

บทบาทการรักษาด้วยรังสี ภายนอกสำหรับโรคมะเร็งตับ (the role of external beam radiotherapy in hepatocellular carcinoma)

กนกพร ทองเลิศ

บทนำ

มะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของโรคมะเร็งทั่วโลก การรักษาโรคมะเร็งตับต้องอาศัยการรักษาโดยแพทย์สหสาขาวิชา เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด การรักษาโรคในระยะต้นเพื่อหวังผลหายขาด สามารถทำได้หลายวิธี ทั้งการผ่าตัดก้อนมะเร็ง การปลูกถ่ายตับ การจี้ก้อนเนื้อออกด้วยความร้อน ในขณะที่การรักษาด้วย catheter-based therapy เป็นอีกวิธีใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นของร่างกาย มีการรักษาด้วยยา (systemic treatment) เป็นการรักษามาตรฐาน

สำหรับบทบาทการฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ แม้ว่าในอดีตการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยการฉายรังสีจากนอกมีบทบาทน้อย เนื่องจากแม้ว่ามะเร็งตับตอบสนองต่อรังสีได้ดี แต่อย่างไรก็ตามเนื้อตับปกติโดยรอบมีความไวต่อรังสีมาก ส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง ปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีมีการพัฒนาจากเดิมมาก อีกทั้งมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องภาวะแทรกซ้อนของตับจากรังสีมากขึ้น ทำให้บทบาทของการรักษาด้วยรังสีภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีมากขึ้น

ระบาดวิทยา (epidemiology)

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2563 ทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่ประมาณ 906,000 ราย คิดเป็นอันดับ 6 จากผู้ป่วยมะเร็ง

ทั้งหมด และมีผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 830,000 ราย คิดเป็นอันดับ 3 จากผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด โดยในเพศชาย มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าเพศหญิง 2-3 เท่า⁽¹⁾

สำหรับประเทศไทยมะเร็งตับเป็นโรคที่พบบ่อยเช่นเดียวกัน ในปี พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่ 190,636 ราย และมีผู้เสียชีวิต 124,866 ราย ในเพศชายพบผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่สูงกว่าเพศหญิง 2 เท่า โดยมะเร็งตับพบมากเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และพบเป็นอันดับ 4 ในเพศหญิงจากผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมด⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยง

ภาวะตับแข็งเป็นภาวะที่พบร่วมกับมะเร็งตับสูงถึงร้อยละ 90⁽³⁾ โดยภาวะตับแข็งส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การดื่มสุรา ไขมันพอกตับจากสาเหตุที่ไม่ใช่แอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease) และสาเหตุอื่น ๆ ที่พบน้อย เช่น hereditary hemochromatosis, primary biliary cholangitis เป็นต้น ภาวะตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตามส่งผลให้เกิดโรคมะเร็งตับได้ เมื่อติดตามระยะยาวพบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสดังเกิดโรคมะเร็งตับประมาณร้อยละ 1-8 ต่อปี ขึ้นกับสาเหตุ โดยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีมีความเสี่ยงมากกว่าเมื่อเทียบกับสาเหตุอื่น⁽⁴⁾

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับ

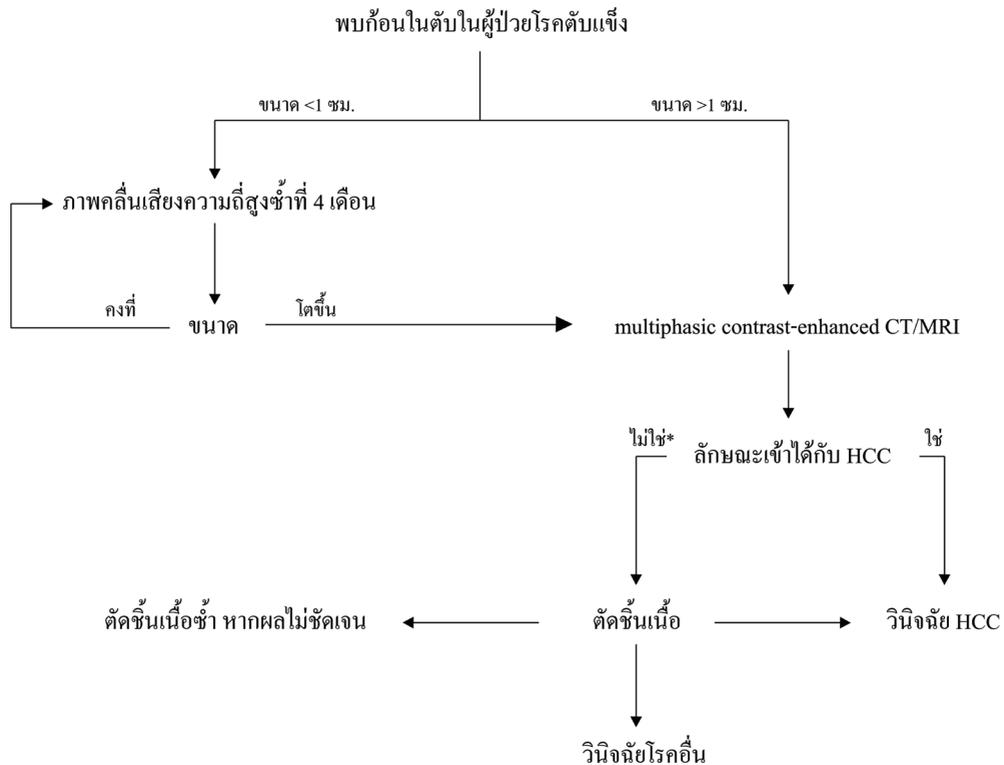
การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับมีจุดประสงค์ในการลดอัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากโรคมะเร็ง การตรวจคัดกรองทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยได้ตั้งแต่ระยะต้น ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพื่อหวังผลหายขาดสูงขึ้น รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งตับได้ จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบในประเทศจีน ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 18,816 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองและกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองจะมีการตรวจ alpha-fet protein (AFP) ร่วมกับตรวจด้วยภาพคลื่นความถี่สูง (ultrasonography) ทุก 6 เดือน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลดลงจาก 131.5 ต่อ 100,000 ราย เหลือ 83.2 ต่อ 100,000 ราย คิดเป็น 0.63 เท่า (95% CI 0.41-0.98)⁽⁵⁾

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากทุกสาเหตุ และผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแม้ว่ายังไม่มีการตรวจด้วยภาพคลื่นความถี่สูง และพิจารณาตรวจ AFP ร่วมด้วย ทุก 6 เดือน การตรวจคัดกรองด้วย multiphasic CT หรือ dynamic contrast-enhanced MRI แม้ว่าจะมีความไวสูง แต่อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวมีค่าใช้จ่ายสูง จึงพิจารณาใช้ตรวจคัดโรคเฉพาะกรณีที่มีภาพคลื่นความถี่สูงไม่เห็นก้อนชัดเจน^(6, 7)

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับมี 2 วิธี ได้แก่ การวินิจฉัยด้วยผลทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) และการวินิจฉัยด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยา การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับด้วยภาพถ่ายรังสีวิทยาโดยไม่ต้องยืนยัน

ด้วยผลทางจุลพยาธิวิทยาเพิ่มเติมสามารถใช้ได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีความความเสี่ยงสูงเท่านั้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับแข็ง หรือผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ยังไม่เป็นโรคตับแข็ง ร่วมกับมีลักษณะเฉพาะจากการตรวจด้วย multiphasic CT หรือ dynamic contrast-enhanced MRI พบก้อนขนาดอย่างน้อย 1 ซม. ที่มี arterial phase hyperenhancement (APHA) และมี washout ใน portovenous phase และ/หรือ delayed phase การตรวจยืนยันด้วยผลทางจุลพยาธิวิทยามีความจำเป็นในผู้ป่วยที่ภาพถ่ายทางรังสีมีลักษณะไม่ชัดเจนหรือในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีประวัติความเสี่ยงสูงแม้ว่าภาพถ่ายทางรังสีจะมีลักษณะเฉพาะกับโรคมะเร็งตับก็ตาม⁽⁷⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

*หรือพิจารณาส่ง multiphasic contrast-enhanced CT/MRI วิธีอื่น และวินิจฉัย HCC หากมีลักษณะที่เข้าได้

การแบ่งระยะของโรค

การแบ่งระยะของโรคมีความสำคัญในการบอกพยากรณ์โรคและการเลือกการรักษาที่เหมาะสม แม้ว่าโรคมะเร็งโดยทั่วไปมักใช้ระบบ TNM ในการบอกระยะของโรค แต่การแบ่งระยะด้วย TNM ยังมีข้อจำกัดหลายประการสำหรับโรคมะเร็งตับ ได้แก่ การแบ่งระยะด้วย TNM ยังไม่สามารถบอกพยากรณ์โรคได้ชัดเจน เนื่องจาก

นอกจากการลุกลามของก้อนมะเร็งแล้ว ประสิทธิภาพการทำงานของตับและสภาวะร่างกายของผู้ป่วย เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรคอย่างมาก อีกทั้งการประเมิน T stage มีการประเมิน microvascular invasion ซึ่งจำเป็นต้องประเมินจากผลทางพยาธิวิทยา แต่ผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 20 ที่ได้รับการรักษา ด้วยการผ่าตัด⁽⁸⁾

ระบบสำหรับการแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับมีหลายระบบ มีการศึกษาทั้งในยุโรปและเอเชีย เช่น french classification, cancer of the liver italian program (CLIP) classification, Barcelona-clinic liver cancer (BCLC) staging system, chinese university prognostic index (CUPI) score, Hongkong liver cancer (HKLC) staging system, Japan integrated staging (JIS) เป็นต้น⁽⁹⁾ ทั้งนี้ มีเพียง 2 ระบบที่บอกทั้งพยากรณ์โรคและการรักษาที่เหมาะสมสำหรับแต่ละระยะ ได้แก่ BCLC staging system และ HKLC staging system⁽⁶⁾

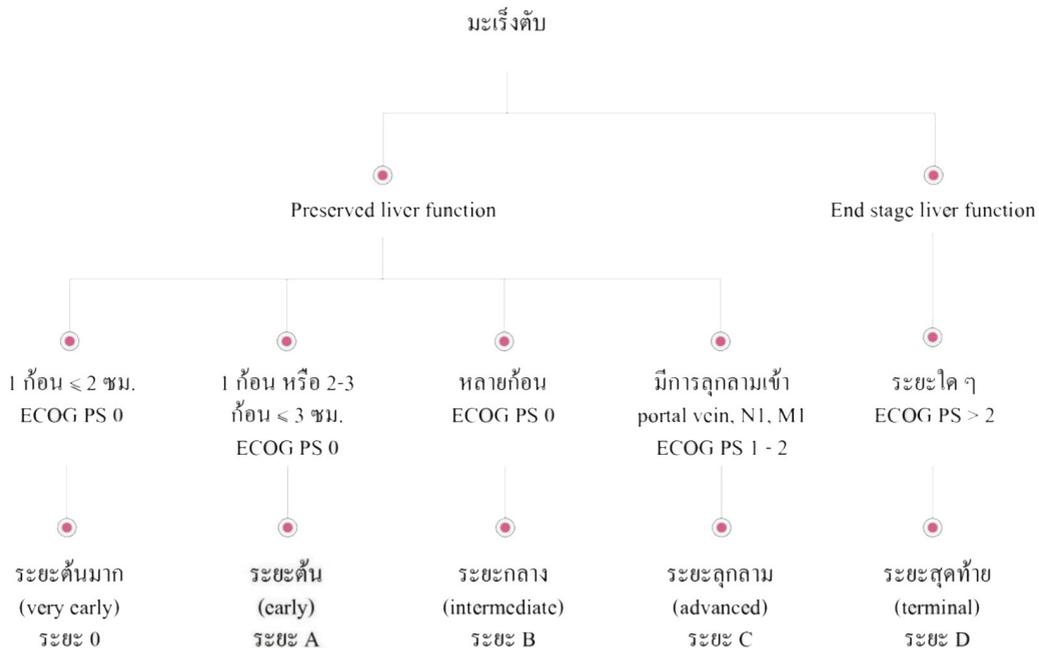
การแบ่งระยะด้วย BCLC staging system เป็นระบบที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด เนื่องจากสามารถบอกพยากรณ์โรคและการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้ โดยมีการประเมินทั้งการลุกลามของก้อนมะเร็ง การทำงานของตับ และการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (performance status) อีกทั้งยังมีการศึกษาวัดความตรงจากภายนอกของการวิจัยในผู้ป่วยทั้งในยุโรป สหรัฐอเมริกา และเอเชีย⁽¹⁰⁻¹²⁾

การประเมินการทำงานของตับสำหรับการแบ่งระยะตาม BCLC staging system เดิมใช้ Child-Pugh classification แต่อย่างไรก็ตาม Child-Pugh classification ยังมีข้อจำกัดในการประเมิน end-stage liver disease เนื่องจากไม่มีการประเมินการทำงานของไต การติดเชื้อแบคทีเรียของสารน้ำในช่องท้องที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous bacterial peritonitis) ภาวะโซเดียมต่ำ การกลับซ้ำของโรคสมองจากตับ (recurrent encephalopathy) และภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ร่วมด้วย⁽¹³⁾ ดังนั้นการประเมินการทำงานของตับตาม BCLC staging system จึงปรับเปลี่ยนแบ่งการทำงานของตับเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ preserved liver function และ end stage liver function อาการที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม end stage liver function ได้แก่ ตัวเหลือง (jaundice), ท้องมาน (ascites) และโรคสมองจากตับ (encephalopathy) โดยไม่จำเป็นต้องพิจารณา Child-Pugh score หรือ model for end-stage liver disease (MELD) score ร่วมด้วย ทั้งนี้ ระดับความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษามีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคเช่นกัน เช่น ผู้ป่วยที่มีท้องมานเพียงเล็กน้อยและสามารถควบคุมได้ด้วยวิธีการลดการบริโภคโซเดียม มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีท้องมานมากและไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยา สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม preserved liver function การใช้ albumin-bilirubin (ALBI) score สามารถช่วยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น⁽¹⁴⁾

การประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยสำหรับการแบ่งระยะ เป็นการประเมินอาการจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor burden) เป็นสำคัญ ซึ่งไม่รวมถึงสภาวะร่างกายเดิม หรือโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย ซึ่งในผู้ป่วยหลายรายอาจมีข้อจำกัดในการแยกว่า สภาวะร่างกายที่แยกลงนั้นเป็นผลโดยตรงจากการลุกลามของโรคมะเร็ง หรือเป็นผลจากการทำงานของตับที่ลดลง⁽¹⁴⁾

BCLC staging system แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 5 ระยะ ได้แก่ 0, A, B, C และ D ดังแสดงในรูปที่ 2⁽¹⁴⁾ โดยนิยามสำหรับผู้ป่วยแต่ละระยะ มีดังต่อไปนี้

1. BCLC-0 (ระยะต้นมาก) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งก้อนเดียว ขนาด ≤ 2 ซม. โดยไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ ร่วมกับมี preserved liver function และไม่มีอาการจากโรคมะเร็ง [performance status (PS) 0]
2. BCLC-A (ระยะต้น) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งก้อนเดียว ขนาดเท่าใดก็ได้ หรือมีก้อนมะเร็ง 2-3 ก้อน โดยไม่มีก้อนใดที่มีขนาด >3 ซม. ไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ ร่วมกับมี preserved liver function และไม่มีอาการจากโรคมะเร็ง (PS 0)
3. BCLC-B (ระยะกลาง) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งหลายก้อน โดยไม่เข้าเกณฑ์ BCLC-A ไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ ร่วมกับมี preserved liver function และไม่มีอาการจากโรคมะเร็ง (PS 0)
4. BCLC-C (ระยะลุกลาม) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของก้อนมะเร็งเข้าหลอดเลือด หรือมีการแพร่กระจายออกนอกตับ โดยมี preserved liver function และยังคงมีสภาพร่างกายที่ค่อนข้างแข็งแรง (PS ≤ 2)
5. BCLC-D (ระยะสุดท้าย) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการแย่มากจากโรคมะเร็ง (PS >2) และ/หรือมี end stage liver function ที่ไม่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ



รูปที่ 2. การแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับตาม Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system ⁽¹⁴⁾

การประเมินการทำงานของตับก่อนรักษา

การประเมินการทำงานของตับมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับทุกระยะ โดยระบบที่ใช้ประเมินมีหลากหลาย เช่น modified Child-Pugh score, MELD และ MELD-Na, ALBI grade เป็นต้น การประเมินการทำงานของตับด้วย modified Child-Pugh score เป็นการประเมินการทำงานของตับที่ได้

รับความนิยมมากที่สุด ประเมินการทำงานของตับจาก 5 ปัจจัย โดย 2 ปัจจัยเป็นปัจจัยที่ประเมินจากอาการของผู้ป่วย ได้แก่ ascites และ hepatic encephalopathy ในขณะที่อีก 3 ปัจจัย เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับ ได้แก่ albumin, total bilirubin และ prothrombin time and international normalization ratio (PT/INR)⁽¹⁵⁾ โดยแต่ละปัจจัยมีคะแนน 1-3 ดังตารางที่ 1 การประเมินจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ตามคะแนนรวม ได้แก่ A (5-6), B (7-9) และ C (10-15) โดยกลุ่ม C มีพยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตรวมแตกต่างกัน โดยค่ามัธยฐานการรอดชีวิตรวมในกลุ่ม Child-Pugh class A, B และ C ได้แก่ 27.9, 8.4 และ 3.5 เดือน ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

ตารางที่ 1. การประเมินการทำงานของตับด้วย modified Child-Pugh score

INR: international normalized ratio

	1 คะแนน	2 คะแนน	3 คะแนน
Ascites	ไม่มี	สามารถควบคุมได้	ไม่สามารถควบคุมได้
Encephalopathy	ไม่มี	เล็กน้อย	โคม่า
Albumin	>3.5 กรัม/เดซิลิตร	2.8-3.5 กรัม/เดซิลิตร	<2.8 กรัม/เดซิลิตร
Total bilirubin	<2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	2-3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	>3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
Prothrombin time INR	<4 วินาที <1.7	4-6 วินาที 1.7-2.3	>6 วินาที >2.3

แม้ว่าปัจจุบันการประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่จะใช้ Child-Pugh score แต่อย่างไรก็ตามการประเมินดังกล่าว ประกอบด้วยการประเมินลักษณะทางคลินิก ได้แก่ ascites และ encephalopathy ซึ่งผลการประเมินขึ้นอยู่กับผู้ประเมินเป็นสำคัญ อีกทั้งการประเมินดังกล่าวยังให้ความสำคัญกับแต่ละปัจจัยเท่ากัน ซึ่งอาจทำให้ผลการประเมินไม่แม่นยำมากนัก ดังนั้นจึงมีการพัฒนาการประเมินการทำงานของตับด้วย ALBI grade ขึ้น โดยเริ่มใช้ในปี ค.ศ. 2014 ซึ่งเป็นการประเมินการทำงานของตับอีกวิธีหนึ่งที่พัฒนาจากข้อจำกัดดังกล่าว โดยใช้เพียง objective parameter 2 ปัจจัย ได้แก่ albumin และ bilirubin เพื่อบอกการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ และยังเป็น การประเมินการทำงานของตับซึ่งพัฒนาขึ้นจากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ⁽¹⁷⁾ โดยคำนวณจากสูตร ดังนี้

$$\text{ALBI score} = (\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66) + (\text{albumin } (\text{g/dL}) \times -0.085)$$

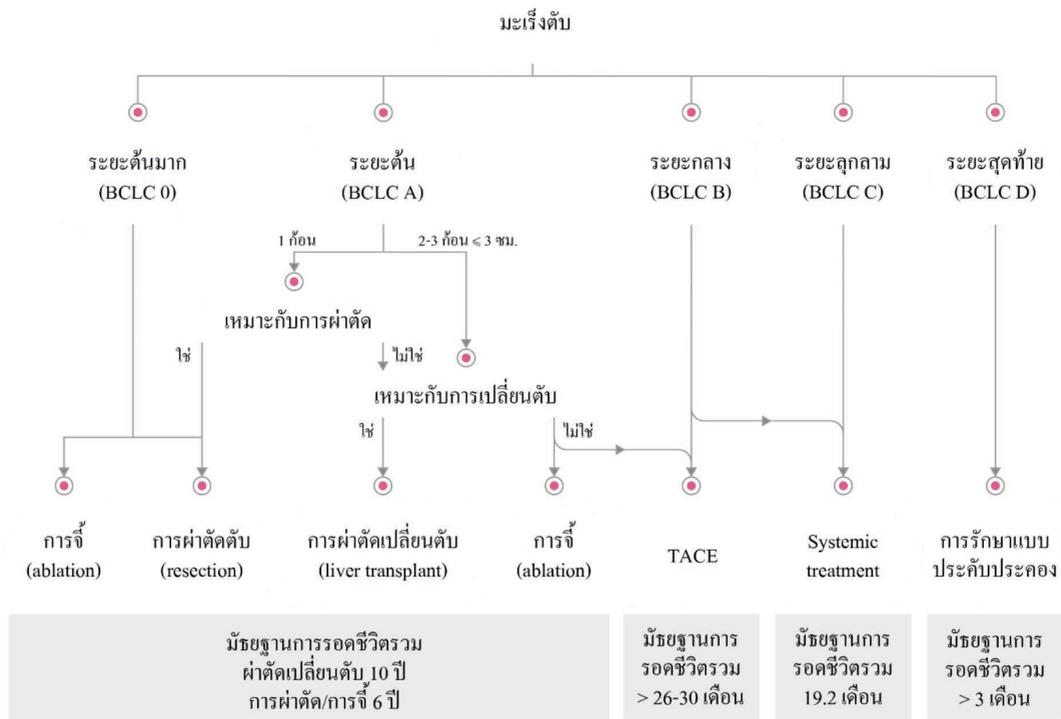
ALBI grade มีค่า cut-off แบ่ง ALBI score ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ALBI score ≤ -2.6 เป็น ALBI grade 1, > -2.6 ถึง ≤ -1.39 เป็น ALBI grade 2 และ > -1.39 เป็น ALBI grade 3

สำหรับบทบาทของ ALBI grade ในการประเมินพยากรณ์โรคสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีพบว่า การประเมินการทำงานของตับด้วย ALBI grade สามารถบอกพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตรวม^(18, 19) และโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีได้^(18, 20) จากการศึกษาโดย Murray และคณะ⁽¹⁸⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอก (SBRT) จำนวน 102 ราย พบว่า ALBI grade และ ALBI score เป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถบอกพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตรวมได้ โดยผู้ที่มี ALBI grade 1 มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตรวมสูงกว่า ALBI grade 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (19.8 เดือน เทียบกับ 8.5 เดือน; log-rank $P = 0.008$) ในขณะที่ Child-Pugh score ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตรวม (17.5 เดือน เทียบกับ 10.4 เดือน log-rank $P = 0.061$) นอกจากนี้ ALBI score ยังสัมพันธ์กับการพยากรณ์โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับ (OR ต่อการเพิ่มขึ้น 0.1 ของ ALBI score 1.51, 95%CI 1.23-1.85, $p = 0.00074$) เช่นเดียวกับ ALBI grade ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับ เช่นเดียวกัน (OR 7.44, 95%CI 2.34-23.7, $p = 0.00069$) สอดคล้องกับการศึกษาโดย Gkika และคณะ⁽²⁰⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 40 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอก (SBRT) พบว่า ผู้ป่วยที่มี ALBI grade ก่อนการรักษาสูง มีโอกาสผลข้างเคียงต่อตับ \geq ระดับ 2 มากกว่ากลุ่มที่มี ALBI grade ต่ำกว่า ($p = 0.02$) เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Su และคณะ⁽¹⁹⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอก 594 ราย พบว่า ALBI grade ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวมที่ลดลง มัธยฐานการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วย ALBI grade 1 เท่ากับ 53 เดือน, ALBI grade 2 เท่ากับ 19.5 เดือน และ ALBI grade 3 เท่ากับ 6.5 เดือน ($p < 0.0001$)

การประเมินการทำงานของตับมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับทุกระยะ การประเมินด้วย Child-Pugh score เป็นการประเมินที่ได้รับการยอมรับ แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดหลายประการสำหรับการประเมินการทำงานของตับด้วย MELD และ MELD-Na มักใช้สำหรับจัดอันดับผู้ป่วยที่รอคอยการปลูกถ่ายตับ ในขณะที่ ALBI grade มีการศึกษามากขึ้นและมีข้อมูลสนับสนุนว่า ALBI grade มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวม รวมทั้งผลข้างเคียงจากการรักษา และอาจสามารถพยากรณ์โรคได้ดีกว่า Child-Pugh score

การรักษาโรคมะเร็งตับ

การรักษาสำหรับโรคมะเร็งตับขึ้นอยู่กับระยะของโรค สภาวะร่างกายของผู้ป่วย และประสิทธิภาพการทำงานของตับ การรักษาสำหรับหลักผู้ป่วยระยะต้น ได้แก่ การผ่าตัด (resection) การปลูกถ่ายตับ (liver transplant) การจี้ก้อนเนื้อออก (ablation) การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยระยะกลาง ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านทางหลอดเลือดแดงใหญ่สู่ตับ (transarterial chemoembolization, TACE) การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือด หรือมีการกระจายไปยังตำแหน่งอื่น ได้แก่ การให้การรักษาด้วยยา (systemic treatment) ในขณะที่การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่ตับทำงานไม่ดี หรือสภาวะร่างกายของผู้ป่วยไม่แข็งแรง ได้แก่ การรักษาแบบประคับประคองอาการ (best supportive care) ดังแสดงในรูปที่ 3⁽²¹⁾ ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวรายละเอียดเฉพาะบทบาทของการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiotherapy) แบ่งตามระยะของโรคเท่านั้น



รูปที่ 3. การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับแต่ละระยะ⁽²¹⁾

บทบาทของการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ

แม้ว่ามะเร็งตับจะมีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยรังสี แต่ตับปกติมีความไวต่อรังสีมาก อีกทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมักมีการทำงานของตับที่ลดลง จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากการฉายรังสีสูง (radiation induced liver disease, RILD) การรักษาด้วยรังสีจากภายนอกจึงไม่ใช่การรักษาที่มีบทบาทหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ แต่อย่างไรก็ตามด้วยเทคนิคการฉายรังสีที่ดีขึ้น ทำให้บทบาทของการฉายรังสีมีเพิ่มมากขึ้น และเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับในปัจจุบัน

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะต้น

การผ่าตัดเป็นการรักษาที่มีบทบาทหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะต้น โดยมีอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 5 ปีร้อยละ 50-70⁽²²⁾ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการผ่าตัดควรมีการทำงานของตับที่ดี เพื่อลดโอกาสเกิดตับวาย (liver decompensation) หลังผ่าตัด^(6, 7) ในขณะที่การปลูกถ่ายตับเหมาะสมสำหรับผู้ที่มีภาวะตับแข็งและมีการลุกลามของมะเร็งไม่มากนัก ซึ่งพิจารณาตามเกณฑ์ของ Milan ได้แก่ ผู้ที่มีก้อนมะเร็งเพียงก้อนเดียวและมีขนาด ≤ 5 ซม. หรือมีมะเร็ง 2-3 ก้อนและมีขนาด ≤ 3 ซม. และไม่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด⁽²³⁾ ซึ่งการปลูกถ่ายตับให้ผลการรักษาที่ดี โดยมีอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 4 ปีร้อยละ 75⁽²³⁾ นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วย ablation ซึ่งสามารถใช้เป็นการรักษาหลักสำหรับก้อนที่มีขนาด < 2 ซม. หรือเป็นทางเลือกการรักษาสำหรับก้อนเดียวที่มีขนาด < 4 ซม. หรือ 2-3 ก้อนที่มีขนาด ≤ 3 ซม.⁽²¹⁾

สำหรับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกมีบทบาทเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เหมาะกับการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือการทำ ablation จากการศึกษาระยะที่ 1-2 และการศึกษาอื่นหลัง พบว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่มากกว่าร้อยละ 90 ที่ 1-3 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าการศึกษามีก้อนขนาดเล็ก (<5-6 ซม.) มีจำนวนก้อนไม่เกิน 3 ก้อน และมีการทำงานของตับที่ค่อนข้างดี (Child-Pugh score ≤ 7) ดังแสดงในตารางที่ 2⁽²⁴⁻³²⁾

ตารางที่ 2. การศึกษาการฉายรังสีภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งระยะต้นที่ไม่เหมาะกับการผ่าตัดหรือการรักษาด้วย ablation⁽²⁴⁻³²⁾

CP: child-pugh, PBT: proton beam therapy, PSM: performance score matching, RFA: radiofrequency ablation, RT: radiotherapy, SBRT: stereotactic body radiotherapy,

TACE: transarterial chemoembolization

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดก้อน (มีสัญญาณพิเศษ (ซม.))	ปริมาณรังสี	มีพื้นฐานการตรวจติดตาม (เดือน)	อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่	อัตราการรอดชีวิตรวม
Yoon และคณะ (2013) ⁽³¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	93	มะเร็งตับ ขนาด <6 ซม. และจำนวน ≤3 ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือ ablation, CP A-B	2 (1-6)	30-60 เกรย์/3-4 ครั้ง	26	1 ปี ร้อยละ 95 2 ปี ร้อยละ 93 3 ปี ร้อยละ 92	1 ปี ร้อยละ 86 2 ปี ร้อยละ 63 3 ปี ร้อยละ 54
Sanuki และคณะ (2013) ⁽³⁰⁾	การศึกษาย้อนหลัง	221	มะเร็งตับ ก้อนเดี่ยวขนาด ≤5 ซม. ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือ ablation, CP A-B	2.4-2.7 (0.8-5)	CP A 40 เกรย์/ 5 ครั้ง CP B 35 เกรย์/ 5 ครั้ง	24	1 ปี ร้อยละ 99 2 ปี ร้อยละ 93 3 ปี ร้อยละ 91	1 ปี ร้อยละ 95 2 ปี ร้อยละ 83 3 ปี ร้อยละ 70
Su และคณะ (2016) ⁽²⁸⁾	การศึกษาย้อนหลัง	132	มะเร็งตับที่เข้าเกณฑ์การสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือ ablation ได้	3 (1.1-5)	42-46 เกรย์/3-5 ครั้ง หรือ 28-30 เกรย์/ 1 ครั้ง	21	1 ปี ร้อยละ 91 2 ปี ร้อยละ 84	1 ปี ร้อยละ 94 2 ปี ร้อยละ 64 3 ปี ร้อยละ 58 4 ปี ร้อยละ 36
Bush และคณะ (2016) ⁽²⁹⁾	การศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม (interim analysis)	PBT 33 TACE 36	มะเร็งตับที่เข้าเกณฑ์การผ่าตัดเบื้องต้น ตาม Milan หรือ San Francisco transplant criteria	RT 3.2 (1.8-6.5) TACE 3.2 (2-6.5)	70.2 เกรย์/15 ครั้ง	28	2 ปี PBT 88% TACE 45% (p = 0.06)	2 ปี ร้อยละ 59 ศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดก้อน (มีเยื่อหุ้ม, พิสัย (ซม.))	ปริมาณรังสี	มัธยฐานการตรวจติดตาม (เดือน)	อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่	อัตราการรอดชีวิตรวม
Jeong และคณะ (2018) ⁽²⁷⁾	การศึกษาย้อนหลัง	119	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาด้วย SBRT	1.7 (0.8-6)	30-60 เกรย์/3-4 ครั้ง	26	1 ปี ร้อยละ 99 2 ปี ร้อยละ 97 3 ปี ร้อยละ 97	1 ปี ร้อยละ 99 2 ปี ร้อยละ 87 3 ปี ร้อยละ 84
Zhang และคณะ (2018) ⁽²⁶⁾	การศึกษาย้อนหลัง	28	มะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดหรือ ablation ได้ ขนาด ≤ 3 ซม.	2.1 (1-3)	35-60 เกรย์/3-6 ครั้ง	36	1 ปี ร้อยละ 96 2 ปี ร้อยละ 93 3 ปี ร้อยละ 89	1 ปี ร้อยละ 93 2 ปี ร้อยละ 86 3 ปี ร้อยละ 79
Hara และคณะ (2019) ⁽²³⁾	การศึกษาย้อนหลัง และ PSM	RT 106 RFA 106	มะเร็งตับ ขนาด ≤ 3 ซม. และจำนวน ≤ 3 ที่ได้รับการรักษาด้วย RT หรือ RFA	RT 1.8 (1-3) RFA 1.7 (0.7-2.8)	-	RT 29.9 RFA 33.7	3 ปี RT 94% RFA 80% ($p < 0.01$)	3 ปี RT 70% RFA 69% ($p = 0.86$)
Kim และคณะ (2019) ⁽³²⁾	การศึกษาย้อนหลัง ระยะ I/II	32	มะเร็งตับที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด, ablation หรือ RFA ได้ จำนวน ≤ 3 ก้อน ขนาดรวม ≤ 6 ซม., CPA	2.1 (1-4.5)	36-60 เกรย์/4 ครั้ง	27	2 ปี ร้อยละ 81	2 ปี ร้อยละ 81
Kim และคณะ (2021) ⁽²⁴⁾	การศึกษาระยะ III และมีการเปรียบเทียบระยะที่ 3	PBT 72 RFA 72	มะเร็งตับที่มีการกำเริบหรือมีโรคคงเหลือ ขนาด < 3 ซม. และ ≤ 2 ก้อน, CP ≤ 7	PBT 1.2 (1-2.5) RFA 1.2 (1-2.9)	66 เกรย์/10 ครั้ง	51	2 ปี PBT 95% RFA 84% ($p < 0.001$)	2 ปี PBT 92% RFA 90% ($p = 0.82$)

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยการฉายรังสีกับการรักษาด้วยวิธีอื่นยังมีจำกัด มีเพียงการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบระยะที่ 3 โดย Kim และคณะ⁽²⁴⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการกำเริบหรือมีโรคคงเหลือ ที่มีขนาดก้อน <3 ซม. มีจำนวน ≤2 ก้อน ไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และ Child-Pugh score ≤7 และการประเมินสภาวะร่างกาย (performance status) ≤2 เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย RFA และการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน (proton beam therapy, PBT) ปริมาณรังสีเทียบเท่ากับ 66 เกรย์ ใน 10 ครั้ง โดยมีสมมติฐานว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย RFA มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 144 ราย สุ่มแบ่งเป็นการรักษาด้วย RFA จำนวน 72 ราย และการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน 72 ราย แต่ผู้ป่วย 6 ราย ในกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนได้รับการรักษาด้วย RFA และผู้ป่วย 19 ราย ในกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาด้วย RFA ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน พบว่า อัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบเฉพาะที่ 2 ปีร้อยละ 94.8 ในกลุ่มที่รักษาด้วยอนุภาคโปรตอน และร้อยละ 83.9 ในกลุ่มที่รักษาด้วย RFA ($p < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol และมีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบเฉพาะที่ 2 ปีร้อยละ 92.8 ในกลุ่มที่รักษาด้วยอนุภาคโปรตอน และร้อยละ 83.2 ในกลุ่มที่รักษาด้วย RFA ($p < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat บ่งชี้ว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วย RFA

สำหรับประสิทธิภาพการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนเทียบกับ TACE มีเพียงข้อมูลจากการวิเคราะห์แบบ interim จากการศึกษาโดย Bush และคณะ⁽²⁹⁾ ซึ่งศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และมีลักษณะตาม Milan criteria (1 ก้อน ขนาด ≤5 ซม. หรือ ≤3 ก้อน และไม่มีก้อนใด >3 ซม.) หรือ San Francisco criteria (1 ก้อน ขนาด ≤6.5 ซม. หรือ ≤3 ก้อน และไม่มีก้อนใด >4.5 ซม. และขนาดก้อนรวม ≤8 ซม.) สุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TACE จำนวน 36 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนด้วยปริมาณรังสีเทียบเท่า 70.2 เกรย์ ใน 15 ครั้ง จำนวน 33 ราย พบว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 2 ปีสูงกว่า (ร้อยละ 88 เทียบกับร้อยละ 45, $p = 0.06$) และมีอัตราการอยู่รอดชีวิตปลอดการกำเริบสูงกว่า (ร้อยละ 48 เทียบกับร้อยละ 31, $p = 0.06$) แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวเป็นเพียงการวิเคราะห์แบบ interim จึงยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนดีกว่าการรักษาด้วย TACE การรักษาก็ต้องพิจารณาความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ดังนั้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะต้นที่ไม่เหมาะสำหรับการรักษามาตรฐาน ได้แก่ การผ่าตัด หรือการทำ ablation การรักษาด้วยการฉายรังสีสามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับกรณีดังกล่าว ซึ่งให้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะกลาง

สำหรับบทบาทของการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามเฉพาะที่มากขึ้น ได้แก่ มีก้อนขนาดใหญ่ หรือมีหลายก้อน โดยไม่มีโรคลุกลามเข้าหลอดเลือด ไม่มีโรคลุกลามออกนอกเนื้อตับ และไม่โรคที่ต่อมน้ำเหลือง การรักษาในหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ การทำ TACE จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม^(33, 34)

และการศึกษาแบบ meta analysis⁽³⁵⁾ พบว่า TACE เพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมเทียบกับการรักษาตามอาการ โดยการรักษาด้วย TACE มีมีอัตราการรอดชีวิตรวม 25-30 เดือน⁽³⁶⁾ ในขณะที่การให้การรักษาสเสริมด้วยการฉายรังสีจากภายนอกอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ จาก meta-analysis พบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอกมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า⁽³⁷⁻³⁹⁾ อีกทั้งมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าเทียบกับการรักษาด้วย TACE เพียงอย่างเดียว^(37, 38) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ที่รวบรวมใน meta-analysis เป็นการศึกษาย้อนหลัง ความน่าเชื่อถือของข้อมูลดังกล่าวจึงยังไม่มากนัก และยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม (รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งต้นระยะกลาง

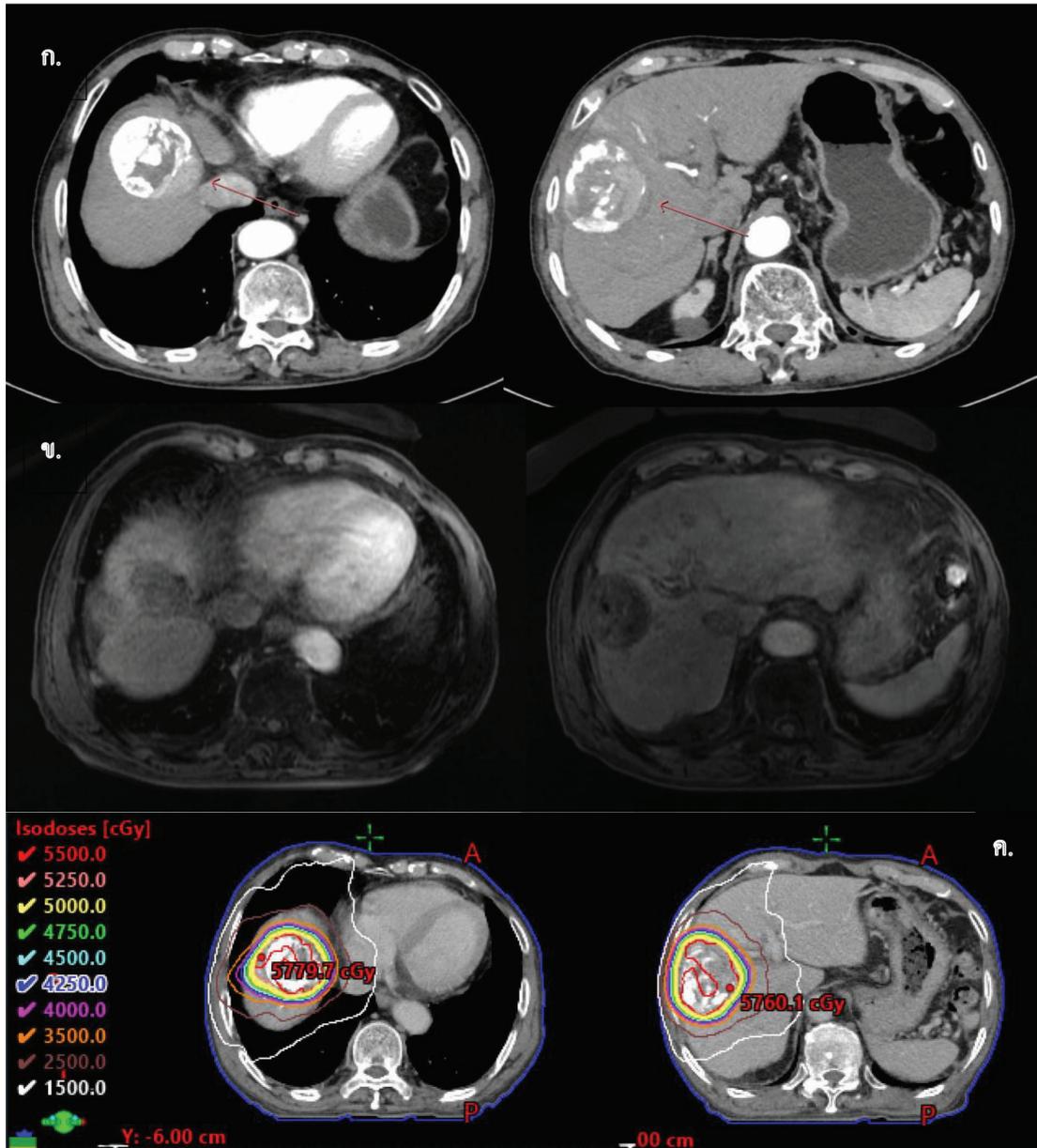
CR: complete response, DEB-TACE: drug-eluting bead transarterial chemoembolization, m: months, OR: odd ration, PR: partial response, sig: significant, TACE: transarterial chemoembolization, TAE: transarterial embolization, TARE: transarterial radio embolization, 3D-CRT: 3-dimensional conformal radiotherapy

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	อัตราการรอดชีวิตรวม	การตอบสนอง
Huo และคณะ (2015) ⁽³⁶⁾	Meta-analysis	2577	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TACE + 3D-CRT หรือ TACE เพียงอย่างเดียว	TACE + 3D-CRT	TACE	1 ปี OR 1.36 (sig)	CR OR 2.73 (sig)
Bai และคณะ (2016) ⁽³⁷⁾	Meta-analysis	1652	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TACE + 3D-CRT หรือ TACE เพียงอย่างเดียว	TACE + 3D-CRT	TACE	1 ปี OR 1.95 (sig) 2 ปี OR 1.87 (sig) 3 ปี OR 2.0 (sig)	CR+PR OR 2.29 (sig)
Katsonos และคณะ (2017) ⁽³⁹⁾	Meta-analysis	5763	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TAE, TACE, DEB-TACE, TARE เพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับ การรักษาก่อน	TAE, TACE, DEB-TACE, TARE ร่วมกับ การรักษาก่อน	TAE, TACE, DEB-TACE, TARE เพียงอย่างเดียว	มีข้อมูลการรอดชีวิตรวม TACE 18.1 m DEB-TACE 20.6 m Bland TACE 20.8 m TACE+EBRT 30.1 m TACE+ablation 33.3 m	-
Buckstein และคณะ (2018)	การศึกษาย้อนหลัง	103	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TACE ร่วมกับ SBRT	adjuvant SBRT (50%)	salvage SBRT (50%)	มีข้อมูลการรอดชีวิตรวม 29.3 เดือน (3.5-44 เดือน)	การรักษาเสริมด้วย SBRT มี อัตราการตอบสนองสูงกว่า เทียบกับ SBRT เมื่อมีการ กำกับ (80% เทียบกับ 44%; p = 0.06)

การรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกเพียงอย่างเดียวสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และยังไม่มี การลุกลามเข้าหลอดเลือดยังมีจำกัด ยังไม่มีการศึกษามากพอที่ทำให้สรุปได้ว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียง อย่างเดียวเพียงพอกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากการศึกษาย้อนหลังโดย Su และคณะ⁽⁴⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี ขนาดก้อนมากกว่า 5 ซม. ที่ไม่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และไม่มีการแพร่ กระจาย โดยผู้ป่วยต้องมีการประเมินสภาวะร่างกายระดับ 1-2 และการทำงานของตับอยู่ระดับดีถึงปานกลาง (Child-Pugh classes A-B) พบว่า การให้การรักษา SBRT ร่วมกับ TACE มีอัตราการรอดชีวิตรวมและอัตราการ อยู่รอดโดยปลอดการแพร่กระจายสูงกว่าการรักษาด้วย SBRT เพียงอย่างเดียว ($p = 0.047$ และ $p = 0.049$ ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการฉายรังสีอาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เหมาะกับการรักษา ด้วยการรักษาเฉพาะที่วิธีอื่น จากการศึกษาโดย Bujold และคณะ⁽⁴¹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 102 ราย ที่ไม่เหมาะกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น พบว่า การรักษาด้วยรังสีร่วมพิภัก 24-54 เกรย์ ใน 6 ครั้ง มีอัตรา การควบคุมโรคเฉพาะที่ค่อนข้างดี โดยพบอัตราการกำเริบเฉพาะที่ร้อยละ 13 ที่ 1 ปี และร้อยละ 26 ที่ 2 ปี ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะกลาง การฉายรังสีจากภายนอกอาจพิจารณาให้ร่วมกับการรักษา ด้วย TACE หรือใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำ TACE ได้

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ตอบสนองไม่ต่อการรักษา ด้วย thermal ablation หรือ catheter-based therapy

แม้ว่าการรักษาด้วย ablation หรือ TACE จะเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด และไม่มีการลุกลามออกนอกตับ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วย ยังคงมีก้อนมะเร็งเหลือหลังได้รับการรักษา ทางเลือกสำหรับการรักษากรณีดังกล่าว ได้แก่ การทำ ablation หรือ TACE ซ้ำ ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่มีโอกาสไม่ตอบสนอง หรือไม่เหมาะกับการรักษาซ้ำ การรักษาด้วยการฉายรังสี เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่พิจารณาใช้ได้ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มสนับสนุนข้อมูลดังกล่าวมากนัก มีเพียง บทความย่อยของการศึกษาโดย Comito และคณะ⁽⁴²⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย โรคมะเร็งตับระยะกลางที่ได้รับการรักษาด้วย TACE แล้วยังคงมีก้อนมะเร็งหลงเหลืออยู่ จำนวน 40 ราย สุ่ม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิภัก 21 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการ ทำ TACE ซ้ำ 19 ราย หลังจากตรวจติดตาม 18 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิภัก มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงกว่า (not reached (NR) เทียบกับ 8 เดือน $p = 0.0002$) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาย้อนหลังโดย Pan และคณะ⁽⁴³⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการกำเริบหลังได้รับการรักษาด้วย RFA จำนวน 72 ราย โดยผู้ป่วย 39 ราย ได้รับการรักษาด้วย RFA และผู้ป่วยอีก 33 ราย ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิภัก จากการศึกษาวิเคราะห์ด้วย propensity score matching พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิภักมีอัตราการ กำเริบเฉพาะที่ต่ำกว่า ($p = 0.005$) มีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบสูงกว่า (26.5 เดือน เทียบกับ 6.2 เดือน $p = 0.046$) และมีอัตราการรอดชีวิตรวมไม่แตกต่างกัน (NR เทียบกับ 33.5 เดือน $p = 0.37$) จึงกล่าวได้ว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีในผู้ที่ตอบสนองไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย TACE หรือ ablation เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ซึ่งต้องพิจารณาตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (ดูตัวอย่างผู้ป่วยในรูปที่ 4)



รูปที่ 4. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ก. มีก้อนขนาด 7 ซม. ที่ segment VIII และมีก้อนขนาด 6 ซม. ที่ segment V/VII ไม่มีการลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือด และไม่พบการแพร่กระจาย ได้รับการรักษาด้วย TACE 2 ครั้ง หลังรักษามี residual tumor จึงได้รับการฉายรังสีจากภายนอก ด้วยปริมาณรังสี 50 เกรย์ ใน 10 ครั้ง ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังฉายรังสี 4 เดือน พบว่า ข. มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ของก้อนทั้งสองตำแหน่ง ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนการรักษา และ ค. ภาพเอ็มอาร์แสดงการตอบสนองของก้อนมะเร็งหลังรักษา การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี portal vein tumor thrombosis (PVTT) แต่ยังไม่มีการลุกลามออกนอกตับ

มะเร็งตับที่มี PVTT จัดอยู่ในกลุ่มระยะลุกลาม (advanced stage) ซึ่งการลุกลามเข้าหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากการลุกลามเข้าหลอดเลือดส่งผลให้ความดันในระบบ portal สูงขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ อีกทั้งยังเพิ่มโอกาสเกิดการแพร่กระจายทางเลือดอีกด้วย⁽⁴⁴⁾ การรักษาหลัก ได้แก่ การให้การรักษาด้วยยา (systemic treatment) ได้แก่ atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab, sorafenib และ lenvatinib ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมระยะที่ 3 ในผู้ป่วย BCLC ระยะ C ซึ่งประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มี PVTT และผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น พบว่าการให้ยาดังกล่าวสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ แม้ว่า systemic treatment จะมีบทบาทหลักสำหรับกลุ่มดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามการให้การรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วยในมะเร็งตับที่มี PVTT แต่ยังไม่พบการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นยังคงเป็นที่ถกเถียง จากแนวทางการรักษา ทั้ง NCCN (2020) ของสหรัฐอเมริกา JSH-HCC (2021) ของญี่ปุ่น China (2019), KLCA (2018) ของเกาหลี และ TLCAGS (2016) ของไต้หวัน แนะนำให้การรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วยในผู้ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น⁽⁴⁹⁾ แม้บทบาทของการฉายรังสีจากภายนอกจะมีค่อนข้างน้อยในประเทศตะวันตก แต่ในประเทศตะวันออกการฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยที่มี PVTT มีบทบาททั้งเป็นการรักษาหลักและการรักษาเสริม⁽⁵⁰⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 2 โดย Yoon และคณะ⁽⁵¹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดใหญ่ของตับ (macrovascular invasion) จำนวน 90 ราย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่พบการแพร่กระจายของโรค เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยยา sorafenib และการรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก มีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า (มัธยฐาน 55 สัปดาห์ เทียบกับ 43 สัปดาห์ $p=0.04$) อัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบสูงกว่า (มัธยฐาน 31 สัปดาห์ เทียบกับ 11.7 สัปดาห์ $p < 0.001$) และมีอัตราการตอบสนองสูงกว่า (ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 2.2 $p < 0.001$) นอกจากนี้จากการศึกษาย้อนหลังพบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดหรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา sorafenib เพียงอย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้ยา sorafenib ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵²⁾ บทบาทของการฉายรังสีร่วมกับการรักษาด้วย systemic treatment ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่แน่ชัด ยังคงต้องรอผลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (radiation therapy oncology group 1112) ต่อไป

แม้ว่าการศึกษารoles บทบาทของการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดยังมีจำกัด การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง และยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมกับวิธีการรักษาอื่น แต่อย่างไรก็ตาม โดยส่วนใหญ่ในกรณีที่มี PVTT การฉายรังสีก็มีบทบาทในการเป็นการรักษาเสริม ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ ดังสรุปในตารางที่ 4⁽⁵³⁻⁶³⁾ จากการศึกษาขนาดใหญ่ในประเทศเกาหลี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีมะเร็งตับที่มี PVTT ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี จำนวน 985 ราย โดยร้อยละ 90.9 ได้รับการ

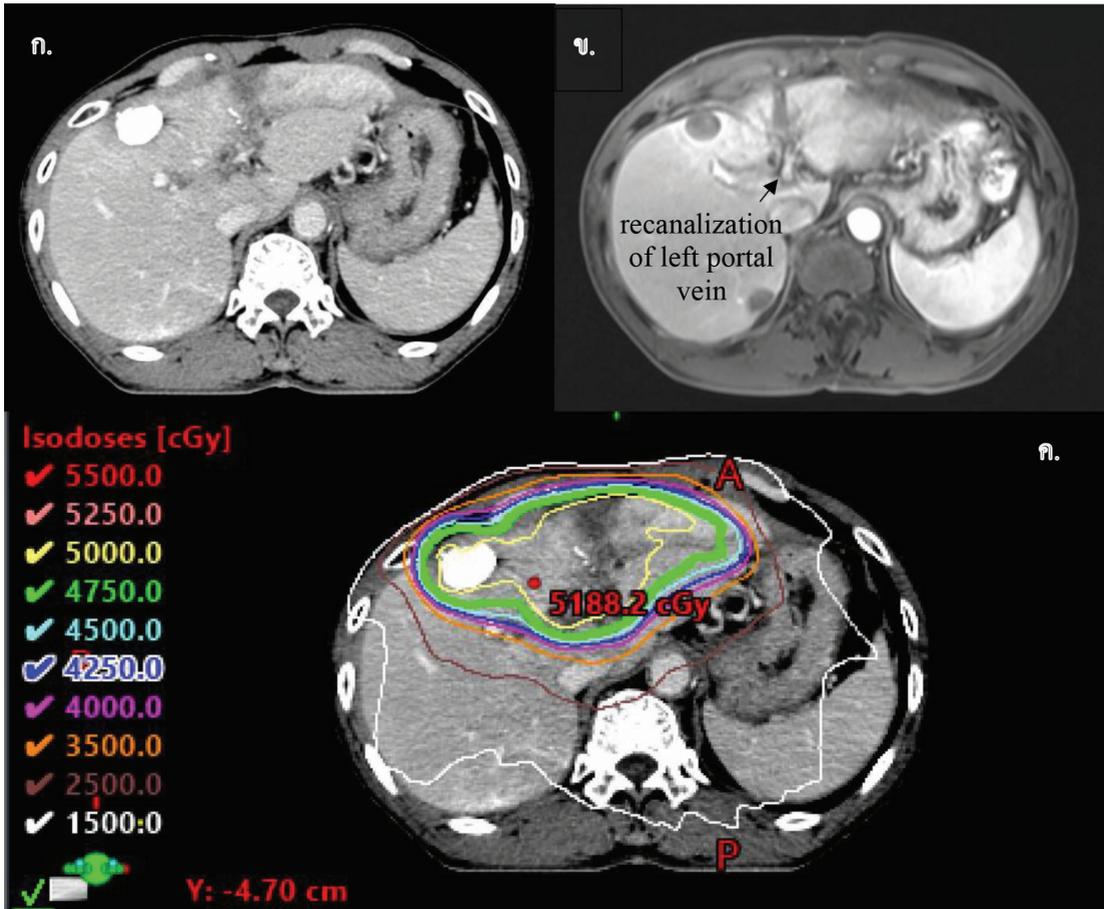
รักษาด้วยการฉายรังสี 3 มิติ และร้อยละ 9.1 ได้รับการรักษาด้วยเทคนิครังสีปรับความเข้ม ค่ามัธยฐานของปริมาณรังสี (EQD2) เท่ากับ 48.75 เกรย์ พบว่า มีอัตราการตอบสนอง (objective response rate) ร้อยละ 51.8 และมัธยฐานการรอดชีวิตรวม 10.2 เดือน โดยปริมาณรังสี EQD2 >45 เกรย์ และการรักษาร่วมกับการรักษาอื่น TACE หรือ hepatic arterial infusional chemotherapy (HAIC) สัมพันธ์กับการรอดชีวิตรวมที่สูงขึ้น⁽⁶⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ โดย Yoon และคณะ⁽⁶¹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT จำนวน 412 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 21-60 เกรย์ 2-5 เกรย์ต่อครั้ง ร่วมกับการทำ TACE พบว่า มัธยฐานการรอดชีวิตรวม เท่ากับ 10.6 เดือน โดยการตอบสนองต่อรังสีเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกถึงอัตราการรอดชีวิตรวม สอดคล้องกับผลการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดย Khorprasert และคณะ⁽⁶³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT จำนวน 160 ราย ขนาดก้อนเฉลี่ย 7.7 ซม. มีการลุกลามเข้า main หรือ first branch portal vein ร้อยละ 54.5 ค่ามัธยฐานปริมาณรังสี BED₁₀ 49.6 เกรย์ พบว่า อัตราการรอดชีวิตรวมหลังได้รับการรักษาด้วยรังสี เท่ากับ 8.3 เดือน โดยปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ปริมาณรังสี BED₁₀ <56 เกรย์, ก้อนมีขนาด ≥ 10 ซม. และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อรังสี (ตัวอย่างผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 5)

ตารางที่ 4. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี portal vein tumor thrombosis (PVTT)

ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, CR: complete response, PD: progressive disease, PR: partial response RT: radiotherapy, SD: stable disease, TACE: transarterial chemoembolization

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	การรักษา	ปริมาณรังสี	มัธยฐานการรอดชีวิตรวม	สัดส่วนการตอบสนอง	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3
Tazawa และคณะ (2001) ⁽⁵³⁾	การศึกษาย้อนหลัง	24	TACE + RT	50 เกรย์/25 ครั้ง	CR/PR 9.7 เดือน SD/PD 3.8 เดือน	ร้อยละ 53.8 (CR 3.6%)	ร้อยละ 13
Ishikura และคณะ (2002) ⁽⁵⁴⁾	การศึกษาไปข้างหน้า	20	TACE + RT	50 เกรย์/25 ครั้ง	5.3 เดือน	ร้อยละ 50 (CR 0%)	ร้อยละ 5
Yamada และคณะ (2003) ⁽⁵⁵⁾	การศึกษาไปข้างหน้า	19	TACE + RT	46-60 เกรย์/ 23-30 ครั้ง	ทั้งหมด 7 เดือน CR/PR 15.4 เดือน SD/PD 4.6 เดือน	ร้อยละ 57.9 (CR 0%)	ร้อยละ 5 (เกิดเลือดดำ) ร้อยละ 2 (เม็ดเลือดขาวต่ำ) ร้อยละ 2 (แผลที่ลำไส้)
Kim และคณะ (2005) ⁽⁵⁶⁾	การศึกษาย้อนหลัง	59	RT	30-54 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2-3 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 7.8 เดือน CR/PR 10.7 เดือน SD/PD 5.3 เดือน	ร้อยละ 45.8 (CR 6.8%)	ร้อยละ 0
Nakazawa และคณะ (2007) ⁽⁵⁷⁾	การศึกษาย้อนหลัง	32	RT	30-56 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 1.8-2 เกรย์ ต่อครั้ง	ทั้งหมด 5.7 เดือน CR/PR 13.8 เดือน SD/PD 7 เดือน	ร้อยละ 48 (CR 13.8%)	ร้อยละ 0
Toya และคณะ (2007) ⁽⁵⁸⁾	การศึกษาย้อนหลัง	38	RT	17.5-50.4 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 1.8-4 เกรย์ ต่อครั้ง	ทั้งหมด 9.6 เดือน	ร้อยละ 44.7 (CR 15.8%)	ร้อยละ 0

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	การรักษา	ปริมาณรังสี	มัธยฐานการรอดชีวิตรวม	สัดส่วนการตอบสนอง	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3
Zeng และคณะ (2008) ⁽⁵⁹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	136	RT	36-60 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ต่อครั้ง	CR/PR 19.5/10.2 เดือน SD/PD 7.2/3.5 เดือน	ร้อยละ 56.6 (CR 30.1%)	AST 3.7%, ALT 4.4%, ALP 0.7%, เม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 5.8, เกิดเลือดดำร้อยละ 25
Yu และคณะ (2011) ⁽⁶⁰⁾	การศึกษาย้อนหลัง	281	RT +/- TACE	30-54 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 1.8-4.5 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 11.6 เดือน CR/PR 22.0 เดือน SD/PD 5.0 เดือน	ร้อยละ 53.8 (CR 3.6%)	ร้อยละ 20
Yoon และคณะ (2012) ⁽⁶¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	412	TACE + RT	21-60 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2-5 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 10.6 เดือน CR/PR 19.4 เดือน SD/PD 7.0 เดือน	ร้อยละ 28.1 (CR 3.7%)	ร้อยละ 10
Kim และคณะ (2014) ⁽⁶²⁾	การศึกษาย้อนหลัง	59	TACE+RT	30-45 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2-4.5 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 17 เดือน	ร้อยละ 51 (CR 5%)	ร้อยละ 3
Khorprasert และคณะ (2021) ⁽⁶³⁾	การศึกษาย้อนหลัง	160	RT +/- TACE	25-50 เกรย์/ 4-5 ครั้ง 30-55 เกรย์/ 10-15 ครั้ง 45-60 เกรย์/ 25-30 ครั้ง	ทั้งหมด 8.3 เดือน CR/PR 13.1 เดือน SD/PD 6.8 เดือน	ร้อยละ 74 (CR 18.5%)	ร้อยละ 14.1



รูปที่ 5. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีกรลุกรูกลามของโรคเข้า left portal vein และไม่มีกรแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น ได้รับการรักษาด้วย transarterial chemoembolization ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก ด้วยปริมาณรังสี 47.5 เกรย์ ใน 10 ครั้ง และพบว่ามี complete response และมี recanalization ของ left portal vein หลังฉายรังสีจากการประเมนด้วยภาพเอ็มอาร์ ที่ 3 และ 6 เดือน ข. หลังกรการรักษาด้วยรังสี ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนกรการรักษา และ ค. ภาพเอ็มอาร์แสดงกรตอบสนองของก้อนมะเร็งหลังกรรักษา การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขาวิชารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

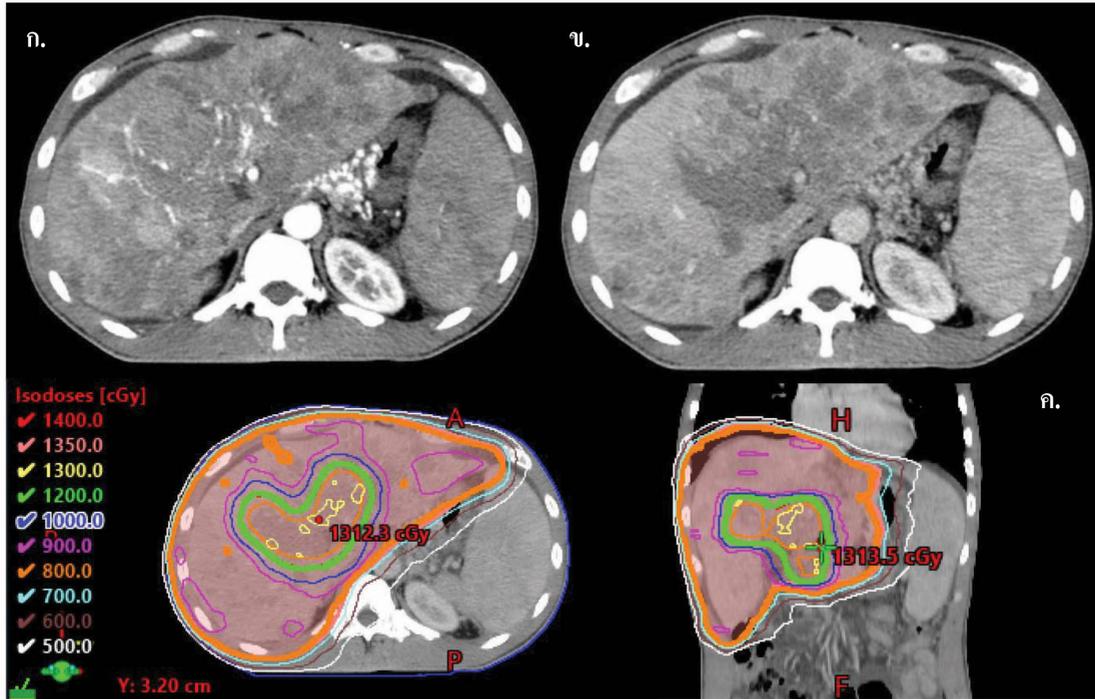
ดังนั้น การรักษาด้วยรังสีรักษาระยะไกลเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาเฉพาะที่ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีกรลุกรูกลามเข้าเส้นเลือด แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น โดยพิจารณาให้เป็นกรการรักษาเสริม ร่วมกับการทำ TACE หรือให้กรรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในกรณีที่ไม่สามารถทำ TACE ได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับ systemic treatment การฉายรังสีร่วมด้วยยังมีข้อมูลจำกัด และควรให้กรฉายรังสีด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะกรฉายรังสีพร้อมกับการให้ยา sorafenib เนื่องจากมีโอกาสพบผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารและตับที่รุนแรงได้^(65, 66)

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับการรักษาประคับประคอง

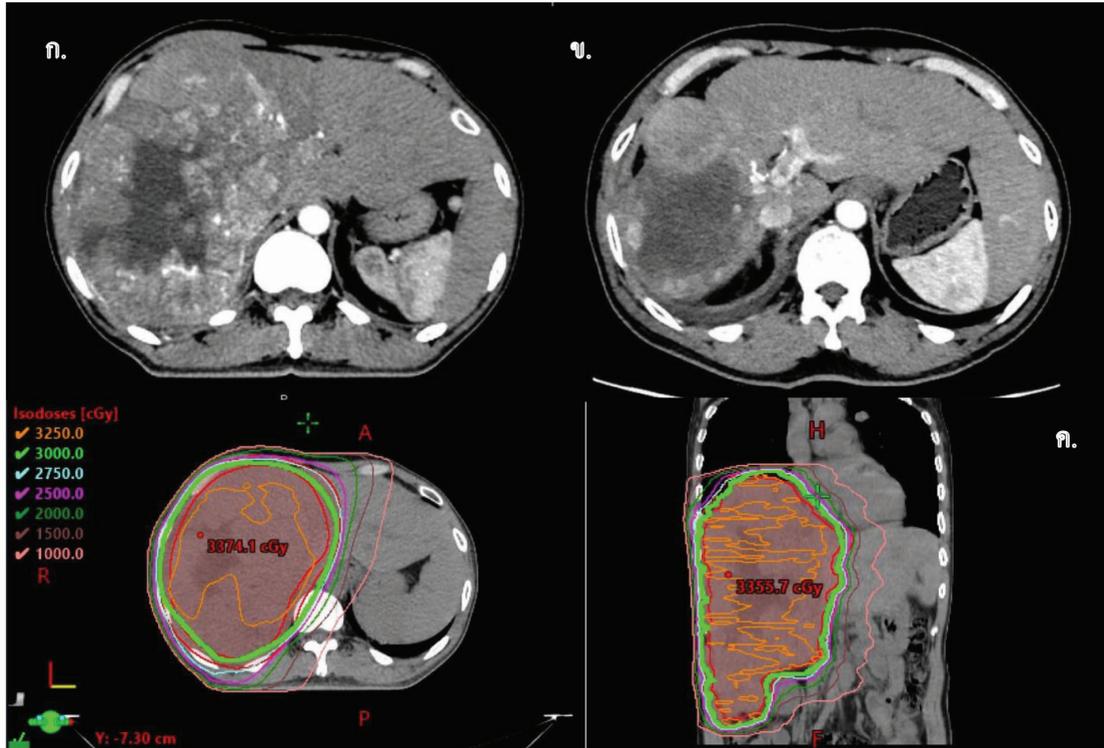
การรักษาประคับประคองด้วยรังสีรักษาระยะไกลสำหรับก้อนที่ตับในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแพร่กระจาย มีบทบาทสำหรับลดอาการปวดจากก้อน จากการศึกษาระยะที่ 2 โดย Soliman และคณะ⁽⁶⁷⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับหรือมะเร็งที่มีการแพร่กระจายมายังตับ จำนวน 41 ราย ที่ไม่เหมาะกับการรักษามาตรฐาน และมีอาการจากก้อนมะเร็ง ได้แก่ ปวดท้อง แน่นท้อง คลื่นไส้ หรือ อ่อนเพลีย โดยผู้ป่วยต้องมี AST/ALT <10 เท่าของค่าปกติ INR <3 และ total bilirubin <5.8 มก./ดล. ให้ปริมาณรังสี 8 เกรย์ ไปยังก้อนมะเร็งที่ทำให้เกิดอาการ โดยผู้ป่วยร้อยละ 75 มีก้อนมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 ของเนื้อตับทั้งหมด พบว่าร้อยละ 48 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นที่ 1 เดือนหลังรักษา และมีเพียงผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงระดับ 3 โดยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน

นอกจากนี้รังสีรักษาระยะไกลยังมีบทบาทในการลดขนาดของก้อนมะเร็งที่ลุกลามเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ส่งผลให้ความดันใน portal system สูง การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงตับลดลง และส่งผลให้การทำงานของตับลดลงอย่างรวดเร็ว การรักษาด้วยรังสีรักษาระยะไกลสามารถช่วยให้การไหลเวียนของเลือดดีขึ้นจากการที่ก้อนมีขนาดเล็กลง โดยพบว่า การฉายรังสีมีโอกาสทำให้การไหลเวียนของเลือดใน portal system กลับมาได้ ร้อยละ 40⁽⁶⁸⁾ นอกจากนี้การรักษาด้วยรังสีจากภายนอกยังมีบทบาทในผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามเข้าสู่หัวใจ หรือ inferior vena cava ซึ่งการลุกลามดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism), ภาวะหัวใจวาย รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตฉับพลัน⁽⁶⁹⁾ จาก systematic review และ meta analysis รวบรวมผู้ป่วย 164 ราย พบว่า มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 59.2 และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ร้อยละ 83.3⁽⁷⁰⁾

ดังนั้น การฉายรังสีที่ตับในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแพร่กระจายมีบทบาทในการทุเลาอาการปวดจากก้อนมะเร็ง และลดขนาดก้อนเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามเข้าหลอดเลือดทั้ง portal system และ inferior vena cava รวมทั้งกลุ่มที่มีการลุกลามของมะเร็งเข้าสู่หัวใจ (ตัวอย่างผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 6-8)

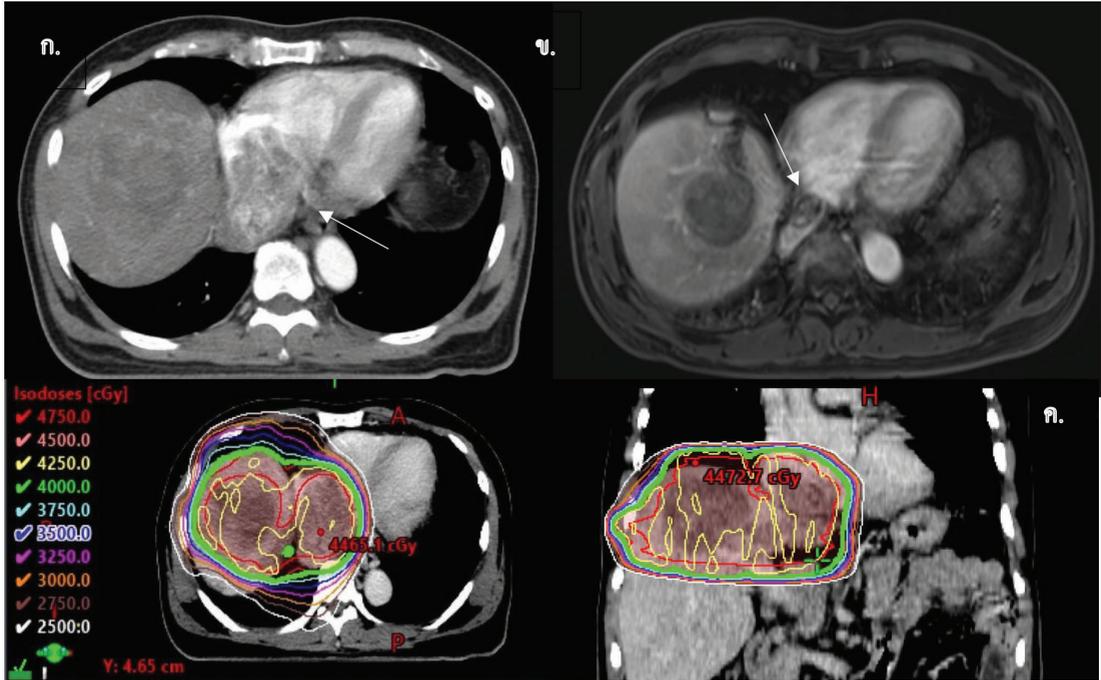


รูปที่ 6. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับก้อนขนาดใหญ่กระจายทั่วเนื้อตับ และมีอาการปวดท้องจากก้อนมะเร็ง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 8 เกรย์ ใน 1 ครั้ง ครอบคลุมทั้งตับ และฉายรังสี 12 เกรย์ ใน 1 ครั้ง ครอบคลุม portal vein หลังฉายรังสีอาการปวดท้องทุเลาลง ไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังการฉายรังสี ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี และ ค. การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ
 รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 7. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีก้อนขนาดใหญ่ที่ right lobe มีการลุกลามของก้อนมะเร็งเข้าสู่ right portal vein และ right hepatic vein ร่วมกับการแพร่กระจายของโรคไปที่ปอด ผู้ป่วยมีอาการแน่นท้องจากก้อนที่ตับ ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี ด้วยปริมาณรังสี 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง หลังฉายรังสีอาการปวดทุเลาลง และไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังฉายรังสี ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงชัดเจน และ ค. การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 8. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามของมะเร็งเข้า inferior vena cava และหัวใจห้องบนขวา ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 40 เกรย์ ใน 10 ครั้ง และได้รับยา sorafenib หลังจากฉายรังสี ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนได้รับการรักษาด้วยรังสี ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 5 เดือน หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี ก่อนในหัวใจห้องบนขวาและ inferior vena cava มีขนาดเล็กลง และ ค. การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

การให้การรักษาเฉพาะที่สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับมีวัตถุประสงค์เพื่อลดขนาดก้อนระหว่างรอคอยอวัยวะ การฉายรังสีจากภายนอกมีบทบาทในผู้ป่วยที่ไม่เหมาะกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น ซึ่งพบว่าร้อยละ 63-83 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับหลังฉายรังสี⁽⁷¹⁻⁷³⁾ ร้อยละ 8.6-63 ของผู้ป่วยมีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ ทั้งนี้การตอบสนองที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากระยะเวลาในการประเมินการตอบสนองแตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ 4-6 เดือน หลังการฉายรังสี มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ร้อยละ 8.6-14 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด 8-12 เดือน หลังฉายรังสี มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ร้อยละ 45-63⁽⁷¹⁻⁷⁷⁾ อัตราการรอดรวมชีวิตที่ 5 ปี หลังการผ่าตัดร้อยละ 73-75^(73, 76) ซึ่งการฉายรังสีมีอัตราการรอดชีวิตรวมหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับไม่แตกต่างจากการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น^(73, 76) ดังสรุปในตารางที่ 5 จากการศึกษาระยะที่ 5 จากการศึกษาระยะที่ 5 โดย Sapisochin และคณะ⁽⁷³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ จำนวน 594 ราย มีผู้ป่วย 406 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.4 ที่ต้อง

ได้รับการรักษาเฉพาะที่ก่อนผ่าตัด ซึ่งการรักษาเฉพาะที่ได้แก่ SBRT ร้อยละ 8.9 TACE ร้อยละ 24.4 และ RFA ร้อยละ 60.1 สัดส่วนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 17-20) ผู้ป่วย 379 ราย ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีอัตราการรอดชีวิตรวมหลังจากได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับไม่แตกต่างกัน โดยอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 5 ปี หลังผ่าตัดเปลี่ยนตับ ได้แก่ ร้อยละ 75 ในกลุ่ม SBRT ร้อยละ 69 ในกลุ่ม TACE และร้อยละ 73 ในกลุ่ม RFA ($p = 0.7$) สอดคล้องกับการศึกษาโดย Mohamed และคณะ⁽⁷⁶⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีที่แตกต่างกันระหว่าง รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ จำนวน 60 ราย มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย SBRT 24 ราย TACE 37 ราย RFA 9 ราย และ Y90 9 ราย พบว่า อัตราการรอดชีวิตรวมที่ 5 ปี ร้อยละ 79 จากการประเมินทางพยาธิวิทยา มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีการตายของมะเร็ง (tumor necrosis) มากกว่าร้อยละ 50 ได้แก่ SBRT ร้อยละ 71 TACE ร้อยละ 75 RFA ร้อยละ 80 และ Y90 ร้อยละ 100 โดยมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) ได้แก่ SBRT ร้อยละ 29 TACE ร้อยละ 42 RFA ร้อยละ 60 และ Y90 ร้อยละ 75 ไม่พบภาวะแทรกซ้อนความรุนแรง ≥ 3 ในกลุ่ม SBRT และ Y90 ส่วนกลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนความรุนแรง ≥ 3 ได้แก่ TACE ร้อยละ 11 และ RFA ร้อยละ 22

การฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ อาจพิจารณาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เหมาะกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาย้อนหลังขนาดเล็ก แต่พบว่า มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงไม่ต่างกับการรักษาเฉพาะที่อื่น

ตารางที่ 5. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

CR: complete response, NA: not available, DFS: disease-free survival, OLT: orthotopic liver transplantation, OS: overall survival, PR: partial response, RFA: radiofrequency ablation, PSM: propensity score matched analysis, SBRT: stereotactic body radiotherapy, TACE: transarterial chemoembolization, Y90: yttrium-90

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน	เกณฑ์คัดเลือกเข้า	ปริมาณรังสีรวม (เกรย์)/จำนวนครั้ง	มัธยฐานการตรวจติดตาม	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิตรวมหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	การตอบสนองโดยรวม (CR+PR หรือ ≥50% tumor necrosis) (ร้อยละ)	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥3 (ร้อยละ)
Katz และคณะ (2012) ⁽⁷²⁾	การศึกษาย้อนหลัง	18	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ใต้รับ SBRT ระหว่างรอ OLT	มัธยฐานปริมาณรังสี 50 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	6.3 เดือน	12 (67)	NA	45 (CR 8)	0
Facciuto และคณะ (2012) ⁽⁷¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	27	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ใต้รับ SBRT ระหว่างรอ OLT	28-35 เกรย์/ 4-5 ครั้ง	27 เดือน	17 (63)	3 ปี 82	37 (CR 14)	NA
Mannina และคณะ (2016) ⁽⁷³⁾	การศึกษาย้อนหลัง	38	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ใต้รับ SBRT และ OLT	48 เกรย์/3 ครั้ง (ร้อยละ 26) 40 เกรย์/ 5 ครั้ง (ร้อยละ 61)	4.8 ปี	38 (100)	3 ปี 77	68 (CR 45)	NA

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน	เกณฑ์คัดเลือกเข้า	ปริมาณรังสีรวม (เกรย์)/จำนวนครั้ง	มีมาตรฐานการตรวจติดตาม	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิตรวมหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	การตอบสนองรวม (CR+PR หรือ >50% tumor necrosis) (ร้อยละ)	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥3 (ร้อยละ)
Mohamed และคณะ (2016) ⁽⁷⁶⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	60	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่ และ OLT SBRT (n=24) TACE (n=37) RFA (n=9) Y90 (n=9)	มีมาตรฐานปริมาณรังสี 50 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	41 เดือน	60 (100)	5 ปี All 79 SBRT 73 TACE 72	SBRT 71 (CR 29) TACE 75 (CR 42) RFA 80 (CR 60) Y90 100 (CR 75)	SBRT 0 TACE 11 RFA 22 Y90 0
Sapisochin และคณะ (2017) ⁽⁷³⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	406	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่ ระหว่างรอ OLT SBRT (n=36) TACE (n=99) RFA (n=244)	มีมาตรฐานปริมาณรังสี 36 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	47.2 เดือน	SBRT 30 (83) TACE 79 (80) RFA 203 (83)	5 ปี SBRT 75 TACE 69 RFA 73 (p = 0.7)	SBRT 53 (CR 13) TACE 50 (CR 24) RFA 63 (CR 49) (p <0.001)	NA

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด ก่อนการผ่าตัดตับ

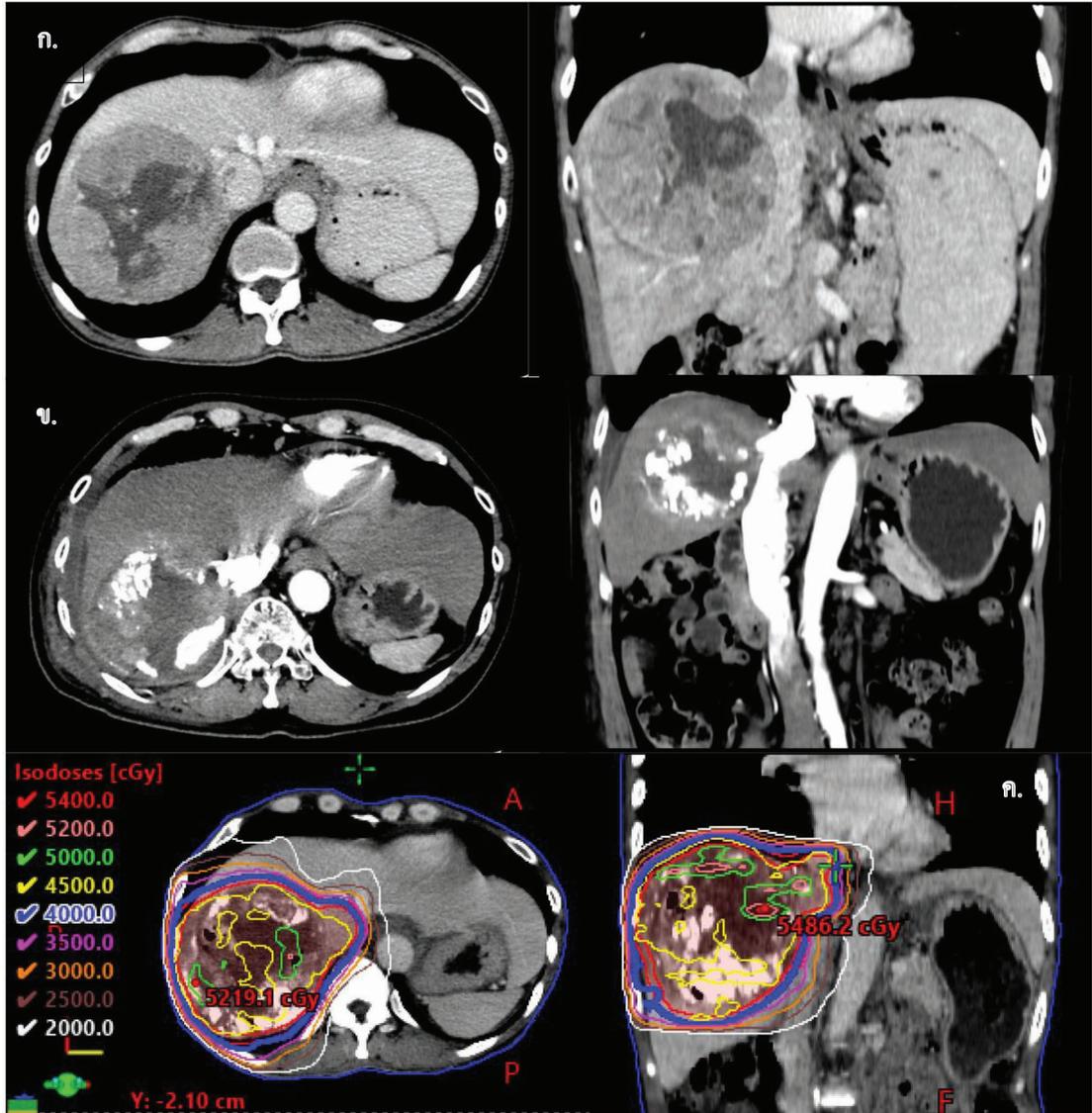
ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด แต่ยังไม่พบการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นของร่างกาย บทบาทของการรักษาด้วยการผ่าตัดยังไม่แน่ชัด ในประเทศฝั่งตะวันตก การมีการลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือดเป็นข้อห้ามหนึ่งสำหรับการรักษาด้วยการผ่าตัด^(6, 7) แต่อย่างไรก็ตามในประเทศฝั่งเอเชีย การรักษาด้วยการผ่าตัดยังคงเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยบางราย^(78, 79) ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อบุคคลจากการฉายรังสีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปต่ำ (ร้อยละ 0-2.4)⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ การรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประโยชน์ในการช่วยลดขนาดก้อนก่อนการผ่าตัด ซึ่งมักทำในผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามเข้า main portal vein (Cheng type III) และกลุ่มที่มีมะเร็งลุกลามเข้า left หรือ right portal vein (Cheng type II)⁽⁸¹⁻⁸³⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในประเทศจีน โดย Wei และคณะ⁽⁸³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี main หรือ first branch portal vein tumor thrombus จำนวน 164 ราย สุ่มเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด 82 ราย และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว 82 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 2 ปี สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27.4 เทียบกับร้อยละ 9.4 $p < 0.001$) สอดคล้องจากการศึกษาอื่นหลังโดย Hamaoka และคณะ⁽⁸⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี portal vein tumor thrombus ที่ได้รับการรักษาด้วย hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก จำนวน 52 ราย มีผู้ป่วย 7 ราย ได้รับการผ่าตัดและ 43 ราย ไม่ได้รับการผ่าตัด พบว่า กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า โดยการได้รับการผ่าตัดเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตรวม และไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลังการผ่าตัด

ปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดค่อนข้างต่ำเทียบกับปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยปริมาณรังสีที่นิยมใช้ในการศึกษา ได้แก่ 18-45 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 3 เกรย์ต่อ ครั้ง คิดเป็น BED₁₀ 23.4-58.5 เกรย์ ทั้งนี้การฉายรังสีก่อนผ่าตัดควรจำกัดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติให้น้อยที่สุด และควรวางแผนร่วมกับศัลยแพทย์ โดยต้องคำนึงถึงปริมาณของตับที่เพียงพอสำหรับทำงานหลังได้รับการผ่าตัดตับ รวมทั้งโอกาสเกิดพังผืดที่ตับหลังการรักษาด้วยรังสีจากภายนอก (ตัวอย่างผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 9)

ตารางที่ 6. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดก่อนการผ่าตัดตับ

HAI: hepatic arterial infusion chemotherapy, HCC: hepatocellular carcinoma, preop-RT: preoperative radiotherapy, PVTT: portal vein tumor thrombosis, RT: radiotherapy, TB: total bilirubin

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	เกณฑ์คัดเลือกเข้า	การรักษา (จำนวนผู้ป่วย)	ปริมาณรังสีรวม (เกรย์)/จำนวนครั้ง	มัธยฐานการตรวจติดตาม	อัตราการรอดชีวิตรวม ที่ 2 ปี (ร้อยละ)	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3 (ร้อยละ)
Kamiyama และคณะ (2007) ⁽⁸¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	HCC with main/first branch PVTT, post hepatectomy	Preop-RT 15 No RT 28	30-36 เกรย์ ใน 10-12 ครั้ง	83 เดือน	3 ปี Preop-RT 43.5 No RT 13.1 (p = 0.04)	คลื่นไส้อาเจียน 6.7
Li และคณะ (2016) ⁽⁸²⁾	การศึกษาข้ามหลัง	HCC with main PVTT S/P hepatectomy	Preop RT 45 No RT 50	18 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	8.4 เดือน	Preop-RT 20.4 No RT 0 (p <0.01)	-
Hamaoka และคณะ (2017) ⁽⁸⁰⁾	การศึกษาข้ามหลัง	HCC with major PVTT, post HAIC+RT	Resection 7 Non-resection 43	30-45 เกรย์ ใน 10-15 ครั้ง	13.1 เดือน	Resection 100 Non-resection 18 (p = 0.009)	0
Wei และคณะ (2019) ⁽⁸³⁾	การศึกษาแบบกลุ่มและมีกลุ่มควบคุม	Resectable HCC with main/first branch PVTT	Preop-RT 82 No RT 82	มัธยฐานปริมาณรังสี 18 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	15.2 เดือน	Preop RT 27.4 No RT 9.4 (p <0.001)	การทำงานของตับ 2.4 TB 2.4



รูปที่ 9. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับขนาด มีการลุกลามของมะเร็งเข้า inferior vena cava และไม่มีการแพร่กระจายของโรค ได้รับการรักษาด้วย transarterial chemoembolization ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก ด้วยปริมาณรังสี 40 เกรย์ ใน 5 ครั้ง หลังจากนั้นได้รับการผ่าตัด ที่ 7 เดือน หลังฉายรังสี ผลทางพยาธิวิทยาพบ complete necrosis (no viable tumor), size of necrosis 7.9x7.7x7.2 cm, free all resection margin ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 5 เดือน พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง และไม่มี enhancement และ ค. การกระจายปริมาณรังสี

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดังนั้น บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT ในผู้ป่วยที่มีโอกาสได้รับการผ่าตัด มีการศึกษาค่อนข้างจำกัด แต่อย่างไรก็ตามอาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ โดยที่มีผลข้างเคียงที่มีความรุนแรงต่ำ ดังนั้นการฉายรังสีจากภายนอกก่อนการผ่าตัดจึงเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาที่มีประสิทธิภาพ

บทสรุป

การรักษาโรคมะเร็งตับต้องอาศัยการรักษาโดยแพทย์สหสาขาวิชา เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด การรักษาด้วยรังสีแม้ว่าจะมีการศึกษาค่อนข้างน้อยในปัจจุบัน อีกทั้งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง ดังนั้นความน่าเชื่อถือของการศึกษาจึงอยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังที่ได้กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า การฉายรังสีจากภายนอกเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา ซึ่งมีบทบาททั้งเป็นการรักษาหลัก การรักษาเสริม การรักษาเมื่อมีการกลับซ้ำ รวมทั้งเป็นการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ทั้งนี้การฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากทั้งในด้านบทบาท ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงจากการรักษา ทั้งนี้การฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำเป็นต้องเลือกใช้เทคนิค ปริมาณรังสีที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มโอกาสในการควบคุมโรค และลดโอกาสการเกิดภาวะตับอักเสบจากการรักษาด้วยรังสี ซึ่งอาจรุนแรงถึงชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Globocan 2020: Thailand [Internet]. [cited 7 Jun 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>.
3. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91.
4. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):938-45, 45 e1-4.
5. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417-22.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European

Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.

7. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
8. Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford).* 2013;15(6):439-48.
9. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 4:23-33.
10. Chen CH, Hu FC, Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Cheng AL, et al. Applicability of staging systems for patients with hepatocellular carcinoma is dependent on treatment method--analysis of 2010 Taiwanese patients. *Eur J Cancer.* 2009;45(9):1630-9.
11. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol.* 2006;44(4):723-31.
12. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005;41(4):707-16.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301-14.
14. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
16. Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of T. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut.* 2002;50(6):881-5.
17. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550-8.
18. Murray LJ, Sykes J, Brierley J, Kim JJ, Wong RKS, Ringash J, et al. Baseline Albumin-Bilirubin (ALBI) Score in Western Patients With Hepatocellular Carcinoma Treated With Stereotac-

- tic Body Radiation Therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(4):900-9.
19. Su TS, Yang HM, Zhou Y, Huang Y, Liang P, Cheng T, et al. Albumin - bilirubin (ALBI) versus Child-Turcotte-Pugh (CTP) in prognosis of HCC after stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):50.
 20. Gkika E, Bettinger D, Krafft L, Schultheiss M, Neeff HP, Maruschke L, et al. The role of albumin-bilirubin grade and inflammation-based index in patients with hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(5):403-13.
 21. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6.
 22. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91(8):1479-86.
 23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
 24. Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2021;74(3):603-12.
 25. Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology*. 2019;69(6):2533-45.
 26. Zhang T, Sun J, He W, Li H, Piao J, Xu H, et al. Stereotactic body radiation therapy as an effective and safe treatment for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):451.
 27. Jeong Y, Jung J, Cho B, Kwak J, Jeong C, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy using a respiratory-gated volumetric-modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):416.
 28. Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang J, Gao YC, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients. *J Surg Oncol*. 2016;113(2):181-7.
 29. Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

- 2016;95(1):477-82.
30. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol.* 2014;53(3):399-404.
 31. Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(11):e79854.
 32. Kim JW, Kim DY, Han KH, Seong J. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2019;51(3):445-51.
 33. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1734-9.
 34. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35(5):1164-71.
 35. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-42.
 36. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):293-313.
 37. Bai H, Gao P, Gao H, Sun G, Dong C, Han J, et al. Improvement of Survival Rate for Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Transarterial Chemoembolization in Combination with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1773-81.
 38. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):756-65.
 39. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184597.
 40. Su TS, Lu HZ, Cheng T, Zhou Y, Huang Y, Gao YC, et al. Long-term survival analysis in

- combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma >5 cm. *BMC Cancer*. 2016;16(1):834.
41. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1631-9.
 42. Comito T. SBRT versus TAE/TACE in Hepatocellular Carcinoma: results from a Phase III trial [Available from: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2020/311/clinicaltrials/702/sbrtversustae-taceinhepatocellularcarcinoma-result>].
 43. Pan YX, Xi M, Fu YZ, Hu DD, Wang JC, Liu SL, et al. Stereotactic Body Radiotherapy as a Salvage Therapy after Incomplete Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Propensity Score Matching Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8).
 44. Addario L, Tritto G, Cavaglia E, Amodio F, Giannelli E, Di Costanzo GG. Preserved liver function, portal thrombosis and absence of oesophageal varices are risk factors for metastasis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2011;43(4):319-24.
 45. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
 46. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
 47. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
 48. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
 49. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma - The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1089-115.
 50. Lu J, Zhang XP, Zhong BY, Lau WY, Madoff DC, Davidson JC, et al. Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(9):721-30.
 51. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*

- Oncol. 2018;4(5):661-9.
52. Sarpel U, Spivack JH, Berger Y, Heskell M, Aycart SN, Sweeney R, et al. The effect of locoregional therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *HPB (Oxford)*. 2016;18(5):411-8.
 53. Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, Yamane M, Ohbayashi H, Kakinuma S, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(6):660-5.
 54. Ishikura S, Ogino T, Furuse J, Satake M, Baba S, Kawashima M, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(2):189-93.
 55. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):113-9.
 56. Kim DY, Park W, Lim DH, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2419-26.
 57. Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, Isobe Y, Kokubu S, Hidaka H, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology*. 2007;73(1-2):90-7.
 58. Toya R, Murakami R, Baba Y, Nishimura R, Morishita S, Ikeda O, et al. Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2007;84(3):266-71.
 59. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zhou J, Wang JH, Wang BL, et al. Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Sci*. 2008;99(12):2510-7.
 60. Yu JI, Park HC, Lim DH, Park W, Yoo BC, Paik SW, et al. Prognostic index for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma treated with radiation therapy. *J Korean Med Sci*. 2011;26(8):1014-22.
 61. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):2004-11.

62. Kim SW, Oh D, Park HC, Lim DH, Shin SW, Cho SK, et al. Transcatheter arterial chemoembolization and radiation therapy for treatment-naïve patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol J.* 2014;32(1):14-22.
63. Khorprasert C, Thonglert K, Alisanant P, Amornwichee N. Advanced radiotherapy technique in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Feasibility and clinical outcomes. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257556.
64. Im JH, Yoon SM, Park HC, Kim JH, Yu JI, Kim TH, et al. Radiotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis in a hepatitis B endemic area. *Liver Int.* 2017;37(1):90-100.
65. Chen SW, Lin LC, Kuo YC, Liang JA, Kuo CC, Chiou JF. Phase 2 study of combined sorafenib and radiation therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1041-7.
66. Brade AM, Ng S, Brierley J, Kim J, Dinniwell R, Ringash J, et al. Phase 1 Trial of Sorafenib and Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):580-7.
67. Soliman H, Ringash J, Jiang H, Singh K, Kim J, Dinniwell R, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3980-6.
68. Bae BK, Kim JC. The response of thrombosis in the portal vein or hepatic vein in hepatocellular carcinoma to radiation therapy. *Radiat Oncol J.* 2016;34(3):168-76.
69. Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):180-7.
70. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. External beam radiation therapy to hepatocellular carcinoma involving inferior vena cava and/or right atrium: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):123-9.
71. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, Sharma J, Gimenez C, Katta U, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol.* 2012;105(7):692-8.
72. Katz AW, Chawla S, Qu Z, Kashyap R, Milano MT, Hezel AF. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):895-900.

73. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67(1):92-9.
74. Hasan S, Thai N, Uemura T, Kudithipudi V, Renz P, Abel S, et al. Hepatocellular carcinoma with child Pugh-A Cirrhosis treated with stereotactic body radiotherapy. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(12):256-63.
75. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, Goodman B, Zook J, Althouse S, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy Before Orthotopic Liver Transplantation: Retrospective Evaluation of Pathologic Response and Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):931-8.
76. Mohamed M, Katz AW, Tejani MA, Sharma AK, Kashyap R, Noel MS, et al. Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1(1):35-42.
77. Mourad M, Mabrut JY, Chellakhi M, Lesurtel M, Prevost C, Ducerf C, et al. Neoadjuvant conformal radiotherapy before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis of postoperative morbidity and oncological results. *Future Oncol.* 2019;15(21):2517-30.
78. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol.* 2016;65(5):938-43.
79. Wang K, Guo WX, Chen MS, Mao YL, Sun BC, Shi J, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Large-Scale, Multicenter, Propensity Matching Score Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3015.
80. Hamaoka M, Kobayashi T, Kuroda S, Iwako H, Okimoto S, Kimura T, et al. Hepatectomy after down-staging of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus using chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017;44:223-8.
81. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Tahara M, Nakagawa T, Kamachi H, et al. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(5):363-8.
82. Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford).* 2016;18(6):549-56.

83. Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2141-51.