาการแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี

๓.๑ องค์ประกอบ

(๑) ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธานกรรมการ
กรรมการแพทย์	
(๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์อรรถพล ติตะปัญ	รองประธานกรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๓) รองศาสตราจารย์นิรัช เลิศประเสริฐสุข	กรรมการ
ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	
(๔) ศาสตราจารย์ไพบุลย์ สิทธิถาวร	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๕) ศาสตราจารย์นิตยา ฌมาดล	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๖) ศาสตราจารย์สุพินดา คุณมี	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๗) รองศาสตราจารย์วัชรินทร์ ลอยลม	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๘) ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอื้อมแข สุขประเสริฐ	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๙) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จาริณญ์ จินดาประเสริฐ	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จุฬาลักษณ์ พรหมศรี	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๑) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จิตราภรณ์ วงศ์วิวัฒน์ไชย	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธราธิป ศรีสุข	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์วร ลูวิระ	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๔) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ประกาศิต เสงี่ยมวิบูล	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๕) นางสาวกุลญาดา เอื้อบุญชนะนันท์	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
(๑๖) นายโสภณวิษณุ ศรีบุญเลิศ	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	

(๑๗) นายอนุชา...



-๖-

(๑๗) นายอนุชา อาสุยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๑๘) นางสาวขวิพร มุกตพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๑๙) นายวสิน ธนสุกาญจน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๒๐) นางสาวณัชชา ชันดีแก้ว คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๒๑) นางสาวฉนิศรา กระพันพงศ์สกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๒๒) นายกฤษฏี รัตนรักษ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๒๓) นายอภิวัฒน์ เจริญรัตน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๒๔) รองศาสตราจารย์อนพัช สรรพาวัตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๒๕) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัชชา ปิ่นเจริญ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๒๖) นางสาวกนกพร ทองเลิศ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๒๗) นางสาวอิสริย์ เล้าเปี่ยมทอง คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช	กรรมการ
(๒๘) รองศาสตราจารย์อนัญญา พงษ์ไพบูลย์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๒๙) นายธิษณะ ประสาทเสรี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๓๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรเชษฐ์ สิริพงษ์สกุล วิทยาลัยวิทยาศาสตร์การแพทย์เจ้าฟ้าจุฬาภรณ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์	กรรมการ
(๓๑) รองศาสตราจารย์ พันโท มงคล เจริญพิทักษ์ชัย วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า	กรรมการ
(๓๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สมรมาศ กันเงิน โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์	กรรมการ
(๓๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จุลินทร สำราญ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ
(๓๔) นางสาวธนาวดี ดันติทวีวัฒน์ กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค	กรรมการ
(๓๕) นางสมนึก เลิศสุโภชนิษฐ์ กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค	กรรมการ

(๓๖) นางสาวจตุติกาญจน์...



-๖-

- | | |
|---|---------|
| (๑๗) นายอนุชา อาฮูยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๘) นางสาวชวิพร มุกตพันธุ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๙) นายวศิน ธนสุกาญจน์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๒๐) นางสาวณัฏชา ชันดีแก้ว
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๒๑) นางสาวฉนิศรา กระพันพงศ์สกุล
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๒๒) นายกฤษฎ์ รัตนรักษ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๒๓) นายอภิวัฒน์ เจริญรัตน์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๒๔) รองศาสตราจารย์อนพัช สรรพาวัต
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๒๕) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัฏชา ปิ่นเจริญ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๒๖) นางสาวกนกพร ทองเลิศ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๒๗) นางสาวอิสริยา เล้าเปี่ยมทอง
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช | กรรมการ |
| (๒๘) ศาสตราจารย์ปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๙) รองศาสตราจารย์อนัญญา พงษ์ไพบูลย์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๐) นายธิษณะ ประสาทเสรี
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๑) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดวงกมล ประพฤติธรรม
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรเชษฐ์ สิริพงษ์สกุล
วิทยาลัยวิทยาศาสตร์การแพทย์เจ้าฟ้าจุฬาภรณ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ | กรรมการ |
| (๓๓) รองศาสตราจารย์ พันโท มงคล เจริญพิทักษ์ชัย
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า | กรรมการ |
| (๓๔) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สมรมาศ กันเงิน
โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ | กรรมการ |
| (๓๕) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จุลินทร สำราญ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร | กรรมการ |

(๓๖) นางสาวณาวดี...



-๗-

(๓๖) นางสาวนาวดี ตันติทวีวัฒน์	กรรมการ
กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค	
(๓๗) นางสมนึก เลิศสุโกวณิชย์	กรรมการ
กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค	
(๓๘) นางสาวจตุกาญจน์ ภูเก้าล้วน	กรรมการ
กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค	
(๓๙) นายภูวนัย สาคัมภีร์	กรรมการ
โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	
(๔๐) นางสาวเสาวลักษณ์ ศัฆมาตย์	กรรมการ
สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ ๗ จังหวัดขอนแก่น	
(๔๑) นายสมาน พุตระกูล	กรรมการ
สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ ๘ จังหวัดอุดรธานี	
(๔๒) นางสาวเพชรรัตน์ หาญอุทัยรัมย์	กรรมการ
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์	
(๔๓) นายชัยรัตน์ บุญเฉลี่ย	กรรมการ
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์	
(๔๔) นางสาวหนึ่งฤทัย โอฬารนภาลัย	กรรมการ
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์	
(๔๕) นายสารัฐ สงวนหลอสิทธิ์	กรรมการ
นายแพทย์ปฏิบัติการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์	
(๔๖) นายรพีพัฒน์ ถนอมเพชรสง่า	กรรมการ
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ	
(๔๗) นางสาววรรณนิษา จันแจ่ม	กรรมการ
นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ	
(๔๘) นายพีรพัฒน์ ศรีธธา	กรรมการ
นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ	
(๔๙) นางสาวสุปราณี วรพันธุ์	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	และผู้ช่วยเลขานุการ
(๕๐) นางสาวสุพิลย์ คนล้ำ	กรรมการ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	และผู้ช่วยเลขานุการ

๓.๒ หน้าที่และอำนาจ

- (๑) ประชุมเพื่อปรึกษาหารือเกี่ยวกับการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี
- (๒) กำหนดและพัฒนาคุณภาพมาตรฐานการรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดีให้เป็นไปตามหลักสากล
- (๓) จัดทำเนื้อหาทางวิชาการแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี รวมทั้งดำเนินการแก้ไข ปรับปรุงเนื้อหาให้ถูกต้องตามคำแนะนำของคณะกรรมการด้านวิชาการเนื้อหาทางวิชาการ
- (๔) หน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

๔. คณะกรรมการ...



-๘-

๔. คณะกรรมการวิพากษ์เนื้อหาทางวิชาการแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ

๔.๑ องค์ประกอบ

(๑) รองศาสตราจารย์อานนท์ โชติรสนิรมิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ประธานกรรมการ
(๒) รองศาสตราจารย์นิรัชร์ เลิศประเสริฐสุข ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	กรรมการ
(๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธนพ ศรีสุวรรณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
(๔) รองศาสตราจารย์พงศ์รัตน์ ศิริจินดากุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๕) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิตินันท์ จุลฤกษ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๖) นายจริง เจริญวิศาล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
(๗) รองศาสตราจารย์ขวลิต ไพโรจน์กุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๘) นางสาววิเวียน คลังบุญครอง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
(๙) นางสาววิรณา อ่างทอง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	กรรมการ
(๑๐) รองศาสตราจารย์กীরติ หงษ์สกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
(๑๑) รองศาสตราจารย์เอกภพ สิริชัยนันท์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๑๒) นายสมคิด มิ่งพฤดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๑๓) ศาสตราจารย์ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๑๔) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สาธิต โรจน์วัชรภิบาล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
(๑๕) นายชัยรัตน์ บุญเฉลียว นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ	กรรมการ
(๑๖) นางสาวหนึ่งฤทัย โอฬารนภาลัย นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ	กรรมการ

๔.๒ หน้าที่และอำนาจ...

-๙-

๔.๒ หน้าที่และอำนาจ

- (๑) ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา (Peer reviewers) ดำเนินการพิจารณาตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยของเนื้อหาทางวิชาการของแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ
- (๒) ให้ข้อเสนอแนะแก่คณะกรรมการจัดทำเนื้อหาทางวิชาการ เพื่อดำเนินการแก้ไขและปรับปรุงเนื้อหาแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับให้ถูกต้อง
- (๓) หน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

๕. คณะกรรมการจัดทำเนื้อหาทางวิชาการแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ

๕.๑ องค์ประกอบ

- | | |
|---|---------------|
| (๑) ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ | ประธานกรรมการ |
| (๒) รองศาสตราจารย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์
สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย | กรรมการ |
| (๓) รองศาสตราจารย์วิภูษิต แต่สมบัติ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๔) รองศาสตราจารย์นฤมล คล้ายแก้ว
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๕) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัฏฐา ปิ่นเจริญ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๖) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สัณพงศ์ ธนสารวิมล
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๗) นางสาวกนกพร ทองเลิศ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๘) นางสาวณัฏฐา วรรณปิยะรัตน์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| (๙) นายปรีชาพล อุดมชัยสกุล
โรงพยาบาลจุฬารณ | กรรมการ |
| (๑๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จุฬาลักษณ์ พรหมศรี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๑) ผู้ช่วยศาสตราจารย์จิตราภรณ์ วงศ์วิวัฒน์ไชย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๒) นางสาวกุลญาดา เอื้อบุญเย็นนันท์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๓) นางสาวชวิพร มุกตพันธุ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| (๑๔) รองศาสตราจารย์วรกิตติ ลาภพิเศษพันธุ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |

(๑๕) รองศาสตราจารย์...



-๑๐-

- | | |
|---|---------|
| (๑๕) รองศาสตราจารย์สัณห์วิทย์ จันทน์รังสี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |
| (๑๖) ผู้ช่วยศาสตราจารย์นครินทร์ อินมุตโต
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |
| (๑๗) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศราวุธ คงการค้า
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |
| (๑๘) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ฉัตรชัย มิ่งมาลัยรักษ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ | กรรมการ |
| (๑๙) รองศาสตราจารย์กิตติพิชญ์ บรรณางกูร
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| (๒๐) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ต่อตระกูล ทองกัน
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| (๒๑) รองศาสตราจารย์พัฒนา ศรีมยุรา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดวงกมล ประพฤติธรรม
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๓) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ปรมินทร์ ม่วงแก้ว
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๔) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชินรัตน์ บัวงาม
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๕) นายธนธิป ประเสริฐชัย
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๖) นางสาวอรินทร ตรีสิทธิ์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๗) ศาสตราจารย์ปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๘) ศาสตราจารย์พูลชัย จรัสเจริญวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๒๙) รองศาสตราจารย์สมราช ธรรมธวัฒน์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๐) รองศาสตราจารย์เวธิต ดำรงกิตติกุล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๑) ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุพจน์ นิมอนงค์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๒) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณภัทร อังคิณกุล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๓) นายพลสิทธิ์ แสงเสรีสถิตย์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |

(๓๔) นายธิษณะ...



-๑๑-

- | | |
|---|---------|
| (๓๔) นายธิษณะ ประสาทเสรี
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล | กรรมการ |
| (๓๕) นายนันท์ สิงห์ปาน
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร | กรรมการ |
| (๓๖) รองศาสตราจารย์ทิพย์ภัทร เลหาเวชวานิช
วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ | กรรมการ |
| (๓๗) รองศาสตราจารย์ พันเอก ธัญญ์ อิงคะกุล
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า | กรรมการ |
| (๓๘) พันเอก อานุภาพ เทียนหิรัญ
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า | กรรมการ |
| (๓๙) ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอกภักดิ์ ศรีอัษฎาพร
โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ | กรรมการ |
| (๔๐) นายวิวัฒน์ ทิสิกการ
โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก | กรรมการ |
| (๔๑) นายกิตติพงศ์ ชัยบุตร
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๒) นางสาววิภาวี อินทโสสถิ
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๓) นายเชิดชัย ชโลธรสุทธิ
นายแพทย์ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๔) นายณัฐวุฒิพงศ์ สิริตันขจร
นายแพทย์ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๕) นางสาวเฟิร์น ขาญด้วยวิทย์
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันพยาธิวิทยา กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๖) นายรพีพัฒน์ ฅนอมเพ็ชรสง่า
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๗) นางสาวอรรณพร อองลเสีวงศ์
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๘) นางสาวเพชรรัตน์ หาญอุทัยศรี
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๔๙) นายสารัฐ สงวนหล่อสิทธิ
นายแพทย์ปฏิบัติการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ | กรรมการ |
| (๕๐) นายชัยรัตน์ บุญเฉลียว
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และเลขานุการ | กรรมการ |
| (๕๑) นางสาวหนึ่งฤทัย โอฬารนภาลัย
นายแพทย์ชำนาญการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ | กรรมการ |
| (๕๒) นางสาววรรณนิษา จันแจ่ม
นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้ช่วยเลขานุการ | กรรมการ |
| (๕๓) นายพีรพัฒน์... | |



-๑๒-

(๕๓) นายพีรพัฒน์ ศรีธธา

กรรมการ

นักวิชาการสาธารณสุข สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ และผู้เชี่ยวชาญการ

๕.๒ หน้าที่และอำนาจ

(๑) ประชุมเพื่อปรึกษาหารือเกี่ยวกับการจัดทำและทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ

(๒) กำหนดและพัฒนาคุณภาพมาตรฐานการรักษาวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับ ให้เป็นไปตามหลักสากล

(๓) จัดทำเนื้อหาทางวิชาการแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งตับ รวมทั้งดำเนินการแก้ไข ปรับปรุงเนื้อหาให้ถูกต้องตามคำแนะนำของคณะกรรมการด้านวิชาชีพ เนื้อหาทางวิชาการ

(๔) หน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๑๓ มกราคม พ.ศ. ๒๕๖๘

(นายทวีศิลป์ วิษณุโยธิน)
อธิบดีกรมการแพทย์

(นายสกันต์ บุณนา)

รองอธิบดีกรมการแพทย์

- ๗ ป.ค. ๒๕๖๘

.....ร่าง

.....พิมพ์

.....ตรวจ

