

Collective Review : Management intermediated stage HCC

จัดทำโดย พญ.ภัคพิชา ควรคำนวณ

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.นพ.ราวิน วงษ์สถาปนาเลิศ

Introduction

มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma; HCC) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 6 ของทั่วโลก พบบ่อยเป็นอันดับที่ 5 ในผู้ชายและเป็นอันดับที่ 9 ในผู้หญิง⁽¹⁾ พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับตัวก่อนมะเร็ง, ระยะมะเร็ง, สถานะการทำงานของตับ, ประสิทธิภาพของการรักษา รวมถึงสุขภาพทั่วไปผู้ป่วยเอง

ในประเทศไทย ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปีพ.ศ.2560 พบมะเร็งตับเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุดเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และอันดับ 6 ในเพศหญิง⁽²⁾

Risk factor (สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด Hepatocellular carcinoma มีหลายสาเหตุ ดังนี้

1. Hepatitis B Virus infection

ในประเทศไทยพบ HBV infection ใน HCC ประมาณ 70% นอกจากนั้น HBV infection ยังสามารถทำให้เกิด HCC โดยที่ไม่เกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ก่อน HBV สามารถทำให้เกิด HCC ด้วย 2 กลไก

- เกิด HCC ทางอ้อมผ่านการเกิด cirrhosis

HBV infection เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังเป็นๆหายๆ เป็นสาเหตุมีการสร้างเนื้อตับใหม่ (regeneration) และเกิดพังผืด (fibrosis) ในเนื้อตับ ในระยะยาวทำให้เกิดเป็น cirrhosis และเป็น HCC ในที่สุด

- เกิด HCC โดยตรงจาก HBV infection

เนื่องจาก HBV เป็น DNA virus หลังจากมีการติดเชื้อ พบว่า HBV DNA สามารถเข้ารวมตัวกับ chromosome ของตับ (hepatocyte) ทำให้เซลล์เกิดการเจริญที่ผิดปกติ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถอธิบายการเกิด HCC ได้⁽³⁾ หลังจากนั้นมีการค้นพบ Hepatitis B x gene ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด HCC โดย Muroyama R et al. ทำการศึกษา HBx gene ในประเทศญี่ปุ่น พบว่าการติดเชื้อ HBV แล้วมีการ integrate HBx gene เข้ากับ chromosome ของ hepatocyte ทำให้เกิดการ activate Ras-Raf-MAPK pathway ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด HCC (Hepatocarcinogenesis) นอกจากนั้น HBx gene สามารถยับยั้ง Tumor suppressor gene P53 อีกด้วย⁽⁴⁾

2. Hepatitis C Virus infection

HCV เป็น RNA Virus สามารถถ่ายทอดผ่านทาง การสัมผัสเลือด หรือสารคัดหลั่งรวมไปถึงการรับส่วนประกอบของเลือดที่มีไวรัสอยู่ โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มี HCV infection ประมาณ 80% มักไม่มีอาการ โดย 10-20% ที่มีอาการก็ต่อเมื่อการดำเนินโรคจนการทำงานตับลดลง ซึ่งมักจะใช้เวลามากกว่า 20 ปีถึงจะแสดงอาการ การเกิด HCC จาก HCV infection สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) เป็นๆหายๆ จนเกิดการ regeneration และ fibrosis ในที่สุด⁽³⁾ โดยที่ไม่เกี่ยวกับภาวะ oncogene activation^(5,6) ซึ่งแตกต่างกับ HBV infection ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก virus กระตุ้น oncogene ที่ทำให้เกิด HCC

3. Aflatoxin

เป็น mycotoxin ที่สร้างจากเชื้อรา Aspergillus flavus และ Aspergillus praticus ซึ่งสามารถพบได้ในผลิตภัณฑ์จากถั่วและธัญพืช จากรายงานของ IARC⁽⁷⁾ จัดให้ aflatoxin เป็น carcinogen level 1 โดยกลไกที่ทำให้เกิด HCC นั้นเกิดจากสารที่ metabolite ของ aflatoxin จับกับ DNA ของผู้ได้รับสารทำให้เกิด mutation ของ tumor suppressor gene P53

4. Alcohol

Alcohol ที่รับประทานจะย่อยสลายโดยhepatocyte จะทำปฏิกิริยา oxidation เพื่อเปลี่ยน alcohol เป็น acetaldehyde และสุดท้ายกลายเป็น acetate พบว่า alcohol ทำให้เกิด HCC โดย 2 กลไกหลัก ได้แก่

- ผ่านกลไกที่ทำให้เกิดไขมันเกาะตับ (Fatty liver) เป็นเวลานานแล้วทำให้เกิด cirrhosis
- ผ่านกลไก Oxygen free radical จากการย่อยสลาย alcohol ส่งผลให้เกิด hepatocarcinogenesis มากขึ้นและการลดลงของ antioxidant

5. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

เป็นภาวะที่มีไขมันเกาะตับ (fatty liver) หากเป็นระยะเวลานานก็จะทำให้เกิด cirrhosis ซึ่งเป็นภาวะเสี่ยงของการเกิด HCC⁽⁸⁾

6. Diabetic Mellitus (DM)

ก่อให้เกิด insulin resistance และ hyperinsulinemia สามารถทำให้เกิด liver cell damage ได้ นอกจากนี้ hyperinsulinemia ทำให้เพิ่ม oxidative stress และ free radicals ซึ่งมีผลต่อ DNA mutation อีกทั้ง DM ยังเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิด metabolic syndrome และ NAFLD มีงานวิจัย systematic review และ meta-analysis หลายงาน สรุปว่า DM มีความเสี่ยงที่จะเกิด HCC มากกว่าปกติ⁽⁹⁻¹¹⁾

7. Smoking

พบว่า tobacco ทำให้เกิด hepatocarcinogenesis ซึ่งกลไกการเกิด hepatocellular carcinoma ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายงานวิจัยที่พบว่า การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด hepatocellular carcinoma อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁾

Diagnosis

Imaging study ในการวินิจฉัย hepatocellular carcinoma ประกอบด้วย CT, MRI และ contrast enhanced ultrasonography

CT สามารถวินิจฉัย HCC ได้โดยจะพบลักษณะ typical HCC คือจะพบ enhancement ใน arterial phase และพบ wash out ใน venous phase และ delay phase ส่วน MRI จะพบ hypersignal intensity in T2 phase และ hyposignal intensity in T1 phase (Fig 1, 2)

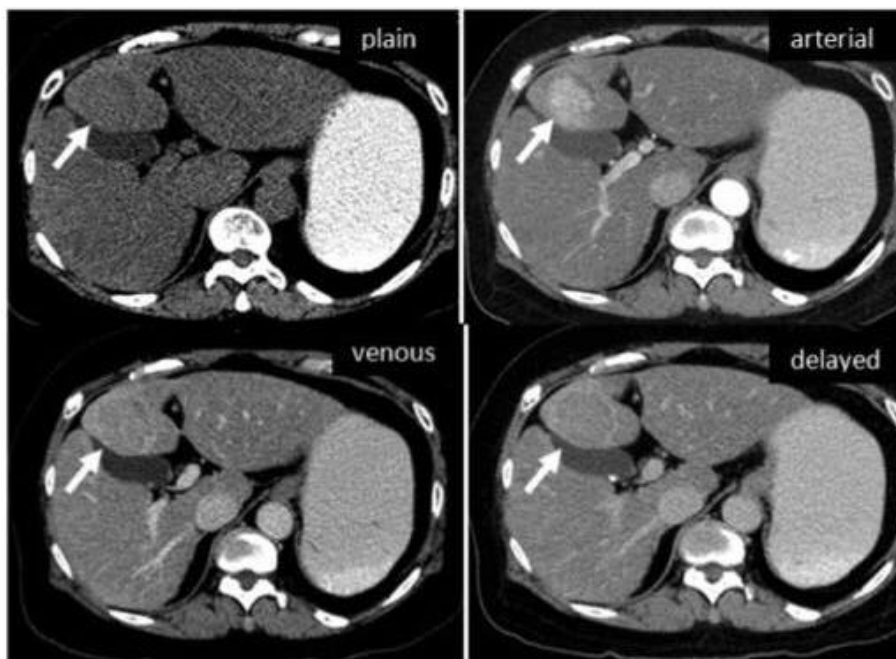


Fig. 1 แสดงถึง HCC ใน CT

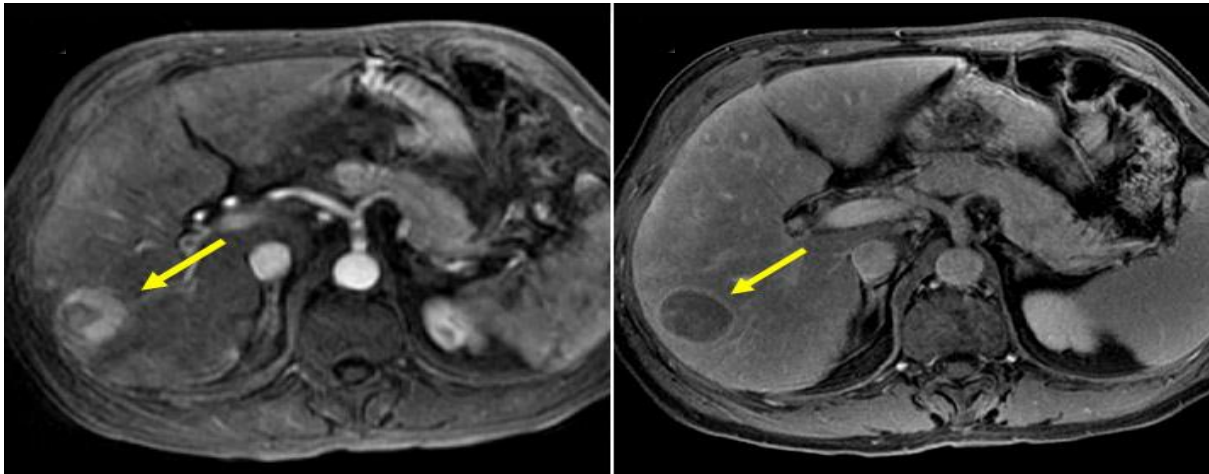


Fig. 2 แสดงถึง HCC ใน MRI

Staging of HCC

1. Okuda staging system

นำเสนอตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1984 เป็น staging system แรกที่รวมตัวแปรทั้งทางด้าน extent of tumor burden และ degree of underlying liver disease เข้าด้วยกัน ประกอบด้วย 3 stages โดยพิจารณาตัวแปรคือ volume of tumor น้อยกว่าหรือเท่ากับ หรือ มากกว่า 50% ของตับทั้งหมด และตัวแปรด้าน liver function คือ albumin, bilirubin, ascites⁽¹³⁾

Table 1 Okuda staging system

Factor representing advanced disease	
-	Tumor size > 50% of liver
-	Ascites
-	Albumin < 3 gm/dL
-	Bilirubin > 3 mg/dL
Stage I	No factors present
Stage II	1-2 factors
Stage III	3-4 factors

TNM Classification ของ AJCC/IUCC (American Joint Committee on Cancer/International Union for Cancer Control)

ในปัจจุบันเป็น 8th edition ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้ป่วยแต่ละ stage มีพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันชัดเจน แต่มีข้อจำกัดในการใช้คือ ต้องเป็นผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้เพื่อจะได้ผลตรวจทางพยาธิวิทยา และไม่ได้รวมตัวแปรที่สำคัญใน HCC คือ liver functional reserve⁽¹⁴⁾

Table 2 AJCC-TNM staging 8th edition for hepatocellular carcinoma

Primary tumor (T)	
T1a	Solitary tumor ≤2 cm with/without vascular invasion
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion or multifocal tumor, none > 5 cm
T3	Multifocal tumors at least one of which is > 5 cm
T4	Single tumor or multifocal 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
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage			
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IVA	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification (BCLC)

ได้รับการนำเสนอโดย BCLC group⁽¹⁵⁾ ในปี ค.ศ.1999 ประกอบด้วย 4 ตัวแปรคือ tumor extension, liver functional reserve, physical status และ cancer-related symptoms มาพิจารณาจัดกลุ่มผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ stage 0, A, B, C, D ดังภาพที่แสดง ซึ่งถูก update ให้ทันสมัยโดยการปรับปรุงครั้งล่าสุดเกิดขึ้นในปี ค.ศ.2018 (Fig. 4)

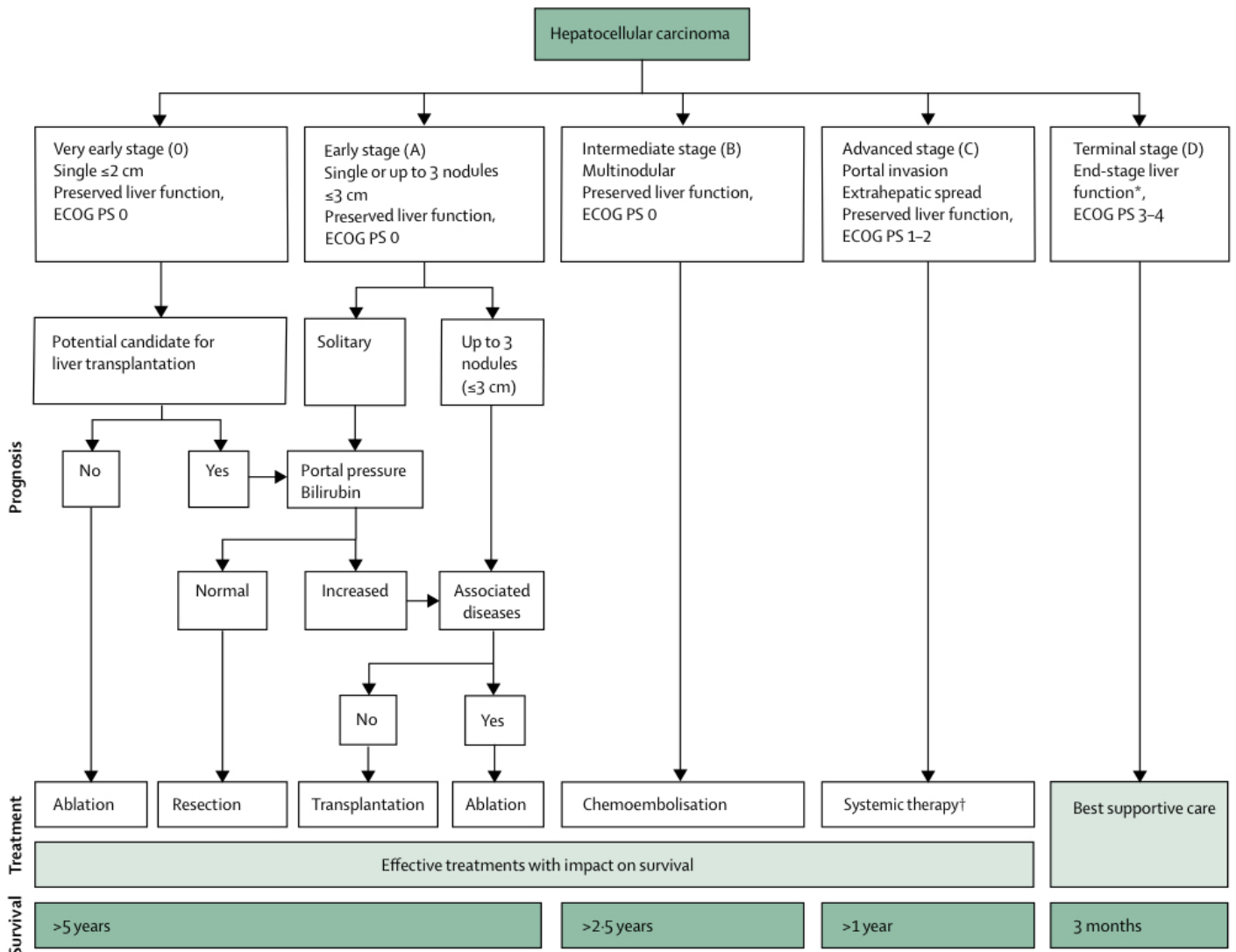


Fig. 4 แสดง BCLC staging และ treatment strategy

ลักษณะเด่นของ BCLC staging classification ที่แตกต่างจาก staging systems อื่นคือ นอกจากจะบอกพยากรณ์โรคในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแล้วยังบอกแนวทางการรักษาผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอีกด้วยโดยแนวทางการรักษาที่เป็น evidence based คือ stage 0 และ A มี curative treatment ได้แก่ liver resection, liver transplantation, และ ablation ในขณะที่ stage B, C เป็น palliative treatment แนะนำให้รักษาโดย TACE และ sorafenib ตามลำดับ และ stage D terminal stage แนะนำให้รักษาโดย best supportive care

ในปัจจุบัน BCLC staging classification ได้รับการรับรองให้เป็น standard staging system for HCC management จากหลายสถาบันเช่น American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), American Gastroenterology Association (AGA), European Association for the Study of Liver (EASL) และ European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)

อย่างไรก็ตาม BCLC staging classification ยังมีข้อจำกัดอยู่เช่น ใน stage B ยังมีความหลากหลายของ HCC (Heterogeneity) ทั้งในแง่ tumor extension และ liver functional reserve การรักษาโดยการทำ TACE เพียงวิธีเดียวอาจไม่เหมาะสมกับ ผู้ป่วยทุกคนใน stage นี้ การผ่าตัดตัด (resection) เพื่อหวังผล curative treatment อาจเป็นอีกทางเลือกที่เหมาะสมในกลุ่มนี้

นอกจากนี้ยังมี staging systems และ prognostic scores อีกมากมายที่ถูกนำเสนอสำหรับ HCC แต่ไม่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย เช่น Tokyo score, BALAD score, China Integrated Score, Taipei Integrated Score System, Memorial Sloan Kettering Cancer Centre nomogram เป็นต้น

Treatment

การรักษา HCC สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

- Curative treatment: Liver resection, liver transplantation และ ablation
- Non curative treatment: TACE, TARE, Stereotactic body, Systemic chemotherapy และ Best supportive care

การรักษาหลักยังคงเป็นการรักษาโดยการผ่าตัด (liver resection: LR) แต่การผ่าตัด HCC มีหลายปัจจัยที่ต้องพิจารณาถึง เช่น ขนาด, ตำแหน่งและ extension ของ tumor, underlying liver disease, liver functional reserve, co-morbid ของผู้ป่วย จึงทำให้การรักษาด้วยการผ่าตัดยังมีข้อจำกัด ปัจจุบันมีวิธีการรักษา HCC อื่นๆอีกหลายวิธี

ในบทความนี้จะกล่าวถึง Intermediated stage HCC management เป็นหลักซึ่ง intermediate stage HCC มีข้อกำหนดแต่ละ guideline ดังนี้

BCLC Guideline 2018 : Intermediate stage HCC คือ BCLC stage B

AASLD Guideline 2018: Intermediate stage HCC คือ BCLC stage B

EASL Guideline 2018: Intermediate stage HCC คือ BCLC stage B

BCLC stage B คือ HCC ที่ไม่มีอาการ, มีขนาดใหญ่, มีจำนวนหลายก้อน, ไม่มี vascular invasion, ไม่มี extrahepatic metastasis

แต่สำหรับ APASL Guideline 2017⁽³⁶⁾ ไม่ได้มีการแบ่งระยะ HCC ชัดเจน และยังคงใช้ treatment algorithm เหมือนในปี 2016 ดังแสดงในรูป (Fig. 5)

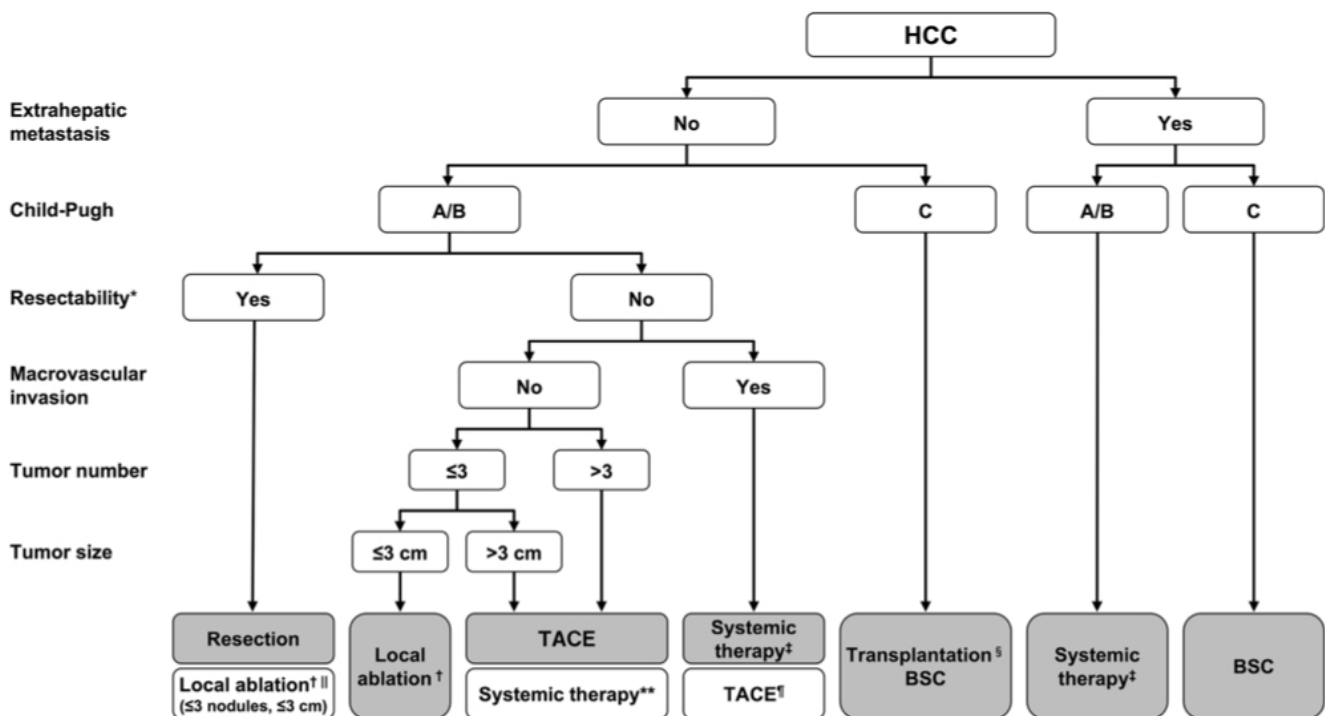


Fig. 5 Treatment strategy of HCC follow APASL guideline

■ Standard treatment

□ Treatments being widely performed in the field practice of Asia-Pacific region

จากการศึกษาพบว่า Intermediate stage HCC (BCLC stage B) หากไม่ได้รับการรักษาจะมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 16 เดือน^(16,17) หรืออัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี 49%⁽¹⁸⁾

the European Association for the Study of Liver (EASL)⁽¹⁹⁾ และ the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)⁽²⁰⁾ แนะนำให้เลือกการรักษาด้วย TACE เป็นอันดับแรกในผู้ป่วย HCC BCLC stage B โดยมีหลักฐานงานวิจัยสนับสนุนคือ 2 RCT ได้แก่ Llovet JM และคณะ⁽²¹⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วย unresectable HCC, Child-Pugh A หรือ B และ Okuda stage I หรือ II จำนวน 112 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วย 37 คนได้ทำการรักษาด้วย arterial embolism (gelatin sponge) กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วย 40 คนได้ทำการรักษาด้วย chemoembolization (gelatin sponge ร่วมกับ doxorubicin) และกลุ่มที่ 3 ผู้ป่วย 35 คน conservative treatment ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่รักษาด้วย chemoembolization มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี มากกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับอีกงานวิจัยของ Lo CM และคณะ⁽²²⁾ ที่ผลการศึกษาพบว่า TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า conservative treatment ในผู้ป่วย unresectable HCC โดยกลุ่ม TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 2 ปี, 3 ปี อยู่ที่ 57%, 31%, 26% ส่วนกลุ่ม conservative treatment มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 2 ปี, 3 ปี อยู่ที่ 32%, 11%, 3% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Transarterial chemoembolization (TACE)

โดยปกติตับได้รับ blood supply มาจาก 2 ระบบคือ hepatic artery และ portal vein แต่ HCC เป็นมะเร็งที่เลี้ยงด้วย hepatic artery เกือบทั้งหมด การทำ TACE คือ การใช้สายสวนสอดผ่าน femoral artery ไป hepatic artery โดยฉีดสารที่เป็น chemotherapeutic agent ซึ่งประกอบด้วย lipiodol ผสมกับยาเคมีบำบัด เมื่อฉีดเข้าไปในก้อน HCC แล้ว lipiodol จะค้างอยู่ใน Tumor ทำให้ยาเคมีบำบัดค้างอยู่ในก้อนมะเร็ง สามารถทำลายมะเร็งได้นานขึ้น และ lipiodol จะอุด microcirculation ทำให้ก้อนขาดเลือดไปเลี้ยง หลังจากฉีด lipiodol และยาเคมีบำบัดแล้ว จะตามด้วยการฉีด embolize material agent เช่น Gel-foam เป็นแบบไม่ละลายน้ำ เพื่อทำการอุดหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งซ้ำ TACE ทำให้ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดที่ให้ออกฤทธิ์มีมากกว่าเมื่อเทียบกับให้ยาทางหลอดเลือดดำ และมี side effect ต่อยาพิษอื่นและตับส่วนปกติน้อยกว่า ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ได้แก่ doxorubicin, mitomycin-C และ cisplatin โดยอาจใช้เป็น single drug หรือ combination drug

ปัจจุบัน TACE เป็นการรักษาหลักในกลุ่มผู้ป่วย HCC ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด (unresectable), ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ (large), มีจำนวนหลายก้อน (multiple HCC) ที่ไม่มี vascular invasion หรือ extrahepatic metastasis ซึ่งข้อบ่งชี้ของการรักษา HCC ด้วย TACE จะกล่าวต่อไป ปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งที่มีผลต่อการรักษา คือ การเลือกผู้ป่วยที่มีความเหมาะสม มีสถานะการทำงานของตับที่พอเพียง นอกจากนั้นยังต้องคำนึงถึงปัจจัยของโรค เช่น ขนาดและขอบเขตการแพร่กระจายของโรค (portal vein or major vessel invasion), ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Performance status; PS, ECOG) วิธีนี้ถือเป็น palliative treatment การทำ TACE ไม่ได้ทำให้การทำงานของตับแย่ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ mortality rate ของ procedure ก็น้อยกว่า 5%

ปัจจุบัน การทำ TACE มีความหลากหลายของทั้งทางเทคนิค รวมถึงยาเคมีบำบัดที่ใช้ โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ Conventional TACE (cTACE) และ Drug-Eluting Bead TACE (DEB-TACE) เมื่อมีการพัฒนาสารอุดหลอดเลือดที่มีขนาดเล็ก (microspheres) และ Drug-Eluting Bead สามารถดูดซึมและค่อยๆ ปล่อยยาเคมีบำบัดได้ ทำให้เพิ่ม intratumoral exposure ต่อยาเคมีบำบัดและลด systemic effect ซึ่ง DEB-TACE เป็นที่แพร่หลายในยุโรปและอเมริกา มีการศึกษา prospective trial ที่แสดงให้เห็นว่า DEB-TACE มีพิษต่อดับและระบบอื่น ๆ น้อยกว่า cTACE⁽²³⁾ โดยในรายงานการศึกษา RCT ของ Golfer R. และคณะ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปีของ DEB-TACE อยู่ที่ 86.2% และ 56.8% เทียบกับ cTACE อยู่ที่ 83.5% และ 55.4%⁽⁶⁸⁾ โดยสรุป ทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการควบคุมโรคและ overall survival^(23,68)

นอกจาก DEB-TACE ในปัจจุบันมีวิธี selective internal radiation หรือ transarterial radioembolization (TARE) โดยการใช้ implantable radiosensitive microsphere นำพา Yttrium-90 (^{90}Y) ฉีดเข้าไปในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง เพื่อให้ทำให้เกิด tumor necrosis ในผู้ป่วย HCC intermediate stage ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE หรือมีข้อห้ามของการทำ TACE มีรายงานว่าพิจารณาเลือกวิธีการรักษาด้วย radioembolization ได้ (24,25) โดยมี clinical practice guideline จาก AASLD 2018⁽²⁰⁾ ระบุให้ radioembolization เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วย T2 หรือ T3 ที่ไม่มี vascular invasion ที่ไม่สามารถผ่าตัด หรือ Liver transplantation (LT) ได้ ส่วน National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ปี 2018⁽²⁶⁾ ระบุให้การรักษาด้วย radioembolization เป็นการรักษาทางเลือกผู้ป่วย HCC ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

มีการรายงานถึงประโยชน์ที่ radioembolization เหนือกว่า TACE คือ สามารถใช้ใน HCC ที่มี portal vein thrombosis ได้⁽²⁷⁾ นอกจากนั้น radioembolization ยังช่วยในการ down staging หรือเพื่อ bridging ในการที่จะทำ Liver resection (LR) หรือ LT⁽²⁸⁾ ส่วนข้อห้ามของการรักษาด้วย radioembolization ได้แก่ encephalopathy, biliary obstruction และ Child-Turcotte-Pugh class C

ซึ่งโดยสรุป จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่า TARE เหนือกว่า conventional TACE ข้อบ่งชี้การทำ TACE⁽²⁹⁾

1. Early stage ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เนื่องจาก future liver remnant ไม่เพียงพอ, มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดสูง หรือไม่ สามารถทำ RFA ได้เนื่องจากตำแหน่งของก้อน
2. Intermediate stage HCC; 1st line treatment of large, multifocal, unresectable HCC โดยไม่มี vascular invasion หรือ extrahepatic spreading
3. Bridging ต้องการลดขนาดของก้อนเพื่อไปทำการผ่าตัดตับ หรือการเปลี่ยนตับ
4. Palliative treatment และ supportive treatment โดยจะพิจารณาใน 2 ประเด็น ได้แก่ ช่วยลดอาการปวดเนื่องจาก ขนาดก้อนที่ใหญ่ และอุดหลอดเลือดแดงในกรณีที่มีการแตกของหลอดเลือดในตับ

ข้อห้ามในการทำ TACE⁽²⁹⁾

1. Absolute contraindications
 - ผู้ป่วยที่มี coagulopathy ที่ไม่สามารถแก้ไขได้
 - ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้
 - ผู้ป่วยที่แพ้สารทึบรังสีที่ไม่สามารถแก้ไขได้
2. Relative contraindications
 - Decompensated cirrhosis Child-Pugh C
 - Extensive tumor ทั่วเนื้อตับทั้งสองข้าง
 - สภาพร่างกายอ่อนแอมาก ECOG score ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป
 - มีภาวะโรคร่วมที่รุนแรง เช่น ไตวาย ตับอักเสบเฉียบพลัน
 - Severely reduced portal vein flow เช่น จาก tumor thrombus ใน main portal vein
 - Unfavourable anatomy ที่ทำ TACE ไม่ได้ เช่น severe shunting, severe atherosclerosis ที่หลอดเลือดสายสวนไม่ได้
 - Bile duct occlusion หรือ incompetent papilla จากการใส่ biliary stent หรือผ่าตัด
 - Active cardiovascular disease หรือ active lung disease
 - มีภาวะเลือดออกทางอาหารเฉียบพลัน
 - ภาวะ ascites ที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาขับปัสสาวะ (refractory ascites)

ภาวะแทรกซ้อนของ TACE⁽³⁰⁾

1. Procedure complication
 - มีก้อนเลือดขังที่ตำแหน่งแทงเข็ม (access site hematoma)
 - มีเลือดออก (hemorrhage)
 - มีการโป่งพองของหลอดเลือด (pseudo aneurysm)
 - มีการบาดเจ็บทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ทำให้เกิดการเชื่อมกัน (arterio-venous fistula)
2. Specific complication เช่น จาก embolization หรือ liver complication
 - อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ Post-embolization syndrome มีได้มาก อาการได้แก่ ไข้, ปวดท้อง, คลื่นไส้อาเจียน
 - ฝีในตับ (liver abscess)
 - ภาวะขาดเลือดของตับ (liver ischemia)
 - ภาวะขาดเลือดของถุงน้ำดี (gall bladder ischemia)
 - ภาวะตับวาย (liver failure)

การตอบสนองต่อการรักษาของ TACE มีการประเมินโดยใช้ modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) นอกจากนั้น mRECIST ยังสามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตได้อีกด้วย โดยแบ่งเป็นรูปแบบ complete response, partial response, stable disease หรือ progressive disease⁽³¹⁾ ดังแสดงใน Table 3

Table 3 RECIST และ mRECIST Criteria

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesion, taking as reference the baseline sum of diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesion, taking as reference the baseline sum of diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

CR, complete response; PR, Partial response; SD, Stable disease; PD, Progressive disease

TACE failure or refractoriness

JSH⁽³²⁾ ได้มีนิยามของ TACE failure/refractoriness ว่าเป็น หลังจากทำ TACE ไป 2 ครั้งแล้วมะเร็งตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างไม่มีประสิทธิภาพ หรือมีการดำเนินโรคเพิ่มมากขึ้น (tumor progression) หรือการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้นร่วมกับมี major vascular invasion หรือมี extrahepatic metastasis พิจารณาให้การรักษาอื่นในกรณีที่ผู้ป่วยมี TACE failure เช่น Sorafenib⁽³³⁾

เนื่องจาก intermediate stage HCC มี heterogeneity ค่อนข้างสูงทั้งจากความหลากหลายด้าน tumor extension, liver functional reserve จาก BCLC staging system ผู้ป่วย stage B มี recommendation คือ TACE ซึ่งจากหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่สามารถบอกได้ว่าไม่น่าจะเหมาะสมกับผู้ป่วยทุกราย⁽³⁴⁾

Liver resection (LR)

ในปัจจุบันการผ่าตัดถือเป็นการรักษาอันดับแรกในการรักษา HCC ที่ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด แต่เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่มีความซับซ้อนและแปรปรวนทางกายวิภาคสูง รวมทั้งมีการทำงานที่หลากหลายและไม่มีเครื่องมือในการทำงานทดแทนได้ ทำให้หาคำตอบว่าการผ่าตัดมีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดค่อนข้างสูง แต่ในปัจจุบันด้วยวิทยาการทางด้านความรู้ทางการแพทย์ เทคโนโลยี และเครื่องมือต่างๆมีความก้าวหน้าไปมาก ศัลยแพทย์มีความชำนาญในการผ่าตัดมากขึ้น ทำให้ภาวะแทรกซ้อนและ อัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดลดลง

ถึงแม้ปัจจุบัน the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) และ the European Association for the Study of Liver (EASL) แนะนำการใช้ BCLC staging system ในการวางแผนการรักษา แต่การรักษา BCLC stage B ด้วย TACE ยังมีข้อถกเถียงกันจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากผู้เชี่ยวชาญการผ่าตัดยังเลือกวิธีการรักษาด้วย liver resection มากกว่า TACE

จากลักษณะ HCC ใน BCLC stage B คือ มีจำนวนก้อน 2 หรือ 3 ก้อน โดยก้อนต้องมีขนาดมากกว่า 3 ซม. อย่างน้อย 1 ก้อน หรือ มีจำนวนตั้งแต่ 4 ก้อนขึ้นไป โดยไม่จำกัดขนาดของก้อน ต้องไม่มี macrovascular invasion และต้องไม่มี metastasis ซึ่งลักษณะข้างต้นนี้มักเป็นก้อนมะเร็งที่มีโอกาสเกิด microscopic vascular invasion เกิด microscopic metastasis ได้ ดังนั้นการรักษาด้วย liver resection ใน HCC intermediate stage นี้มีโอกาสที่จะเกิดเป็นซ้ำได้ แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ยังมีความหวังได้ ถ้ายังไม่มี microscopic metastasis

กรณีที่มี microvascular invasion จะมีโอกาสเป็นซ้ำของโรคอยู่ที่ ประมาณ 3% เปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่มีความ microvascular invasion คือ 13%⁽³⁵⁾

Asia-Pacific clinical practice guideline⁽³⁶⁾ แนะนำว่าการผ่าตัดมะเร็งตับ ต้องพิจารณาทั้ง condition ของ tumor (ขนาด, ตำแหน่ง, ขอบเขต, การลุกลามไปยังหลอดเลือด) และสภาวะการทำงานของตับ (liver status) เนื่องจากหากผ่าตัดออกมากเกินไป จนเหลือตับไม่เพียงพอ จะทำให้เกิดภาวะตับวายหลังผ่าตัด (post-operative liver failure) เสียชีวิตได้ โดยมีคำแนะนำที่เกี่ยวข้อง liver resection ดังนี้

1. พิจารณาเลือกการรักษาผ่าตัดตับ (LR) เป็นอันดับแรกในผู้ป่วย HCC Child-Pugh A ที่ประเมินจาก tumor burden และ liver functional reserve แล้วสามารถผ่าตัดได้
2. ในผู้ป่วย HCC ที่เป็น cirrhosis Child-Pugh A, การพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ควรมีการพิจารณาร่วมของแพทย์สหสาขาวิชาชีพ

ในปัจจุบันมีการประเมินตับที่เหลือหลังจากการผ่าตัดใน 2 แบบคือ

- ประเมินการทำงานของตับ (Functional assessment)
- ประเมินปริมาตรของตับ (Volumetric assessment)

Functional assessment

1. Laboratory blood assays and clinical scoring system ได้แก่ Child-Turcotte-Pugh score (CTP) และ MELD score

Table 4 Child-Turcotte-Pugh score (CTP)

	1 point	2 point	3 point
Albumin (g/dL)	< 2.8	2.8 - 3.5	> 3.5
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
Coagulogram: INR	< 1.7	1.7 - 2.3	> 2.3
Ascites	None	Mild	Refractory
Encephalopathy	None	Mild (grade 1-2)	Severe (grade 3-4)

5-6 point - Child-Turcotte-Pugh class A

7-9 point - Child-Turcotte-Pugh class B

10-15 point - Child-Turcotte-Pugh class C

CTP score เป็น clinical score ที่สามารถบอกอัตราการตายของผู้ป่วย cirrhosis ได้ จากการศึกษาของ Franco D และคณะ⁽³⁷⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย cirrhosis ที่เป็น HCC ที่ได้รับการผ่าตัด liver resection นั้นพบว่า ผู้ป่วย Child-Pugh A มีโอกาสรอดชีวิตสูงกว่า Child-Pugh B และ C ดังนั้นการผ่าตัด Major hepatectomy, segmentectomy จึงแนะนำในผู้ป่วย Child-Pugh A แต่อย่างไรก็ตาม CTP score ไม่สามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิด post-operative liver failure เนื่องจากไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ เช่น pressure ใน portal vein เป็นต้น

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.20 \times \log_e \text{ INR} + 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

MELD score

เดิมใช้ในการทำนายโอกาสรอดชีวิตในผู้ป่วย cirrhosis ที่รอ liver transplantation A. Cuccheti และคณะ⁽³⁸⁾ ได้เสนอ MELD score เพื่อนำมาใช้ในการประเมินผู้ป่วย cirrhosis ก่อนผ่าตัด HCC เพื่อทำนายภาวะ post-operative liver failure และ mortality โดยพบว่า หาก MELD score มากกว่า 9 มีความเสี่ยงสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. Quantitative liver function test เช่น Indocyanine green clearance test (ICG), ¹³C-Methacetin Breath Test (LiMAX), Scintigraphic liver function test เป็นต้น

ICG clearance test และ Makuuchi criteria

โดยการฉีด ICG สารนี้จะจับกับ plasma protein และถูก hepatocyte uptake ขับออกมาทาง bile หลังจากนั้นทำการวัดโดย pulse dye densitometry ผ่านทาง transcutaneous optical sensor หลังจากฉีด ICG ไป 15 นาที และนำค่าที่ได้มาแปลผลจากการศึกษาพบว่า การวัดค่า ICG ที่เหลืออยู่ 15 นาที (ICG-R15) นั้นสามารถทำนายความปลอดภัยของ liver resection

Makuuchi และคณะ⁽³⁹⁾ ได้นำ clinical criteria ได้แก่ ascites, total bilirubin มาใช้ร่วมกับ ICG-R15 เพื่อทำนายความปลอดภัยจากการผ่าตัด liver resection ดังแสดงในตารางข้างล่าง

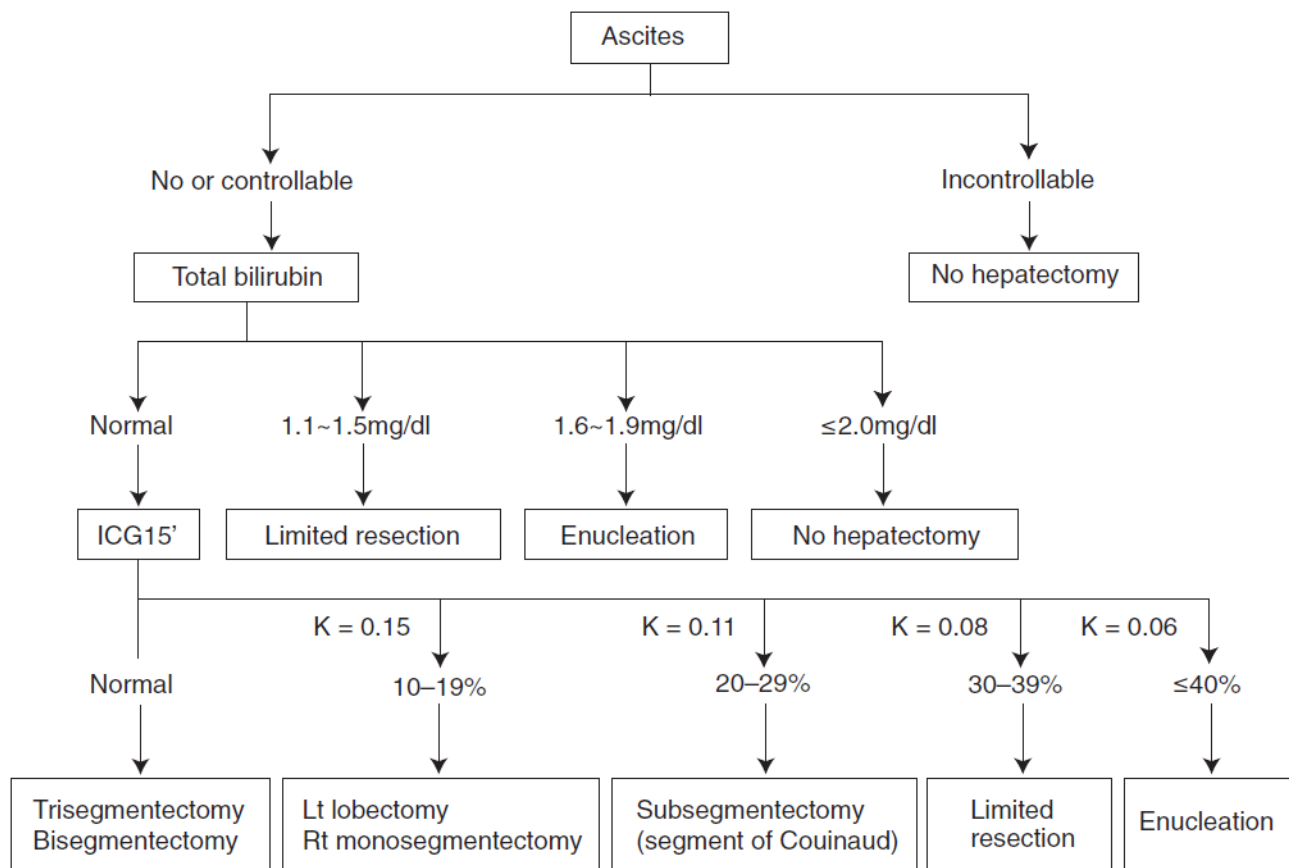


Fig. 6 Decision criterion for selection of operative procedures in patients with impaired liver functional reserve. To convert total bilirubin from mg/dL to micromole/liter, ICG15 indicates indocyanine green retention rate at 15 minutes

Volumetric assessment of liver

ในปัจจุบันวัดปริมาตรตับที่เหลือจากการผ่าตัด (future liver remnant: FLR) โดย Computer tomography (CT) volumetry สามารถคำนวณโดยการลาก รูปร่างของตับแต่ละ section ของ CT แล้วนำมาคิดรวมกันเป็นปริมาตรตับทั้งหมด แล้วนำมาคำนวณหา tumor volume (mm³), non tumorous liver volume (mm³), FLR (mm³)

เนื่องจากตับสามารถงอกใหม่และปรับเปลี่ยนปริมาณหลังการผ่าตัดได้ โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มี normal liver โดยส่วนมากจะแนะนำให้เหลือ FLR มากกว่า 20-25% แต่ในกรณีที่มี cirrhosis แนะนำให้เหลือ FLR มากกว่า 40%⁽⁴⁰⁾

การวัด volume โดย CT volumetric นั้นมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น มีข้อผิดพลาดจากการลากรูปร่างตับได้ลักษณะของก้อนมะเร็ง ขนาดและจำนวนก้อน รวมทั้งท่อน้ำดีในตับที่ขยาย อีกทั้งปริมาตรของ FLR ไม่สามารถบอกถึงการทำงานของ FLR ได้

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดตับ

- ภาวะตับวายหลังการผ่าตัด (post-hepatectomy liver failure) อันเนื่องมาจากสภาวะการทำงานของตับที่ไม่เพียงพอ หรือไม่ทำงานภายหลังการผ่าตัด
- ภาวะเลือดออกระหว่างการผ่าตัดและหลังผ่าตัด
- มีการรั่วของท่อน้ำดี
- การอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้อง
- แผลผ่าตัดอักเสบติดเชื้อ
- ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น หลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน, ปอดติดเชื้อ, ติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

การเปรียบเทียบการผ่าตัด HCC แบบ anatomical resection (AR) กับ non-anatomical resection (NAR)

Anatomical resection (AR) คือ การผ่าตัดเอาตับออกตามกายวิภาค พร้อมกับก้อนตาม portal territories ซึ่งกำหนดโดย dye injection เข้าไปใน feeding portal vein หรือ Glissonean pedicle transection ถูกนำเสนอครั้งแรกในปี ค.ศ. 1980 เป็นการผ่าตัดแบบ segmentectomy หรือ sectionectomy ซึ่งประกอบด้วย bisectionectomy, hemihepatectomy และ trisectionectomy ซึ่งการผ่าตัด hepatectomy ในปัจจุบันใช้ Brisbane 2000⁽⁴¹⁾ เพื่อเป็นนิยามให้เกิดความเข้าใจที่ตรงกัน

เทคนิคการผ่าตัดแบบ AR โดยหลักๆแบ่งเป็น 2 ประเภท ดังกล่าวไปข้างต้น คือ

1. Systematic segmentectomy with ultrasound-guided dye injection

วิธีนี้ทำโดยใช้ ultrasound guided ฉีด blue dye injection (indigocarmine) เข้า portal pedicle HCC โดยมีบางรายงานแนะนำให้ใช้เข็มเบอร์ 21-gauge ที่ใช้ในการทำ percutaneous ethanol injection เนื่องจากสามารถเห็นได้ง่ายใน ultrasound Clamp hepatic artery แบบชั่วคราวโดย Bull-dog clamp⁽⁴²⁾ ตัดตาม stained area โดย marked ด้วยจี้ไฟฟ้าแล้ว ตัดจาก liver surface เข้าไปหา portal pedicle

2. Glissonean pedicle transection

การผ่าตัดวิธีนี้แบ่งตาม Glissonean pedicles ที่มี 3 pedicles ได้แก่ left, middle, และ right แต่ละ pedicle ประกอบด้วยแต่ละ segment ตาม Brisbane terminology⁽⁴¹⁾ ซึ่ง Glissonean pedicles จะอยู่ภายนอกตับ สามารถเห็น Glissonean sheath ได้อย่างง่าย ทำให้สามารถทำการตัดและผูก main Glissonean sheath ของตับข้างนั้นๆ ได้

Glissonean pedicle transection ทำได้ง่ายและปลอดภัยในการผ่าตัด AR โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องการผ่าตัด hemihepatectomy หรือ sectionectomy อย่างไรก็ตามในกรณีที่ต้องการผ่าตัด segmentectomy การผ่าตัดโดย approach แบบ Glissonean pedicle transection จะ invasive และทำได้ยากในกรณีที่มี anatomical variations เพราะฉะนั้นในกรณีที่มีก้อนมะเร็งอยู่ห่างจาก main portal branches การผ่าตัดโดย ultrasound-guided dye injection อาจจะเหนือกว่า Glissonean pedicle transection

โดยสรุปการผ่าตัดตับแบบ AR จะปลอดภัย เมื่อศัลยแพทย์เข้าใจกายวิภาคของตับอย่างละเอียด รู้ anatomical variation ของ Glissonean pedicle ศึกษา imaging studies ก่อนผ่าตัดอย่างดี รวมถึงการใช้ intra-operative ultrasound เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง portal venous branches และ tumor

ส่วน Non-anatomical resection (NAR) คือการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกให้ได้ขอบเขตอย่างน้อย 1 ซม. ซึ่งประกอบด้วย limited resection หรือ enucleation⁽⁴³⁾ ตามทฤษฎีการผ่าตัดแบบ AR นี้เป็นวิธีการรักษา HCC ที่สามารถกำจัด micrometastasis ที่อยู่รอบก้อนมะเร็งได้⁽⁴³⁾ มีบางรายงานการศึกษาพบว่า AR เหนือกว่า NAR แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ชัดเจนในเรื่องของอัตราการรอดชีวิตในระยะยาว^(44,45,46) โดยส่วนมากรายงานการศึกษาจะยังมีข้อจำกัดด้วยเรื่องสถิติที่ยังไม่นัยสำคัญหรือรูปแบบการศึกษาที่ไม่ใช่ case-matched หรือ RCT

มีรายงานรวมผลการศึกษาลำดับโดย Koo Jeong Kang และคณะ เผยแพร่ตีพิมพ์ใน World Journal of Gastroenterology ปี ค.ศ. 2017⁽⁴⁷⁾ โดยผลการศึกษาพบว่า การผ่าตัดแบบ AR ในทางทฤษฎีจะช่วยในเรื่องของ recurrence-free survival แต่ในทางปฏิบัติในงานวิจัยล่าสุด^(48,49,50) ที่มีรูปแบบการวิจัยที่ดี เป็น case-controlled, matching method พบว่า AR ไม่ได้มีผลลัพธ์ที่เหนือกว่า NAR ในเรื่องของ recurrence-free survival (RFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Table 5 ตารางสรุปของตัวอย่างรายงานการศึกษาแบบ case-control studies เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบ AR และ Non-AR

Author/Country	Year	Study period	Patient total number and after propensity score matched (AR:NAR)	Inclusion criteria	Method of AR	Bleeding amount (ml, AR:NAR)	Survival benefit of AR
Okamura et al/	2014	2002-2013	n=236 (139:97 and 64:64)	Solitary	Dye injection	P = 0.008 (551:465)	No RFS (P=0.52)
Ishii et al/	2014	2002-2010	n=268 (110:158 and 44:44)	Solitary < 5 cm	Not clear	P = 0.9 (400:355)	No OS (P=0.29) RFS (P=0.28)
Marubashi. et al/Japan	2015	1981-2012	n=1102 (577:525 and 329:329)	No limitation	Not clear	Not shown	No OS (P=0.7) RFS (P=0.4)

การเปรียบเทียบผลการผ่าตัดตับและ TACE (Liver resection vs TACE)

มีรายงานวิจัยมากมายที่เปรียบเทียบผลการผ่าตัดตับและ TACE ในผู้ป่วย HCC BCLC stage B โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ retrospective study ทั้งใน single center และ multicenter

Vitale A และคณะ⁽⁵¹⁾ ได้รายงานการศึกษา large multicenter retrospective study ในประเทศอิตาลี เผยแพร่ตีพิมพ์ใน journal of hepatology ปี ค.ศ. 2015 รวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 – 2012 โดยศึกษาเกี่ยวกับ survival benefit ของการรักษาด้วย liver resection เทียบกับการรักษาแบบ non-resection (locoregional treatment: LRT) ได้แก่ RFA, TACE ของแต่ละ stage BCLC ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย HCC ในงานวิจัย 2,090 คน มี ผู้ป่วย BCLC B 696 คน แบ่งเป็น LR 171 คน LRT 327 คน และ best supportive care 198 คน มี median net survival benefit (median survival ของ resection - median survival ของ LRT) ของ LR มากกว่า LRT ใน BCLC B 49% (9, 79%) ข้อจำกัดงานวิจัยนี้คือเป็น retrospective study อาจมี selection bias ได้ สรุปคือ LR มี survival benefit ที่ดีกว่า LRT อย่างชัดเจน ทั้งใน BCLC A, B (มีก้อนเดียว ขนาดมากกว่า 5 ซม. ไม่มี macrovascular invasion Child-Pugh A, B cirrhosis และมี physical status 0-1) และ B ในกลุ่มผู้ป่วยที่คัดเลือกแล้ว โดยเฉพาะ MELD score น้อยกว่า, เท่ากับ 9 คะแนน, Child-Pugh A, performance statue = 0 – 1

Jianyong L และคณะ⁽⁵²⁾ ได้รายงานผลการศึกษาระยะเปรียบเทียบการผ่าตัดรักษาในผู้ป่วย BCLC stage B HCC กับ TACE ในประเทศจีน เผยแพร่ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2014 ใน Journal of Medicine ผู้ป่วยกลุ่ม LR 433 คน และผู้ป่วยกลุ่ม TACE 490 คน โดยใน BCLC B subgroup ก่อนเดี่ยวที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. (เดิมถูกจัดอยู่ใน BCLC stage B แต่ปัจจุบันถูกจัดอยู่ใน BCLC stage A) กลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่ม TACE โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี อยู่ที่ 91.8%, 84.2%, 70.8% ในกลุ่ม LR เทียบกับ กลุ่ม TACE ที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี อยู่ที่ 87.9%, 76.3%, 57.9% อย่างมีนัยสำคัญ และใน BCLC stage B subgroup จำนวนก้อน 2-3 ก้อน โดยมีอย่างน้อย 1 ก้อนที่มีขนาดมากกว่า 3 ซม. กลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่ม TACE โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี อยู่ที่ 86.5%, 78.5%, 65.1% ในกลุ่ม LR เทียบกับ กลุ่ม TACE ที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี อยู่ที่ 86.3%, 67.7%, 50.3% อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามใน subgroup กลุ่ม ที่มีจำนวนก้อน ตั้งแต่ 4 ก้อนขึ้นไป พบว่าอัตราการรอดชีวิตทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลและที่ 30 วัน ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม แต่ในกลุ่ม LR มีระยะเวลาอนโรยพยาบาลเฉลี่ยมากกว่ากลุ่ม TACE (mean LOS 9 วัน ในกลุ่ม LR, 4 วันในกลุ่ม TACE) รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดมากกว่าอย่างชัดเจน ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ เป็น non-randomized, ส่วนใหญ่ HCC ในงานวิจัยนี้มี chronic HBV infection ซึ่งอาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนของ HCC ทั่วโลก สรุป LR มีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่า TACE ใน BCLB stage B ที่มีจำนวนก้อน 1-3 ก้อน

Tada T. และคณะ⁽⁵³⁾ ได้รายงาน multicenter study จากประเทศญี่ปุ่น เผยแพร่ตีพิมพ์ใน cancer science, Japanese cancer association เมื่อปี ค.ศ. 2017 เปรียบเทียบ BCLC stage B ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดตับ กับ TACE โดยศึกษาในกลุ่ม BCLC stage B Child-Pugh A จำนวน 489 คน เป็นกลุ่ม LR 170 คน และกลุ่ม TACE 319 คน แบ่งย่อยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A Child-Pugh 5 คะแนน และมีจำนวนก้อนไม่เกิน 3 ก้อน (2-3 ก้อน) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมี overall survival rate และ median survival มากกว่ากลุ่ม TACE อย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี, 5 ปี, 7 ปี อยู่ที่ 67.1%, 54.2%, 41.5% และ median survival 5.4 ปี ส่วนกลุ่ม TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี, 5 ปี, 7 ปี อยู่ที่ 55.0%, 32.0%, 22.9% และ median survival 3.5 ปี อีกกลุ่มที่ศึกษาแยกย่อย คือกลุ่ม B Child-Pugh 6 คะแนน มีจำนวนก้อนตั้งแต่ 4 ก้อนขึ้นไป ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันของทั้ง overall survival และ median survival ของทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี, 5 ปี, 7 ปี อยู่ที่ 50.4%, 47.4%, 25.3% และ median survival 3.2 ปี ส่วนกลุ่ม TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี, 5 ปี, 7 ปี อยู่ที่ 45.1%, 22.5%, 16.3% และ median survival 2.8 ปี ข้อจำกัดในรายงานนี้คือรวบรวมข้อมูลจากหลายโรงพยาบาลตามภูมิภาคของประเทศญี่ปุ่น ทำให้แต่ละโรงพยาบาลมีประชากรที่แตกต่างกัน อีกทั้งเป็น retrospective study ซึ่งอาจมี selection bias ได้ และศึกษาเพียง BCLC stage B ที่มี Child-Pugh A เท่านั้น สรุป คือ LR พิจารณาเป็นการรักษาแบบ radical treatment ใน BCLC stage B ที่มี Child-Pugh 5 คะแนน และจำนวนก้อนไม่เกิน 3 ก้อน (2-3 ก้อน)

Zhong JH และคณะ⁽⁵⁴⁾ ได้รายงานการศึกษาย้อนหลังแบบ multicenter study เผยแพร่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2013 ในผู้ป่วย HCC BCLC stage B และ C ที่มี Child-Pugh A เท่านั้น จำนวน 1,259 คน กลุ่ม LR 908 คน และกลุ่ม TACE 351 คน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันและ 90 วันของทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการรักษาระยะยาวพบว่า overall survival ของกลุ่ม LR ดีกว่ากลุ่ม TACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี อยู่ที่ 88%, 62%, 39% และ median survival 47.4 เดือน ส่วนกลุ่ม TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี, 3 ปี, 5 ปี อยู่ที่ 81%, 33%, 16% และ median survival 23.7 เดือน เมื่อวิเคราะห์ใน subgroup โดยมีการแบ่งกลุ่มตามขนาดคือขนาดน้อยกว่า 10 ซม. และขนาดตั้งแต่ 10 ซม. ขึ้นไป ผลการรักษาระยะยาวพบว่า overall survival ของกลุ่ม LR ดีกว่ากลุ่ม TACE อย่างมีนัยสำคัญ และ overall survival ของกลุ่มขนาดน้อยกว่า 10 ซม. ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, แบ่งกลุ่มตามจำนวนก้อนคือจำนวนก้อน 3 ก้อนขึ้นไป และจำนวนน้อยกว่า 3 ก้อน ผลการรักษาระยะยาวพบว่า overall survival ของกลุ่ม LR ดีกว่ากลุ่ม TACE อย่างมีนัยสำคัญ และ overall survival ของกลุ่มจำนวนน้อยกว่า 3 ก้อน ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แบ่งกลุ่มตามการมี macrovascular invasion (BCLC stage C) และไม่มี macrovascular invasion (BCLC stage B) ผลการรักษาระยะยาวพบว่า overall survival ของกลุ่ม LR ดีกว่ากลุ่ม TACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, แบ่งกลุ่มตามการมีและไม่มี portal hypertension ผลการรักษาระยะยาวก็พบว่า overall survival ของกลุ่ม LR ดีกว่ากลุ่ม TACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปคือ การพิจารณารักษา BCLC stage B ด้วยการผ่าตัด ไม่ควรเอาขนาดก้อนและจำนวนก้อนมาเป็นปัจจัยหลักในการพิจารณา แต่ให้คำนึงถึงปัจจัยสำคัญที่จะส่งผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด คือ

1. สภาพะการทำงานของตับก่อนผ่าตัด (pre-operative liver function)
2. ปริมาตรตับที่เหลือหลังผ่าตัด (post-operative residual tumor) LR เป็นการรักษาที่ดีในผู้ป่วย selected large solitary, multinodular or macrovascular invasion HCC

ในกลุ่ม intermediate HCC มีการศึกษาแบบ randomized control trial ของ Yin L. และคณะ⁽⁵⁵⁾ เผยแพร่ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 2014 ศึกษาเปรียบเทียบการรักษา resectable multiple HCC ที่เกิน Milan criteria (HCC 1 ก้อนที่ขนาดไม่เกิน 5 ซม. หรือ มี HCC หลายก้อน แต่ไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 ซม.) ด้วยการผ่าตัด partial hepatectomy (PH) กับ TACE ผลการศึกษาพบว่า overall survival ที่ 1 ปี คือ PH 76.1% TACE 51.8%, ที่ 2 ปี คือ PH 63.5% TACE 34.8% และที่ 3 ปี คือ PH 51.5% TACE 18.1% สรุปคือกลุ่มที่รักษาด้วยการทำ partial hepatectomy มี overall survival ที่ดีกว่ากลุ่ม TACE

จาก systematic review และ meta-analysis เปรียบเทียบการรักษาด้วยการผ่าตัด และ TACE ใน HCC BCLC stage B ของ Liu W และคณะ⁽⁵⁶⁾ เผยแพร่ตีพิมพ์ใน Journal Gastrointestinal Surgery ปี ค.ศ. 2015 ที่รวบรวม 9 รายงานวิจัย เป็น 1 RCT 2 score matched cohort study และ 6 retrospective cohort study จำนวนผู้ป่วย HCC ทั้งหมด ในงานวิจัย 4,958 คน แบ่งเป็นกลุ่ม liver resection 2,281 คน กลุ่ม TACE 2,677 คน ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 9 รายงานวิจัย พบว่า กลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่ากลุ่ม TACE ทั้งที่ 3 ปี และ 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดรักษาทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนข้อจำกัด meta-analysis นี้ คือ มีเพียง 1 งานวิจัยที่เป็น RCT นอกนั้นส่วนใหญ่เป็น retrospective cohort study ซึ่งอาจมี selection bias และมีจำนวนวิจัยที่ศึกษาน้อย

Qi X และคณะ⁽⁵⁷⁾ ได้รายงานวิจัย systematic review และ meta-analysis เผยแพร่ตีพิมพ์ใน Oncotarget ปี ค.ศ. 2015 รวมคัดเลือก 50 งานวิจัย จากทั้งหมด 2,029 งานวิจัย วิเคราะห์การรักษาเปรียบเทียบ LR และ TACE ในผู้ป่วย HCC overall meta-analysis พบว่า กลุ่ม LR มี overall survival มากกว่ากลุ่ม TACE ทั้งในกลุ่ม BCLC stage A, B และ C LR ดีกว่า TACE อย่างชัดเจน โดยใน subgroup analysis BCLC stage B กลุ่ม LR มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและ 5 ปี มากกว่ากลุ่ม TACE แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

Table 6 ตารางสรุปโดยรวมของตัวอย่างรายงานการศึกษาอัตราการรอดชีวิตของกลุ่ม LR เปรียบเทียบกับ TACE

Author/Country	Year	Pt. gr (BCLC จาก ก้อนใหญ่ หรือ หลายก้อน)	Treatment arm (No. of patient)	Type of study (RCT/case series)	Survival	Limitation
Vitale A. et al/ Italy	2015	BCLC B (single/ multiple)	LR (n=171) vs LRT, RFA, TACE (n=327)	Retrospective	median net survival benefit LR > LRT 49%	- Selection bias
Jianyong L et al/China	2014	BCLC B (single/ multiple)	LR (n=433) vs TACE (n=490)	Retrospective	5 yr OS LR = 61.2% TACE = 45.1%	Non-randomised Most of HCC possessed chronic HBV, not representative all HCC
Tada T. et al/ Japan	2017	BCLC B (multiple)	LR (n=170) vs TACE (n=319)	Retrospective, multicenter	5 yr OS LR = 54.2% TACE = 32%	Hospital-based population Retrospective
Zhong JH/ China	2014	BCLC B (multiple)	LR (n=660) vs TACE (n=266)	Retrospective, multicenter	3 yr OS LR = 53% TACE = 18%	Hospital-based population Retrospective Short term outcomes
Yin L. et al/ China	2014	BCLC B (multiple)	LR (n=88) vs TACE (n=85)	RCT, single center	3 yr OS LR = 51.5% TACE = 18.1%	Small sample size Short term outcomes
Qi X. et al/ China	2015	BCLC B (single/ multiple)	50 study 1 : High quality 15 : Moderate quality 34 : Low quality	Metaanalysis	LR > TACE 29 studies LR = TACE 7 studies	Selection bias Only 1 RCT Publication bias

การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการผ่าตัด

การพิจารณา liver resection ใน HCC BCLC stage B มีความหลากหลายของจำนวนก้อนและขนาดก้อน รวมทั้งสภาพของเนื้อตับและการทำงานของตับก็มีตั้งแต่ดีมากเป็นปกติจนถึงเป็น cirrhosis Child-Pugh B เมื่อพิจารณาด้าน resectability โดยใช้หลักการที่ว่า ก้อนมะเร็งอยู่เพียง lobe เดียว ไม่มี major vascular invasion ไม่มี extrahepatic metastasis และคาดคะเนว่ามี future liver remnant ที่พอเพียง ก็จะทำให้ผู้ป่วยในกลุ่ม BCLC stage B สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้

การปลูกถ่ายอวัยวะตับ (liver transplantation: LT)

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า LT เป็นวิธีการรักษาเดียวที่จะรักษาโดยการผ่าตัดเอา HCC ออกไปทั้งหมดและ underlying cirrhosis แต่เนื่องจากจำนวนตับที่ได้รับบริจาคมีจำนวนที่จำกัด รวมทั้งยังต้องพิจารณาถึงโอกาสที่จะมี recurrence HCC หลังจาก LT จึงจำเป็นต้องมีการพิจารณาจัดสรรตับแก่ผู้ป่วยอย่างเหมาะสมและได้ประโยชน์สูงสุด

Selection criteria for liver transplantation

Milan criteria

เสนอโดย Mazzaferro และคณะ ปีค.ศ.1996⁽⁵⁸⁾ จัดเป็น gold standard ใน selection criteria ของการปลูกถ่ายอวัยวะตับ ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี สูงถึง 85% โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้

- ถ้าเป็น HCC 1 ก้อน ต้องมีขนาดไม่เกิน 5 ซม.
- ถ้าเป็น HCC หลายก้อน ต้องมีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนต้องมีขนาดไม่เกิน 3 ซม.
- ไม่มี vascular invasion
- ไม่มี distant metastasis

Expansion criteria of Milan

UCSF criteria

Yao และคณะ⁽⁵⁹⁾ ได้เสนอ The University of California, San Francisco (UCSF) criteria ในปีค.ศ. 2010 ซึ่งปัจจุบันได้รับการยอมรับแพร่หลายทั่วโลกมากขึ้นในการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะทำ liver transplantation มีข้อบ่งชี้ดังนี้

- ถ้าเป็น HCC 1 ก้อน ต้องมีขนาดไม่เกิน 6.5 ซม.
- ถ้าเป็น HCC หลายก้อน ต้องมีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน โดยขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุดต้องไม่เกิน 4.5 ซม. และขนาดของทั้ง 3 ก้อนรวมกันไม่เกิน 8 ซม.
- ถ้าใช้ UCSF criteria ในการพิจารณา LT ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 5 ปี อยู่ที่ 90% และ 75%
- พบว่าหลังจากมีการขยาย indication จากการมี expansion criteria

ความต้องการปลูกถ่ายอวัยวะตับก็มีเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย ส่งผลให้มีการเพิ่ม waiting time

Up-to-7 criteria⁽³⁵⁾

ถ้าเป็น HCC หลายก้อน ต้องมีจำนวนไม่เกิน 7 ก้อน โดยขนาดรวมของก้อนที่ใหญ่ที่สุดรวมกันไม่เกิน 7 ซม.

โดยรายงานผลการศึกษาพบว่า HCC ที่เข้าได้กับ up-to-7 criteria หลังทำ liver transplantation มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี และ 5 ปี อยู่ที่ 77.7% และ 71.2%

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเรื่อง criteria คัดเลือกผู้ป่วย HCC เข้ารับการพิจารณา LT อีกมากมาย เช่น Hangzhou criteria, Kyoto criteria โดยบางแห่งก็ได้เพิ่ม AFP มาร่วมพิจารณาในเกณฑ์ด้วย^(60,61)

จากสาเหตุที่มีจำนวนผู้บริจาคอวัยวะน้อยกว่าจำนวนผู้ต้องการอวัยวะ และการรอรับบริจาคตับอาจจะใช้เวลานาน ดังนั้นการพิจารณาการปลูกถ่ายตับจะเหมาะสมในผู้ป่วย Child-Pugh class C ที่ไม่สามารถทำ liver resection ได้

ข้อห้ามของการทำ liver transplantation

- Macrovascular invasion
- Extrahepatic metastasis
- Ruptured HCC

Patient unfit for surgery เช่น ECOG PS ≥ 2 , มีข้อจำกัดเรื่องอายุมาก หรือมีโรคประจำตัวอื่นนอกจากตับกำลัง active

จะพบว่ามีผู้ป่วย BCLC stage B บางกลุ่ม มีลักษณะของ HCC ที่เข้าได้กับ criteria ข้างต้น ก็อาจพิจารณารักษาด้วย LT ได้ แต่ Milan criteria ก็ยังถือว่าเป็น gold standard ของ liver transplantation ใน HCC

APASL guideline⁽³⁶⁾ แนะนำว่าการรักษาที่ดีที่สุดของ HCC คือการผ่าตัด LT แนะนำให้เป็นการรักษาแรก หากผู้ป่วยและ HCC เหมาะสม รวมถึงมี graft available

ส่วน EASL 2018⁽¹⁹⁾/AASLD 2018⁽²⁰⁾ แนะนำว่าการรักษา LT เป็นการรักษาแรกของ HCC ที่เข้าได้กับ Milan criteria แต่ไม่เหมาะสมที่จะผ่าตัด ยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับ expanded criteria

Percutaneous treatment

สามารถทำได้หลายวิธี เช่น Percutaneous Ethanol Injection (PEI), radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), irreversible electroporation (IRE) เป็นต้น โดยปัจจุบันแนะนำเป็นการรักษาหลักของ HCC BCLC stage 0 และ A

1. Percutaneous Ethanol Injection (PEI)

เป็นการรักษาโดยการฉีด ethanol เข้า tumor cell จะทำให้เกิดกลไกในการก่อให้เกิด necrosis และทำลาย tumor cell

2 กลไกคือ

1. cell dehydration และ
2. small vessel occlusion

จากการที่ ethanol ซึมเข้าสู่หลอดเลือด ทำลาย endothelial cell และ platelet aggregation จนเกิด thrombosis

ขึ้นภายในหลอดเลือดเล็กๆนั้น⁽⁶²⁾

- ข้อบ่งชี้ในการใช้ PEI⁽⁶³⁾

ส่วนใหญ่ใช้ในการรักษา HCC ที่มีจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน แต่ละก้อนมีขนาดไม่เกิน 5 ซม

- ข้อห้ามของ PEI⁽⁶⁴⁾

มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy)

Portal vein thrombosis

Extra hepatic metastasis

Child-Pugh C cirrhosis

- ภาวะแทรกซ้อน⁽⁶²⁾

ปวดท้อง

ไข้

ฝีที่ตับ (liver abscess)

มีเลือดออกหรือก้อนเลือดในช่องท้อง (intraabdominal hemorrhage, hematoma)

มีการติดเชื้อทางเดินน้ำดี (cholangitis)

2. Radiofrequency ablation: RFA

หลักการของการรักษารักษาด้วย RFA คือ การทำให้เกิดความร้อนที่ก้อนมะเร็งจนเกิด thermal injury ต่อเซลล์มะเร็ง โดยจะทำให้เกิดอันตรายจนถึงขั้นเป็น irreversible damage โดยอุณหภูมิของความร้อนที่ก้อนมะเร็งได้รับจะมีอุณหภูมิระหว่าง 60 – 80 องศาเซลเซียส โดยใช้ระยะเวลาประมาณ 4-6 นาที หากใช้ความร้อนมากเกินไป 100 องศาเซลเซียส จะส่งผลให้เกิดการไหม้ของก้อนมะเร็ง ซึ่งจะกลายเป็นฉนวนกั้นความร้อน ทำให้ tissue ที่อยู่ห่างออกไปได้รับความร้อนไม่เต็มที่ เกิด incomplete ablation ถ้าก้อนอยู่ใกล้กับหลอดเลือดน้อยกว่า 3 มม. ความร้อนจะถูกพาไปเนื่องจากการไหลของเลือด ทำให้มีความร้อนต่ำกว่าบริเวณอื่น เรียกว่า heat sink effect ซึ่งก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด incomplete ablation⁽⁶⁵⁾ โดยทั่วไป RFA มักใช้ในการรักษา HCC ในกลุ่ม small จะได้ผลการรักษาดี มี complete necrosis ได้ 80-90% ถ้า HCC ขนาดไม่เกิน 3 ซม. (66,67) ได้ 50-70% ถ้า HCC มีขนาด 3-5 ซม. (69,70,71) นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในแง่ของเทคนิคการทำในกรณีที่ HCC อยู่ใกล้กับ dome ของ diaphragm เนื่องจากอาจทำให้เกิด diaphragmatic injury ได้ หรือ HCC ที่อยู่บริเวณใต้ขอบตับ ก็มีโอกาที่จะเกิด intestinal perforation หรือ HCC ที่อยู่ใกล้ pericardium ก็อาจทำให้เกิด pericardial injury ได้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนของ RFA พบได้น้อยมาก (น้อยกว่า 1%) ได้แก่ intra-abdominal hemorrhage or hematoma, intra-abdominal infection or abscess, biliary tract infection, pleural effusion, pneumothorax

มี 3 การศึกษา ที่รายงานผลการรักษาเกี่ยวกับการรักษา HCC BCLC stage B ด้วยวิธีการรักษาด้วย ablation แทนที่การทำ TACE รายงานแรกของ D'Avola และคณะ⁽⁷²⁾ เป็นการศึกษาแบบ retrospective single center ของประเทศสเปน เผยแพร่ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 2011 พบว่าผู้ป่วย HCC ทั้งหมด 359 คน เป็น BCLC stage B 101 คน แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รักษาแบบ radical treatment (percutaneous treatment, LR, LT) 35 คน กลุ่มที่รักษาด้วย TACE หรือ TAE และ Sorafenib 55 คน และกลุ่มที่รักษาตามอาการ 21 คน ผลการศึกษาพบว่า radical treatment มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า TACE โดยกลุ่ม radical treatment มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 71 เดือน กลุ่ม TACE 24 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากข้อมูลการศึกษายังไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจากข้อมูลพบว่ากลุ่ม radical treatment ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย liver resection ต่อมาการศึกษาที่สนับสนุนงานวิจัยข้างต้น คือ การศึกษาของ Ho EY และคณะ (73) เป็นการศึกษา retrospective single center ของประเทศสหรัฐอเมริกา เผยแพร่ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2014 พบว่ามีผู้ป่วย HCC รายใหม่ 254 คน เป็น BCLC stage B 105 คน ใน BCLC stage B นี้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย LR 21 คน (20%), RFA 23 คน (22%), Locoregional 51 คน (49%) ซึ่งส่วนใหญ่ทำ TACE ผลการศึกษาพบว่า RFA มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 มากกว่า TACE จากข้างต้น พบว่างานวิจัยทั้ง 2 งานมีข้อจำกัดคือเป็น retrospective study ที่ทำการศึกษาเพียง center เดียว

ต่อมา Pecorelli และคณะ⁽⁷⁴⁾ รายงานการศึกษาแบบ multicenter retrospective study ของประเทศอิตาลี เผยแพร่ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 2016 มีผู้ป่วย BCLC stage B 456 คน จาก 21 โรงพยาบาล ได้รับการรักษาด้วย LT 9 คน, LR 41 คน, RFA และ PEI 95 คน, TACE 233 คน, Sorafenib 18 คน, Best supportive care 39 คน, Non-evidence based treatment 39 คน ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 31 เดือน ผู้ป่วย BCLC stage B บางกลุ่มก็ได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วย percutaneous ablation

APASL⁽³⁶⁾ แนะนำว่า RFA เป็นการรักษาแรกของ HCC ที่มีขนาดก้อนไม่เกิน 2 ซม. ใน Child-Pugh A และ B, RFA เป็นการรักษาทางเลือกอีกทาง นอกเหนือจากการผ่าตัด ในกรณี HCC มีขนาดไม่เกิน 3 ซม. มีไม่เกิน 3 ก้อน AASLD ปี 2018⁽²⁰⁾ แนะนำ Locoregional treatment ใน HCC T2 หรือ T3 ที่ไม่มี vascular involvement โดยไม่ได้แนะนำวิธีใดวิธีหนึ่งดีกว่าวิธีอื่นๆ สำหรับ BCLC stage B แนะนำว่าพิจารณาการรักษาด้วย Locoregional treatment ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้, หากไม่สามารถทำ TACE/TARE ได้ พิจารณาการรักษาด้วย systemic treatment

สรุป percutaneous treatment อาจจะมีประโยชน์กับผู้ป่วย HCC BCLC stage B แต่เนื่องด้วย BCLC stage B มีความหลากหลายของผู้ป่วยที่อยู่ใน stage นี้ ทำให้ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการอย่างประจักษ์สนับสนุน มีเพียง expert opinion และวิธีการรักษาด้วย RFA มีข้อจำกัดใน HCC ที่มีขนาดมากกว่า 3 ซม. และ จำนวนก้อน HCC มากกว่า 3 ก้อน

3. Microwave ablation (MWA)

เป็นการรักษา small HCC ใช้หลักการ thermal ablation คล้ายกับการทำ RFA โดยทำการปล่อยคลื่น microwave ความถี่สูงผ่านท่อนำคลื่น microwave เข้าที่ tumor cell เมื่อความร้อนที่เกิดขึ้นใน tumor cell สูงกว่า 50 องศาเซลเซียส เกิดเป็น coagulation necrosis มีบางรายงานการศึกษา (75) พบว่า MWA มี completion response rate สูงถึง 89% มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1, 3, 5 ปี อยู่ที่ 93%, 72% และ 57% ตามลำดับ และผลการรักษาจะดีในกรณีที่ก้อน HCC มีขนาดน้อยกว่า 5 ซม.

- ภาวะแทรกซ้อน

ท่อน้ำดีตีบตัน (bile duct stenosis)

มีเลือดออกหรือก้อนเลือดในช่องท้อง (intraabdominal hemorrhage, hematoma)

มีเลือดออกในช่องอก (hemothorax)

ฝีที่ตับ (liver abscess)

Irreversible electroporation (IRE)

เป็นนวัตกรรมใหม่โดยการจี้ก้อน HCC ด้วยกระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง หรือมีดนาโน (Nanoknife) เป็นการจี้โดยใช้เข็มอย่างน้อย 2 เล่ม (2-5 เล่ม) สอดเข้าไปในตำแหน่ง tumor ทำให้เกิดกระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูงถึง 3,000 โวลต์ ไหลผ่าน tumor cell ส่งผลให้เกิดรูขนาดเล็ก (nanopores) จำนวนมาก ทำให้เกิดการตายถาวรของ tumor cell (apoptosis) โดยไม่เกิดความร้อนออกมาทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียง จึงสามารถใช้กับก้อนมะเร็งที่อยู่ใกล้หลอดเลือด หรือท่อน้ำดีได้อย่างปลอดภัย

ผลการรักษาคล้ายกับ RFA คือ จะให้ผลการรักษาดีเมื่อใช้กับก้อนที่มีขนาดน้อยกว่า 3 ซม.⁽⁷⁶⁾ แต่การรักษาด้วย IRE มีข้อจำกัดในกรณีที่ก้อน HCC มีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ หรือมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

Systemic treatment

จากที่มีรายงานผลการศึกษาของการใช้ยา molecular-targets drugs ในกลุ่ม multi-targeted tyrosine kinase inhibitor ด้วยยา sorafenib เมื่อปี ค.ศ.2008 ที่พบว่า การรักษาผู้ป่วย HCC ในระยะ advanced stage เกินจะผ่าตัดได้ หรือล้มเหลวจากการรักษาด้วย locoregional therapy มาแล้วด้วยยานี้ จะเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(77,78) หลังจากนั้น sorafenib ได้กลายเป็นการรักษาตามมาตรฐานที่ใช้รักษา HCC

Sorafenib

เป็นยารักษามะเร็งในกลุ่ม multi-targeted tyrosine kinase inhibitor ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการเจริญของเซลล์มะเร็ง เช่น ยับยั้งที่ Raf, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), c-kit, fms-related tyrosine kinase-3 receptor (Flt-3) และ RET มีการศึกษาอ้างอิง 2 การศึกษาที่ใช้ sorafenib ในการรักษา HCC คือ SHARP study (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol)⁽⁷⁷⁾ รายงานโดย Llovet และคณะ รวบรวมผู้ป่วย unresectable HCC และเป็น Child-Pugh class A cirrhosis จำนวน 602 คน โดยให้ยา sorafenib ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ placebo พบว่ากลุ่มที่ได้ยา sorafenib มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมดีกว่ากลุ่ม placebo โดยระยะเวลาการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้ sorafenib อยู่ที่ 10.7 เดือน กลุ่ม placebo 7.9 เดือน รวมถึงมี radiological progression ที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาที่ 2 รายงานโดย Cheng และคณะ⁽⁷⁸⁾ เป็นการศึกษา Asia-Pacific study ซึ่งศึกษาผู้ป่วย advanced HCC และเป็น Child-Pugh class A cirrhosis จำนวน 226 คนในประเทศจีน เกาหลีใต้ ไต้หวัน โดยเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา sorafenib ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ placebo พบว่ากลุ่มที่ได้ยา sorafenib มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมดีกว่ากลุ่ม placebo โดยระยะเวลาการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้ sorafenib อยู่ที่ 6.5 เดือน กลุ่ม placebo 4.2 เดือน และกลุ่มที่ได้ยา sorafenib มีระยะเวลาของ disease progression นานกว่ากลุ่ม placebo (2.8 เดือน เทียบกับ 1.4 เดือน)

ผลข้างเคียงจากยา sorafenib ที่พบได้ ได้แก่ diarrhea, fatigue, hand-foot skin reaction เป็นต้น

มีรายงานการศึกษาประสิทธิภาพของยา sorafenib ในการรักษา intermediate stage HCC ได้รับการสนับสนุนจากหลายงานวิจัย เช่น Global investigation of therapeutic DEcision in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib (GIDEON)⁽⁷⁹⁾, SOFIA⁽⁸⁰⁾, INSIGHT⁽⁸¹⁾ ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตของ intermediate HCC ที่รักษาด้วย sorafenib เฉลี่ยอยู่ที่ 20.6 เดือน⁽⁸⁰⁾, 19.5 เดือน⁽⁸¹⁾ และ 15.6 เดือน⁽⁷⁵⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการรักษาด้วย TACE

นอกจากยา sorafenib ยังมียาในกลุ่ม multi-targeted tyrosine kinase inhibitor ตัวอื่นอีก เช่น regorafenib และ lenvatinib และมีการพัฒนาการพัฒนายารักษาแบบรวมกลุ่มที่เรียกว่า immunotherapy โดยเฉพาะในกลุ่มที่เรียกว่า immune checkpoint inhibitors เช่น ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody), pembrolizumab (anti-PD1 monoclonal antibody) และ nivolumab (anti-PD1 monoclonal antibody) โดยพบว่ายาเหล่านี้ถูกพัฒนาอย่างรวดเร็วและแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการรักษาแบบรวมกลุ่มหลายชนิดที่ต่อต่อยามาตรฐานมาทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย HCC

อย่างไรก็ตาม การศึกษาการรักษาด้วย systemic therapy ในผู้ป่วย HCC จะบ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการรักษาได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากมีปัจจัยอื่นที่สำคัญในการประเมินการรอดชีวิต ซึ่งได้แก่ underlying liver dysfunction ของผู้ป่วยเอง APASL⁽³⁶⁾ EASL⁽¹⁹⁾/AASLD⁽²⁰⁾ แนะนำแนวทางการรักษาเป็นไปในแนวเดียวกัน คือ sorafenib เป็นการรักษาแรกของ advanced stage (BCLC stage C), Child-Pugh A หรือ stage แรกๆ ที่ไม่เหมาะสมกับ locoregional treatment

Chemotherapy

ในอดีตการรักษา HCC ด้วยยาเคมีบำบัดยังไม่ได้มีประสิทธิภาพที่ชัดเจนมากเทียบเท่ากับในปัจจุบัน ซึ่งในปัจจุบันมีการผลิตยาเคมีบำบัดตัวใหม่มากมาย เช่น oxaliplatin ที่มีรายงานผลการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาแบบรวมกลุ่มในระบบทางเดินอาหาร เช่น กระเพาะอาหาร, ลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง, ตับอ่อน จากผลลัพธ์ของการรักษาที่ดีของยาเคมีบำบัด จึงมีการศึกษาหาเคมีบำบัดที่สามารถใช้รักษา HCC

- Mono-therapy regimen

Doxorubicin เป็นยาเคมีบำบัดชนิดแรกที่ถูกนำมาใช้ในการรักษา HCC และให้ผลลัพธ์ที่น่าสนใจ⁽⁸²⁾ แต่ในทางปฏิบัติ Doxorubicin ได้ถูกนำไปใช้ใน DEB-TACE มากกว่า

- Capecitabine

เป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน ที่จะเปลี่ยนเป็น 5-fluorouracil (5-FU) ซึ่งจะส่งผลต่อ DNA synthesis, ทำให้ tumor เจริญเติบโตช้าลง ปัจจุบัน role ในการใช้เพื่อรักษา HCC มีรายงานผลการศึกษาแบบ RCT⁽⁸³⁾ ที่สนับสนุนคือมีการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด capecitabine กับ placebo ผลพบว่าอัตราการเกิดโรคซ้ำที่ต่ำกว่า (53.3% เทียบกับ 76.7%), ระยะเวลาที่ tumor progression ที่นานกว่า (40 เดือน เทียบกับ 20 เดือน, $P=0.0046$) และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี มากกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (62.5% เทียบกับ 39.8% $P=0.216$)

- Politherapy regimen

ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ซึ่งประกอบด้วย fluorouracil, leucovorin และ oxaliplatin มีรายงานการศึกษา⁽⁸⁴⁾ พบว่าผู้ป่วย advanced HCC มีอัตราการรอดชีวิตเมื่อรักษาด้วย FOLFOX4 ดีกว่าการรักษาด้วย doxorubicin เพียงชนิดเดียว มี progression free survival ดีกว่า (2.93 เดือน เทียบกับ 1.77 เดือน, $P<0.001$), การตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า (8.15% เทียบกับ 2.67%, $P=0.002$) โดยประโยชน์ส่วนใหญ่ของยาเคมีบำบัดสูตรนี้คือช่วยคงขนาดของก้อนไว้ไม่ให้ลุกลาม FOLFOX4 ได้รับการรองรับว่าสามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วย advanced HCC ได้

- GEMOX regimen

ซึ่งประกอบด้วย gemcitabine และ oxaliplatin ได้ถูกนำมาศึกษาครั้งแรกในงานวิจัยแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ AGEO⁽⁸⁵⁾ ในการรักษาผู้ป่วย advanced HCC ผลพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ 22%, progression free survival อยู่ที่ 4.5 เดือน, ระยะเวลาที่ tumor progression อยู่ที่ 8 เดือน และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยอยู่ที่ 11 เดือน

สรุปว่าจากการศึกษาพบว่ายาเคมีบำบัดมีประโยชน์ในผู้ป่วย advanced HCC แต่สำหรับ intermediate HCC ยังไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจน

Radiotherapy

- External beam radiation

HCC เป็น radiosensitive tumor แต่ตับเป็นอวัยวะที่ทนต่อรังสีได้ต่ำ สามารถทนต่อรังสีได้เพียง 30 Gy เท่านั้น แต่ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiotherapy) เป็นอย่างมาก โดยใช้ CT-based conformal pallning คือ เทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (Three-dimensional radiation: 3D-RT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity modulated radiotherapy: IMRT) ซึ่งทำให้การกระจายตัวของรังสีมีความเข้ารูปต่อก้อน HCC (conformal) ในขณะเดียวกันก็สามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง ทำให้การฉายรังสีมีความปลอดภัยต่อตับมากขึ้น เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่เคลื่อนไหวตามการหายใจ ทำให้ตำแหน่งการฉายรังสีอาจคลื่อนไป จึงมีการพัฒนาระบบภาพนำก่อนการฉายรังสี (Image-guided radiation: IGRT) หรือรวมกับการใช้ภาพเอกซเรย์ 4 มิติ (Four-dimensional CTscan) ทำให้การฉายรังสีมีความถูกต้องและแม่นยำมากยิ่งขึ้น

- Stereotactic body radiotherapy (SBRT)

เป็นการฉายรังสีปริมาณสูงไปยังก้อน HCC ที่ได้ทำการกำหนดตำแหน่งไว้แล้วจาก CT scan, MRI หรือ PET scan โดยการฉายรังสีจะให้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูงกว่าการฉายแบบปกติ และฉายเสร็จสิ้นภายใน 3-6 ครั้งเท่านั้น ในขณะที่การฉายรังสีแบบปกติต้องใช้เวลารั้งสิ้น 5-6 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย SBRT ได้แก่ ก้อน HCC ขนาดมากกว่า 6 ซม., ก้อน HCC ไม่เกิน 3 ตำแหน่ง แต่ละตำแหน่งต้องมีขนาดน้อยกว่า 3 ซม. และมีขนาดก้อนทั้งหมดรวมกันไม่เกิน 6 ซม. ก้อน HCC อยู่ห่างจากอวัยวะปกติที่สำคัญอย่างน้อย 0.5-1 ซม. มีบริเวณเนื้อตับที่ตีมากกว่า 700-800 ลบ.ซม.

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า SBRT ในผู้ป่วย HCC ให้ผลการรักษาที่น่าพึงพอใจ โดยเฉพาะใน HCC ที่มีขนาดเล็ก มี reponse rate ประมาณ 40-90% (86,87) มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ประมาณ 90%⁽⁶⁶⁾ ปัจจุบันยังไม่มีปริมาณการฉายรังสีที่เป็นมาตรฐานสำหรับเทคนิค SBRT ทั้งนี้การปรับเปลี่ยนปริมาณการฉายแตกต่างกันไปตามขนาดของ HCC, normal remained liver และตำแหน่งของ HCC

- Charged partial radiotherapy

Charged particle ที่นำมาใช้ทางคลินิกในปัจจุบัน ได้แก่ Protons และ Carbon ions มีข้อดีคือ สามารถให้รังสีปริมาณสูงที่ต้องการไปยังก้อน HCC โดยที่ทางผ่านของลำรังสีที่ผ่านเข้าไป ร่างกายจะได้ปริมาณรังสีที่น้อยกว่าการฉายรังสีแบบปกติ และเมื่อมีความลึกถึงที่ต้องการของการฉายรังสีแล้วจะไม่มีรังสีกระจายออกมาอีก ทำให้บริเวณที่อยู่ลึกกว่าก้อน HCC จะได้รับรังสีน้อยมาก ข้อเสียของ charged particle คือค่าใช้จ่ายสูงและมีการรักษาในบางประเทศเท่านั้น

ปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยแบบ RCT ขนาดใหญ่ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการฉายรังสีในการรักษาโรค HCC โดยใน APASL⁽³⁶⁾ ได้แนะนำให้ SBRT และ proton beam เป็นการรักษาทางเลือกในกรณีที่รักษาด้วยวิธี local treatment แล้วไม่สำเร็จ โดย RT ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และ RT สามารถใช้เป็นการรักษาตามอาการในกรณีที่มะเร็งกระจายไปกระดูกแล้ว AASLD 2018⁽²⁰⁾ ระบุให้เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วย T2 หรือ T3 ที่ไม่มี vascular invasion ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือทำ LT ได้ใน ขณะที่ NCCN⁽²⁶⁾ และ AHBPA⁽⁸⁸⁾ ได้ระบุให้ RT เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วย unresectable HCC ที่ไม่ได้เป็น transplanted candidate

RT เหมาะกับ well-compensated liver function (Child-Pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 7) และมี adequate liver volume ในบริเวณที่ไม่ได้โดนรังสีฉายแสง

สรุป

ในปัจจุบันการรักษา HCC มี guideline แนะนำมากมาย และมีความกำกวมไปมาก แต่ในความเป็นจริง การรักษาผู้ป่วย HCC มีความซับซ้อนและมีปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องมากมาย เช่น underlying disease ของตัวเอง, cirrhosis ที่ทำให้ตับมีสภาวะการทำงานลดลง, และความ aggressive ของตัว HCC เอง นอกจากนี้ยังรวมไปถึงการเข้าถึงการรักษา modalities อื่นๆ ล้วนเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา

ผู้ป่วย intermediate HCC (BCLC stage B) มีความหลากหลายของผู้ป่วยในกลุ่มนี้มาก เช่น ตั้งแต่ Cirrhosis Child-Pugh A ไปจนถึง Child-Pugh B ที่มีสภาวะการทำงานของตับไม่ดี, HCC ที่ยังเป็น limited tumor (เกิน Milan criteria มาเล็กน้อย) ไปจนถึง HCC ที่มีขนาดใหญ่่มาก มีหลายก้อน (large, multifocal) ด้วยความหลากหลายนี้ จึงทำให้มีแนวทางการรักษาแต่ละ guideline แตกต่างกัน ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอ ควรมีการวิจัย RCT ที่ทำร่วมกันหลายสถาบัน เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่แน่นอน

การดูแลรักษาผู้ป่วย HCC ควรรักษาร่วมกันเป็นทีมจากสหสาขา เช่น รังสีแพทย์ แพทย์รังสีร่วมรักษา ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์มะเร็ง อายุรแพทย์โรคตับ เป็นต้น เพื่อให้ได้วิธีการรักษาที่ดีที่สุดและเหมาะสมที่สุดกับผู้ป่วย HCC แต่ละราย

Reference

1. Freddie B, Jacques F, Isabelle S, Rebecca L, Lindsey A, Ahmedin J. Global cancer statistics 2018: Globocan 2018. A Cancer Journal for Clinicians; 68: 6
2. National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry 2017. Bangkok: Pornsup Printing Co., Ltd; 2017
3. Kew MC, Miller RH, Chen HS, Tennant BC, Purcell RH, Mutant woodchuck hepatitis virus genomes from virions resemble rearranged hepadnaviral integrants in hepatocellular carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1993; 90: 10211-5
4. Muroyama R, Kato N, Yoshida H, Otsuka M. Nucleotide change of codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype C is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology 2006; 45: 805-12
5. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induced hepatocellular carcinoma in transgenic mice. Nat Med 1998; 4: 1065
6. Kamegaya Y, Hiasa Y, Zuckerberg L, Fowler N, Blackard JT, Lin W, et al. Hepatitis C virus acts as a tumor accelerator by blocking apoptosis in a mouse model of hepatocarcinogenesis, Hepatology 2005; 41: 660
7. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. Environ Health Perspect 2010; 118(6): 818-24
8. Hashimoto E, Yaysuji S, Tobari M, Tania M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2009; 44 Suppl 19: 89
9. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z, Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28: 109
10. Yang WS, Va P, Bray F, Gao S, Gao J, Li HL, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One 2011; 6: e27326
11. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Vhen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer 2012; 130: 1639

12. Kelly M, McMasters J-NV, Eddie K, Ghassan K, Coatantine A, Thomas A, Rony A, et al. Hepatocellular Carcinoma, Targeted Therapy and Multidisciplinary Care. Springer 2011
13. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnoshi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4: 35-65
14. James D, Brierly, Mary K, Gospodarowicz, Christian W, et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. UICC, 2017
15. Llovet JM, Bru C, Bruit J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semi Liver Dis* 1999; 19: 329-38
16. Llovet JM, Bruix J, Systematic review of randomized trials for in resectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442
17. Beau grand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol (a bit D analogue): an International randomise double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatic* 2005; 42: 17A
18. Cabibbo G, Enea M, Attanaglio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274-1283
19. European Association for the Study of Liver. Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatic* 2018
20. American Association for the Study of Liver Disease Guidelines for the treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, vol. 67(1), 2018
21. Llovet JM, Real MI, Montaba X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. May 18 2002; 359(9319): 1734-1739
22. Lo Cm, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. May 2002; 35(5): 1164-1171
23. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolisation in treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52
24. Bruix J, Sherman MA. American Association for Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022
25. European Association for the Study of the Liver. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatic* 2012; 56: 908-943
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine/pdf (Accessed on January 2018)
27. Lee EW, Alanis L, Cho SK, Saab S. Yttrium-90 selective internal radiation therapy with glass microspheres for hepatocellular carcinoma: current and updated literature review. *Korean J Radiol* 2016; 17: 472-488
28. Ettorre GM, Vennarecci G, Santoro R, Lepiane P, Laurenzi A, Colasanti M, et al. Bridging and down staging to transplantation in HCC. *Eur J Cancer Suppl* 2012; 10: 41-43

29. ไตรจักร ชันดู และคณะ. ALL about HCC 2017. เชียงใหม่:ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
30. Timothy W.I. Clark, Complication of Hepatic Chemoembilization, Semin Intervent Radiol.2006
31. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semi Liver Dis 2010; 30: 52-60
32. Kudos 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. Liver Cancer 2012; 1: 190-200
33. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378-390
34. D'Avola D, Inarrairaegui M, Pardo F, Rotular F, Marti P, Bilbao JI, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. Ann Surg Oncol 2011; 18: 1964-1971
35. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria; a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009; 10: 35-43
36. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017; 11: 317-370
37. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. Gastroenterology 1990; 98(3): 733-8
38. Cucchetti A, Ercolano G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Liver Transept 2006; 12: 966-71
39. Imamura H, Seyama Y, Koaido N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortalities in 8 years. Arch Surg 2003; 138: 2298-206
40. Shout M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. Journal of gastrointestinal surgery 2003 Apr 30; 7(3): 325-30
41. IHPBA TCot. Terminology of liver anatomy and resections. HPB Surg 2000; 2: 333-339
42. Makuuchi M, Mori T, Gunven P, Yamasaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet 1987; 164: 155-158
43. Makuuchi M, Haswgawa H, Yamasaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. Surg Gynecol Obstet 1985; 161, 346-50
44. Kaibori M, Matsui Y, Hijikawa T, Uchida Y, Kwon AH, Kamiyama Y. Comparison of limited and anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C. Surgery 2006; 139: 385-94
45. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, et al. Anatomic versus limited non anatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. Surgery 2008; 143: 607-15
46. King CM, Choi GH, Kim DH, Choi SB, Kim KS, Choi JS, et al. Revisiting the role of non anatomic resection of small (≤ 4 cm) and single hepatocellular carcinoma in patients with well-preserved liver function. J Surg Res 2010; 160: 81-9
47. Koo JK, Keun SA, et al. Anatomical resection of hepatocellular carcinoma: A critical review of the procedure and its benefits on survival. World J Gastroenterol 2017; 23(7): 1139-1146

48. Okamura Y, Ito T, Sugiura T, Mori K, Uesaka K. Anatomic versus non anatomic hepatectomy for a solitary hepatocellular carcinoma: a case-controlled study with propensity score matching, *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1994-2002
49. Ishii M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meouro M, Ota S, Nishidate T, Okita K, Kimura Y, Hui TT, Hirata K. Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3335-3342
50. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, Ishikawa O, Sakon M. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2015; 102: 776-784
51. Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicenter study *J hepatol* 2015; 62: 617-624
52. Jianyong L, Lunan Y, Wentao W, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Hepatocellular Carcinoma Transarterial Chemoembolization or Hepatic Resection? *Medicine* 2014; 93(26): e180
53. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan. *Cancer Sci* 2017; 108: 1414-1420
54. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014; 260: 329
55. Yin L, Li H, Li A-J, Lau WY, Pan Z-Y, Lai-ECH, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014; 61: 82-8
56. Liu W, Zhou JG, Sun Y, et al. Hepatic Resection Improved the Long-Term Survival of Patients with BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma in Asia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Surg* 2015; 19: 1271-80
57. Qi X, Wang D, Su C, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6(21): 18715-18733
58. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andrea 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: 693-699
59. 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: 1394-1403
60. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008 Jun 27; 85(12): 1726-32
61. Takada Y, Ito T, Ueda M, Nakamoto S, Haga H, Maetani Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Digestive diseases*. 2007; 25(4): 299-302
62. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995 Oct; 197(1): 101-8

63. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I, Brunello F, Solmi L, Caturelli E, Magnolfi F. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997 Nov; 32(11): 1168-73
64. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002 Apr; 235(4): 466-86
65. Iezzi R, Pompili M, Posa A, Coppola G, Gasbarrini A, Bonomo L. Combined locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma: State of the art. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1935-1942
66. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solfitai L, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761
67. Golfer R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs. conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;11, 1255-264
68. Yin XY, Xie XY, Lu MD, Xu HX, Xu ZF, Kung M, et al. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009; 115: 1914
69. Curley SA, Izzy F, Ellis LM, Vauthey JN, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381
70. Teteishi R, Shiina S, Terrain T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous ablation radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases *Cancer* 2005; 103: 1201
71. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solfitai L. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761
72. D'Avola D, Inarrairaegui M, Pardo F, Rotular F, Marti P, Bilbao JI, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1964-1971
73. HO Ey, Cozen ML, Shen H, Lerrigo R, Trimble E, Ryan JC, et al. Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 758-767
74. Pecorelli A, Lenzi B, Granenti A, Garuti F, Farinati F, Giannini EG, et al. Curative therapies are superior to standard of care (transarterial chemoembolization) for intermediated stage hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2016.
75. Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1547
76. Bhutan N, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Potts MH, Martin RCG. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2016; 18(7): 593-599
77. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
78. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients on the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34

79. Merrier 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: 1140-1147
80. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zagaglia C, Greco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma : a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54: 2055-2063
81. Ganten TM, Sauber R, Schott E, Malfertheiner P, Bruder R, Galle PR, et al. Final analysis of overall survival per subgroups of hoc patients in the prospective, non-interventional insight study treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2014; 25: iv246-iv247
82. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-483.
83. Tia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, Shen F, Yan Z, Wu M. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3137-3144.
84. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y, 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;31:3501-3508.
85. Zaanen A, Williet N, Sebbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansourbakht T, Dubreuil O, Rosmorduc O, Cattan S, Bonnetain F, Boige V, Taieb J. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol* 2013;58:81-88.
86. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2011;81:447-453.
87. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol.* Epub 2011 Sep 29.
88. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, Krishna S, Salem R, Venook AP, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010;12:313.