

Collective review : Rupture hepatocellular carcinoma

จัดทำโดย พญ.จิรภรณ์ พรหมบุตร

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.นพ.พีรเจษฎ์ ไชยสุข

Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งที่พบเป็นมากเป็นอันดับ 5 ของโลก¹ โดยอุบัติการณ์การวินิจฉัยผู้ป่วยรายใหม่อยู่ที่ 6 แสนรายต่อปีทั่วโลก พบได้บ่อยในพื้นที่ที่มีการระบาดของไวรัสตับอักเสบบี และ C⁴ และมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย HCC พบภาวะตับแข็งร่วมด้วย⁴

Rupture HCC เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย อุบัติการณ์ของ rupture HCC มีรายงานตั้งแต่ 3-26%^{2,3} โดยในเอเชียมีความชุกของ HCC สูงกว่าในแถบประเทศทางตะวันตก ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10.2-14.5 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของ rupture HCC ยังสูงมาก โดยมี 30 days mortality ร้อยละ 34-71^{2,3} และ median survival เพียง 7-21 สัปดาห์^{2,3,5} ส่วนใหญ่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในสัดส่วน 4-10 : 11-6 อายุของผู้ป่วยพบตั้งแต่ 12-96 ปี แต่ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 40-50 ปีมากที่สุด^{1,4-8}

ปัจจัยเสี่ยงต่อการแตกของ HCC (Risk factor related to spontaneous rupture HCC)

มีการศึกษาของ Zhu และคณะ²⁵ ในประเทศจีน ศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วงปี ค.ศ. 2002-2006 เปรียบเทียบผู้ป่วย rupture HCC จำนวน 200 ราย กับ Non rupture HCC จำนวน 202 ราย เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดการแตกของ HCC อย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ดังนี้

- Hypertension
- Liver cirrhosis
- Tumor size > 5 cm
- Tumor protrusion from liver surface
- Vascular thrombosis
- Extrahepatic invasion

กลไกการแตกของของ HCC (Mechanism of rupture HCC)

จนถึงปัจจุบัน สาเหตุการแตกของ HCC ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด^{1,4-6} เนื่องจากกลไกหลายอย่างยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุการแตกได้หมดทุกราย มีหลายสมมติฐานที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุ ได้แก่

1. Rapid growth of tumor and necrosis คือ การที่ก้อนมีขนาดโตขึ้นอย่างรวดเร็วและทำให้มีการเน่าตายของก้อนจนเกิดการแตกออกของ HCC
2. Splitting overlying nontumorous liver parenchyma มีการฉีกขาดของเนื้อตับ ส่วนดีที่คลุมก้อนมะเร็ง จากการที่ก้อนลุกลามเข้าหลอดเลือดจนแตกออก
3. Increase intratumoral pressure มีการเพิ่มความดันภายในตัวก้อนจากการที่มีการอุดตันของ hepatic vein จาก tumor thrombus หรือจากการลุกลามโดยตรงของมะเร็งทำให้ก้อนโตขึ้นและแตกออก
4. Coagulopathy เนื่องจากผู้ป่วย HCC มักพบร่วมกับภาวะตับแข็ง จึงทำให้มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

5. Trauma อุบัติเหตุกระทบกระแทกทำให้ก้อนที่อยู่ตามขอบของตับแตกออกได้ หรือการไอจามแรงๆ ทำให้ก้อนที่อยู่ใต้กระบังลมฉีกขาดได้
6. Vascular dysfunction

Zhu LX และคณะ¹⁵ ได้รายงานถึงทฤษฎีของการบาดเจ็บของเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง โดยพบว่าเส้นเลือดเหล่านี้มีการลดของ Von Willebrand Factor แสดงถึงว่ามีการเกิดการบาดเจ็บของเส้นเลือด มี elastin proliferation degradation ของ collagen IV ทำให้เส้นเลือดเปราะ แตกง่ายเมื่อมีเลือดไหลผ่านปริมาณมากอย่างรวดเร็วในภาวะ hypertension หรือจากอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย

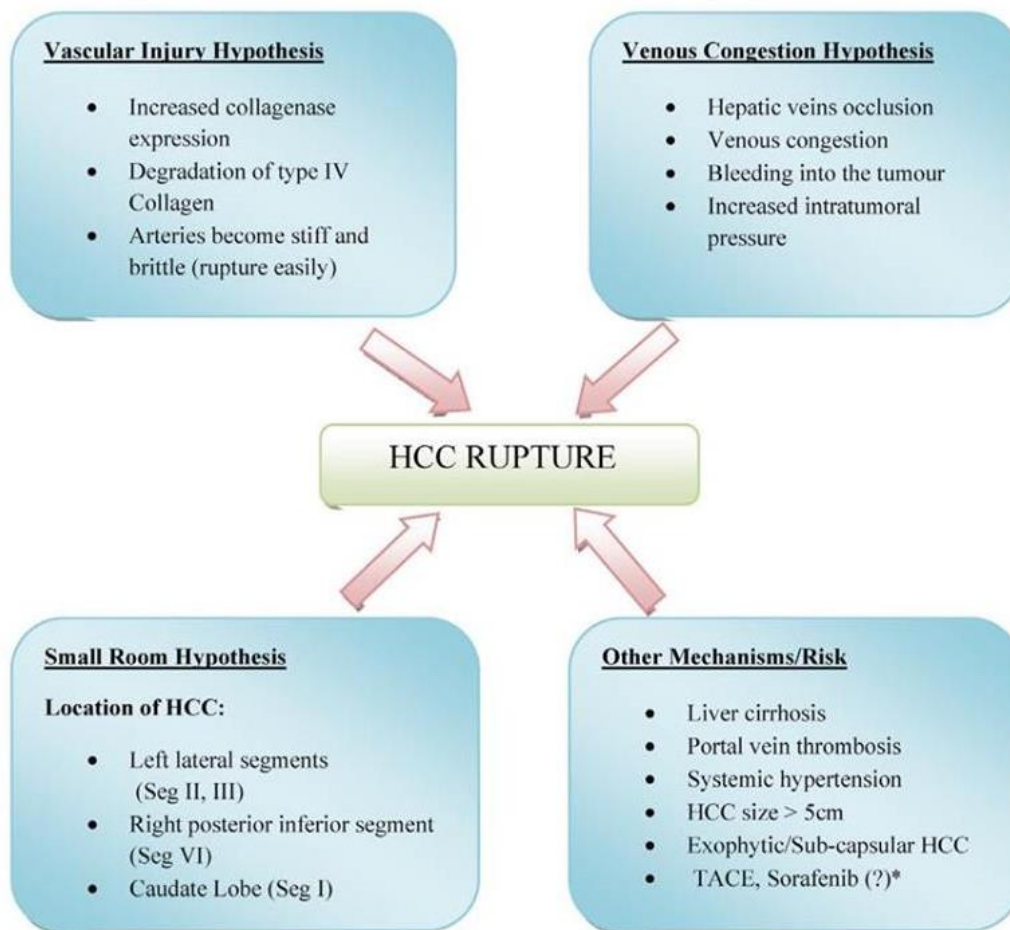


Fig.1 Possible mechanism of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma (HCC)⁴⁴

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัย rupture HCC มักจะทำได้ยากในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติของ HCC หรือภาวะตับแข็งอยู่เดิม^{9,11} ถึงแม้ปัจจุบันจะมีการพัฒนาของเครื่องเอกซเรย์รุ่นใหม่ ๆ ทำให้วินิจฉัยภาวะนี้ได้ก่อนการผ่าตัดมากขึ้นก็ตาม แต่ก็ยังคงพบว่าการวินิจฉัยภาวะนี้ได้ขณะผ่าตัดฉุกเฉินอยู่ที่ร้อยละ 20-33^{9,11}

การวินิจฉัยนั้น ประกอบไปด้วย ประวัติ อาการแสดง และการตรวจทางรังสีวิทยาร่วมกัน ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการปวดท้องเฉียบพลัน ถือว่าเป็นอาการสำคัญที่พบได้ร้อยละ 65.5-100 ของผู้ป่วยภาวะนี้^{1,4-5} ภาวะช็อคมักพบร่วมด้วยร้อยละ 41-90^{1,4-8} การตรวจร่างกายมักมีกตเจ็บที่ใต้ชายโครงขวาเป็นอาการนำ และตามด้วยกตเจ็บทั่ว ๆ ท้อง ได้ร้อยละ 85-100^{6,7} มีน้ำในช่องท้องพบได้ร้อยละ 78.6-100^{6,7} และการคลำพบก้อน ตับหรือม้ามโตร่วมด้วยได้ร้อยละ 50-64^{4,5}

การวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่ต้องระมัดระวังว่าอาจจะมีอาการหรืออาการแสดงคล้ายๆ กัน ได้แก่ การแตกของเนื้องอกชนิดอื่นๆ ของตับ เช่น hepatic adenoma, hemangioma, liver cyst หรือ liver abscess หรือ อาจเกิดจากการฉีกขาดของหลอดเลือดหรืออวัยวะใกล้เคียง เช่น rupture aneurysm หลอดเลือดต่าง ๆ, gastric ulcer perforation, duodenal ulcer perforation, hemorrhagic pancreatitis เป็นต้น⁴

การใช้ imaging ต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็น ultrasound ,contrast enhancement ultrasound²⁶ CT scan^{17,19-20} หรือ MRI¹⁶ จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะนี้ ได้จากการพบ HCC ที่ตับร่วมกับพบภาวะมีเลือดออกในช่องท้อง ซึ่งเบื้องต้นเพียงพอต่อการวางแผนในการรักษาแล้ว⁴⁻⁶ การเจาะช่องท้องและพบว่ามเลือดออกจะช่วยวินิจฉัยได้ดีที่สุด แต่มักจะใช้ช่วยยืนยันในการวินิจฉัยเท่านั้น หรือใช้ในกรณีที่สงสัยภาวะนี้แต่การวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นๆ ทำไม่ได้ เช่น ไม่มี ultrasound หรือ CT

Imaging diagnosis

- Abdominal ultrasound (US)

ควรตรวจพบ liver tumor ร่วมกับ abdominal free fluid และอาจพบลักษณะอื่นๆ ร่วม เช่น cirrhosis และไม่พบว่ามี abdominal aortic aneurysm เป็นต้น ข้อดีอื่นๆ ของ US ได้แก่ สามารถทำที่ห้องฉุกเฉินได้โดยไม่ต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วย แต่รายละเอียดของ tumor และ rupture site ดูได้ยากจาก US

- Contrast enhance ultrasonography (CEUS)

ในประเทศไทยยังไม่พบว่ามีกรนำมาใช้ แต่ในต่างประเทศมีการนำมาใช้บ้าง จากรายงานของ Shinosawa และคณะ²⁵ ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ rupture HCC การระบุตำแหน่งก้อนที่เลือดออกทำได้ยาก ในบางครั้งก็ไม่สามารถเห็นได้จาก CECT ในผู้ป่วยที่เป็น multiple HCC แต่ CEUS สามารถบอก bleeding site ได้จากการเห็น Sonazoid microbubble ใน ascites พบใน postvascular phase in CEUS แม้แต่ใน multiple HCC

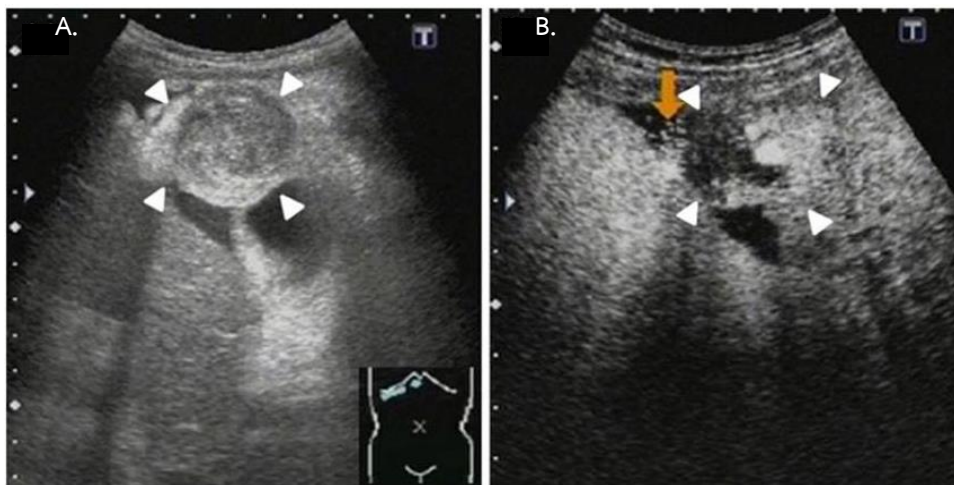


Fig. 2 CEUS diagnosis for ruptured HCC²⁵

- A. Gray scale ultrasonography demonstrated a lesion closed to S5 gallbladder bed (arrow head)
- B. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) using the re-injection method with Sonazoid in the post-vascular phase showed pulsating active bleeding as extravasation of microbubble (arrow) from this lesion (arrow head) in the abdominal cavity

- Triple phase CT liver

เป็นการตรวจที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัย rupture HCC เนื่องจากให้การวินิจฉัยชนิดของ tumor ตามลักษณะของ blood supply เฉพาะตัว ตลอดจนบอกรายละเอียดของ liver parenchyma, rupture site และ hemoperitoneum ได้ครบถ้วนนอกจากนี้โรงพยาบาลโดยทั่วไปก็สามารถส่งตรวจ CT scan ได้เช่นกัน มักส่งตรวจเมื่อให้การ resuscitation ผู้ป่วยเพียงพอแล้ว

ลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีภาวะ rupture HCC in CT triple phase liver ได้แก่¹⁵⁻¹⁹

1. Hypervascular mass : early enhance in arterial phase and rapid washout in portovenous phase ซึ่งเป็น pattern การ enhancement ที่ specific ของ HCC
2. Discontinuity of tumor /liver capsule (enucleation sign) คือ มีการแตกของ HCC ผ่าน liver capsule ซึ่ง enucleation sign จะประกอบไปด้วย low attenuated mass ร่วมกับ peripheral rim enhancement และ focal discontinuity of hepatic surface
3. Hemoperitoneum and surrounding hematoma คือการมีเลือดออกในช่องท้อง ซึ่ง hematoma ที่อยู่ใกล้บริเวณที่มีการแตกของ HCC จะมีค่า radiodensity จากการวัดสูง และถ้าอยู่ไกลออกไป ค่า radiodensity จะต่ำลง ในบางครั้งหากการแตกของ HCC เป็นมาระยะเวลานาน ค่า radiodensity จะวัดไม่ได้ค่าที่สูง เนื่องจากถูก dilute ด้วยน้ำในช่องท้อง
4. Protusion of tumor เนื่องจาก HCC เป็นมะเร็งที่โตเร็ว จะทำให้ก้อนมะเร็งโตออกมาจน เนื้อตับ ซึ่งจะทำให้มีการแตกได้ง่าย มากกว่ามะเร็งที่ถูกคลุมด้วยเนื้อตับ
5. Active extravasation of contrast material บ่งบอกว่ามีภาวะ active bleeding ซึ่งจะช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาโดยเร่งด่วน
6. High attenuated contrast with in hematoma at rupture site การมี contrast อยู่ใน hematoma ใกล้ๆ กับ rupture site

ศัลยแพทย์ควรประเมิน specific type of tumor and staging ไปพร้อมๆ กัน เนื่องจากจำเป็น ต้องใช้ในการตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสมควบคู่ไปกับ clinical condition ด้วย

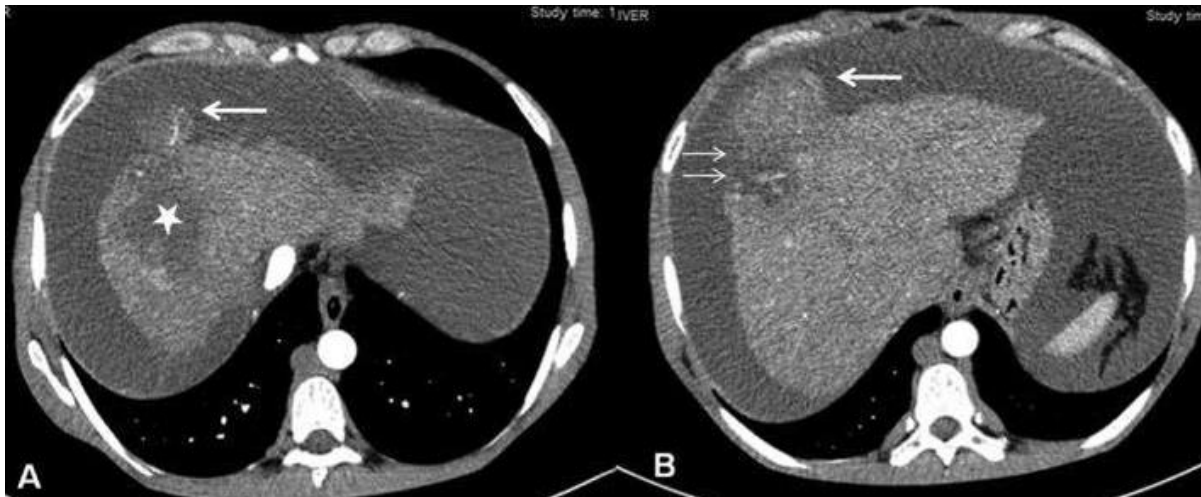


Fig. 3 Discontinuity of hepatic surface (*), Protruding hypervascular mass (thick arrow)⁴⁷



Fig. 4 Active extravasation in arterial phase¹⁹

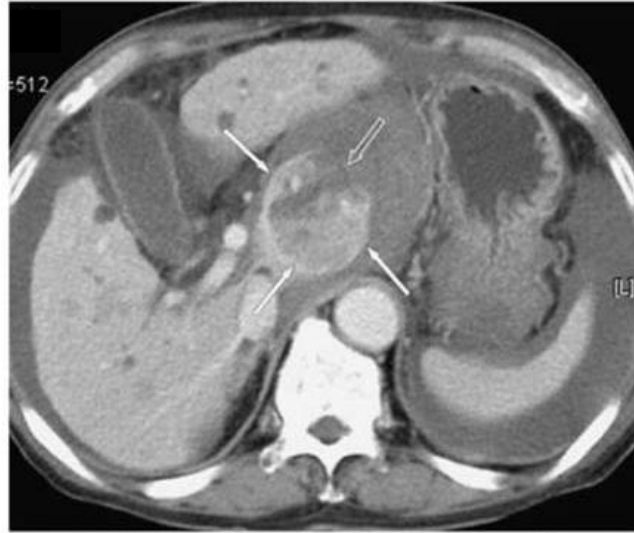


Fig. 5 Portal phase CT scan shows a hypoattenuating mass with peripheral, subtle rim enhancement (arrows) and a marginal discontinuity (open arrow) in the caudate lobe of the liver. the phenomenon might present as an enucleated orbital globe, lesser sac hematoma¹⁹

- MRI

เป็นการตรวจที่ไม่นิยมในระยะฉุกเฉิน แม้ว่าจะให้รายละเอียดของ tumor ได้ดีมาก แต่การตรวจใช้เวลานาน ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยฉุกเฉิน

- Angiogram⁴⁵

ลักษณะที่บ่งบอกว่ามีการแตกของ HCC คือ

1. Active extravasation ของ contrast จาก HCC
2. Sentinel sign ประกอบไปด้วย

Sentinel vessel : ลักษณะของหลอดเลือดที่มีการโป่งขยายและคดงอผิดปกติ

Hypovascular area : คือมีพื้นที่ที่ไม่มี contrast อยู่ บ่งบอกว่าอาจจะมี hematoma หรือ การเพิ่มขึ้นของความดันภายในตัวก้อน

Delayed dot : มีบริเวณที่ contrast กระจุกลงอยู่เป็นหย่อมๆ รอบ hypovascular area



Fig. 6 Active extravasation of contrast media from tumor⁴⁵

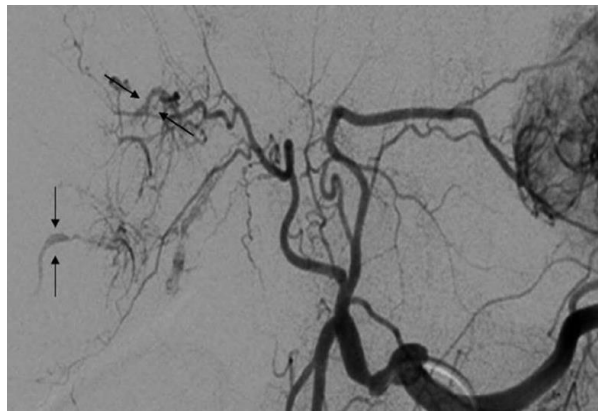


Fig. 7 Sentinel vessel⁴⁵

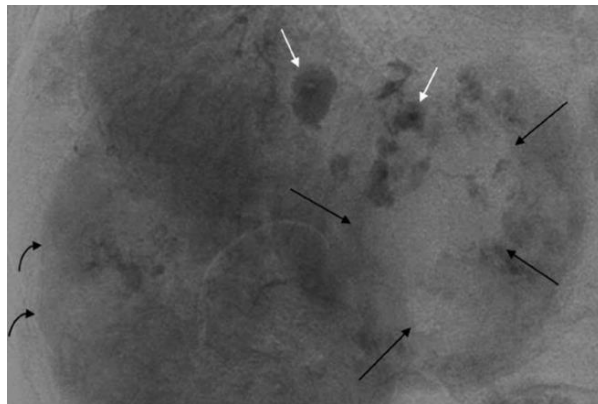


Fig.8 Hypovascular area (black arrow), Delayed dot (white arrow)⁴⁵

การรักษาการแตกของ HCC (Management in rupture HCC)

ขั้นตอนการรักษาภาวะนั้นแบ่งได้เป็นสองระยะ คือ

1. การรักษาในระยะแรกขณะที่มีการแตกของ HCC (Immediate Treatment)
2. การรักษาในภายหลัง หลังจากผู้ป่วยรอดชีวิตจากการแตก ของ HCC (Definite treatment)

● การรักษาในระยะแรกขณะที่มีการแตกของ HCC (Immediate Treatment)

การแตกของมะเร็งตับทำให้เกิดการตกเลือดในช่องท้อง ความดันโลหิตต่ำ ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงตับน้อยลง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีภาวะช็อคร่วมด้วย จึงอาจเกิดภาวะตับวาย เนื่องจากเกิดการตายของเซลล์ตับ ดังนั้น การรักษาในระยะแรกจุดประสงค์หลัก คือ การหยุดเลือดที่ออกให้ได้ และพยายามรักษาการทำงานของตับให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้

ในช่วงปี ค.ศ. 1960-1980 การผ่าตัดถือว่าเป็นวิธีการหยุดเลือดออกที่ดีที่สุด โดยสามารถทำได้หลายวิธี เช่น perihepatic packing, suture plication, injection absolute alcohol, hepatic arterial ligation และ liver resection วิธีต่างๆ ข้างต้นถือว่ามีอัตราการหยุดเลือดออกที่ดีมาก แต่มาร่วมกับอัตราการตายที่สูงมากเช่นกัน ทำให้การรักษาแบบผ่าตัดมีบทบาทลดลงในปัจจุบัน⁴⁻⁶

การรักษาภาวะ rupture HCC ด้วยการทำ transarterial embolization หรือ TAE ได้เข้ามามีบทบาทอย่างมากในปัจจุบัน จากหลายๆ การศึกษาพบว่า การผ่าตัดเปิดช่องท้องในปัจจุบันถือได้ว่าเป็นทางเลือกรอง แนะนำให้ทำต่อเมื่อ TAE ล้มเหลวหรือไม่สามารถทำ TAE ได้เท่านั้น⁷⁻¹³

ปัจจุบันยังไม่มีกรอบความหรือการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการรักษาที่ดีที่สุดในการหยุดเลือดออก²² แต่จะกล่าวถึงข้อดีข้อเสียของแต่ละวิธี ดังนี้

1. Conservative treatment

การรักษาแบบประคับประคอง เริ่มต้นด้วยการ resuscitation ผู้ป่วยจากภาวะเสียเลือด คือการให้ volume replacement, correct coagulopathy and thrombocytopenia and closed monitoring vital sign ซึ่งการรักษาแบบประคับประคองมักถูกเลือกใช้ในผู้ป่วย moribund หรือในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดหรือรักษาวิธีอื่นๆ ได้ ทั้งเหตุผลจากสภาพร่างกาย หรือตัวโรคที่แย่มาก ๆ ร่วมกับการมีภาวะล้มเหลวของระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ตับวายไตวาย เป็นต้น จากรายงานของ Chearanai และคณะ⁵ รายงานอัตราการตายร้อยละ 100 ในผู้ป่วยจำนวน 16 ราย และ Miyamoto และคณะ²⁹ รายงานผู้ป่วย 14 ราย มีอัตราการอยู่รอดภายใน 3 เดือน เท่ากับร้อยละ 10

แต่อย่างไรก็ตามการรักษาแนวทางนี้ยังมีใช้ในปัจจุบันในกลุ่มผู้ป่วยที่ stable โดยที่ไม่มีภาวะเลือดออกต่อเนื่อง และเลือดออกหยุดได้เอง ในกลุ่มนี้ถือว่าการรักษาแบบประคับประคองถือว่าเหมาะสมที่สุด แต่ควรระวังการเกิดเลือดออกซ้ำในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก

ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ stable และ liver function ดี แต่ยังคงมีเลือดออกต่อเนื่อง การรักษาแบบประคับประคอง มีบทบาทในช่วงต้น เพื่อเตรียมพร้อมก่อนส่งผู้ป่วยไปสู่ขั้นตอนการหยุดเลือดด้วยวิธีอื่น ไม่ว่าจะเป็น TAE หรือการผ่าตัดก็ตาม

2. Emergency hemostasis

ข้อบ่งชี้ในการพิจารณาทำ Emergency hemostasis²⁸⁻³² ได้แก่

- 1.) มีอาการ หรืออาการแสดง การมีเลือดออกอย่างต่อเนื่อง (ongoing bleed) แม้ว่าจะได้รับการ resuscitation อย่างเพียงพอแล้ว เช่น persistent tachycardia and hypotension, persistent oliguria and decreasing of Hematocrit on serial examination
- 2.) มีหลักฐานจากรังสีวินิจฉัยแสดงถึงภาวะ ongoing bleed ได้แก่ พบ contrast extravasation, high attenuated contrast in perihepatic hematoma

Hemostasis techniques มีหลายวิธีดังนี้

- Transarterial embolization (TAE)³³⁻³⁵

คือ การสอดสายสวนเส้นเลือดแดงไปยัง hepatic artery ที่เลี้ยงก้อนมะเร็งที่แตก แล้วทำการอุดเส้นเลือดด้วย embolization material มีให้เลือกสองแบบทั้งแบบถาวร เช่น coil หรืออุดแบบชั่วคราวเพื่อมุ่งหวังในการทำ Transarterial Chemo-embolization (TACE) ในภายหลัง เช่น absorbable gelatin sponge (Gelfoam), Polyvinyl alcohol sponge (Ivalon) TAE มีบทบาทสูงมากขึ้นในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา เนื่องจากสามารถหยุดเลือดได้ทันที และมีโอกาสสำเร็จสูง ร้อยละ 75-100 และประโยชน์อีกอย่างหนึ่งของ TAE คือ ยังสามารถรักษาการทำงานของตับส่วนใหญ่ไว้ได้ เพราะสามารถอุดเฉพาะเส้นเลือดที่เลี้ยงเฉพาะตัวก้อนจริง ๆ ซึ่งตับส่วนที่ไม่ถูกอุดเส้นเลือดจะเสียการทำงานน้อยกว่า

ข้อห้ามที่สำคัญของการทำ TAE คือมีการอุดตันของ main portal vein ซึ่งการทำ TAE ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำให้เกิด liver infraction และ liver failure ตามมาด้วยอัตราการตายที่สูงได้ แต่อย่างไรก็ตามการอุดเพียงบางส่วน (partial occlusion) ของ portal vein ยังพอสามารถทำ TAE ได้

ผลแทรกซ้อนของการทำ TAE ที่พบได้บ่อยคือ Post TAE Syndrome พบได้ประมาณ ร้อยละ 26-85 ซึ่งจะมีอาการประกอบไปด้วย ไข้สูง แน่นท้อง อาเจียน และมี liver enzyme เพิ่มขึ้น อาการมักดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ ภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายที่สุดคือ liver failure ซึ่งพบได้ ร้อยละ 11.8-33.3 ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในภายหลัง

วิธีนี้ยังมีข้อจำกัดในประเทศไทยเนื่องจากขาดแคลน intervention radiologist และเครื่องมือ ซึ่งมีเฉพาะในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย หรือศูนย์แพทย์ขนาดใหญ่

ตารางที่ 2 แสดงถึงผลลัพธ์ของการรักษา rupture HCC โดย TAE จาก systematic review ของ Eric C Lai และคณะ³⁶ ในปี 1970-2004 พบว่าอัตราความสำเร็จของการหยุดเลือดสูง ร้อยละ 75-100

Table 1 Result of transarterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma in the acute phase

Source	Sample size	Size of tumor, cm	Success rate, %	Liver failure rate, %	In-hospital mortality rate, %	30-Day mortality, %
Nouchi et al 1984	4	NA	75	NA	25	NA
Sato et al 1985	6	NA	100	33.3	NA	16.7
Chen et al 1986	3	NA	100	NA	0	NA
Hsieh et al 1987	17	NA	100	11.8	NA	29.4
Okazaki et al 1991	38	NA	100	26.3	NA	36.8
Corr et al 1993	15	Mean, 9 (range, 3-12)	53	13.3	NA	22.2
Ngan et al 1998	33	Median, 12 (range, 3-32)	97	27.3	NA	36.4
Castells et al 2001	7	NA	100	NA	28.5	NA
Lui et al 2001	42	NA	83	29	NA	36
Leung et al 2002	31	Mean, 9.8 (3-23)	100	19	NA	26

- Perihepatic packing

หลักการเช่นเดียวกับการห้ามเลือดใน liver injury ทำให้เกิด tamponade effect เพื่อให้เลือดหยุด มักได้ผลดีในกลุ่มที่ก้อนอยู่ใต้กระบังลม การรักษาแนวทางนี้มีใช้ในผู้ป่วยที่ hemodynamic unstable จากเลือดที่ออกอย่างต่อเนื่อง และการผ่าตัดฉุกเฉินเป็นทางเลือกเดียวที่ทำได้^{6,35}

การห้ามเลือดวิธีนี้ได้โดยการใช้มือของศัลยแพทย์ประกบรอยแยกของเนื้อตับเข้าหากัน ในลักษณะ anatomy เดิมของเนื้อตับ จากนั้นใช้ swab packing ระหว่างตับและกระบังลมเพื่อให้เกิด tamponade effect อย่างไรก็ตามการ packing ในกรณี rupture HCC และ cirrhosis นั้นมักทำได้ยาก และประสิทธิภาพลดลง ควรพิจารณาทำร่วมกับการใช้ topical hemostasis agent และ technique อื่นๆ การ remove packing ควรทำภายใน 48-72 ชั่วโมง¹¹ เพื่อลดอัตราการติดเชื้อในช่องท้อง แต่ควรระลึกไว้เสมอว่า การ remove packing นั้นมีโอกาสเลือดออกซ้ำภายหลังผ่าตัดได้

- Suture plication

การทำ suture plication ทำเฉพาะกรณีที่พบ bleeding site ขนาดเล็ก อยู่ในตำแหน่งที่เย็บได้ไม่ลำบาก และเนื้อเยื่อรอบข้างอยู่ในสภาพที่ดี ไม่เปื่อยยุ่ย ไม่ควรเย็บผ่านเนื้องอกโดยตรง เพราะจะทำให้เลือดออกมากขึ้น มักถูกใช้ร่วมกับการทำ perihepatic packing และวิธีอื่นๆ ผลการรักษาด้วยวิธีนี้พบว่าได้ผลไม่ต่างกับการทำ perihepatic packing มากนัก โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีอัตราการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 1-6 เดือนเท่านั้น⁴⁻⁶

- Absolute alcohol injection

Sunderland และคณะ⁴¹ รายงานผลการใช้ absolute alcohol injection ฉีดที่เนื้องอก และเนื้อเยื่อรอบข้างเพื่อหยุดเลือด พบว่า 8/9 ของผู้ป่วยเลือดหยุด โดยกลไกการหยุดเลือดเป็นผลมาจากการเพิ่ม tissue tension, tissue fixation และ thrombosis blood vessel อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานอื่นๆ สนับสนุนประสิทธิภาพของวิธีนี้จนถึงปัจจุบัน

- Hepatic artery ligation

HCC ได้รับ blood supply จาก hepatic artery เป็นหลัก ดังนั้นเมื่อมีการ rupture HCC การผูกหรืออุดเส้นเลือด hepatic artery ที่ไปเลี้ยงตัวก้อนโดยตรงมักได้ผลดีในการหยุดเลือด โดยมีอัตราการสำเร็จในการหยุดเลือดอยู่ที่ร้อยละ 70-100^{9,11,13} แต่รายงานส่วนมากพบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยในโรงพยาบาล สูงถึงร้อยละ 50-77^{1,5,7} การทำหัตถการนี้ระหว่างผ่าตัดฉุกเฉินมักทำได้ยาก และเสียเวลาผ่าตัดมาก และควรผูกเฉพาะข้างที่ไปเลี้ยงตับซีกที่มีก้อนแตกอยู่ เพื่อลดโอกาสเกิดตับวายจากการขาดเลือด

ในปัจจุบัน TAE เข้ามามีบทบาทมากขึ้น สามารถ selective เฉพาะเส้นเลือดที่เลี้ยงตัวก้อน HCC ที่แตกได้เฉพาะเจาะจงมากขึ้น ทำให้การผ่าตัดวิธีนี้น้อยลงมาก

- Radiofrequency ablation (RFA)

Cheung และคณะ³⁵ รายงานผลการทำ surgical hemostasis by intraoperative RFA ในผู้ป่วย 19 ราย พบว่าสามารถ stop bleeding ได้ 18/19 โดย 14/19 รายได้รับการ definitive treatment ด้วย liver resection ซึ่ง RFA เป็นทางเลือกหนึ่งหากต้องทำ surgical hemostasis แต่ยังไม่มียาถึง disease free survival (DFS) and overall survival (OS) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะ

การรักษาในภายหลังจากที่ผู้ป่วยรอดชีวิตจากการแตกของ HCC (Definite treatment)

การผ่าตัดตับส่วนที่มีก้อน HCC ที่แตกออกถือว่าเป็นความหวังเดียวของผู้ป่วยที่มีโอกาสหายขาดจาก HCC จึงควรพิจารณาผ่าตัดเสมอหากสามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้ทั้งหมดได้ แม้ตามทฤษฎีแล้วโอกาสที่จะมี tumor recurrence in peritoneal cavity มักสูงกว่าปกติจากการมี tumor rupture ก็ตาม แต่จากข้อมูลหลายรายงานพบว่าหากสามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกออกทั้งหมดได้ย่อมได้ survival outcome ที่ใกล้เคียงกับ non-rupture HCC โดยแยกแนวทางการรักษาได้เป็นสองแบบ

- Surgical approach

One stage emergency liver resection (OSELR)

Stage liver resection (SLR) เป็นการแยกการผ่าตัดตับมาทำภายหลังจากที่ผู้ป่วยรอดชีวิตจากการรักษาระยะแรกแล้ว

- TACE alone

1. One stage emergency liver resection (OSELR)

เป็นวิธีที่สามารถห้ามเลือดได้ และผ่าตัดเอาก้อนออกได้พร้อมกัน แต่ผู้ป่วยที่ต้องถูกผ่าตัดตับออกทั้งข้าง ต้องใช้ระยะเวลาผ่าตัดนาน มีการตกเลือด มีเลือดออกในช่องท้องอยู่ก่อน และต้องเสียเลือดเพิ่มอีกระหว่างผ่าตัด รวมถึงการเสียเนื้อตับไปบางส่วน อาจส่งผลให้ตับวายหลังผ่าตัด หรือการสูญเสียเลือดทำให้เกิด coagulopathy อาจจะทำให้เกิดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัด และหลังผ่าตัดได้ อัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดมีตั้งแต่ร้อยละ 16.5-100³⁷ บางรายงานอัตราการเสียชีวิตสูงมาก อาจมาจากสภาพผู้ป่วยที่แย่มาก ก้อนมีขนาดใหญ่ สภาพตับแข็งที่ไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดใหญ่ได้ แต่ในบางรายงานอาจได้ผลดี เนื่องจากเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมไปผ่าตัด เช่น ก้อนที่ขนาดเล็ก โป่งยื่น ง่ายแก่การผ่าตัด

2. Stage liver resection (SLR)

ในปัจจุบันการผ่าตัดแบบ SLR ได้รับการแนะนำให้เลือกแนวทางนี้มากขึ้น เนื่องจากพบว่าการรอให้การทำงานของตับและร่างกายของผู้ป่วยฟื้นสภาพหลังจากการแตกของ HCC สามารถลดอัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดได้ เหลือเพียงร้อยละ 0-9 เมื่อเปรียบเทียบกับ OSELR²⁷ รายงานส่วนมากพบว่า 1-yr, 3-yr และ 5-yr survival มีร้อยละ 54-100, 21-48 และ 15-21²³ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังได้มีโอกาสได้ทำการตรวจสืบค้นจากการตรวจทางรังสี เช่น CT หรือ MRI เพื่อประเมิน tumor status และวางแผนการรักษาได้ดีขึ้น ในด้านของระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด SLR ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนโดยมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ 10-126 วันขึ้นกับสภาพการฟื้นตัวของผู้ป่วยเป็นหลัก^{20,22}

3. TACE alone without liver resection

จากรายงานของ Lee และคณะ³¹ พบว่าผู้ป่วย rupture HCC ที่ได้รับการรักษาโดย TACE เป็น Definitive treatment แม้ว่าจะประเมินแล้วว่าเนื้องอกสามารถผ่าตัดได้ แต่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้ด้วยเหตุผลทางด้านร่างกาย มี survival ที่สั้นกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ liver resection อย่างชัดเจน โดย TACE alone มี 1-yr, 5-yr OS ร้อยละ 40, 0 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ Liver resection ที่มี 1-yr, 5-yr OS ร้อยละ 88.5, 55.2 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ $P < 0.001$

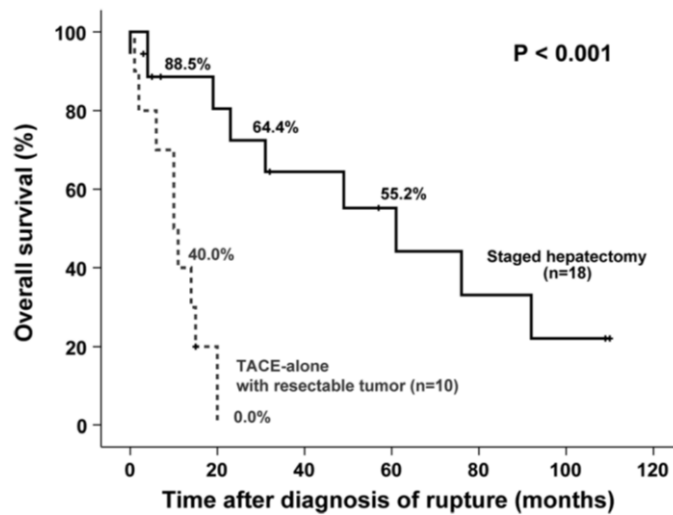


Fig. 9 Comparison of overall survival between the staged hepatectomy group and the transarterial chemoembolization (TACE)-alone with resectable tumor group

Liver transplantation

เนื่องจากผู้ป่วย Rupture HCC มีความเสี่ยงที่จะเกิด peritoneal implantation สูงมากขึ้น จึงไม่ควรรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ⁴⁴

Prognosis and survival

Prognosis in immediate treatment

การแตกของ HCC มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่ ร้อยละ 25-75 มีการศึกษาหาปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคที่ HCC แตกแล้วผู้ป่วยจะดีหรือแย่ การศึกษาจากหลายๆ รายงานพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผลการรักษาที่แย่^{23-24,28} ได้แก่

- Multiple tumor
- Prolong INR
- Bilirubin level >2.92 mg/dl
- Hypovolemic shock
- Treatment procedure

ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ สามารถอธิบายได้ดังต่อไปนี้ จำนวน tumor ที่มากแสดงถึงการดำเนินโรคที่ไม่ดี ผลการรักษาย่อมไม่ดีไปด้วย เช่นเดียวกับค่าของ INR และ bilirubin ซึ่งใช้บอกสภาวะการทำงานของตับเมื่อมีค่าสูง บ่งบอกว่าการทำงานของตับไม่ดี มีความเสี่ยงของภาวะตับวายตามมาหลังการรักษา หรือภาวะช็อคซึ่งทำให้ตับขาดเลือดทำให้การทำงานของตับแย่ลง รวมไปถึงการให้เลือดทดแทน ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญของพยากรณ์โรคที่แย่ลง และท้ายที่สุดการเลือกการรักษา ในกลุ่มที่เลือกการรักษาแบบประคับประคองมักเป็นกลุ่มที่ผู้ป่วยมีสภาพแย่อยู่แล้ว ดังนั้นผลการรักษามักจะไม่ดี และในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่สภาพร่างกายแข็งแรง การทำงานของตับดี และได้รับการรักษาที่เหมาะสม เช่นทำ TAE แล้วตามด้วยการตัดเอาก้อนออก ย่อมมีผลการรักษาที่ดีกว่า

Prognosis in definitive treatment

ในแง่ของอัตราการรอดชีวิตระยะยาวของ rupture HCC Aoki และคณะ²⁷ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 1,000 รายจากประเทศญี่ปุ่น เปรียบเทียบ OS ระหว่างผู้ป่วย rupture HCC กับผู้ป่วย non-rupture HCC พบว่าผู้ป่วย rupture HCC มี OS สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยกลุ่ม rupture HCC จะมี 1-yr, 5-yr OS เป็นร้อยละ 41.3, 13.3 เมื่อเทียบกับกลุ่ม non-rupture HCC ที่มี 1-yr, 5-yr OS เท่ากับร้อยละ 84.1, 45.8 โดยมีนัยยะสำคัญทางสถิติ $P < 0.001$ อย่างไรก็ตาม Yeh และคณะ³⁷ ได้รายงาน OS ของผู้ป่วย rupture HCC ที่ได้รับการผ่าตัด liver resection สำเร็จ เทียบกับผู้ป่วย non-rupture HCC ที่ได้รับการผ่าตัดเช่นกัน พบว่าผู้ป่วย rupture HCC มี OS สั้นกว่า non-rupture HCC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก โดย ในผู้ป่วยกลุ่ม rupture HCC จะมี 1-yr, 5-yr OS เป็นร้อยละ 54.2, 21.2 เทียบกับ non-rupture OS เท่ากับ ร้อยละ 72.1, 33.9 จากข้อมูลข้างต้นกล่าวได้ว่าผู้ป่วย rupture HCC มีอัตราการรอดชีวิตระยะยาว น้อยกว่า non-rupture HCC หากแต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด liver resection สำเร็จ survival rate อาจไม่แตกต่างจาก non-rupture HCC มากนัก

Peritoneal metastasis

จากรายงานของ Lee และคณะ³¹ ได้ทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังเพื่อเปรียบเทียบอัตราการอยู่รอด และการกระจายของมะเร็งไปที่เยื่อช่องท้องระหว่างผู้ป่วยที่มีการแตกและไม่แตกของมะเร็งตับ พบว่าอัตราการกระจายของมะเร็งไปที่เยื่อช่องท้องในกลุ่มที่มีการแตกของมะเร็งตับเป็น ร้อยละ 14 และไม่มีการแตกของมะเร็งตับเป็น ร้อยละ 10 ซึ่งไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ปัจจุบันในการรักษาผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับ มักจะแนะนำให้ผ่าตัดมะเร็งตับหากสามารถผ่าตัดได้ หลังจากทำการหยุดเลือดสำเร็จแล้ว (Delay stage liver resection) มากกว่าที่จะไปผ่าตัดพร้อมกับการหยุดเลือด (one stage liver resection) ซึ่งมีรายงานของ Ren และคณะ⁴² ได้ทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเปรียบเทียบอัตราการกระจายของมะเร็งไปที่เยื่อช่องท้องในผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาแบบ one stage และ delay stage พบว่า อัตราการกระจายของมะเร็งไปที่เยื่อช่องท้องในผู้ป่วย delay stage มีมากกว่า (ร้อยละ 40.7 เทียบกับ 35.3) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

มีรายงานที่ศึกษาเกี่ยวกับการผ่าตัดมะเร็งตับที่กระจายไปเยื่อช่องท้องภายหลังจากการผ่าตัดตับไปแล้วในผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการแตกของมะเร็งตับ non rupture HCC พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งตับที่กระจายไปเยื่อช่องท้อง มีอัตราการอยู่รอดระยะยาวที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ผ่าตัด เช่นในการศึกษาของ Kow และคณะ⁴³ ได้ทำการศึกษาที่ประเทศสิงคโปร์ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดและไม่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งตับที่กระจายไปเยื่อช่องท้องภายหลังจากการผ่าตัดตับไปแล้ว พบว่า median overall survival ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (33 เทียบกับ 14 เดือน) เพราะฉะนั้นหากประเมินแล้วว่ามะเร็งตับที่กระจายไปเยื่อช่องท้องภายหลังจากการผ่าตัดตับไปแล้ว สามารถผ่าตัดได้ โดยไม่มีข้อห้ามก็ควรผ่าตัดเนื่องจากมีผลต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย

ส่วนในรายที่เคย rupture HCC มาก่อน ยังไม่มีการศึกษา แต่มี case report⁴⁶ ที่ทำ peritoneal resection ในผู้ป่วย rupture HCC พบว่าผู้ป่วยมี OS (1-yr, 2-yr OS ร้อยละ 83, 71 ตามลำดับ) ซึ่งจากรายงานสามารถสรุปได้ว่า ในผู้ป่วย rupture HCC ที่มี recurrent peritoneal implantation หากประเมินแล้วว่า lesion เป็น localize lesion ไม่มี metastasis อันร่วมด้วย และสภาพผู้ป่วยยังสามารถผ่าตัดได้ ก็ควรผ่าตัดให้พิจารณาเป็น รายๆ ไป

สรุป

พยากรณ์โรคโดยทั่วไปของ rupture HCC แย่มาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเสียชีวิตภายในเวลาไม่นานหลังได้รับการวินิจฉัย แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายก็สามารถรอดชีวิตได้ยาวนานถ้าสามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ การเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาขึ้นกับการที่สามารถวินิจฉัยได้รวดเร็ว การรักษาประคับประคองอย่างทัน่วงที การเลือกวิธีห้ามเลือดที่เหมาะสม ไปจนถึงการผ่าตัดก่อนออก ในกรณีที่สามารถผ่าตัดได้

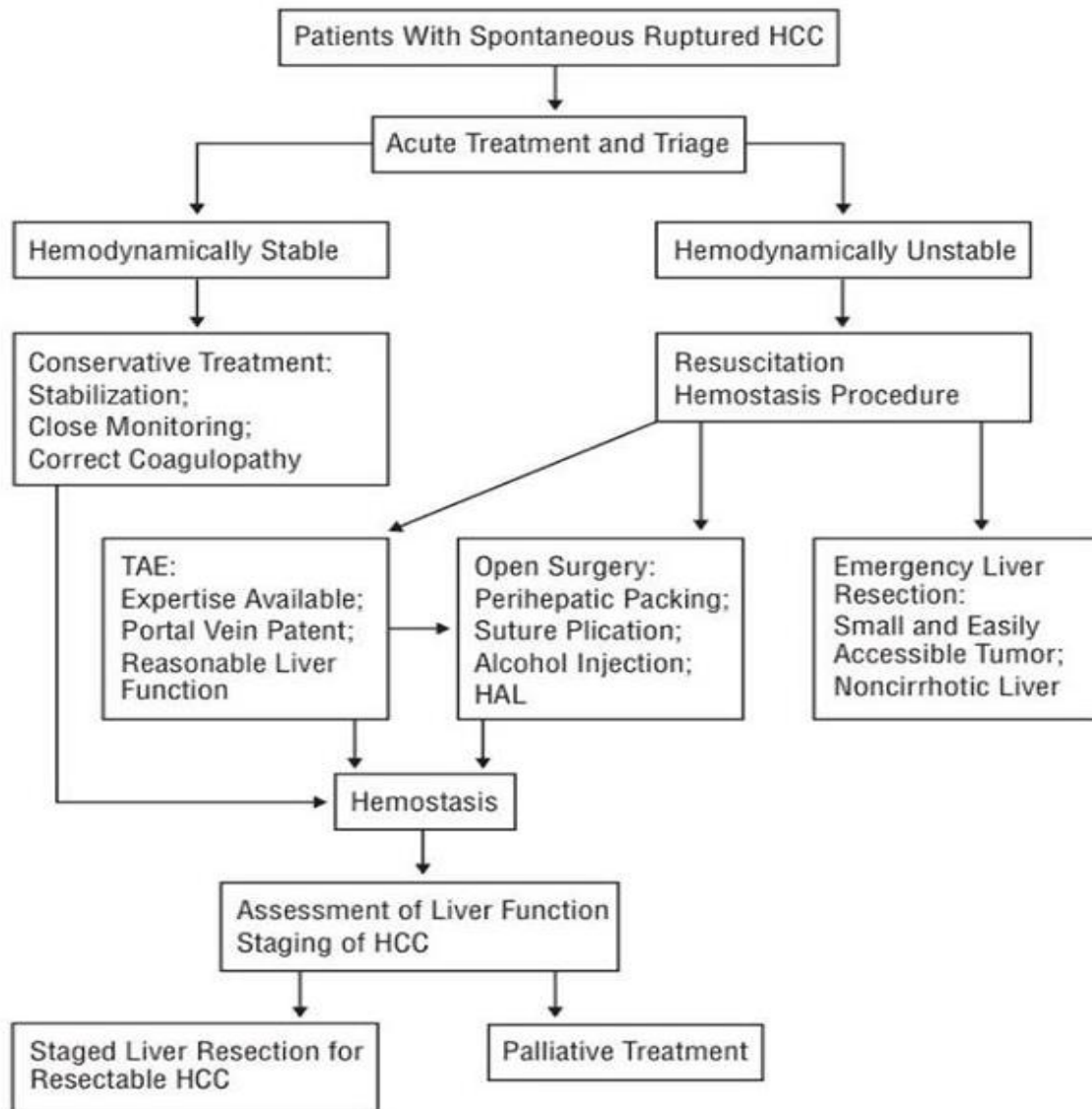


Fig. 10 Treatment of patients with spontaneous ruptured HCC. HAL indicates hepatic artery ligation; TAE , transarterial embolization²

References

1. Ong GB, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 1965 Feb; 52: 123-9
2. Hen CY, Lin XZ, Shin JS, Lin CY, Leow TC, Chen CY, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. A review of 141 Taiwanese cases and comparison with non-rupture cases. Journal of clinical gastroenterology. 1995; 21(3): 238-42
3. Liu CL, Fan ST, LO CM, Tso WK, Poon RT, Lam CM, et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma single-center experience. Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001; 19(17). 3725-32

4. Ong GB, Taw JL. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br Med J*. 1972 Oct 21; 4(5833): 146-9
5. Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, Damrongsak D, Sindhvananda K, Boonyapisit S. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer*. 1983 Apr 15; 51(8): 1532-6
6. Lai EC, Wu KM, Choi TK, Fan ST, Wong J. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma. An appraisal of surgical treatment. *Ann Surg*. 1989 Jul; 210(1) :24-8
7. Dewar GA, Griffin SM, Ku KW, Lau WY, Li AK. Management of bleeding liver tumours in Hong Kong. *Br J Surg*. 1991 Apr; 78(4): 463-6
8. Cherqui D, Panis Y, Rotman N, Fagniez PL. Emergency liver resection for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Br J Surg*. 1993 Jun; 80(6): 747-9
9. Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1996 May; 83(5): 602-7
10. Leung KL, Lau WY et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: conservative management and selective intervention. *Arch Surg*. 1999 Oct; 134(10): 1103-7
11. Zhu LX, Geng XP, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and vascular injury. *Arch Surg*. 2001 Jun; 136(6): 682-7
12. Lee CC, Kim SH, Crupi RS. Emergency department presentation of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *J Emerg Med*. 2002 Jul; 23(1): 83-5
13. Marini P, Vilgrain V, Belghiti J. Management of spontaneous rupture of liver tumours. *Dig Surg*. 2002; 19(2): 109-13
14. Zhu LX, Liu Y, Fan ST. Ultrastructural study of the vascular endothelium of patients with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Asian J Surg*. 2002 Apr; 25(2): 157-6
15. Brown LP. Bleeding hepatic tumor. *Thai J Gastroenterol* 2004; 5(3): 189-92
16. Kittijarukhajorn M, et al. finding of rupture hepatocellular carcinoma on computer tomography in Thailand, *Asian Biomed* 2007; 1(3): 289-94
17. 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 Jun; 76(6): 448-52
18. Lubner M, Menias C, Rucker C, Bhalla S, Peterson CM, Wang L, Gratz B. Blood in the belly: CT findings of hemoperitoneum. *Radiographics*. 2007 Jan-Feb; 27(1): 109-25
19. Kim HC, Yang DM, Jin W, Park SJ. The various manifestations of ruptured hepatocellular carcinoma: CT imaging findings. *Abdom Imaging*. 2008 Nov-Dec; 33(6): 633-42

20. Battula N, Madanur M, Priest O, Srinivasan P, O'Grady J, Heneghan MA, Bowles M, Muiesan P, Heaton N, Rela M. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a Western experience. *Am J Surg*. 2009 Feb; 197(2): 164-7
21. Veltchev LM. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and hemoperitoneum management and long term survival, *J IMAB* 2009; 1; 53-7
22. Kirikoshi H.,et al. Outcomes and factors influencing survival in cirrhotic cases with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9-29
23. Hsueh KC et al. Management of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma and hemoperitoneum manifested as acute abdomen in the emergency room. *World J Surg*. 2012 Nov; 36(11): 2670-6
24. Zhu Q et al. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. Dec 28, 2012; 18(48): 7302-7307
25. Shinosawa K. et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of ruptured hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol*. 2013; 6(4): 334–337
26. Yang T, Sun YF, Zhang J, Lau WY, Lai EC, Lu JH, Shen F, Wu MC. Partial hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2013 Jul; 100(8): 1071-9
27. Aoki T. 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 Mar; 259(3): 532-42
28. B Darnis, A Rode, K Mohkam, C Ducerf, J-Y.Mabrut. Management of bleeding liver tumors. *Journal of Visceral Surgery* (2014) 151, 365-375
29. Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. *Am J Gastroenterol*. 1991 Jan; 86(1): 67-71
30. Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg*. 2006 Feb; 141(2): 191-8
31. Lee HS, Choi GH, Kang DR et al. Impact of spontaneous hepatocellular carcinoma rupture on recurrence pattern and long-term surgical outcomes after partial hepatectomy. *World J Surg*. 2014 Aug; 38(8): 2070-8
32. Castells L, Moreiras M, Quiroga S et al. Hemoperitoneum as a first of manifestation hepatocellular carcinoma in western patients with liver cirrhosis: effectiveness of emergency treatment with transcatheter arterial embolization. *Dig Dis Sci*. 2001 Mar; 46(3): 555-62
33. Leung CS, Tang CN, Fung KH, Li MK. A retrospective review of transcatheter hepatic arterial embolisation for ruptured hepatocellular carcinoma. *J R Coll Surg Edinb*. 2002 Oct; 47(5): 685-8
34. Li WH, Cheuk EC, Kowk PC, Cheung MT. Survival after transarterial embolization for spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16(4): 508-12

35. Cheung TT, Poon RT et al. Management of spontaneously ruptured hepatocellular carcinomas in the radiofrequency ablation era. *PLoS One*. 2014 Apr 9; 9(4): e94453
36. Eric CH, Lai et al. Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma A Systematic Review. *Arch Surg*. 2006; 141(2): 191-198
37. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF, Yu MC. Spontaneous tumor rupture and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2002 Sep; 89(9): 1125-9
38. Lo CM, Lai EC, Liu CL, Fan ST, Wong J. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography avoid exploratory laparotomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1998; 227: 527-532
39. Weitz J, D'Angelica M, Jarnagin W, et al. Selective use of diagnostic laparoscopy prior to planned hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2004; 135: 273-281
40. RTP, Fan ST, Wong J. Influence of laparoscopy on postoperative recurrence and survival in patients with ruptured hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection. *Br J Surg*. 2004; 91: 444-449
41. Sunderland GT, Chisholm EM, Lau WY, Chung SC, Leung WT, Li AK. Alcohol injection: a treatment for ruptured hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol*. 1992 Feb; 1(1): 61-3
42. Ren et al. Peritoneal metastasis after emergency hepatectomy and delayed hepatectomy for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Asia Journal of surgery* (2019) 42, 464-469
43. Kow et al .Risk factor of peritoneal recurrence and outcome of resected peritoneal recurrence after liver resection in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2012) 19: 2244-2255
44. Srimanta K, Sahu Yogesh, K Chawla. Rupture of Hepatocellular Carcinoma: A Review of literature, Volume 9(2), March–April 2019, 245-256
45. Yun SJ, Nam DH. Hepatic angiographic findings of ruptured hepatocellular carcinoma: “sentinel signs” versus extravasation. *J Korean Soc Radiol*. 2014; 70(5): 335–342
46. Lesslyn H Ding et al. Hepatocellular carcinoma peritoneal metastasis: Report of three case and collective review of the literature. *Ann Acad Med Singapore*. 2010 Sep; 39(9): 734-4
47. Management of bleeding liver tumor. *J Vasc Surg*. 2014 Oct; 151(5): 365-75