



แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564 (ฉบับปรับปรุง)

Thailand Guideline for Management of Hepatocellular Carcinoma 2021

จัดทำโดย

คณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

ปีที่จัดทำ พ.ศ. 2564

คำนำ

สืบเนื่องจากปัจจุบันการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับมีการปรับเปลี่ยนอย่างต่อเนื่อง ไม่ว่าจะเป็นการป้องกันโรค การคัดกรอง การวินิจฉัยและการรักษาจึงจำเป็นต้องมีการปรับปรุงแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในประเทศไทยที่ได้มีการจัดทำในปี พ.ศ.2558 ขึ้นมาใหม่ โดยในครั้งนี้ได้จัดการประชุมตามคู่มือการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ.2561 และทบทวนวรรณกรรมที่มีข้อมูลใหม่ๆ เพื่อเสนอแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับให้มีความเหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น โดยคำนึงถึงการเข้าถึงทรัพยากรทางการแพทย์และข้อจำกัดต่างๆของประเทศไทย โดยคณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในครั้งนี้ประกอบด้วย อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมะเร็งวิทยา รังสีแพทย์ และแพทย์เวชศาสตร์ทั่วไปที่มีความเชี่ยวชาญด้านการดูแลรักษาแบบประคับประคอง รวมทั้งทางสมาคมโรคตับได้นำเสนอแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับฉบับปรับปรุงนี้ในการประชุมวิชาการของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย และสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ.2562 เพื่อรับฟังความคิดเห็นต่างๆจาก แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ และอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหาร เพื่อให้เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับที่สามารถนำไปใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ

ทางสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ต้องขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ ในฐานะประธานคณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในประเทศไทยปี พ.ศ. 2562 รวมทั้งรองศาสตราจารย์นายแพทย์พลชัย จรัสเจริญวิทยา อาจารย์นายแพทย์สุพจน์ นิ่มอนงค์ ที่รับภาระในการจัดทำร่างฉบับปรับปรุงครั้งนี้ ศาสตราจารย์นายแพทย์ดอกเตอร์สมบัติ ศรีประเสริฐสุข ที่ได้ให้คำแนะนำการจัดประชุมตามแนวทางเวชปฏิบัติราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย คณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับ ตลอดจนทั้งราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ที่ให้การรับรองแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 นี้ และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่มีส่วนช่วยให้การจัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับครั้งนี้ให้สำเร็จได้ด้วยดี อันจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในประเทศไทยต่อไป



นาวาอากาศเอก(พิเศษ)นายแพทย์ชินวัตร สุทธิวนา
นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์ในภาพรวมของแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

1. เป็นการปรับปรุง แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558 โดยอ้างอิงข้อมูลใหม่ตามเอกสารหลักคือคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังของสมาคมแพทย์โรคตับของยุโรปและอเมริกา ตามเอกสารแนบ ¹⁻³ โดยอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลทางการแพทย์เชิงประจักษ์ และคำนึงถึงการเข้าถึงทรัพยากรทางการแพทย์และข้อจำกัดต่างๆของประเทศไทย และกล่าวถึงเฉพาะมะเร็งเรื้อรังชนิด HCC
2. เนื้อหาคำแนะนำครอบคลุมตั้งแต่ส่วนการป้องกันโรค การคัดกรอง การวินิจฉัย และการรักษาตามลำดับ โดยมุ่งหวังให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนในประเทศไทย ในทุกระบบประกันสุขภาพ และเพื่อเพิ่มโอกาสค้นหาผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังรายใหม่ โดยตรวจพบมะเร็งเรื้อรังระยะต้น ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการรักษาที่เหมาะสมมากขึ้น^{4,5} ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังปฏุมภูมิ
3. ในด้านคุณภาพและน้ำหนักของคำแนะนำตามระบบของ GRADE systems (ดังในข้อมูลเอกสารแนบ) ตามคำแนะนำของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปีพ.ศ. 2562 ซึ่งแนวทางที่จัดทำขึ้นนี้เป็นเพียงข้อแนะนำสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยไม่สามารถใช้อ้างอิงทางกฎหมายได้ เนื่องจากการปฏิบัติต้องปรับตามสถานการณ์ความพร้อมและข้อจำกัดที่มีในแต่ละพื้นที่ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยต่อไป
4. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้จัดการประชุมจัดทำแนวทางดังกล่าวร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆของประเทศไทย ได้แก่ อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมะเร็งวิทยา รังสีแพทย์ และแพทย์เวชศาสตร์ทั่วไปที่มีความเชี่ยวชาญด้านการดูแลรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care) เพื่อร่วมกันจัดทำแนวทางดังกล่าว
5. มีการอธิบายการใช้หมวดคำถามด้านสุขภาพในแนวทางเวชปฏิบัติและกำหนดผู้ใช้งานเป้าหมายของแนวทางเวชปฏิบัติไว้อย่างชัดเจน ดังนี้

หมวดคำถามด้าน สุขภาพ	ใช้กับประชากรกลุ่ม	จำนวน Statements	ผู้ใช้งานเป้าหมาย
การป้องกันโรค แบบปฐมภูมิ	ประชาชนในประเทศไทย	10	แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ หรืออายุร แพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดิน อาหาร
การคัดกรอง	ประชาชนที่เป็นกลุ่มเสี่ยง ในประเทศไทย	9	แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ หรืออายุร แพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดิน อาหาร
การวินิจฉัย	ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มที่มีอาการ หรือไม่มีอาการแต่ตรวจ พบจากการคัดกรอง	15	อายุรแพทย์ หรืออายุรแพทย์แพทย์ ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การพยากรณ์โรค	ผู้ป่วยที่ตรวจพบโรค	5	อายุรแพทย์ หรืออายุรแพทย์แพทย์ ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การรักษา	ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มที่มีอาการ หรือไม่มีอาการแต่ตรวจ พบจากการคัดกรอง	33	อายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรค ทางเดินอาหาร
การป้องกันโรค แบบทุติยภูมิ	ผู้ป่วยภายหลังการรักษา โรค	4	อายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรค ทางเดินอาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma" [J Hepatol 69 (2018) 182-236]. J Hepatol 2019;70:817.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182-236.
3. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2018;67:358-380.
4. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. J Med Screen 2003;10:204-9.
5. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. J Med Screen 1999;6:108-10.

วิธีจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562
มีทั้งหมด 8 ข้อดังนี้

1. มีการนำเสนอการจัดทำข้อเสนอแนะอย่างชัดเจน โดยอ้างอิงตามคำแนะนำของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยฯ พ.ศ. 2562 โดยนำเอกสารอ้างอิงมาวิเคราะห์และวิจารณ์ รวมทั้งให้น้ำหนักคำแนะนำว่ามีความเหมาะสมกับการทำเวชปฏิบัติในประเทศไทยมากน้อยเพียงใด โดยอาศัยหลักการ “๔ ป” ได้แก่

(๑) ปลอดภัย (safety) และประสิทธิศักร์ (efficacy)

(๒) ประสิทธิภาพ (effectiveness) เมื่อนำมาใช้ในสภาพการปฏิบัติจริง ต่างจากประสิทธิศักร์ (efficacy) เป็นผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยในสถานการณ์อุดมคติ

(๓) ประโยชน์ต่อประชากรและสังคมโดยรวม (benefit of population and entire society)

(๔) ประสิทธิภาพ (efficiency): การใช้ทรัพยากรน้อยที่สุด ไม่ว่าจะเป็นระยะเวลา บุคลากร เงิน รวมทั้งสิ่งต่างๆ ที่ต้องใช้ในการดำเนินการนั้นๆ ให้เป็นผลสำเร็จและถูกต้อง

2. ทั้งนี้ น้ำหนักคำแนะนำและประเภทคุณภาพหลักฐานไม่ได้มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจน เช่นคุณภาพหลักฐานประเภท A ไม่จำเป็นต้องได้รับน้ำหนักคำแนะนำ “I” หรือน้ำหนักคำแนะนำ “I” ไม่จำเป็นต้องมีคุณภาพหลักฐานประเภท A สนับสนุนเสมอไป ทั้งนี้การพิจารณาให้น้ำหนักคำแนะนำดังกล่าวนี้ ดำเนินการโดยอาศัยข้อมูลหลักฐานทั้งทางวิชาการแพทย์ เศรษฐศาสตร์ สังคมวิทยา และวิทยาการจัดการ (ตารางที่ 1-3)

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

● มาตรการที่ควรพิจารณาให้ได้รับการกำหนด น้ำหนักคำแนะนำ “I” ได้แก่มาตรการที่มีความเหมาะสม / ไม่เหมาะสมกับสถานการณ์และสถานการณ์ของการประกอบวิชาชีพเวชกรรมในประเทศไทย และผ่านการวิเคราะห์แล้วพบว่ามี ความคุ้มค่า / ไม่คุ้มค่าเป็นอย่างยิ่งในบริบทของสังคมไทย (หรือบริบทของผู้ป่วยหรือสังคม นั้นๆ) ควรประกอบกับการมีหลักฐานสนับสนุน ข้อหนึ่งข้อใด ดังต่อไปนี้:-	1.1 หลักฐานประเภท A: การศึกษาแบบกลุ่มสุ่ม ตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled, clinical trial) ที่มีคุณภาพดีเยี่ยม อย่างน้อย 1 ฉบับ หรือ 1.2 หลักฐานประเภท B: การศึกษาควบคุมแต่ไม่ 1.2.1 การศึกษาติดตามเหตุผู้ผล (cohort) 1.2.2 การศึกษาควบคุมกรณี (case-control) 1.2.3 การศึกษาพหุกาลานุกรม (multiple-time series)
--	--

ตารางที่ 1 แสดงน้ำหนักคำแนะนำและประเภทคุณภาพหลักฐาน

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

● มาตรการที่ควรพิจารณาให้ได้รับการกำหนดน้ำหนักคำแนะนำ “Ir” ได้แก่ มาตรการที่มีความเหมาะสม / ไม่เหมาะสมกับสถานการณ์และสถานภาพของการประกอบวิชาชีพเวชกรรมในประเทศไทย แต่ยังไม่ผ่านการวิเคราะห์หาค่าความคุ้มค่า / ไม่คุ้มค่าในบริบทของสังคมไทย (หรือบริบทของผู้ป่วยหรือสังคมนั้นๆ) เพียงใด แต่จากการประชุมคณะผู้เกี่ยวข้องแล้วเห็นพ้องต้องกัน (มีฉันทามติ) ว่าจะมีความคุ้มค่า / ไม่คุ้มค่า และ/หรือหลักฐานที่สนับสนุนไม่เข้าเกณฑ์ตามข้อ 1 ได้แก่	2.2 หลักฐานตามข้อ 1 (ประเภท A อย่างน้อย 1 ฉบับ หรือประเภท B อย่างน้อย 2 ฉบับ) แต่คุณภาพหลักฐานดังกล่าวยังไม่ดีเพียงพอ 2.2 มีหลักฐานสนับสนุนเพียงประเภท C และ / หรือ D
--	---

ตารางที่ 2 แสดงน้ำหนักคำแนะนำและประเภทคุณภาพหลักฐาน

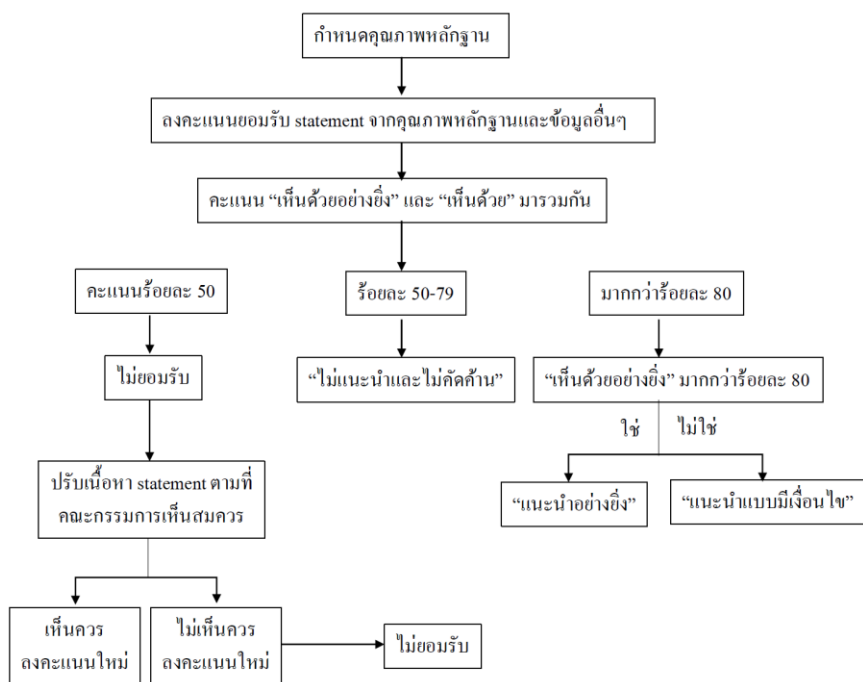
น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

มาตรการที่ได้รับการกำหนดน้ำหนักคำแนะนำ “Ir” ได้แก่ มาตรการที่ไม่แน่ใจว่ามีความเหมาะสมกับสถานการณ์และสถานภาพของการประกอบวิชาชีพเวชกรรมในประเทศไทย และไม่แน่ใจมีความคุ้มค่าในบริบทของสังคมไทย (วิเคราะห์แล้วไม่แสดงถึงความคุ้มค่าหรือยังไม่ผ่านการวิเคราะห์) ● รวมทั้งหลักฐานที่สนับสนุนมีลักษณะดังต่อไปนี้ :- 3.1 รายงานการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน (หรือที่ค้นคว้ามาได้) นั้น ไม่เพียงพอในการสนับสนุนถึงอรรถประโยชน์หรือประสิทธิผลเช่น 3.1.1 มีกำลังของสถิติไม่เพียงพอ 3.1.2 ไม่สามารถเป็นตัวแทนซึ่งแสดงถึงสภาพของประชากรในประเทศไทย 3.1.3 มีเพียงจุดหมายซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพสักระยะสั้น (surrogated end-point) 3.1.4 ยังอยู่ในระหว่างการติดตามความปลอดภัย (safety monitoring program: SMP) 3.1.5 มีการออกแบบการวิจัยที่ไม่เหมาะสม 3.2 การศึกษาที่มีคุณภาพดี (หลักฐานประเภท A และ/หรือ B) มีผลที่ขัดแย้งกัน 3.4 ไม่มีหลักฐานการศึกษาถึงอรรถประโยชน์หรือประสิทธิผลที่แสดงถึงจุดหมายที่สุด (Ultimate end points) ทางกายภาพ 3.5 การศึกษาที่มีคุณภาพดีจากต่างประเทศบางเรื่อง ไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ ในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากสภาพปัญหาและสถานการณ์ เช่น ความชุก และการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน

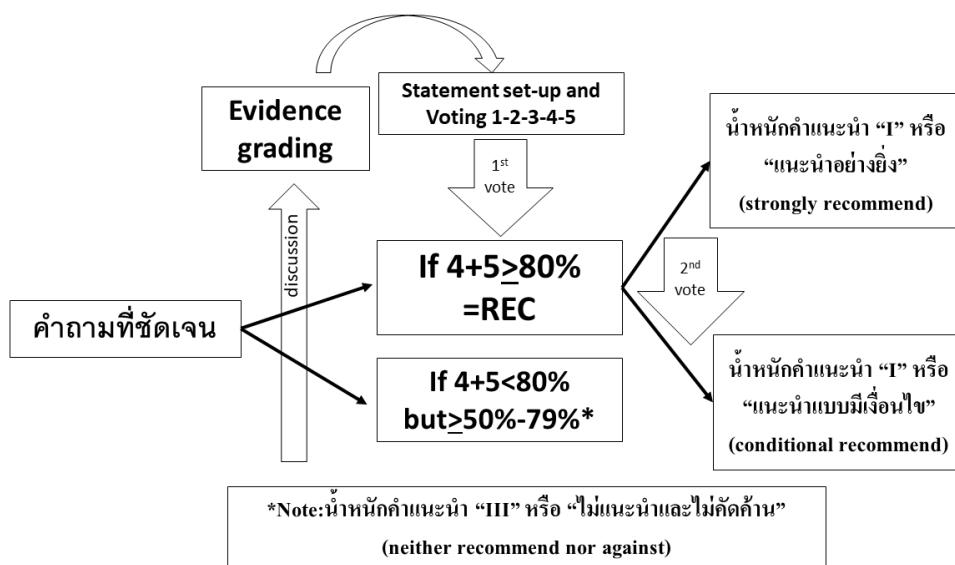
ตารางที่ 3 แสดงน้ำหนักคำแนะนำและประเภทคุณภาพหลักฐาน

3. กำหนดเกณฑ์การยอมรับเนื้อหาข้อความนั้นๆ (statement) ไว้ล่วงหน้า

- จะยอมรับเมื่อมีสมาชิกลงคะแนน “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” และ “เห็นด้วย” รวมกันมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 หากไม่ถึง ให้ถามความเห็นเพื่อปรับปรุงเนื้อหา statement แล้วทำการลงคะแนนใหม่ได้
- แต่หากปรับข้อความอย่างไรคะแนนก็ยังไม่ถึงร้อยละ 80 และคณะกรรมการคิดว่า statement นั้นมีความสำคัญ สามารถกำหนดเกณฑ์อีกหนึ่งขั้น เช่น ร้อยละ 50-79 เพื่อให้คง statement นั้นอยู่โดยมีรายละเอียดกำกับไว้ได้ ดังรูปที่ 1-2



รูปที่ 1 กำหนดเกณฑ์การยอมรับเนื้อหาข้อความนั้นๆ (statement)



รูปที่ 2 กำหนดเกณฑ์การยอมรับเนื้อหาข้อความนั้นๆ (statement)

4. มีการอธิบายคำถามด้านสุขภาพในแนวทางเวชปฏิบัติและการกำหนดผู้ใช้งานเป้าหมายของแนวทางเวชปฏิบัติไว้อย่างชัดเจน ดังนี้

หมวดคำถามด้านสุขภาพ	ใช้กับประชากรกลุ่ม	จำนวน Statements	ผู้ใช้งานเป้าหมาย
การป้องกันโรคแบบปฐมภูมิ	ประชาชนในประเทศไทย	10	แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ หรืออายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การคัดกรอง	ประชาชนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงในประเทศไทย	9	แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ หรืออายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การวินิจฉัย	ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มที่มีอาการหรือไม่มีอาการแต่ตรวจพบจากการคัดกรอง	15	อายุรแพทย์ หรืออายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การพยากรณ์โรค	ผู้ป่วยที่ตรวจพบโรค	5	อายุรแพทย์ หรืออายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การรักษา	ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มที่มีอาการหรือไม่มีอาการแต่ตรวจพบจากการคัดกรอง	33	อายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร
การป้องกันโรคแบบทุติยภูมิ	ผู้ป่วยภายหลังการรักษาโรค	4	อายุรแพทย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร

5. การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับปฐมภูมิในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 เน้นถึงความสำคัญในการพิจารณาถึงผลประโยชน์ต่อสุขภาพของประชาชนชาวไทย รวมทั้ง ผลข้างเคียง และความเสี่ยงของข้อแนะนำ ทั้งนี้ยังได้นำคำแนะนำดังกล่าวเสนอต่อที่ประชุมวิชาการประจำปีของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในเดือน เมษายน พ.ศ.2562 เพื่อทบทวนและรับฟังความเห็นรวมถึงข้อเสนอแนะจากสมาชิกราชวิทยาลัยต่อไป ก่อนการจัดพิมพ์เผยแพร่

6. การกำหนดระเบียบปฏิบัติในการปรับแนวทางเวชปฏิบัติให้เป็นปัจจุบัน จากคราวก่อนที่จัดทำในปี พ.ศ. 2558 จนถึงฉบับแก้ไขให้เป็นปัจจุบันในปี พ.ศ.2562 รวมเวลา 4 ปี จึงกำหนดเป็นกรอบเวลาประมาณ 3-4 ปี ในการพิจารณาปรับปรุง ทั้งนี้ขึ้นกับเนื้อหาและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีเพิ่มเติม

7. ข้อแนะนำในทุก statements มีความเฉพาะเจาะจงและไม่กำกวม มีการนำเสนอทางเลือกต่างๆ มีการระบุข้อแนะนำหลักที่ทำได้โดยง่าย โดยการสรุปคำแนะนำทั้งหมดเป็นฉบับแบบสั้นๆ ค้นหาได้ง่าย และมีการ

จัดทำแบบเต็มแยกไว้เพื่อสืบค้นข้อคิดเห็นต่างๆ และมีการอธิบายถึงปัจจัยเอื้อและอุปสรรคต่อการนำ
ข้อเสนอแนะไปปรับใช้ในประเทศไทย

8. หน่วยงานสนับสนุนเงินทุนในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในประเทศ
ไทย ปี พ.ศ. 2562 นี้คือสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และกระบวนการจัดทำดังกล่าวไม่มีอิทธิพลจาก
บริษัทยาต่อเนื่องหาของแนวทางปฏิบัติ



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

Thai Association for the Study of the Liver

คำสั่งสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยที่ 2/2562

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทยปี พ.ศ. 2562

ข้าพเจ้านายแพทย์ชินวัตร สุทธิวนา นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยวาระ 2562 - 2563 ขอแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทยปี พ.ศ. 2562 ดังมีรายนามต่อไปนี้

- | | | | | |
|-----|-----|------------|----------------|-----------|
| 1. | นพ. | ธีระ | พิรัชวิสุทธิ | ประธาน |
| 2. | นพ. | ชินวัตร | สุทธิวนา | รองประธาน |
| 3. | นพ. | ทวีศักดิ์ | แทนวันดี | รองประธาน |
| 4. | นพ. | พูลชัย | จรัสเจริญวิทยา | เลขานุการ |
| 5. | พญ. | อาภัสณี | โสภณสฤษฏ์สุข | กรรมการ |
| 6. | นพ. | สุนทร | ชลประเสริฐสุข | กรรมการ |
| 7. | พญ. | ศิวะพร | ไชยนิติ | กรรมการ |
| 8. | นพ. | พิสิฐ | ตั้งกิจวานิชย์ | กรรมการ |
| 9. | พญ. | พนิดา | ทองอุทัยศรี | กรรมการ |
| 10. | นพ. | อนุชิต | จุฑะพุทธิ | กรรมการ |
| 11. | นพ. | เฉลิมรัฐ | บุญชรเทวกุล | กรรมการ |
| 12. | นพ. | สมบัติ | ตรีประเสริฐสุข | กรรมการ |
| 13. | นพ. | ทยา | กิตติยากร | กรรมการ |
| 14. | พญ. | อภิญา | สิริพันธ์ | กรรมการ |
| 15. | พญ. | วัฒนา | สุชีไพศาลเจริญ | กรรมการ |
| 16. | นพ. | ศตวรรษ | ทองสวัสดิ์ | กรรมการ |
| 17. | นพ. | สุพจน์ | น้อมองค์ | กรรมการ |
| 18. | นพ. | กิตติพิชญ์ | บรรณางกูร | กรรมการ |



สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

Thai Association for the Study of the Liver

19.	นพ.	ศักรินทร์	จิรพงษ์ธร	กรรมการ
20.	พญ.	ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการ
21.	นพ.	ไฉยรัฐ	ประสงค์สุข	กรรมการ
22.	พญ.	สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการ
23.	นพ.	กิริติ	หงษ์สกุล	กรรมการ
24.	นพ.	เอกภพ	สิระชัยนันท์	กรรมการ
25.	พญ.	อรุณี	เดชาพันธุ์กุล	กรรมการ
26.	นพ.	เดิมาชัย	ไชยบุญวาทิ	กรรมการ
27.	พญ.	ชุติมา	ประมุขสินทรัพย์	กรรมการ
28.	พญ.	วโรชา	มหาชัย	กรรมการ
29.	นพ.	สมราช	ธรรมธรวัฒน์	กรรมการ
30.	พญ.	ณัฏชา	ปิ่นเจริญ	กรรมการ
31.	นพ.	พิชัย	จันทร์ศรีวงศ์	กรรมการ
32.	นพ.	กิตติพล	นาควิโรจน์	กรรมการ

ทั้งนี้ ตั้งแต่วันที่ 18 มกราคม 2562 เป็นต้นไป

ลงชื่อ

(นายแพทย์ชินวัตร สุทธิวนา)

นายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

1575/1 อาคารชัยสงวน ชั้น 4 ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงมักกะสัน เขตราชเทวี กทม. 10400

โทร 02-255-3051 โทรสาร 02-255-3052 เว็บไซต์ www.thasl.org

คณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

ชื่อ นามสกุล	ความเชี่ยวชาญ	โรงพยาบาล
นายแพทย์ กิตติพิชญ์ บรรณางกูร	รังสีวิทยา	สงขลานครินทร์
นายแพทย์ กิตติพล นาควิโรจน์	เวชศาสตร์ครอบครัว	รามธิบดี
นายแพทย์ กิรติ หงษ์สกุล	รังสีวิทยา	สงขลานครินทร์
นายแพทย์ เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ราชวิถี
แพทย์หญิง ชนันทา หงษ์ชนกร	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ภูมิพล
นายแพทย์ ชินวัตร สุทธิวนา	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ภูมิพล
แพทย์หญิง ชุตินา ประมูลสินทรัพย์	ทางเดินอาหาร และ ตับ	รามธิบดี
นายแพทย์ หม่อมหลวง ทยา กิตติยากร	ทางเดินอาหาร และ ตับ	รามธิบดี
นายแพทย์ ทวีศักดิ์ แทนวันดี	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ศิริราช
นายแพทย์ ธีระ พิรัชวิสุทธิ	ทางเดินอาหาร และ ตับ	สงขลานครินทร์
นายแพทย์ ไนยรัฐ ประสงค์สุข	มะเร็งวิทยา	พระมงกุฎเกล้า
แพทย์หญิง พนิดา ทองอุทัยศรี	ทางเดินอาหาร และ ตับ	กรุงเทพ
นายแพทย์ พิชัย จันทรศรีวงศ์	มะเร็งวิทยา	รามธิบดี
นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์	ทางเดินอาหาร และ ตับ	จุฬา ฯ
นายแพทย์ พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ศิริราช
แพทย์หญิง วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ศรีนครินทร์
นายแพทย์ ศตวรรษ ทองสวัสดิ์	ทางเดินอาหาร และ ตับ	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
นายแพทย์ สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	ทางเดินอาหาร และ ตับ	จุฬา ฯ
นายแพทย์ สมราช ธรรมธรวัฒน์	รังสีวิทยา	ศิริราช
นายแพทย์ สุนทร ชลประเสริฐสุข	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ธรรมศาสตร์
นายแพทย์ สุพจน์ นิมนงค์	ทางเดินอาหาร และ ตับ	ศิริราช
แพทย์หญิง สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์	ทางเดินอาหาร และ ตับ	วชิรพยาบาล
นายแพทย์ เอกภพ สิริชัยนันท์	มะเร็งวิทยา	รามธิบดี
แพทย์หญิง อภิญญา สิริพันธ์	ทางเดินอาหาร และ ตับ	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
แพทย์หญิง อรุณี เฉลาพันธุ์กุล	มะเร็งวิทยา	สงขลานครินทร์
แพทย์หญิง อาภัสณี โสภณสุขพันธุ์สุข	ทางเดินอาหาร และ ตับ	รามธิบดี

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

Thailand Guideline for Management of Hepatocellular Carcinoma 2019

มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นโรคที่มีความสำคัญและพบได้บ่อยทั่วโลก ข้อมูลขององค์การอนามัยโลก และ International Agency for Research on Cancer แสดงให้เห็นว่า ในเพศชาย มะเร็งตับพบได้ร้อยละ 7.9 สูงเป็นอันดับ 5 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด มีอุบัติการณ์ 1 ต่อ 523,000 รายต่อปี และในเพศหญิงร้อยละ 6.5 มากเป็นอันดับ 7 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด มีอุบัติการณ์ 1 ต่อ 226,000 รายต่อปี ซึ่งมักพบในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยมีอุบัติการณ์มากกว่า 20 ต่อ 100,000 รายต่อปี¹ และผู้ป่วยมะเร็งตับทั่วโลกเสียชีวิตในอัตราที่สูง โดยผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ได้รับการรักษามีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 17.5 และร้อยละ 7.3 ตามลำดับ² ข้อมูลของประเทศไทยจากกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ.2556 พบว่ามะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจนเป็นสาเหตุการตายก่อนวัยอันควร สูงเป็นอันดับ 1 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 3 ในผู้หญิง ข้อมูลระบบประกันสุขภาพสำนักงานประกันสุขภาพในปี พ.ศ. 2553 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาตัวในโรงพยาบาลจำนวน 34,125 ราย มีอัตราตายร้อยละ 12

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยทั่วโลก ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง และตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ³ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังคงเป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับในประเทศไทย โดยพบคนไทยตรวจพบเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า 6 ล้านคน⁴ นอกจากนี้การดื่มแอลกอฮอล์ก็เป็นสาเหตุสำคัญอีกอย่างหนึ่ง ซึ่งพบว่าคนไทยดื่มแอลกอฮอล์สูงมากเป็นอันดับ 5 ของโลก

แนวทางการป้องกัน การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะมะเร็งตับชนิด HCC ซึ่งในปัจจุบันมีความก้าวหน้าไปอย่างมาก อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยยังคงสูง เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมารับการตรวจเมื่อมะเร็งอยู่ในระยะท้ายของโรค ดังนั้นทางสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆของประเทศไทย ได้แก่ อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมะเร็งวิทยา และรังสีแพทย์ ได้ประชุมเพื่อร่วมกันจัดทำแนวทาง การป้องกัน การเฝ้าระวัง การวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย ซึ่งอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลทางการแพทย์เชิงประจักษ์ โดยใช้คำค้นหา ได้แก่ “hepatocellular carcinoma,” “prevention,” “surveillance,” “diagnosis,” “staging” และ “treatment” ซึ่งสืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE และ EMBASE ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2552 จนถึง มีนาคม พ.ศ. 2562 รวมทั้งคำนึงถึงการเข้าถึงทรัพยากรทางการแพทย์และข้อจำกัดต่างๆของประเทศไทย ทั้งนี้มีการระบุแหล่งอ้างอิงของข้อมูลเชิงประจักษ์ตามคุณภาพของข้อมูล โดยใช้ระบบของ National Cancer Institute รวมทั้งคุณภาพและน้ำหนักของคำแนะนำตามระบบของ GRADE systems⁵ ซึ่งแนวทางที่จัดทำขึ้นนี้เป็นเพียงข้อแนะนำสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยไม่สามารถใช้อ้างอิงทางกฎหมายได้ เนื่องจากการปฏิบัติต้องปรับตามสถานการณ์ความพร้อมและข้อจำกัดที่มีในแต่ละพื้นที่ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยต่อไป

คำชี้แจงคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ

“คุณภาพหลักฐาน” (Quality of evidence)

หลักฐานคุณภาพสูง (high) หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

1) การทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของการวิจัยเชิงทดลองแบบควบคุมและสุ่ม (randomize-controlled clinical trial) หลายเรื่องที่มีคุณภาพดีเยี่ยม

2) การวิจัยเชิงทดลองแบบควบคุมและสุ่มที่มีคุณภาพดีเยี่ยม อย่างน้อย 1 ฉบับ (a well-designed, randomized-controlled, clinical trial)

หลักฐานคุณภาพปานกลาง (moderate) หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

1) การวิจัยเชิงทดลองแบบควบคุมและสุ่ม จำนวน 1 ฉบับ (a randomized-controlled, clinical trial)

2) การทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบของการวิจัยเชิงทดลองแบบควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials)

3) การวิจัยเชิงทดลองแบบควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial)

หลักฐานคุณภาพต่ำ (low) หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

1) รายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม

2) หลักฐานจากรายงานการศึกษาที่ได้มาจากการลงทะเบียนเก็บข้อมูลผู้ป่วย (registry)

3) หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก

4) รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่มและคณะผู้ศึกษาต่างคณะ หรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report)

“น้ำหนักคำแนะนำ” (Strength of recommendation)

น้ำหนัก “แนะนำอย่างยิ่ง” (strong recommendation) คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost-effective) (ควรทำ)

น้ำหนัก “แนะนำแบบมีเงื่อนไข” (conditional recommendation) คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับที่ต้องมีเงื่อนไข เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ (น่าทำ แต่อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม)

น้ำหนัก “ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน” (neither recommend nor against) คือ ความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้น การตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)

การป้องกันมะเร็งระดับ HCC แบบปฐมภูมิ

ไวรัสตับอักเสบบี

การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ที่สำคัญอย่างหนึ่ง เพื่อไม่ให้เกิดมะเร็งระดับ HCC โดยการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁶ โดยองค์การอนามัยโลกได้แนะนำฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ให้กับเด็กแรกเกิดทุกคนและบุคคลที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้⁷ เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในช่วงปริกำเนิด เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้อย่างเรื้อรัง จึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีครั้งแรกให้ทารกแรกเกิดเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ แม้ว่าจะอยู่ในประเทศที่มีความชุกของพาหะไวรัสตับอักเสบบีต่ำ น้อยกว่าร้อยละ 2 ของประชากรทั่วไป สำหรับประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ บุคลากรทางการแพทย์ ผู้ที่ฉีดสารเสพติดเข้าหลอดเลือด และบุคคลที่มีคู่นอนหลายคน เป็นต้น ซึ่งในปี พ.ศ. 2562 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้เพิ่มสิทธิประโยชน์วัคซีนรวม คอตีบ บาดทะยัก ไอกรน ไวรัสตับอักเสบบี สำหรับกลุ่มเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี โดยจากการศึกษาพบว่ามี ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เพราะทำให้มีคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้น สามารถลดจำนวนผู้ป่วย และช่วยประหยัดงบค่ารักษาพยาบาลได้ นอกจากนี้ สิทธิประโยชน์ยังครอบคลุมถึงการตรวจคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย กรณีที่ตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะได้รับการรักษาตามสิทธิประโยชน์ต่อไป ซึ่งสิทธิประโยชน์เหล่านี้เป็นปัจจัยเอื้อให้การป้องกันมะเร็งระดับ HCC เกิดขึ้นได้อย่างครอบคลุมในประเทศไทย

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา ต้องได้รับการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตามแนวทางเวชปฏิบัติที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้แนะนำไว้ด้วยยาต้านไวรัส ได้แก่ pegylated interferon alfa, lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudine, tenofovir disoproxil fumarate และ tenofovir alafenamide อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ระยะยาว เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งระดับ HCC แบบทุติยภูมิ (secondary prevention) มีข้อมูลจากการรักษาด้วย interferon, lamivudine, entecavir และ tenofovir disoproxil fumarate เท่านั้น การติดตามผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง พบว่าการรักษาด้วย interferon สามารถช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งระดับ HCC⁸ และงานวิจัยในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแบบมีกลุ่มควบคุม พบว่าการรักษาด้วยยาต้านไวรัส nucleotide หรือ nucleoside analogues ระยะยาวมีผลช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งระดับเช่นกัน^{9,10} ซึ่งการติดตามผู้ป่วยที่รักษาด้วย entecavir หรือ tenofovir disoproxil fumarate เป็นเวลานานช่วง 5 ปีแรก พบอุบัติการณ์ของมะเร็งระดับ

HCC ลดลง โดยมีผลชัดเจนในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งเมื่อเริ่มรักษาด้วยยาชนิดนี้^{11,12} โดยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา สามารถใช้ยาต้านไวรัสดังกล่าวตามสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติได้

คำแนะนำที่ 1: Primary prevention: Hepatitis B vaccine for newborns

เด็กแรกเกิดทุกคน แนะนำให้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 2: Primary prevention: Hepatitis B vaccine for high risk groups

ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แนะนำให้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 3: Primary prevention: Treatment for chronic hepatitis B

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา แนะนำให้รับการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

ไวรัสตับอักเสบบี

การกำจัดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (sustained virological response, SVR) ด้วยยา interferon ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง¹³ การวิเคราะห์ห่อภิณของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยสูตรยาที่ใช้ interferon ร่วมด้วย จนทำให้เกิด SVR พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC ได้มากถึงร้อยละ 70 โดยไม่ขึ้นกับความรุนแรงของพังผืดในตับ¹⁴ รวมทั้งผู้ป่วยตับแข็งที่ตอบสนองต่อการรักษาเกิด SVR มีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC ลดลง แต่ยังมีความเสี่ยงอยู่ไม่น้อยกว่าร้อยละ 1.5^{15,16} ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจติดตามผู้ป่วยตับแข็งทุกรายที่รักษาจนเกิด SVR แล้ว เพื่อเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับ HCC^{17,18} การรักษาด้วยยา direct-acting antiviral agent (DAA) ในปัจจุบัน มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่า การรักษาด้วยยาต้านไวรัสในอดีตที่ใช้ร่วมกับ interferon เชื่อว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC ภายหลังการกำจัดเชื้อไวรัสได้แล้ว ซึ่งการศึกษาประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้นำไปสู่การอนุมัติสิทธิประโยชน์ของทุกระบบหลักประกันสุขภาพสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง ด้วยยา DAA ในประเทศไทย ซึ่งปัจจุบันยังถือว่าสำคัญสำหรับข้อแนะนำเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามงานวิจัยเบื้องต้นได้แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ภายหลังการรักษาด้วยยา DAA มากกว่าการรักษาด้วยสูตรยาที่ใช้ interferon ร่วมด้วย รวมทั้งยังมีรายงานว่า การรักษาด้วย DAA อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งขึ้นใหม่ระยะแรกภายหลังการรักษา HCC ในครั้งแรกสำเร็จแล้ว^{19,20} รวมทั้งพบมะเร็งตับมีการดำเนินโรคที่รวดเร็วภายหลังการรักษาด้วยยา DAA ซึ่ง

ลักษณะดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายเปลี่ยนแปลงไป เมื่อปริมาณเชื้อไวรัสลดลงอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันในการค้นหาและกำจัดกลุ่มเซลล์มะเร็งที่ซ่อนเร้นทำงานไม่มีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา DAA ในรายงานต่างๆช่วงแรก เป็นผู้ป่วยที่สภาพการทำงานของตับรุนแรงไม่เหมาะสมกับการรักษาด้วย interferon ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC อยู่แล้ว ในเวลาต่อมาเมื่อมีรายงานประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วยมากขึ้น²¹⁻²⁷ เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC หรือเกิดซ้ำใหม่ภายหลังการรักษา ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย DAA หรือ interferon ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามต้องแปลผลการวิเคราะห์นี้อย่างระมัดระวังเนื่องจากความหลากหลายของประชากรและระยะเวลาติดตามการเกิดมะเร็งตับค่อนข้างสั้นในงานวิจัยเหล่านี้²⁸ เมื่อเร็ว ๆ นี้มีงานวิจัยจากการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังจำนวน 22,500 ราย ในโรงพยาบาลทหารผ่านศึกประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการรักษาด้วยยา DAA มีผลลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา²⁹ อย่างไรก็ตามงานวิจัยเหล่านี้ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมก่อนการรักษาด้วยยา DAA จึงยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะได้ข้อสรุปเกี่ยวกับผลของการรักษาด้วยยา DAA ต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ผู้ป่วยตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ภายหลังการรักษามะเร็งตับ มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ภายหลังการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา DAA จึงควรต้องตรวจติดตามด้วยภาพรังสีวินิจฉัยทุก 3-4 เดือน ในช่วง 2 ปีแรก และทุก 6 เดือนภายหลังจากนั้น³⁰

คำแนะนำที่ 4: Primary prevention: Treatment for chronic hepatitis C infection

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทุกคน แนะนำให้ได้รับการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

แอลกอฮอล์

การดื่มแอลกอฮอล์ยังเป็นปัญหาหลักที่ทำให้เกิดโรคตับและมะเร็งตับ HCC ทั่วโลก แม้ว่าอัตราการบริโภคแอลกอฮอล์และอัตราเสียชีวิตจากมะเร็งตับจะลดลงในบางประเทศแถบยุโรป³¹ การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณได้แสดงให้เห็นว่าการบริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณมากขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC มากขึ้น 1.16 เท่า³² โดยพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อการเกิดมะเร็งตับเนื่องจากทำให้เกิดสารในกระบวนการย่อยสลายเอทานอล แอซีทาลดีไฮด์ และสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นส่งผลทำลายสารพันธุกรรมก่อให้เกิดสิ่งแวดลอมในเนื้อเยื่อตับเอื้ออำนวยต่อการเกิดมะเร็งตับ³³⁻³⁵ อย่างไรก็ตามมีหลักฐานทางการแพทย์อย่างจำกัดเกี่ยวกับการหยุดดื่มแอลกอฮอล์ว่าจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอย่างไร ข้อมูล

จากการวิเคราะห์ห่อถักของการศึกษาติดตามผู้ป่วย 4 เรื่องได้แสดงให้เห็นว่าการหยุดดื่มแอลกอฮอล์สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ HCC ได้ร้อยละ 6-7 ต่อปี และแม้ว่าหลักฐานยังไม่แน่ชัด แต่ข้อมูลก็บ่งชี้ว่าการหยุดดื่มแอลกอฮอล์ต้องใช้เวลานานกว่า 20 ปี เพื่อจะทำให้ความเสี่ยงของผู้ป่วยตับแข็งลดลงมาเท่าเทียมกับผู้ที่ไม่เคยดื่มแอลกอฮอล์เลย³⁶⁻³⁸ ปัจจุบันประเทศไทยมีหลายองค์กรทางสาธารณสุข ได้แก่ สำนักงานเครือข่ายองค์กรงดเหล้า (สคล) และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ

คำแนะนำที่ 5: Primary prevention: Alcohol abstinence

การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ทำให้เกิดโรคตับเรื้อรังและมะเร็งตับ แนะนำไม่ดื่มหรือหยุดดื่มแอลกอฮอล์ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้คำแนะนำอย่างยั่งยืน)

(สสส) ได้จัดกิจกรรมรณรงค์ให้คนไทยลดละเลิกการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างต่อเนื่อง ซึ่งเป็นปัจจัยที่เอื้อให้คำแนะนำหยุดดื่มแอลกอฮอล์เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นในประชาชนชาวไทย

กาแฟ

งานวิจัยจำนวนมากทางระบาดวิทยาได้ศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันด้วยวิธีต่างๆต่อการเกิดมะเร็งตับ ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง พบว่าการดื่มกาแฟมีผลช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับ การศึกษาในประชาชนชาวญี่ปุ่นจำนวนมาก ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการดื่มกาแฟต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับลดลง โดยผู้ที่ดื่มกาแฟเป็นประจำทุกวัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ (hazard ratio 0.49; 95% CI 0.36–0.66) ซึ่งพบผลดังกล่าวเช่นเดียวกันในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง³⁹ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยชาวอิตาลี พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ที่ลดลง ขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรคตับ⁴⁰ ซึ่งผลดังกล่าวได้ถูกยืนยันจากการศึกษาวิเคราะห์ห่อถักของการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ และงานวิจัยติดตามผู้ป่วยจากประเทศญี่ปุ่นและประเทศในแถบยุโรปตอนใต้^{41,42} เมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาติดตามไปข้างหน้าแบบ nested case-control ยืนยันว่าการบริโภคกาแฟมีผลช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับ HCC โดยสัดส่วนความเสี่ยง (risk ratio) ของการดื่มกาแฟวันละ 4 แก้วขึ้นไป เท่ากับ 0.25 (95% CI 0.11-0.62) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ดื่มกาแฟน้อยกว่า 2 แก้วต่อวัน⁴³ การศึกษาในประชากรหลากหลายเชื้อชาติจำนวน 215,000 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยังพบว่าการบริโภคกาแฟในปริมาณมาก นอกจากจะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC แล้ว ยังช่วยลดการเสียชีวิตจากโรคตับเรื้อรังได้ด้วย⁴⁴ ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้รายงานผลข้างเคียงจากการดื่มกาแฟ ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังดื่มกาแฟ

คำแนะนำที่ 6: Primary prevention: Coffee consumption

มีหลักฐานทางการแพทย์ที่แสดงว่าการดื่มกาแฟช่วยลดการเกิดมะเร็งตับ แนะนำการดื่มกาแฟในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (หลักฐานระดับปานกลาง การให้คำแนะนำอย่างยั่งยืน)

เพื่อหวังผลช่วยลดการเสียชีวิตจากโรคตับและลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง HCC แต่ยังไม่มีการแนะนำให้
ปริมาณการดื่มกาแฟเท่าไรจึงจะเหมาะสม

การสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ และการหยุดสูบบุหรี่สามารถ
ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งหลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งปอด และมะเร็งบริเวณคอและศีรษะ^{45,46}
การเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่อาจเกี่ยวข้องกับการตรวจความผิดปกติของสารพันธุกรรมได้บ่อยใน
เนื้อตับของผู้ที่สูบบุหรี่เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่⁴⁷ รวมทั้งการสูบบุหรี่ยังส่งเสริมการผลิตสารอนุมูล
อิสระชนิดต่างๆ ไปทำลายสารพันธุกรรม ส่งเสริมให้เกิดมะเร็งตับ HCC⁴⁸ การศึกษาในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับ
อักเสบบีหรือซี และผู้ที่บริโภคแอลกอฮอล์ พบว่าการสูบบุหรี่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ HCC
การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาน ได้แสดงให้เห็นผลส่งเสริมกันระหว่างการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีต่อ
ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ และความเสี่ยงดังกล่าวชัดเจนขึ้นจากการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี
ซี⁴⁹ รวมทั้งปัจจัยแต่ละอย่างเหล่านี้ก็มีผลต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC และมะเร็งชนิดอื่นๆ⁵⁰ และเพิ่มความเสี่ยง
ในการเสียชีวิตภายหลังได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับ HCC⁵¹ ซึ่งจะเห็นว่าการสูบบุหรี่มีผลต่อสุขภาพจาก
มะเร็งชนิดต่างๆ จึงแนะนำให้ประชาชนหยุดหรือไม่บริโภคยาสูบโดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิด
มะเร็งตับ HCC อยู่แล้ว รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับ HCC ทุกราย ต้องหยุดสูบบุหรี่ ปัจจุบันใน
ประเทศไทย มีการรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่ โดยสถานพยาบาลทุกแห่งของรัฐและภาคเอกชนอย่างต่อเนื่อง
รวมทั้งมีการบังคับใช้พระราชบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับบุหรี่ มาตั้งแต่ พ.ศ. 2535 เป็นปัจจัยเอื้อให้คำแนะนำงด
การบริโภคยาสูบเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นได้

คำแนะนำที่ 7: Primary prevention: Smoking cessation

มีหลักฐานทางการแพทย์ที่แสดงว่าการบริโภคยาสูบส่งเสริมการเกิดมะเร็งตับ แนะนำให้หยุด
หรือไม่บริโภคยาสูบ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

Statins

Statins เป็นกลุ่มของยาลดไขมันในกระแสเลือดที่มีฤทธิ์ยับยั้งกลไกต่างๆ ในการเกิดเนื้องอก⁵²⁻⁵⁷
การศึกษาต่างๆ ได้แสดงให้เห็นว่าการรับประทานยา statins มีผลช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC ใน
ผู้ป่วยชาวเกาหลีที่เป็นโรคเบาหวาน (odds ratio 0.32 ถึง 0.53) ซึ่งผลดังกล่าวจะมากขึ้นเมื่อรับประทานยาใน
ขนาดที่สูงขึ้น⁵⁸ รวมทั้งยังพบผลเช่นเดียวกันของการรับประทาน statins ในผู้ป่วยชาวไต้หวันติดเชื้อไวรัส
ตับอักเสบบี (hazard ratio 0.34 ถึง 0.66)⁵⁹ และผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซี (hazard ratio 0.33 ถึง 0.66)⁶⁰
การศึกษาดูตามผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 7,248 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แสดงให้เห็นว่า

การรับประทาน statins ช่วยลดความเสี่ยงที่ตับจะดำเนินโรคจนเกิดตับแข็ง (hazard ratio 0.6) และมะเร็งตับ HCC (hazard ratio 0.51)⁶¹ การศึกษาติดตามผู้ป่วย nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) จำนวน 18,080 รายที่ไม่เป็นตับแข็ง พบว่า statins ช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC (hazard ratio 0.29)⁶² อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ห่อถักของข้อมูลจากการติดตามผู้ป่วยจำนวน 175,000 ราย ในงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม พบว่า statins ไม่มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดมะเร็งชนิดต่างๆรวมถึงมะเร็งตับ HCC⁶³ แม้กระนั้นข้อสรุปจากการศึกษานี้อาจเป็นผลมาจากฤทธิ์ที่แตกต่างกันของยา statins แต่ละชนิด^{63,64} ซึ่งการศึกษา fluvastatin พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ HCC มากกว่ายา statins ชนิดอื่น (relative risk 0.55)⁶⁵ atorvastatin และ fluvastatin มีฤทธิ์ที่เด่นชัดต่อการต้านการสร้างฟอสฟอเลอ

คำแนะนำที่ 8: Primary prevention: Statin

ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ โดยไม่เป็นอันตรายต่อดับ และมีหลักฐานทางการแพทย์แสดงว่ายาในกลุ่มนี้สามารถลดการเกิดมะเร็งตับ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

เปรียบเทียบกับ lovastatin, pravastatin, rosuvastatin และ simvastatin⁶¹ ขณะนี้มีงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มเพื่อศึกษาถึงประโยชน์ของ statins ในการป้องกันการเกิดมะเร็ง HCC

แอลกอฮอล์

ข้อมูลต่างๆได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของมาตรการต่างๆในการป้องกันการเกิดมะเร็งตับ HCC แบบปฐมภูมิ ได้แก่ การฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีให้เด็กแรกเกิดในประเทศแถบเอเชียใต้ สามารถลดการเกิดมะเร็งตับ HCC จากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁶⁶ และมาตรการส่งเสริมให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้รับโอกาสรักษาด้วยยา DAA สามารถทำให้การเกิดมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยโรคลดลง^{67,68} แม้กระนั้น ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีมาตรการที่จะช่วยทำให้ผู้ป่วยโรคตับที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ โรคตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์ และ nonalcoholic fatty liver disease มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ลดลง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนมากมีภาวะโรคอ้วนลงพุงและปัจจัยเสี่ยงต่างๆต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ มักได้รับประทาน aspirin เป็นประจำอยู่แล้ว ซึ่งการศึกษาติดตามบุคคลทั่วไปจำนวนมากพบว่ารับประทาน aspirin อย่างสม่ำเสมอ ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งระบบทางเดินอาหารชนิดต่างๆ ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งตับอ่อน เป็นต้น⁶⁹⁻⁷¹ ด้วยเหตุนี้ในปี พ.ศ. 2561 The US Preventive Services Task Force ได้แนะนำให้ผู้ใหญ่อายุ 50-69 ปี ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ รับประทาน aspirin ขนาดต่ำเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งเป็นมาตรการแรกที่มีการแนะนำในการป้องกันการเกิดมะเร็งสำหรับบุคคลที่มีความเสี่ยงทั่วไป การศึกษาติดตาม

ประชากรทั่วไปจำนวนมากพบว่าการรับประทาน aspirin อย่างสม่ำเสมอ ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งระดับ HCC โดยผลดังกล่าวนี้จะเด่นชัดขึ้นถ้ารับประทาน aspirin ขนาดที่มากขึ้น หรืออย่างน้อย 1.5 เม็ดต่อสัปดาห์ เป็นเวลานานกว่า 5 ปี⁷² ดังนั้นการรับประทาน aspirin ก็น่าจะมีประโยชน์กับช่วยลดการเกิดมะเร็งระดับ HCC ในผู้ป่วยโรคตับจากสาเหตุต่างๆ ซึ่งการศึกษาต่อมาโดยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยชาวไต้หวันที่เป็นโรคไวรัสตับอักเสบบีจำนวนมากกว่า 10,000 ราย พบว่าการรับประทาน aspirin ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งระดับ HCC⁷³ โดยข้อมูลต่างๆบ่งชี้ว่า aspirin อาจออกฤทธิ์ด้านเกล็ดเลือดส่งผลให้มีผลยับยั้งการเกิดมะเร็ง⁷⁴ ซึ่งถ้า

คำแนะนำที่ 9: Primary prevention: Aspirin

ยา aspirin สามารถใช้ได้ในการผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ โดยไม่เป็นอันตรายต่อดับ และมีหลักฐานทางการแพทย์แสดงว่า aspirin สามารถลดการเกิดมะเร็งระดับ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

กลไกนี้ได้รับการตรวจสอบยืนยันจากงานวิจัยในอนาคต อาจช่วยให้ข้อมูลที่ชัดเจนเพื่อนำไปสู่คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ aspirin อย่างเหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งระดับ

Aflatoxin B1

การบริโภคอาหารที่มีสาร aflatoxin B1 เป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญต่อการเกิดมะเร็งระดับ HCC ในหลายประเทศทางแถบเอเชียและแอฟริกา สาร Aflatoxin B1 ผลิตโดยเชื้อราที่ปนเปื้อนในอาหารแห้งหลายชนิด ในภูมิภาคเขตร้อน การศึกษาทางระบาดวิทยาและในหลอดทดลองพบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการบริโภค aflatoxin B1 การตรวจพบ TP53 mutations (codon 249) และอุบัติการณ์ของมะเร็งระดับ HCC โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี⁷⁵

คำแนะนำที่ 10: Primary prevention: Aflatoxin B1

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ให้หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่อาจปนเปื้อนสาร aflatoxin (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

การเฝ้าระวังมะเร็งระดับ HCC

การค้นหากลุ่มเสี่ยง

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิได้แก่

1. ผู้ป่วยตับแข็งจากทุกสาเหตุที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh A และ B⁷⁶
สาเหตุของตับแข็งที่พบได้ในประเทศไทยได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรัง การดื่มแอลกอฮอล์ โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเอง โรคตับแข็งไขมัน ภาวะธาตุเหล็กหรือสารทองแดงสะสมในตับ เป็นต้น

การตรวจคัดกรองและเฝ้าระวังผู้ป่วยตับแข็งที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh C แนะนำให้ปฏิบัติเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับ⁷⁷

คำแนะนำที่ 11: Surveillance for HCC: Cirrhosis

ผู้ป่วยตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใดควรได้รับการตรวจคัดกรองเฝ้าระวังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 12: Surveillance for HCC: Chronic hepatitis B infection

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพศชายอายุตั้งแต่ 40 ปี เพศหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปี ควรได้รับการตรวจคัดกรองเฝ้าระวังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 13: Surveillance for HCC: Chronic hepatitis B infection

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีญาติสายตรงลำดับที่หนึ่งเป็นมะเร็งตับ ควรได้รับการตรวจคัดกรองเฝ้าระวังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 14: Surveillance for HCC: Chronic hepatitis C infection

ผู้ป่วยตับอักเสบซีเรื้อรังที่มี *advanced fibrosis* ประเมินด้วยการตรวจ *liver biopsy* หรือ *non-invasive method* โดยไม่คำนึงว่าเคยได้รับการรักษามาแล้วหรือไม่ ควรได้รับการตรวจคัดกรองเฝ้าระวังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 15: Surveillance for HCC: Chronic hepatitis with advanced fibrosis

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเหตุใดก็ตามที่มี *advanced fibrosis* ประเมินด้วยการตรวจ *liver biopsy* หรือ *non-invasive method* ควรได้รับการตรวจคัดกรองและเฝ้าระวังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และการให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

2. ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่ดำเนินโรคเป็นตับแข็ง แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ

- ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเพศชายที่อายุมากกว่า 40 ปี และเพศหญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี⁷⁸
- ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งตับ^{78,79}
- ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับมีพังผืดอย่างน้อยระดับ 3 โดยไม่คำนึงถึงว่าเคยได้รับการรักษามาแล้วหรือไม่⁸⁰

หมายเหตุ ภาวะตับแข็งวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้ อย่างใดอย่างหนึ่ง

- พยาธิวิทยาของเนื้อตับจากการเจาะตับแสดงพังผืดระดับ 4 ตามระบบ METAVIR
- ลักษณะทางคลินิก ร่วมกับลักษณะทางรังสีวินิจฉัยที่ได้จากการตรวจอัลตราซาวนด์ (ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) และการตรวจคลื่นสั่นสะเทือนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging) สนับสนุนการวินิจฉัย
- ผลการตรวจอื่นๆที่บ่งชี้ภาวะตับแข็ง เช่น transient elastography, FIB-4 score และ APRI score เป็นต้น

วิธีการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับชนิด HCC

วิธีการตรวจเฝ้าระวัง (surveillance) มะเร็งตับที่แนะนำ (แผนภูมิที่ 1) ได้แก่ การตรวจภาพรังสีช่องท้องส่วนบน และการตรวจทางวิทยาเข้ร่วม ซึ่งการตรวจภาพรังสีวินิจฉัยที่นิยมใช้ คือ การตรวจอัลตราซาวนด์ เนื่องจากมีความไวร้อยละ 58-89 และความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90 ในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ⁸¹ การวิเคราะห์ห่อภิณของข้อมูลจากงานวิจัย 19 เรื่อง ได้แสดงให้เห็นว่าการตรวจเฝ้าระวังด้วยอัลตราซาวนด์สามารถค้นพบมะเร็งได้ก่อนทำให้เกิดอาการทางคลินิกในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ด้วยความไวรวมร้อยละ 94 อย่างไรก็ตามการตรวจอัลตราซาวนด์ มีประสิทธิภาพในการตรวจพบมะเร็งตับ HCC ในระยะแรก ด้วยความไวเพียงร้อยละ 63 เท่านั้น⁸² และเนื่องด้วยการตรวจอัลตราซาวนด์ ไม่มีความเสี่ยงหรืออันตรายต่อผู้ป่วย ค่าใช้จ่ายเหมาะสมและยังช่วยค้นหาภาวะแทรกซ้อนอื่นๆของตับแข็งก่อนที่จะตรวจพบทางคลินิก ได้แก่ น้ำในช่องท้อง หรือ portal vein thrombosis ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาแต่เนิ่นๆ อย่างไรก็ตามการตรวจอัลตราซาวนด์เพื่อค้นหามะเร็งตับในผู้ป่วยตับแข็งบางรายทำได้ยาก เนื่องจากภาพรังสีเนื้อตับมีลักษณะหยาบขรุขระทำให้มองเห็นก้อนขนาดเล็กได้ยาก จึงทำให้ความแม่นยำในการตรวจวิธีนี้จึงขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ตรวจและคุณภาพของเครื่องตรวจ อย่างไรก็ตามอุปสรรคสำคัญของการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับในประเทศไทย คือ การตรวจเฝ้าระวังนี้ยังไม่ได้เป็นชุดสิทธิประโยชน์ตามหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวมทั้งยังขาดแคลนรังสีแพทย์และเครื่องอัลตราซาวนด์สำหรับการตรวจในสถานพยาบาลต่าง ๆ

การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยภาพรังสีอื่นๆ ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multidetector computed tomography, CT) หรือ การตรวจคลื่นสั่นสะเทือนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance

imaging, MRI) พบว่าไม่มีประสิทธิภาพคุ้มค่า เนื่องจากต้องฉีดสารทึบรังสีซึ่งเสี่ยงต่อการแพ้สารดังกล่าว และมีโอกาสตรวจพบผลบวกคลวงได้บ่อย ซึ่งนำไปสู่การตรวจเพิ่มเติมอย่างอื่นที่มีค่าใช้จ่ายสูง⁸³ แต่สามารถเลือกใช้การตรวจเฝ้าระวังด้วยภาพรังสีเหล่านี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน เกล็ดในลำไส้หรือผนังทรวงอกผิดปกติ จึงไม่สามารถมองเห็นเนื้อตับได้ชัดเจนด้วยการตรวจอัลตราซาวนด์ รวมทั้งผู้ป่วยตับแข็งที่เข้าคิวรอการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ข้อควรระวังอีกอย่างในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยการตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก คือ มีรายงานการสะสมสาร gadolinium ในเนื้อสมองถ้าใช้วิธีนี้ในการตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานาน⁸⁴

การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยวิธีทางวิทยาเขรมมีหลายอย่าง แต่ที่นิยมใช้ในเวชปฏิบัติ คือ การตรวจวัดระดับซีรัม alpha-fetoprotein (AFP) ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่าการตรวจพบระดับซีรัม AFP สูงต่อเนื่องเป็นดัชนีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC จึงถูกนำมาใช้ช่วยค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง⁸⁵ อย่างไรก็ตามงานวิจัยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาว่าจะนำการตรวจ AFP มาใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ HCC ได้ดีเพียงใด โดยที่มีงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม 1 รายงาน⁸⁶ และงานวิจัยติดตามผู้ป่วย 1 รายงาน⁸⁷ ที่ทำการศึกษากว่า AFP มีคุณสมบัติเหมาะสมอย่างไรในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ ซึ่งผลการศึกษายังให้ข้อสรุปที่ขัดแย้งกันอยู่ อย่างไรก็ตามพบว่าการตรวจภาพรังสีร่วมกับตรวจวัดซีรัม AFP ช่วยตรวจพบมะเร็งตับเพิ่มขึ้นร้อยละ 6-8 ในกรณีที่การตรวจอัลตราซาวนด์ไม่พบความผิดปกติ⁸⁸ สาเหตุที่ทำให้การตรวจซีรัม AFP ไม่ดีคือพอที่จะใช้เป็นการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ เนื่องจากระดับซีรัม AFP มักเปลี่ยนแปลงขึ้นลงในผู้ป่วยตับแข็งซึ่งเป็นผลจากตับอักเสบที่เกิดจากโรคตับพื้นฐาน⁸⁹ และผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกเพียงร้อยละ 10-20 เท่านั้น ที่มีระดับซีรัม AFP สูงผิดปกติ⁹⁰⁻⁹² นอกจากนี้ยังพบว่าการตรวจซีรัม AFP ระดับมากกว่า 20 นาโนกรัม/มล. มีความไวที่ดีแต่มีความจำเพาะต่ำในการวินิจฉัยมะเร็งตับ และเมื่อใช้ระดับ AFP มากกว่า 200 นาโนกรัม/มล. ถึงแม้มีความจำเพาะสูงขึ้นมาก แต่ความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับลดลงเหลือเพียงร้อยละ 22 เท่านั้น⁹³ อย่างไรก็ตามการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติต้องคำนึงเสมอว่าข้อมูลเหล่านี้มาจากการศึกษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซึ่งมีการอักเสบกำเริบเป็นระยะ ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคตับพื้นฐาน พบความแม่นยำของการตรวจ AFP ดีขึ้น เนื่องจากมีผลบวกคลวงลดลงเมื่อใช้ AFP ที่ระดับ 12-20 นาโนกรัม/มล. ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ⁹⁴⁻⁹⁸ อย่างไรก็ตามแม้ว่าหลักฐานดังกล่าวจะสนับสนุนว่าการตรวจซีรัม AFP น่าจะมีบทบาทในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายของการตรวจซีรัม AFP ร่วมกับอัลตราซาวนด์เพื่อเฝ้าระวังมะเร็งตับ HCC ว่าจะมีประสิทธิภาพอย่างไรต่อการมีชีวิต

คำแนะนำที่ 16: Surveillance tests for HCC: Ultrasound and AFP

ตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน ร่วมกับตรวจระดับซีรัม Alpha-fetoprotein (AFP) (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

โรคของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยอัลตราซาวด์เพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคตับที่ ได้รับการรักษาควบคุมภาวะตับอักเสบจากโรคพื้นฐานได้แล้ว

การตรวจทางวิทยาเซรัมอื่นๆ ได้แก่ des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) หรือเรียกว่า prothrombin induced by vitamin K absence II (PIVKA II), สัดส่วนของ glycosylated AFP (L3 fraction) ต่อระดับ AFP ทั้งหมด, alpha-fucosidase และ glypican เป็นต้น⁹⁹⁻¹⁰² มักถูกศึกษาถึงคุณสมบัติในการวินิจฉัย และพยากรณ์โรค มากกว่าที่จะศึกษาใช้เป็นการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับ รวมทั้งงานวิจัยเหล่านี้ศึกษาใน ประชากรที่มีผู้ป่วยมะเร็งจำนวนมาก แตกต่างจากสถานการณ์เฝ้าระวังทั่วไปที่มีมะเร็งระดับในความชุกต่ำ¹⁰² การศึกษาตรวจระดับ DCP หรือ AFP-L3 fraction พบมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบมะเร็งลุกล้ำเข้า portal vein และแพร่กระจาย จึงไม่เหมาะที่จะนำการตรวจเหล่านี้มาใช้เพื่อตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับระยะแรก^{103,104}

คำแนะนำที่ 17: Surveillance tests for HCC: Other tumor markers

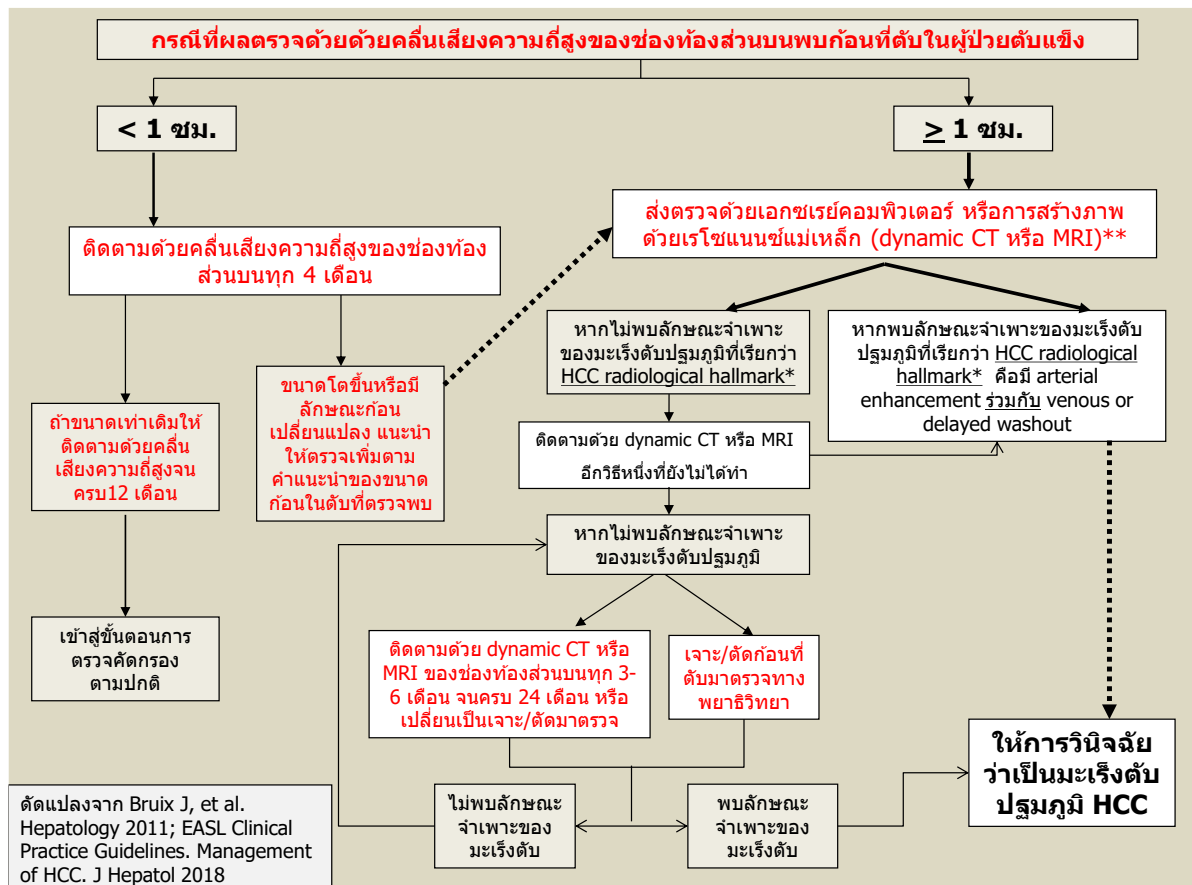
ยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับการตรวจทางวิทยาเซรัม ได้แก่ des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) หรือ prothrombin induced by vitamin K absence II (PIVKA II) หรือ สัดส่วน ของ glycosylated AFP (L3 fraction) ต่อระดับ AFP ในการใช้ตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับ จึงไม่แนะนำการ ตรวจดังกล่าวในการเฝ้าระวังมะเร็งระดับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับ HCC ขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัยหลักดังต่อไปนี้ คือ อัตราการเจริญเติบโตของก้อนเนื้ออกจนสามารถตรวจพบได้ และอุบัติการณ์ของมะเร็งระดับในประชากร กลุ่มเป้าหมาย การศึกษาเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเนื้ออกจนมีปริมาตรเพิ่มขึ้นเท่าตัว¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ บ่งชี้ว่าการ ตรวจเฝ้าระวังทุกรอบ 6 เดือน เหมาะสมกว่าการตรวจทุกรอบ 3 เดือน ซึ่งไม่ได้เพิ่มประโยชน์ทางคลินิก¹⁰⁸ และการตรวจทุกรอบ 12 เดือน แม้ว่าจะเป็นการลงทุนที่มีประสิทธิภาพ แต่จะวินิจฉัยมะเร็งระดับระยะแรกได้น้อยลง¹⁰⁹ และผู้ป่วยมีชีวิตอยู่สั้นลง¹¹⁰ สิ่งสำคัญ คือ การศึกษาวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล ได้แสดงให้เห็น ว่าการตรวจอัลตราซาวด์ทุกรอบ 6 เดือน สามารถเพิ่มปีสถานะที่มีคุณภาพได้อย่างคุ้มค่าต้นทุน¹¹¹ อย่างไรก็ตามเมื่อคำนึงถึงข้อจำกัดของบุคลากรทางการแพทย์และการเบิกจ่ายในประเทศไทย จึงแนะนำตรวจเฝ้า

คำแนะนำที่ 18: Surveillance interval for HCC

ตรวจเฝ้าระวังมะเร็งระดับ ทุก 6-12 เดือน โดยการติดตามทุก 6 เดือน ให้ประโยชน์ในการค้นหา มะเร็งระดับระยะเริ่มต้นได้ดีกว่าติดตามทุก 12 เดือน (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำ อย่างยิ่ง)

ระวังมะเร็งตับ ทุก 6-12 เดือน โดยการติดตามทุก 6 เดือน ให้ประโยชน์ในการค้นหามะเร็งตับระยะเริ่มต้น ได้ดีกว่าติดตามทุก 12 เดือน



แผนภูมิที่ 1 คำแนะนำกรณีที่เกิดการตรวจอัลตราซาวนด์ของช่องท้องส่วนบนพบก้อนที่ตับในผู้ป่วยตับแข็ง

*HCC radiological hallmark คือก้อนที่มี enhancement ใน arterial phase ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase

**แนะนำให้ใช้ specific contrast media ใน MRI กรณีรอยโรคมีขนาดน้อยกว่า 2 ซม.

คำแนะนำที่ 19: Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhosis

แผนภูมิตำแนะนำกรณีที่เกิดการตรวจอัลตราซาวนด์ของช่องท้องส่วนบนพบก้อนที่ตับในผู้ป่วยตับแข็ง (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การวินิจฉัยมะเร็งตับ HCC

การศึกษาวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล บ่งชี้ว่าผู้ป่วยตับแข็งจากทุกสาเหตุซึ่งมีอุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับในแต่ละปีมากกว่าร้อยละ 1.5 ต้องได้รับการตรวจเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับ^{76,112,113} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยตับแข็งที่มีลักษณะตับวาย Child-Pugh class C หรือการทำงานของตับเสื่อมลงระยะ Child-Pugh class B มีลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้ ได้แก่ ท้องมานอย่างมาก ดีซ่าน หรือ hepato-renal syndrome ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้

ไม่สามารถทนต่อการรักษาต่างๆ สำหรับมะเร็งตับ ยกเว้นถ้าได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว นอกจากนี้การประเมินอายุคาดเฉลี่ยของผู้ป่วยก็เป็นปัจจัยสำคัญในการตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ

นโยบายรำลึกถึง (recall policy) เป็นสิ่งสำคัญสำหรับการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับ ซึ่งประกอบไปด้วยขั้นตอนวิธีติดตามผู้ป่วยเมื่อการตรวจเฝ้าระวังพบความผิดปกติ เพื่อให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งตับได้ตั้งแต่เนิ่นๆ มีขนาดก้อนเนื้อออกเล็กกว่า 2 ซม. ซึ่งสามารถให้การรักษาที่มีประสิทธิภาพช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดได้นาน¹¹⁴ การตรวจเฝ้าระวังด้วยอัลตราซาวนด์พบความผิดปกติ หมายถึงการตรวจพบรอยโรคใหม่หรือรอยโรคเดิมมีขนาดใหญ่ขึ้นหรือลักษณะเปลี่ยนไป¹¹⁵ การศึกษาทางพยาธิวิทยาและรังสีวิทยาได้แสดงให้เห็นว่าก้อนเนื้อออก (nodule) ส่วนใหญ่ในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. ไม่ใช่เนื้องอกร้าย¹¹⁶ และการสุ่มเนื้อเยื่อดังกล่าวมาตรวจทำได้ค่อนข้างยาก การเจริญเติบโตของมะเร็งตับในช่วงแรกมักจะโตช้าและเนื้องอกที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. ส่วนใหญ่มักตอบสนองดีต่อการรักษา¹¹⁷ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจติดตามอย่างเข้มงวดถ้าอัลตราซาวนด์ตรวจพบก้อนเนื้อออกขนาดเล็กกว่า 1 ซม. และแนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมถ้าตรวจพบก้อนเนื้อออกที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 ถ้าการตรวจเพิ่มเติมด้วยภาพรังสีวิทยาไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้ แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับประเมินทางพยาธิวิทยาต่อไป และถ้าการตรวจนี้ไม่พบเซลล์มะเร็ง ให้ตรวจติดตามด้วยภาพรังสีทุก 3-4 เดือน ซึ่งถ้าภาพรังสีมีลักษณะบ่งชี้มะเร็งตับหรือรอยโรคมีขนาดหรือลักษณะเปลี่ยนแปลง แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับซ้ำเพื่อประเมินทางพยาธิวิทยา¹¹⁸

คำแนะนำที่ 20: Recall policy for HCC in cirrhosis

กรณีการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้อออกในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยอัลตราซาวนด์ ทุก 4 เดือน ในช่วงเวลา 12 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 21: Recall policy for HCC in cirrhosis

กรณีการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้อออกในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. เมื่อตรวจติดตามพบว่าก้อนเนื้อออกมีขนาดโตขึ้นหรือมีลักษณะก้อนเปลี่ยนแปลง แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำ

การตรวจภาพรังสีเป็นเครื่องมือที่จำเป็นในการวินิจฉัยและบอกระยะโรคมะเร็งตับ HCC ซึ่งการวินิจฉัยคำนึงถึงลักษณะหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งตับ¹¹⁹ และความน่าจะเป็นของผู้ป่วยตับแข็งที่จะเกิดมะเร็งตับ HCC^{118,120-122} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma,

CC) และcombined HCC/CC ได้บ่อยเช่นกัน¹²³ การตรวจภาพรังสีร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีได้รับการยอมรับเป็นเครื่องมือที่จำเป็นในการวินิจฉัยมะเร็งระดับ HCC ในผู้ป่วยตับแข็ง โดยพบรอยโรคปรากฏลักษณะ hypervascularity ในช่วง late arterial phase ตามเกณฑ์ของ Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) และพบ washout ในระยะ portal venous และหรือ delayed phases¹¹⁹ ข้อเสนอแนะของ The EASL-European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ได้เสนอปรับแนวทางการวินิจฉัยมะเร็งระดับ HCC ซึ่งเดิมขึ้นกับขนาดเนื้องอกและวิธีการตรวจภาพรังสี 2 วิธีที่สอดคล้องกัน เนื่องจากแนวทางดังกล่าวมีผลให้การวินิจฉัยก่อนเนื้องอกขนาด 10-20 มม. ว่าเป็นมะเร็งระดับได้น้อยลง¹¹⁸ ดังนั้น EASL-EORTC จึงปรับเปลี่ยนการวินิจฉัยมะเร็งระดับในปี พ.ศ. 2555 ว่าสามารถทำได้ด้วยการตรวจภาพรังสีเพียงวิธีเดียวเท่านั้น ได้แก่ multiphasic CT และ MRI โดยมีความไวดีขึ้นในการวินิจฉัยก่อนเนื้องอกขนาด 1-2 ซม. โดยที่ความจำเพาะยังสูงเช่นเดิม¹²² ข้อเสนอแนะนี้ช่วยเอื้อให้การวินิจฉัยมะเร็งระดับ HCC ทางคลินิกทำได้ง่ายขึ้น

คำแนะนำที่ 22: Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhosis

กรณีการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้องอกในตับแข็งขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารทึบเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับอย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีดูภาพในช่วงเวลาต่างๆ (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 23: Characteristics of contrast-enhanced imaging for HCC

การวินิจฉัยโรคมะเร็งระดับส่วนใหญ่ใช้การตรวจภาพรังสีวิทยา ด้วยวิธีที่มีการฉีดสารทึบเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับอย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) โดยมีลักษณะเฉพาะทางภาพรังสีของมะเร็งระดับปฐมภูมิชนิด HCC ดังนี้ คือพบก้อนในตับขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ที่มี arterial enhancement ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 24: Contrast-enhanced imaging and recall policy in cirrhosis

กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารทึบเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับ 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก่อนเนื้องอกได้ แนะนำให้ทำการตรวจภาพรังสีวิทยาอีกหนึ่งวิธีที่ยังไม่ได้ตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรค (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 25: Contrast-enhanced imaging and recall policy in cirrhosis

กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อคุณภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้อนอกภายในตับ แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก้อนเนื้ออกได้ แนะนำให้ติดตามด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ทุก 3-6 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 26: Contrast-enhanced imaging and recall policy in cirrhosis

กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อคุณภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้ออกภายในตับ แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก้อนเนื้ออกได้ แนะนำให้ติดตามด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ทุก 3-6 เดือน ในช่วงเวลา 18-24 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การวิเคราะห์ห่อหุ้มเปรียบเทียบคุณสมบัติของ MRI ที่ใช้สารเปรียบเทียบความชัด (contrast media) ชนิด extracellular หรือ hepatobiliary contrast agents เช่น gadoxetic acid หรือ gadobenate dimeglumine¹²⁴⁻¹²⁶ พบว่า MRI ที่ฉีด hepatobiliary contrast agents มีความไวสูงกว่า MRI ที่ใช้ extracellular agents ในการวินิจฉัยมะเร็งตับโดยเฉพาะเนื้องอกขนาดเล็ก ซึ่งสารเปรียบเทียบความชัดกลุ่มนี้มีใช้ในเวชปฏิบัติอย่างแพร่หลายในประเทศไทย อย่างไรก็ตามยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบ MRI ที่ฉีดสารทั้งสองชนิดโดยตรง

สาร Gadoxetic acid เพียงร้อยละ 50 ของที่ฉีดเข้าร่างกายผู้ป่วยจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ตับชนิด hepatocyte และถูกขับออกทางท่อน้ำดีทำให้สามารถประเมินการทำงานของเซลล์ตับได้ และสารนี้อีกครั้งหนึ่งถูกขับออกทางไต ซึ่ง signal intensity ของเนื้อตับเกิดจากสารนี้สะสมในเนื้อเยื่อภายนอกและภายในเซลล์ตับ ดังนั้นรอยโรคที่มีลักษณะ hypointensity ใน hepatobiliary phase ช่วง 3 วินาทีแรก ซึ่งไม่ถือว่าเป็นลักษณะ washout ดังนั้นการตรวจ gadoxetic acid enhanced MRI แล้วพบ washout ใน portal venous phase และ hypointensity ในช่วง hepatobiliary phase จะบ่งชี้มะเร็งตับ HCCs ซึ่งพบลักษณะนี้ได้บ่อยถึงร้อยละ 80-90%¹²⁷ การตรวจ gadoxetic acid-enhanced MRI มีความไวสูงในการตรวจหาก้อนเนื้ออกที่เกิดจากมะเร็งตับ HCC ที่ลักษณะก้อนยังไม่ชัดเจน หรือ high-grade dysplastic nodule ช่วยทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยดีขึ้น ลดความเสี่ยงที่จะพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำ¹²⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าก้อนเนื้ออก HCC ที่มีลักษณะ hypointense ใน hepatobiliary phase มีความเสี่ยงที่ก้อนเนื้ออกจะกลายเป็น HCC อย่างชัดเจน บ่อยกว่าก้อนเนื้ออกลักษณะ iso- หรือ hyperintense¹²⁹

คำแนะนำที่ 27: Magnetic resonance imaging for HCC in cirrhosis: Contrast media

แนะนำการฉีดสารทึบรังสีจำเพาะ ได้แก่ *Gadoxetate disodium* ระหว่างการตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (*dynamic magnetic resonance imaging*) ในกรณีที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 28: Magnetic resonance imaging for HCC in cirrhosis: Contrast media

ไม่แนะนำการฉีดสารทึบรังสีจำเพาะ ได้แก่ *Gadoxetate disodium* ระหว่างการตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (*dynamic magnetic resonance imaging*) ในกรณีที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกในตับขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. (หลักฐานระดับต่ำ และการให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

การวินิจฉัยมะเร็งระดับ HCC ในผู้ป่วยตับแข็งใหญ่ สามารถทำได้โดยการตรวจภาพรังสีวิทยา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนหนึ่งโดยเฉพาะที่มีก้อนเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 2 ซม. ไม่สามารถได้ข้อสรุปจากการตรวจภาพรังสีวิทยา รวมทั้งความผิดพลาดของลักษณะทางภาพรังสีในการวินิจฉัยมะเร็งระดับที่พบได้ร้อยละ 5-10 ต้องอาศัยการเจาะเนื้อตับหรือผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกมาตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค¹³⁰

ลักษณะทางภาพรังสีวิทยาของมะเร็งระดับ HCC ที่พบในตับซึ่งยังไม่เป็นตับแข็ง ไม่แตกต่างจากที่พบในตับแข็ง แต่มักพบมีขนาดก้อนเนื้องอกใหญ่กว่าเนื่องจากไม่ได้พบจากการตรวจเฟืองะวังมะเร็งระดับ นอกจากนี้การพบลักษณะ arterial phase hyperenhancement ร่วมกับ washout ในภาพ portal venous และหรือ delayed phases มีความจำเพาะต่ำกว่าที่พบในผู้ป่วยตับแข็ง เนื่องจากสามารถพบลักษณะดังกล่าวในเนื้องอกชนิดอื่น เช่น hepatocellular adenoma และ hypervascular metastases ดังนั้นการวินิจฉัยมะเร็งระดับ HCC ต้องอาศัยการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา¹³⁰

คำแนะนำที่ 30: Diagnostic algorithm and recall policy in non-cirrhotic liver

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่เป็นตับแข็ง ถ้าการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้องอกในตับที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยอัลตราซาวนด์ ทุก 4 เดือน เพื่อติดตามการเปลี่ยนของขนาดและลักษณะของก้อนเนื้องอก ในช่วงเวลา 12 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 31: Diagnostic algorithm and recall policy in non-cirrhotic liver

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่เป็นตับแข็ง ที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกในตับขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ซึ่งการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารแล้วไม่พบลักษณะจำเพาะที่ช่วยวินิจฉัยก้อนเนื้องอกได้ แนะนำให้เจาะดูเนื้ออกมาตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

มะเร็งตับ HCC น้อยกว่าร้อยละ 40 ที่จะรับสาร ^{18}F -labeled fluoro-2-deoxyglucose (^{18}F -FDG) เข้าสู่ก้อนเนื้อออก¹³¹ และการตรวจ ^{18}F -FDG PET มักให้ผลลบในมะเร็งตับชนิด well differentiated HCC อย่างไรก็ตาม ^{18}F -FDG-PET อาจมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรค โดยพบผลบวกบ่งชี้พยากรณ์โรคไม่ดี มีระดับซีรัม AFP เพิ่มขึ้น และพบมะเร็งตับลุกล้ำเข้าหลอดเลือด ดังนั้นจึงไม่แนะนำการตรวจ FDG-PET เพื่อการวินิจฉัยมะเร็งตับ HCC แต่อาจมีประโยชน์ในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดตับหรือผ่าตัดเปลี่ยนตับ^{132,133}

คำแนะนำที่ 32: Other diagnostic imagings for HCC

ไม่แนะนำให้ใช้ contrast-enhanced ultrasound และ FDG-PET ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การวินิจฉัยมะเร็งตับ HCC ด้วยการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อนำไปตรวจทางพยาธิวิทยามีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100¹³⁴ โดยที่ความไวในการตรวจพบมะเร็งตับมากถึงร้อยละ 90 โดยขึ้นกับตำแหน่ง ขนาด และ differentiation ของก้อนเนื้อออก รวมทั้งความชำนาญของแพทย์ผู้เจาะชิ้นเนื้อและพยาธิแพทย์ การวินิจฉัยก้อนเนื้อออกที่ขนาดเล็กกว่า 2 ซม. ด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นสิ่งท้าทายเพราะเนื้องอกขนาดนี้มักเป็น well differentiated HCC โดยพบลักษณะบ่งชี้มะเร็งตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เพียงร้อยละ 60¹³⁵ เนื่องจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ได้แก่ cytological และ histological atypia และ interstitial และ vascular invasion อาจประเมินไม่ได้จากการเจาะชิ้นเนื้อตับ¹¹⁸ ดังนั้นการวินิจฉัย well differentiated HCC ในระยะแรก ต้องอาศัยการวิเคราะห์ทาง immunohistology ตรวจหาสัญญาณบ่งชี้การกลายเป็นมะเร็งของเซลล์ตับ hepatocyte การตรวจด้วย immunomarker ที่แตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ HSP70 (HSPA7), glypican 3 (GPC3) และ glutamine synthetase (GS) เป็นต้น โดยมีความไวร้อยละ 72 และความจำเพาะร้อยละ 100 ในการวินิจฉัย highly differentiated HCC ของเนื้องอกที่ได้จากการผ่าตัดตับ¹³⁶ และการเจาะชิ้นเนื้อตับ¹³⁷⁻¹³⁹ ซึ่ง the International Consensus Group of Hepatocellular Neoplasia และองค์การอนามัยโรค ได้รับรองการตรวจ immunomarker ทั้ง 3 ชนิดนี้¹⁴⁰ นอกจากนี้ยังพบว่าการตรวจด้วย immunohistological marker ได้แก่ cytokeratin 19 (CK19) อาจช่วยค้นหามะเร็งตับชนิดที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีได้¹⁴¹ ในกรณีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่มีตับแข็งสามารถวินิจฉัยมะเร็งปฐมภูมิชนิด HCC ได้เมื่อมีลักษณะเฉพาะ ภาพรังสีของมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC ดังนี้คือพบก้อนในตับ ที่มี arterial enhancement ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase ร่วมกับระดับ AFP ในเลือดสูงกว่า 200 ng/ml¹⁴²

คำแนะนำที่ 33: Diagnostic algorithm for HCC: Liver biopsy and immunohistochemistry

การวินิจฉัยมะเร็งระดับปฐมภูมิชนิด HCC ด้วยผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ มีความจำเป็นเฉพาะกรณีที่พบก้อนเนื้อออกในตับที่การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยให้ผลไม่แน่ชัด แม้ว่าจะมีการฉีดสารเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้อออก นอกจากนี้อาจใช้การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemistry) ชิ้นเนื้อตับเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคได้ โดยแนะนำให้เลือกใช้การย้อมพิเศษบ่งชี้เซลล์มะเร็งตับ หากพบว่าให้ผลบวกอย่างน้อย 1 ชนิดการตรวจ ก็ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 34: Diagnostic algorithm for HCC: contrast-enhanced imaging and AFP

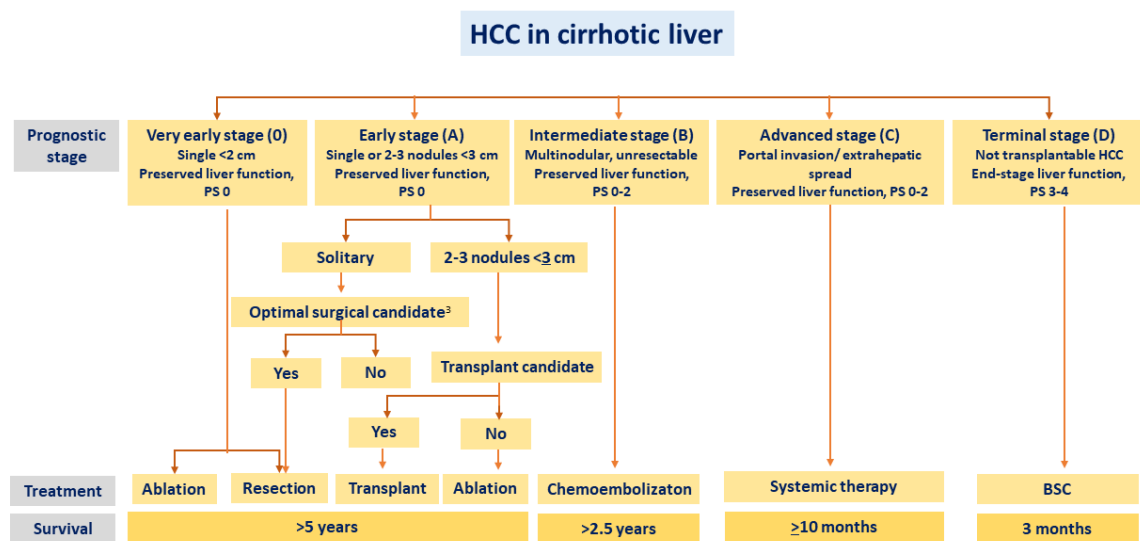
ในกรณีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่มีตับแข็งสามารถวินิจฉัยมะเร็งระดับชนิด HCC ได้เมื่อมีลักษณะเฉพาะ ภาพรังสีของมะเร็งระดับปฐมภูมิชนิด HCC ดังนี้ คือพบก้อนในตับ ที่มี *arterial enhancement* ร่วมกับ *washout* ใน *venous* หรือ *delayed phase* ร่วมกับระดับ AFP ในเลือดสูงกว่า 200 นาโนกรัม/มล. (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การแบ่งระยะโรคมะเร็งตับ HCC

ระยะโรคมะเร็งตับ HCC

การแบ่งระยะ โรคมะเร็งตับเพื่อวางแผนการรักษาและพยากรณ์การรอดชีวิตของผู้ป่วย จำเป็นต้องคำนึงถึง 3 ปัจจัย คือ ลักษณะของมะเร็งตับ (จำนวน และขนาดของก้อนเนื้อออก การลุกล้ำของเนื้อออกเข้าหลอดเลือดตับ และการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะต่างๆ) สมรรถภาพของตับ (ระดับซีรั่มบิลิรูบิน ลักษณะทางคลินิกบ่งชี้ portal hypertension และสมรรถภาพสำรองของตับ) และสภาพร่างกายของผู้ป่วย ประเมินตามเกณฑ์ ECOG เพราะปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อพยากรณ์โรค การเลือกวิธีการรักษา และผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งตับ ในต่างประเทศมีการใช้หลายระบบในการแบ่งระยะโรคมะเร็งตับชนิด HCC ซึ่งในปัจจุบันระบบของกลุ่ม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) เป็นระบบที่มีการศึกษาตรวจสอบ ยืนยันประโยชน์ในทางปฏิบัติอย่างกว้างขวางทั่วโลก ทั้งนี้เพราะครอบคลุมผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีความรุนแรงในลักษณะต่างๆ ได้ดี

แนวทางการรักษามะเร็งตับชนิด HCC ในประเทศไทย ได้ทำการแบ่งระยะโรคปรับตาม BCLC ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2.



แผนภูมิที่ 2. การแบ่งระยะโรคมะเร็งตับและแนวทางการรักษา

มะเร็งตับระยะ **Very early** คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. โดยไม่มีเนื้องอกลูกลุ้เข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) ระดับ 0 ซึ่งร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งตับอยู่ในระยะนี้ของโรค และสามารถพบได้มากถึงร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ได้รับการตรวจคัดกรองอย่างเหมาะสม¹⁴³ ก้อนเนื้องอกในระยะนี้มีลักษณะทางพยาธิวิทยา 2 แบบ คือ vaguely nodular type มีขนาดก้อนเนื้องอกเฉลี่ย 12 มม. เป็น very well differentiated HCC ที่ตรวจพบ bile duct และ portal vein ภายในก้อนเนื้องอกและไม่พบเซลล์มะเร็งลุกล้ำออกไปยังเนื้อเยื่อตับโดยรอบ และ distinctly nodular type มีขนาดก้อนเนื้องอกเฉลี่ย 16 มม. โดยอาจพบเซลล์มะเร็งลุกล้ำออกไปยังเนื้อเยื่อตับรอบก้อนได้¹⁴⁴ ดังนั้นเนื้องอกที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. บางก้อน สามารถแพร่กระจายไปยังเนื้อตับข้างเคียงได้ ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. ร้อยละ 80-90 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปีภายหลังการผ่าตัดเนื้องอกตับออก^{145,146} และผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย radiofrequency ablation มากกว่าร้อยละ 70 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปี¹¹⁶

คำแนะนำที่ 35: Staging of HCC: Very early stage

มะเร็งตับระยะ *Very early* คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. โดยไม่มีเนื้องอกลูกน้ำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย *Child-Pugh score* 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ *ECOG* ระดับ 0 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

มะเร็งตับระยะ **Early** คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. หรือมะเร็งตับที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย *Child-Pugh score* 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ *ECOG* ระดับ 0

ลักษณะของก้อนเนื้องอกของผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะนี้ มีผลลัพธ์ของการรักษาที่แตกต่างกัน ก้อนเนื้องอกที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. และไม่มีการลูกน้ำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ซึ่งพบได้บ่อยโรคตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกตับออกไป ถ้าผู้ป่วยมีสมรรถภาพสำรองของตับว่าเหมาะสมต่อการผ่าตัดตับ โดยไม่มีลักษณะทางคลินิกของ portal hypertension มี hepatic venous pressure gradient น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอท และระดับซีรั่มบิลิรูบินปกติ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ การประเมินสมรรถภาพสำรองของตับประเมินด้วย *Child-Pugh class A* ร่วมกับขนาดของก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย local ablation¹⁵⁰⁻¹⁵² ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early ร้อยละ 50-70 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปีภายหลังการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หรือ local ablation¹⁵³ นอกจากนี้ยังมีการประเมินผู้ป่วย เพื่อพิจารณารักษามะเร็งตับและโรคตับพื้นฐานด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ถ้าพบมะเร็งตับตามเกณฑ์ที่เรียกว่า Milan criteria โดยพบเนื้องอกก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน¹⁵⁴

คำแนะนำที่ 36: Staging of HCC: Early stage

มะเร็งตับระยะ *Early* คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. หรือมะเร็งตับที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย *Child-Pugh score* 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ *ECOG* ระดับ 0 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

มะเร็งตับระยะ Intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลายก้อนที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 ผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะนี้ที่ไม่ได้รับการรักษาใด มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 16 เดือน หรือมีชีวิตอยู่ยาวนาน 2 ปี ได้ร้อยละ 49² ในขณะที่การรักษาด้วย transarterial chemoembolization (TACE) ทำให้ผู้ป่วยมีอยู่รอดได้นานเฉลี่ย 40 เดือน¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งตับ

คำแนะนำที่ 37: Staging of HCC: Intermediate stage

มะเร็งตับระยะ intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลายก้อนที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

ระยะ intermediate มักมีจำนวนและขนาดของก้อนเนื้องอก และการทำงานของตับที่แตกต่างกันอย่างมากในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งผู้ป่วยบางรายที่มีเนื้องอกในตับขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. แต่ยังไม่มีการลุกล้ำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับหรือแพร่กระจายไปอวัยวะจากการตรวจภาพรังสี สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับเหมือนผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate บางรายมีเนื้องอกหลายก้อนทั่วไปในตับ โดยไม่มีการลุกล้ำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับหรือแพร่กระจายออกนอกตับ แต่มีอาการต่างๆที่เกิดจากมะเร็ง เหมือนผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advance หรือ terminal รวมทั้งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate บางรายมีการทำงานของตับ Child-Pugh class B ซึ่งตรวจพบ refractory ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hyponatremia หรือ hepatic encephalopathy มักเสียชีวิตในระยะเวลาไม่นานถ้าไม่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ^{158,159} จึงทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถูกคัดออกจากงานวิจัยทางคลินิกเนื่องจากมีอัตราเสียชีวิตสูงในระยะเวลาสั้น

มะเร็งตับระยะ Advanced คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกลุกล้ำเข้า segmental หรือ main portal vein หรือมะเร็งตับแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่นๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 7 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6-8 เดือน^{2,160} หรือผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 25 มีชีวิตอยู่ได้นาน 1 ปี² อย่างไรก็ตาม

คำแนะนำที่ 38: Staging of HCC: Advanced stage

มะเร็งตับระยะ Advanced คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกลุกล้ำเข้า segmental หรือ main portal vein หรือมะเร็งตับกระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่นๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

ก็ตามการที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานเท่าไรขึ้นอยู่กับสมรรถภาพการทำงานของตับและปัจจัยอื่นๆ แต่ด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ได้ค้นพบว่า sorafenib ซึ่งเป็น multi-tyrosine kinase inhibitor^{161,162} สามารถใช้รักษามะเร็งตับระยะ advanced ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น และนำไปสู่การศึกษาอีกหลายชนิดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้

มะเร็งตับระยะ Terminal คือ มะเร็งตับที่พบในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับเหลือน้อย ประเมินด้วย Child-Pugh score มีคะแนนระหว่าง 9 ถึง 15 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 3 ถึง 4 บ่งชี้ภาวะทุพพลภาพที่รุนแรงอันเนื่องมาจากโรคมะเร็ง ซึ่งไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด เปลี่ยนตับ ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 3-4 เดือน หรือผู้ป่วยร้อยละ 11 เท่านั้นที่มีชีวิตอยู่ยาวนาน 1 ปี²

คำแนะนำที่ 39: Staging of HCC: Terminal stage

มะเร็งตับระยะสุดท้าย คือ มะเร็งตับที่พบในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับเหลือน้อย ประเมินด้วย Child-Pugh score พบคะแนนระหว่าง 9 ถึง 15 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 3 ถึง 4 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การรักษามะเร็งตับ HCC

การรักษามะเร็งตับระยะ Very early

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. ร้อยละ 80-90 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปี ภายหลังการผ่าตัดเนื้องอกตับออก^{145,146} หรือรักษาด้วย radiofrequency ablation มากกว่าร้อยละ 70 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปี¹¹⁶ ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. Child-Pugh A ด้วย radiofrequency ablation ทำให้ผู้ป่วยมีอายุขัยเฉลี่ยไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกตับออก โดยที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงกว่า¹⁶³

คำแนะนำที่ 40: Treatment for HCC, very early stage

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Very early ควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หรือ local ablation (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การรักษามะเร็งตับระยะ Early

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่ไม่มีการลุกล้ำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกตับออกไป หากผู้ป่วยมีสมรรถภาพสำรองของตับว่าเหมาะสมต่อการผ่าตัด มีลักษณะ

ทางกายวิภาคของตับสามารถผ่าตัดได้ และไม่มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ portal hypertension เมื่อมี hepatic venous pressure gradient น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอท และระดับซีรั่มบิลิรูบินปกติ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early ร้อยละ 50-70 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปีภายหลังการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หรือ local ablation¹⁵³ การประเมินสมรรถภาพสำรองของตับด้วย Child-Pugh class A ร่วมกับขนาดของก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย local ablation¹⁵⁰⁻¹⁵² ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early ร้อยละ 50-70 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปีภายหลังการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หรือ local ablation¹⁵³

การรักษาด้วย radiofrequency ablation ในกรณีที่ก้อนมะเร็งตับมีขนาดเล็กกว่า 3 ซม. ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีร้อยละ 76 และมีอัตราการเกิดมะเร็งซ้ำร้อยละ 54¹⁶³ การรักษาด้วย microwave ablation อาจให้ผลการรักษาดีกว่า radiofrequency ablation ในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่^{164,165} อย่างไรก็ตามในกรณีที่ก้อนมะเร็งตับมีขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การรักษาด้วย local ablation อย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ เนื่องจากอาจมีเนื้องอกหลงเหลืออยู่ ควรพิจารณาทำการรักษาอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น TACE ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดนานขึ้น และมีอัตราการเกิดมะเร็งซ้ำลดลง¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early ที่ไม่มีการลุกล้ำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกตับออกไป หากผู้ป่วยมีสมรรถภาพสำรองของตับว่าเหมาะสมต่อการผ่าตัดตับ มีลักษณะทางกายวิภาคของตับสามารถผ่าตัดได้ และไม่มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ portal hypertension เมื่อมี hepatic venous pressure gradient น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอท และระดับซีรั่มบิลิรูบินปกติ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early ร้อยละ 50-70 มีชีวิตอยู่รอดนาน 5 ปีภายหลังการผ่าตัดเนื้องอก หรือ local ablation¹⁵³ ประเมินสมรรถภาพสำรองของตับด้วย Child-Pugh class A ร่วมกับขนาดของก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ early พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย local ablation¹⁵⁰⁻¹⁵²

การผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation) เป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับจำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดเล็กกว่า 3 ซม. ตาม Milan criteria ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh class B หรือ C โดยผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 65-80 หากก้อนมีจำนวนและขนาดไม่เกิน Milan criteria^{154,169-172} แต่อุปสรรคสำคัญของการผ่าตัดเปลี่ยนตับสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับ คือ ยังมีจำนวนผู้บริจาคอวัยวะอยู่อย่างจำกัด รวมทั้งการรักษาด้วยวิธีนี้ยังไม่อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ตามหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าของประเทศไทย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งตับเพื่อรับการรักษาดังกล่าวอาจใช้หลักเกณฑ์ที่ยอมรับให้ผู้ป่วยที่มีจำนวนและขนาดก้อนเกินกว่าใน Milan criteria ได้แก่

- UCSF criteria เนื้องอกจำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กกว่า 6.5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนมีขนาดเล็กกว่า 4.5 ซม. โดยที่ผลรวมขนาดของเนื้องอกไม่เกิน 8 ซม.^{173,174}
- Up-to-7 criteria ผลรวมของขนาดเนื้องอกที่ใหญ่ที่สุด (ซม.) กับจำนวนเนื้องอกไม่เกิน 7¹⁷⁵

คำแนะนำที่ 41: Treatment for HCC, early stage: Single lesion

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Early* ที่มีก้อนเดียว ควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หากผู้ป่วยไม่มีตับแข็ง หรือมีตับแข็งร่วมด้วยแต่ไม่มี *portal hypertension* ที่มีความสำคัญทางคลินิก (*MELD* >9, *indocyanine green test* >30, *platelets* <100,000/มม³, *total bilirubin* >2 มก./ดล.) (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 42: Treatment for HCC, early stage: Single lesion, size <5 cm

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Early* ที่มีก้อนเดียว ควรได้รับการรักษาด้วย *local ablation* หากก้อนมีขนาดเล็กกว่า 5 ซม (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 43: Treatment for HCC, early stage: The unresectable single lesion, size >5 cm

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Early* ที่มีก้อนเดียวที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม ควรได้รับการรักษาด้วย *local ablation* ร่วมกับการทำ *TACE* (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 44: Treatment for HCC, early stage: Multiple lesions (≤3 lesions)

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Early* ที่มีหลายก้อน (ไม่เกิน 3 ก้อน) ควรได้รับการรักษาด้วย *local ablation* หรือ การผ่าตัดเนื้องอกตับออก หากไม่มีข้อห้ามต่อการผ่าตัด (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 45: Treatment for HCC, early stage: The unresectable, within Milan criteria

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Early* ที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกตับได้ จำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดเล็กกว่า 3 ซม. ตาม *Milan criteria* ควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 46: Treatment for HCC, early stage: The unresectable, expanded criteria

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Early* ที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกตับได้ ที่มีขนาดและจำนวนก้อนมากกว่าที่กำหนดตาม *Milan criteria* สามารถได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ หากผลรวมของขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุด (ซม) กับจำนวนก้อนไม่เกิน 7 ตาม *Up-to-7 criteria* หรือจำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กกว่า 6.5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดเล็กกว่า 4.5 ซม. โดยที่ผลรวมขนาดของก้อนไม่เกิน 8 ซม. ตาม *UCSF criteria* (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

ภายหลังให้การรักษามะเร็งตับ HCC แล้ว ต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เพื่อประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับ และผลการรักษามะเร็งตับ รวมทั้งเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ด้วยการตรวจเลือดทาง

คำแนะนำที่ 47: Surveillance for HCC recurrence after curative treatment

ภายหลังให้การรักษามะเร็งตับจนหาย แนะนำให้เฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กช่องท้องส่วนบนทุก 3 เดือน ในปีแรก หลังจากนั้นควรทำทุก 6 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

ห้องปฏิบัติการ การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยของช่องท้องส่วนบนด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก ทุก 3 เดือนในปีแรก หลังจากนั้นควรทำทุก 6 เดือน

การรักษามะเร็งตับระยะ Intermediate

การรักษาด้วย TACE โดยการฉีดยาเคมีบำบัดร่วมกับสาร lipiodol ผ่าน hepatic artery แขนงที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง และใช้ gelfoam หรือ absorbable gelatin sponge ชนิดที่ไม่ละลายน้ำ หรือ polyvinyl alcohol เป็นวัสดุอุดหลอดเลือดแบบชั่วคราว เรียกว่า conventional TACE ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการรักษาวิธีนี้ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีลักษณะบ่งชี้ว่าจะเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะภาวะตับวายภายหลังการทำหัตถการ ดังต่อไปนี้¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Absolute Contraindication ของการทำ conventional TACE

1. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของตับประเมินด้วย Child-Pugh score คะแนนเท่ากับหรือมากกว่า 9
2. มะเร็งตับมีการลุกลามเข้าสู่ superior mesenteric vein หรือ inferior vena cava
3. มะเร็งตับที่ลุกลามเข้าสู่และอุดตัน main portal vein

Relative Contraindication ของการทำ conventional TACE

1. ระดับซีรั่มบิลิรูบินมากกว่า 3 มก./ดล.
2. ตรวจพบ hepatosystemic shunt
3. มีปริมาตรเนื้ออกรวมเกินร้อยละ 50 ของปริมาตรเนื้อตับทั้งหมด
4. มีท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน
5. ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลัน
6. ภาวะท้องมานที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาขับปัสสาวะ
7. ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้
8. ภาวะไตวาย โดยตรวจพบซีรั่ม creatinine มากกว่า 2 มก./ดล.
9. โรคหัวใจที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก

TACE สามารถเพิ่มอายุขัยเฉลี่ยของผู้ป่วยจาก 16 เดือนเป็น 20 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง จึงทำให้ TACE เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate¹⁶⁰ ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบล่าสุดในปี พ.ศ. 2559 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วย TACE มีอายุขัยเฉลี่ย 19.4 เดือน มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 และ 5 ปี ร้อยละ 51 และ 32 ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือมีค่าการทำงานของตับผิดปกติ สำหรับ post embolization syndrome พบร้อยละ 48 มีผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 0.6 ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะการทำงานของตับทรุดลง¹⁷⁹ ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TACE ในข้อมูลจากการศึกษาระยะหลังพบว่ามียาอายุยืนกว่าในอดีตมาก ผู้ป่วยมีอายุขัยเฉลี่ยมากกว่า 30 เดือน เนื่องจากปัจจัยสำคัญหลายประการ ได้แก่ ความก้าวหน้าในเทคนิคการทำ TACE แบบ super selective และการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมมากขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งไม่โตจนเกินไป (ก้อนใหญ่กว่า 10 ซม. หรือเกินร้อยละ 50 ของขนาดตับ) ไม่มีการลุกลามไปยังเส้นเลือดขนาดใหญ่หรือแพร่กระจายออกนอกตับ ตลอดจนผู้ป่วยต้องมีการทำงานของตับที่ดี โดยที่ไม่มีภาวะน้ำในช่องท้อง¹³⁰ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย TACE ต้องทำโดยแพทย์ที่เชี่ยวชาญด้านรังสีวิทยาหลอดเลือดและรังสีร่วมรักษา

คำแนะนำที่ 48: Treatment for HCC, intermediate stage

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Intermediate ควรได้รับการรักษาด้วย TACE (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 49: Treatment for HCC, intermediate stage: The definition of TACE refractoriness

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TACE 2 ครั้งติดกันใน 8 สัปดาห์ที่มี

1. ระยะของโรคมะเร็งตับเป็นมากขึ้น ได้แก่ สมรรถภาพการทำงานของตับทรุดลง (Child-Pugh score เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 คะแนน) หรือ ก้อนมีการลุกลามไปที่เส้นเลือดขนาดใหญ่ หรือ แพร่กระจายออกนอกตับ
2. ก้อนเนื้องอกตายน้อยกว่าร้อยละ 50
3. มีก้อนมะเร็งเกิดขึ้นใหม่หลายก้อน
4. Tumor markers เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

(interventional radiologist) ซึ่งยังมีแพทย์ด้านนี้น้อยในประเทศไทย ซึ่งส่วนใหญ่ปฏิบัติงานอยู่ในโรงเรียนแพทย์ ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้จึงต้องถูกส่งต่อไปรับการรักษาด้วยวิธีนี้ในสถานพยาบาลดังกล่าว

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาด้วย conventional TACE อย่างน้อย 2 ครั้ง ควรตรวจภาพรังสีวินิจฉัยเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกตามระบบ Modified RECIST criteria ว่ามีผลตอบสนองต่อการรักษาอย่างไร โดยแบ่งเป็นรูปแบบ complete response, partial response, stable disease หรือ progressive

disease นอกจากนี้ภายหลังการรักษาด้วย TACE ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินว่าเกิดภาวะแทรกซ้อน และสมรรถภาพการทำงานของตับแย่ลงหรือไม่ โดยมี Child-Pugh score เพิ่มขึ้น 2 คะแนน ภายหลังการทำ TACE ในระยะเวลา 4 สัปดาห์ เป็นต้น ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินว่าจะได้ประโยชน์จากการทำ TACE ต่อไปหรือไม่ โดยพิจารณาจากการทำงานของตับและผลการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อการรักษา หากการทำงานของตับไม่ดี ระดับซีรั่มแอลบูมินต่ำ ระดับซีรั่มบิลิรูบินสูง Child Pugh score เพิ่มขึ้น ก้อนโตขึ้น จากภาพถ่ายรังสี หรือ AFP สูงขึ้น ควรหยุดทำ TACE และพิจารณาทางเลือกอื่นในการรักษา¹⁸⁰

Transarterial radioembolization (TARE) คือการฉีดสารเข้าไปอุดแขนงของ hepatic artery ที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งด้วย microsphere ที่เคลือบด้วยสารรังสี เช่น Yttrium-90 microsphere ซึ่งมีขนาดเล็กมากเพียง 20-60 ไมครอน จะเข้าไปอุดเส้นเลือดขนาดเล็กก่อนเข้า capillaries และปล่อยรังสีเบต้าออกมาทำลายเซลล์มะเร็งโดยรอบ โดยไม่ทำให้เนื้อตับข้างเคียงขาดเลือดมากนัก ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด post embolization syndrome แผลการทำงานของตับทรุดลง โดยรังสีที่แผ่ออกมามีอำนาจทะลุทะลวงต่ำเพียง 2.5 มม.และมีระยะเวลาครึ่งชีวิตเพียง 2.67 วัน จึงไม่เป็นอันตรายต่อบุคคลรอบข้างและไม่จำเป็นต้องแยกผู้ป่วย ข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่าการใช้ Y90 ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับระยะ intermediate สามารถทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตไม่แตกต่างจากการทำ conventional TACE และสามารถทำให้ผู้ป่วยมะเร็งที่มีการลุกลามเข้า portal vein มีอยู่รอดได้นานเฉลี่ย 10.4 เดือน ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด sinusoidal obstruction syndrome หลังการทำ 4-8 สัปดาห์แต่ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง¹⁸¹⁻¹⁸³ ที่ผ่านมา Y90 จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับระยะ intermediate ที่ไม่เหมาะสมต่อการทำ TACE โดยเฉพาะเมื่อก้อนมีขนาดใหญ่หรือมีการอุดตันของ portal vein แล้ว แต่การรักษาด้วยวิธีนี้ทำได้ในสถานพยาบาลที่มีบุคลากรที่เชี่ยวชาญ สารรังสีและเครื่องมือที่พร้อมเท่านั้น รวมทั้งการรักษาด้วยวิธีนี้ยังมีค่าใช้จ่ายสูง

คำแนะนำที่ 50: Treatment for HCC, intermediate stage: TACE refractoriness

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE ควรได้รับการรักษาด้วย systemic therapy หรือ TARE หากก้อนยังไม่มีการลุกลามออกนอกตับ (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การผ่าตัดเปลี่ยนตับ ควรพิจารณาในผู้ป่วยมะเร็งระดับ ระยะ intermediate ที่ยังไม่มีอาการลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ ที่ได้รับการรักษาด้วย TACE หรือ TARE จนก้อนมีขนาดเล็กลงไม่เกิน Milan criteria รวมทั้งผู้ป่วยมีสภาพต่างๆ ไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดตับเพื่อเอาก้อนเนื้องอกออก¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

การรักษามะเร็งตับระยะ Advanced

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ Child-Pugh score 5 ถึง 7 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6-8 เดือน^{2,160} แต่ด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา พบว่า sorafenib ซึ่งเป็น multi-tyrosine kinase inhibitor^{161,162} สามารถใช้

คำแนะนำที่ 51: Treatment for HCC: Downstaging

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Intermediate ที่ตอบสนองต่อการรักษาจนก้อนมีขนาดเล็กลงตาม Milan criteria สามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

รักษามะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น และนำไปสู่การศึกษาอีกหลายชนิดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้

Sorafenib เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง B-raf และ vascular endothelial growth factor pathways ส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตและการสร้างหลอดเลือดเข้าไปเลี้ยงมะเร็งตับ ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A โดยพบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน sorafenib มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6.5-10.7 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอกที่มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6.5-7.9 เดือน อย่างไรก็ตามการรับประทานยานี้ พบผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับยาเกิดขึ้นร้อยละ 51-89 และที่รุนแรงอาจถึงแก่ชีวิตได้ร้อยละ 8.7 โดยพบผลข้างเคียง ได้แก่ hand-foot skin reaction ร้อยละ 45 ท้องเสียร้อยละ 25.5 ผื่นร่วงร้อยละ 24.8 อ่อนเพลียร้อยละ 20 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 18 และเบื่ออาหารร้อยละ 12.8 โดยพบผลข้างเคียงจนทำให้ต้องหยุดยาร้อยละ 3-32 และผู้ป่วยจำนวน 1 ใน 3 ที่ได้รับการรักษาด้วย sorafenib ตรวจทางภาพรังสีพบเนื้องอกโตขึ้น เนื่องจากเซลล์มะเร็งคือยา sorafenib^{161,162,188}

Lenvatinib เป็น multikinase inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR1-3, fibroblast growth factor receptor (FGFR1-4), PDGFR, RET, KIT โดยสามารถชะลอการโตของก้อนเนื้องอก และทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามมีอายุขัยเฉลี่ยไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib (13.6 เดือน และ 12.3 เดือนตามลำดับ) มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 42 ถ่ายอุจจาระเหลวร้อยละ 39 เบื่ออาหารร้อยละ 34 อ่อนเพลียร้อยละ 30 ผื่นหนังบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าลอกร้อยละ 27¹⁸⁹

Atezolizumab/bevacizumab เป็นสูตรการรักษามะเร็งตับ โดยใช้ Atezolizumab ซึ่งเป็น immune checkpoint inhibitor จับกับ PDL1 receptor บนเซลล์มะเร็ง ร่วมกับ bevacizumab ที่ออกฤทธิ์ต้าน VEGF โดยการรักษามะเร็งตับระยะ advanced พบว่ามีอัตราตอบสนอง เท่ากับร้อยละ 27.3 ซึ่งมากกว่า sorafenib ที่มีอัตราร้อยละ 11.9 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่นานกว่า และ progression free survival ดีกว่า sorafenib (6.8 เดือน และ 4.3 เดือน ตามลำดับ) ซึ่งองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ Atezolizumab/bevacizumab เป็นสูตรยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ระยะ advanced¹⁹⁰⁻¹⁹¹ อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ด้วยยาดังกล่าว ควรต้องมีการศึกษาถึงประโยชน์ต่อผู้ป่วยชาวไทยและความคุ้มค่าในภาวะจำเพาะต่อไป

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ซึ่งมี oxaliplatin เป็นส่วนประกอบสำคัญ พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการรักษาด้วย doxorubicin เพียงชนิดเดียว โดยประโยชน์ส่วนใหญ่ของยาเคมีบำบัดสูตรนี้คือช่วยคงขนาดของก้อนเนื้องอกไว้ไม่ให้ลุกลาม ยามีผลข้างเคียงสูงถึงร้อยละ 94 ได้แก่ กดการทำงานของไขกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และตับอักเสบ เป็นต้น¹⁹² ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ sorafenib หรือ lenvatinib ได้ พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือ TARE

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่เนื้องอกลุกลามเข้า major branch ของ portal vein การรักษาด้วย TACE สามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่นานโดยเฉลี่ย 8.7 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่รักษาแบบประคับประคอง ซึ่งมีชีวิตอยู่นานเฉลี่ยเพียง 1.4 เดือน โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย TACE พบมีชีวิตอยู่นานเฉลี่ย 7.1-10.5 เดือน ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งมีชีวิตอยู่นานเฉลี่ยเพียง 4.1-5.5 เดือน¹⁹³⁻¹⁹⁵ ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการรักษาด้วย TACE ได้แก่ ภาวะตับวายเฉียบพลันน้อยกว่าร้อยละ 2 ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 0-6 สมรรถภาพการทำงานของตับลดลงชั่วคราว ร้อยละ 26-85 และ post-embolization syndrome ร้อยละ 35-94 โดยมีความเสี่ยงที่ผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 6¹⁹⁶ ไม่แนะนำให้ใช้ TACE เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้า main portal vein เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ ท้องมาน ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด หรือน้ำในช่องท้อง และไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น¹⁹⁷ แต่อาจพิจารณาใช้ TACE เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A ซึ่งไม่สามารถให้การรักษาด้วยวิธีอื่นได้ แต่หากตรวจพบว่าขนาดก้อนเนื้องอกไม่เล็กลงภายหลังการรักษาหรือไม่มีการจับตัวของ lipiodol ในเนื้องอกที่ลุกลามเข้า portal vein ควรพิจารณาหยุดทำ TACE เนื่องจากการรักษานี้มีความเสี่ยงเกิดผลข้างเคียงสูง

การให้สารกัมมันตภาพรังสี Yttrium-90 ผ่านทางหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงมะเร็งตับ เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่มีการลุกลามเข้า portal vein ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย TARE ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 10.4 เดือน และก้อนเนื้อออกเจริญเติบโตขึ้นในระยะเวลาเฉลี่ย 5.6 เดือน¹⁸³

คำแนะนำที่ 52: Treatment for HCC, advanced stage: Systemic therapy

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Advanced* ควรได้รับการรักษาด้วย *systemic therapy* (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 53: Treatment for HCC, advanced stage: The first line systemic therapy

Systemic therapy ที่เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *advanced* ที่มี *Child-Pugh A* ได้แก่ *sorafenib* หรือ *lenvatinib* หรือ *atezolizumab/bevacizumab combination therapy* โดยการใช้ *lenvatinib* เฉพาะผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้อออกขนาดเล็กกว่าร้อยละ 50 ของตับ และไม่มีการลุกลามเส้นเลือดใหญ่ (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำแบบมีเงื่อนไข)

คำแนะนำที่ 54: Treatment for HCC, advanced stage: TACE or TARE

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Advanced*, *Child-Pugh* $\leq B7$, มีการลุกลามเข้าเส้นเลือดใหญ่ไม่เกิน *type 3* ให้พิจารณาการรักษาด้วย *TACE* หรือ *TARE* (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 55: Treatment for HCC, advanced stage: The definition of treatment failure

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Advanced* ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง ก้อนโตขึ้นอย่างน้อยร้อยละ

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับยา *systemic therapy* ควรใช้เกณฑ์การประเมินตาม *mRECIST criteria* ซึ่งจะประเมินเฉพาะสัดส่วนของเนื้ออก (*viable tumor*) ของ *target lesion* ที่ยังหลงเหลืออยู่ ดังนี้

- Complete response ไม่มี *viable tumor* เหลืออยู่
- Partial response ผลรวมของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของ *viable tumor* ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30
- Stable disease ยังมี *viable tumor* ที่ไม่เข้าเกณฑ์ทั้ง *partial response* และ *progression of disease*
- Progression of disease ผลรวมของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของ *viable tumor* เพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20^{115,198}

การรักษาเมะเร็งตับระยะ *advanced* ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ *sorafenib* ด้วย *regorafenib* หรือ *nivolumab* สามารถเพิ่มอายุขัยเฉลี่ยของผู้ป่วยและช่วยชะลอการโตของก้อนมะเร็งได้^{199,200}

Regorafenib เป็น multikinase inhibitor ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย sorafenib ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR, PDGFR, FGFR, EGFR, KIT, RET, B-Raf ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib ที่สามารถทนผลข้างเคียงของยา sorafenib โดยได้รับยาอย่างน้อย 400 มก.ต่อวัน อย่างน้อย 20 วันใน 28 วันล่าสุดที่ได้รับยา ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A สามารถเพิ่มช่วงชีวิตของผู้ป่วยเป็น 10.6 เดือน เปรียบเทียบกับ 7.8 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยมีผลข้างเคียงเช่นเดียวกับยา sorafenib ได้แก่ hand-foot skin reaction ร้อยละ 53 ท้องเสียร้อยละ 41 อ่อนเพลียร้อยละ 40 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 31 และเบื่ออาหารร้อยละ 31¹⁹⁹

Nivolumab เป็น immune checkpoint inhibitor จับกับ PD-1 receptor บนผิว CD8 T-cell ป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งมายับยั้งการทำงานของ CD8 T-cell ผ่านทางการจับกันของ PD-L1 บนเซลล์มะเร็งกับ PD-1 receptor บน CD8 T-cell ทำให้ CD8 T-cell สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ตามปกติ ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่สองพบว่า nivolumab สามารถชะลอการโตของก้อนเนื้ออกของผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced ที่เคยได้รับยา sorafenib มาก่อน มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh $\leq$ B7 ทำให้ผู้ป่วยมีอายุขัยเฉลี่ย 16 เดือน ขามีผลข้างเคียงไม่รุนแรง ที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่นผิวหนังร้อยละ 23 คันร้อยละ 19 ถ่ายเหลวร้อยละ 10 เบื่ออาหารร้อยละ 10 และอ่อนเพลียร้อยละ 8²⁰⁰

ไม่มีข้อมูลการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced ที่เคยได้รับยา sorafenib มาก่อนว่ามีประโยชน์ สามารถเพิ่มอายุขัยของผู้ป่วย²⁰¹

คำแนะนำที่ 56: Treatment for HCC, advanced stage: The second line systemic therapy

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Advanced* ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย *systemic therapies* ที่เป็นทางเลือกแรก ควรได้รับการรักษาด้วย *regorafenib* หรือ *nivolumab* (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 57: Treatment for HCC, advanced stage: The second line systemic therapy

Regorafenib ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *advanced* ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย *sorafenib* แต่โรคไม่ได้ลุกลามเร็วภายใน 4 เดือน และสามารถทนผลข้างเคียงของยา *sorafenib* ได้ โดยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี (*Child-Pugh A*) และยังสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ดี (*PS 0-1*) (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 58: Treatment for HCC, advanced stage: The second line systemic therapy

Nivolumab เหมาะสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *advanced* ที่ไม่ตอบสนองต่อ *systemic therapies* ที่เป็นทางเลือกแรก โดยมีสมรรถภาพการทำงานของตับดี (*Child-Pugh ≤B7*) ยังสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ (*PS 0-2*) และไม่มีโรคภูมิต่อต้านตัวเองที่มีอาการรุนแรง (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 59: Treatment for HCC, advanced stage: Systemic chemotherapy

ยาเคมีบำบัด เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *advanced* ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย *systemic therapy* ที่เป็นทางเลือกแรก และไม่สามารถใช้ยา *regorafenib* หรือ *nivolumab* ได้ (หลักฐานระดับต่ำ ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ advanced วิธี systemic therapy ด้วยยาชนิดต่างๆ ยังไม่เป็นชุดสิทธิประโยชน์ตามหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาด้วยยาดังกล่าวในประเทศไทย จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์การแพทย์ เพื่อช่วยทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้เข้าถึงการรักษานี้ได้มากขึ้น

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Advanced* มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6-8 เดือน² นอกจาก systemic therapy แล้วผู้ป่วยควรได้รับ palliative treatment รวมด้วย ได้แก่ บรรเทาอาการปวด ให้คำแนะนำด้านโภชนาการ และการประคับประคองจิตใจ เป็นต้น²⁰²

คำแนะนำที่ 60: Treatment for HCC: Palliative treatment

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ *Advanced* ควรได้รับ *palliative treatment* ควบคู่ไปด้วยตั้งแต่แรก (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้า portal vein หรือ hepatic vein ด้วยการฉายรังสีตามมิติ (conformal radiation therapy) โดยใช้รังสีในปริมาณ 30 -56 gray พบว่าเนื้ออกตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 45 โดยในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A ตอบสนองร้อยละ 58 ดีกว่าผู้ป่วยตับแข็ง Child-Pugh B ที่ ซึ่งตอบสนองเพียงร้อยละ 17 และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 13.7 เดือน ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองซึ่งมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 5.9 เดือน²⁰³ นอกจากนี้ยังมีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ advanced ที่ลุกลามเข้า portal vein หรือ inferior vena cava ด้วย stereotactic body radiation therapy (SBRT) โดยใช้รังสีในปริมาณ 30-48 gray ระยะเวลา 2 สัปดาห์²⁰⁴ พบว่าก้อนเนื้ออกส่วนใหญ่ร้อยละ 75 ตอบสนองต่อการรักษา ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่นานเฉลี่ย 13 เดือน โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 ยังมีชีวิตอยู่ที่ 1 ปีภายหลังการรักษา อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงจากการรักษาดังกล่าวโดยเกิดแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหารได้ร้อยละ 15.7 และการรักษาด้วยวิธีนี้ทำได้เฉพาะในสถานพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และเครื่องมือที่พร้อมเท่านั้น รวมทั้งการรักษาวินัยนี้ยังมีค่าใช้จ่ายสูง

คำแนะนำที่ 61: Treatment for HCC, advanced stage: Stereotactic body radiation therapy

ผู้ป่วยมะเร็งระดับระยะ Advanced สามารถได้รับการรักษาด้วย stereotactic body radiation therapy หากสมรรถภาพการทำงานของตับดีและไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

ข้อมูลจากการศึกษาด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ทำการเปรียบเทียบการรักษาด้วย TACE เพียงอย่างเดียว กับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับ HIFU (High intensity focus ultrasound) พบว่า การให้การรักษาร่วมกันทั้ง TACE และ HIFU ทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ TACE อย่างเดียว แต่จำนวนการศึกษามีน้อยและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาติดตามผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์จากงานวิจัยเพียงพอที่จะแนะนำ HIFU มาใช้เป็นมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC²⁰⁵

คำแนะนำที่ 62: Treatment for HCC, advanced stage: High intensity focus ultrasound

ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนว่า high intensity focus ultrasound มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับระยะ advanced (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การรักษาผู้ป่วยที่มีมะเร็งระดับ HCC เกิดขึ้นใหม่

ใช้แนวทางเดียวกับการรักษามะเร็งระดับที่กล่าวมาข้างต้น โดยพิจารณาจากข้อมูลในด้านต่างๆดังนี้
คือ

1) ประเมินระยะโรคมะเร็ง

2) ประเมินสมรรถภาพการทำงานของตับ ร่วมกับประเมินสภาพช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วย

3) ตรวจค้นหามะเร็งตับที่เกิดขึ้นใหม่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นหรือไม่ และ

4) ประเมินโรคตับพื้นฐานของผู้ป่วยว่ามีตับอักเสบที่ควรจะให้การรักษาอย่างไร

ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษาและป้องกันการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่

มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ภายหลังการผ่าตัด สามารถแบ่งเป็น 3 รูปแบบ

1. Intrahepatic recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในเนื้อตับ ซึ่งพบได้ 3 ลักษณะดังต่อไปนี้

1.1 Marginal recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่บริเวณหน้าตัดของเนื้อตับที่ถูกตัดออกไป หรือบริเวณรอบก้อนเนื้องอกที่ได้รับการรักษาด้วย locoregional therapy จนตรวจไม่พบก้อนมะเร็งแล้ว โดยมักตรวจพบในระยะห่างจากขอบเดิมไม่เกิน 1-2 ซม. ซึ่งมักเกิดจากเซลล์มะเร็งแทรกซึมเนื้อตับโดยรอบตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษา ถ้ามะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการผ่าตัดตับ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย TACE, RFA หรือ percutaneous ethanol injection (PEI) ไม่แนะนำการผ่าตัดซ้ำในระยะแรก เนื่องจากมีโอกาสสูงที่มะเร็งตับอาจแพร่กระจายอยู่ในเนื้อตับหรือไปยังอวัยวะอื่นแล้ว แต่ในกรณีที่มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการรักษาด้วย TACE, RFA หรือ PEI ให้พิจารณาทำ TACE, RFA หรือ PEI ซ้ำ หรือพิจารณาผ่าตัดถ้าสามารถเอาเนื้องอกในตับออกได้หมด และผู้ป่วยน่าจะยังมีเนื้อตับเหลือเพียงพอต่อการทำงานตามปกติ

1.2 Nodular recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในบริเวณที่ไม่ใช่ตำแหน่งของ marginal recurrence ซึ่งมักพบก้อนเนื้องอกจำนวนไม่มากนักและไม่ได้กระจายทั่วไปในตับ แนวทางการรักษาขึ้นกับระยะเวลาที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการรักษาครั้งแรก โดยแบ่งเป็น 2 รูปแบบตามระยะเวลาการกลับมาของมะเร็งดังนี้

1.2.1 HCC ที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 1-2 ปีหลังการรักษาครั้งแรกมักเป็น intrahepatic metastasis ให้พิจารณารักษาด้วยวิธี TACE, RFA หรือ PEI โดยพบว่าการรักษาด้วย RFA หลายครั้งจนเผาทำลายก้อนเนื้องอกได้หมด²⁰⁶ ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนาน 5 ปี ได้มากถึงร้อยละ 40

1.2.2 HCC ที่เกิดขึ้นหลัง 1-2 ปีหลังการรักษาครั้งแรกมักเป็น multicentric recurrence ให้พิจารณาการรักษาหลักด้วยการผ่าตัดตับ เนื้องอกออกถ้าผู้ป่วยมีลักษณะต่างๆเหมาะสม และใช้การรักษาด้วย TACE, RFA หรือ PEI เป็นทางเลือกรองถ้าไม่มีข้อห้ามของการทำหัตถการ

1.3 Diffuse recurrence คือ มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ทั่วไปในเนื้อตับ เชื่อว่าเกิดจากเซลล์มะเร็งตั้งต้นมีการแพร่กระจายในเนื้อตับอย่างกว้างขวาง ให้พิจารณารักษาด้วย TACE ถ้าไม่มีข้อห้ามของการทำหัตถการ หรือให้การรักษาด้วย systemic therapy ถ้าผู้ป่วยไม่เหมาะต่อการรักษาด้วย TACE หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว

2. Extrahepatic recurrence มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในอวัยวะอื่นๆ มักเกิดขึ้นหลายตำแหน่งทั่วร่างกาย ให้พิจารณาการรักษาด้วย systemic therapy หรือเคมีบำบัด (การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายนอกตับเป็นครั้งแรก) ผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ตำแหน่งเดียวในปอดหรือต่อมหมวกไต ให้พิจารณาการผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกในอวัยวะดังกล่าวออก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าก้อนเนื้องอกเกิดขึ้นภายหลังการรักษาครั้งแรกเป็นเวลานานกว่า 1-2 ปีไปแล้ว และสภาพผู้ป่วยเหมาะสมต่อการผ่าตัด

3. Intrahepatic and extrahepatic recurrence มะเร็งตับ HCC เกิดขึ้นใหม่ในตับและอวัยวะอื่น ให้พิจารณารักษาด้วย systemic therapy หรือเคมีบำบัดถ้าไม่มีข้อห้าม ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ ให้พิจารณาการรักษาด้วย TACE เพื่อควบคุมก้อนมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่ในเนื้อตับ ถ้าประเมินแล้วพบว่ามะเร็งที่เกิดขึ้นในอวัยวะอื่นนอกตับไม่รุนแรงมาก และอาจพิจารณาทำการผ่าตัดเนื้องอกในตับและนอกตับ²⁰⁷

คำแนะนำที่ 63: Definition of the early and late recurrence of HCC

มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำ (recurrent HCC) แบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามระยะเวลา ได้แก่ *early recurrence* หมายถึง มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปี และ *late recurrence* หมายถึง มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายหลัง 1 ปี (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 64: Treatment for HCC: The intrahepatic recurrence

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่มีเนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ภายในตับ ควรได้รับการรักษาโดยพิจารณาจากระยะของโรค สมรรถภาพของร่างกายและการทำงานของตับ ตลอดจนความพร้อมของสถานพยาบาล (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 65: Treatment for HCC recurrence after complete remission with systemic therapy

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการให้คำแนะนำสำหรับ ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย systemic therapy แต่กลับตรวจพบโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำภายในเวลา 3 เดือนต่อมา (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การรักษามะเร็งตับระยะ Terminal

อาการปวดเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งระยะ Terminal²⁰⁸ ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดไม่รุนแรง สามารถใช้ยาพาราเซตามอลในขนาดไม่เกิน 3 กรัม/วัน ควรหลีกเลี่ยงยาแก้ปวดกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ท้องมานเป็นมากขึ้น และภาวะไตวาย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ portal hypertension^{202,209} ใน

ผู้ป่วยที่มีอาการปวดรุนแรง ควรใช้ยาในกลุ่ม opioids แต่มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คืออาการท้องผูก จึงควรให้ยาระบายชนิดแลคทูโลสร่วมด้วยเพื่อป้องกันไม่ให้เกิด hepatic encephalopathy²¹⁰

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท โดยเฉพาะยาในกลุ่ม benzodiazepine ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการซึมมาก เสี่ยงต่อการเกิดการหกล้มและได้รับอันตราย²¹¹

คำแนะนำที่ 66: Treatment for HCC, terminal stage: Pain control

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่มีอาการปวด ควรได้รับยาพาราเซตามอล หรือ opioid เพื่อบรรเทาอาการปวด (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 67: Treatment for HCC, terminal stage: Psychoactive drugs

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวัง (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะท้ายมักมีภาวะทุพโภชนาการเนื่องจาก เบื่ออาหาร จุกแน่นท้องจากภาวะน้ำในช่องท้องทำให้กินได้น้อย รวมทั้งภาวะซึมเศร้า ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย และมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น²¹² ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับสารอาหารและโภชนาบำบัดอย่างเพียงพอ²⁰² การออกกำลังกายที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ช่วยชะลอการเกิดภาวะ sarcopenia กระตุ้นความอยากอาหาร รวมทั้งส่งผลดีต่ออารมณ์และจิตใจของผู้ป่วย

Branched chain amino acids (BCAAs) มีผลทางชีววิทยาหลายอย่างในหลอดทดลอง ได้แก่ ส่งเสริมการสร้างโปรตีนและการเจริญเติบโตของเซลล์ตับ กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ภาวะคีโตนลูนิลดลง ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและการเกิดหลอดเลือดใหม่²¹³ ซึ่งลักษณะเหล่านี้บ่งชี้ว่า BCAAs อาจมีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่รับประทาน BCAAs เสริมก่อนการผ่าตัด มีระยะเวลานอนโรงพยาบาลสั้นลง และมีการทำงานของตับฟื้นตัวได้ดีภายหลังการผ่าตัด²¹⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าการเสริมด้วย BCAA ช่วยทำให้กระบวนการเผาผลาญโปรตีนเพิ่มขึ้น และชะลอการเกิดภาวะตับแข็งภายหลังการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออกไป²¹⁵ งานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมได้แสดงให้เห็นว่า การให้ BCAAs เสริมก่อนการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออกไป ช่วยทำให้ระดับซีรัมแอลบูมินสูงขึ้น ลดการเกิดท้องมานภายหลังการผ่าตัด²¹⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าการเสริม BCAAs ช่วยชะลอการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ในช่วงแรกภายหลังการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออกไป²¹⁷ อย่างไรก็ตามการศึกษาทบทวนวรรณกรรม พบว่าการเสริม BCAAs ก่อน ระหว่าง และภายหลังการผ่าตัด ไม่ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับ HCC หรือเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งตับภายหลังการผ่าตัด²¹⁸ แม้กระนั้นงานวิจัยต่างๆ ยังพบว่าการเสริมด้วย BCAAs ช่วยทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ได้รับการรักษาด้วย RFA²¹⁹

หรือ TACE²²⁰ หรือรังสีรักษา²²¹ มีคุณภาพชีวิต การทำงานของตับ และระดับซีรัมแอลบูมินคงที่ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดยาวนานขึ้น โดยปราศจากมะเร็งตับ แม้ว่าการเสริมด้วย BCAAs อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ยังมีราคาแพงและการศึกษาส่วนใหญ่ทำในชาวญี่ปุ่น จึงจำเป็นต้องมีการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลทางการแพทย์ของการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งตับ รวมทั้งการศึกษาเพิ่มเติมถึงประโยชน์ของการเสริม BCAAs ในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นรวมทั้งชาวไทย

ไม่มีหลักฐานหรือคำแนะนำในการใช้ยากระตุ้นความอยากอาหารว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal²²²

คำแนะนำที่ 68: Treatment for HCC, terminal stage: Nutritional support and exercise

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ควรออกกำลังกายอย่างเหมาะสม และได้รับสารอาหารต่าง ๆ อย่างเพียงพอ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 69: Treatment for HCC: Supportive therapy with branched-chain amino acids

การใช้ *Branched-chain amino acids* เสริมในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ก่อนการผ่าตัดตับ ช่วยทำให้การทำงานของตับดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิต (หลักฐานระดับกลาง ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

คำแนะนำที่ 70: Treatment for HCC, terminal stage: Appetite stimulant

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่เบื่ออาหาร ควรได้รับยากระตุ้นความอยากอาหาร (หลักฐานระดับต่ำ และไม่แนะนำ)

เมื่อมะเร็งตับมีการแพร่กระจายไปที่กระดูก จะทำให้มีอาการปวดและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pathological fracture โดยเฉพาะในตำแหน่งที่ต้องรับน้ำหนัก เช่น กระดูกสันหลัง กระดูกขา เป็นต้น ผู้ป่วยควรได้รับการฉายแสงเพื่อบรรเทาอาการปวดและลดความเสี่ยงในการเกิด pathological fracture^{223,224}

การผ่าตัดแก้ไขภาวะ pathological fracture จากมะเร็งที่กระจายไปที่กระดูก สามารถลดอาการปวดและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย โดยวิธีการผ่าตัดขึ้นอยู่กับตำแหน่ง จำนวน สมรรถภาพร่างกาย และพยากรณ์การมีชีวิตรอดของผู้ป่วย²²⁵

คำแนะนำที่ 71: Treatment for HCC, terminal stage: Palliative radiation for bone metastasis

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูก ควรได้รับการฉายแสงเพื่อบรรเทาอาการปวด (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 72: Treatment for HCC, terminal stage: Pathological fracture

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะท้ายที่มีภาวะกระดูกหักจากการแพร่กระจายไปที่กระดูก ควรได้รับการผ่าตัดแก้ไข (หลักฐานระดับต่ำ ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

การป้องกันมะเร็งตับ HCC แบบทุติยภูมิ

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยยาต้านไวรัสชนิด nucleos(t)ide analogues ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถกำจัดเนื้องอกได้หมด สามารถช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังได้²²⁶⁻²²⁸

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ภายหลังการรักษাজัดก้อนมะเร็งได้หมด การให้ยาต้านไวรัสในกลุ่ม interferon-based treatment สามารถช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังได้²²⁹ ส่วนยาในกลุ่ม DAAs ไม่เพิ่มอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ ผู้ป่วยมีอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ interferon-based treatment^{28,29} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังการรักษามะเร็งตับ มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ ควรทำการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรก

คำแนะนำที่ 73: Secondary prevention: Treatment for chronic hepatitis B infection

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยยาต้านไวรัสชนิด nucleos(t)ide analogues ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถกำจัดเนื้องอกได้หมด สามารถช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งตับเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังได้ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 74: Secondary prevention: Initiation of antiviral therapy for hepatitis B infection

ให้เริ่มยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ *terminal* ที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับต่ำ และไม่แนะนำให้)

คำแนะนำที่ 75: Secondary prevention: Continuing antiviral therapy for hepatitis B infection

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ *terminal* ที่รับประทานยาต้านไวรัสเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอยู่แล้ว แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสต่อไป (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 76: Secondary prevention: Treatment for chronic HCV infection

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ควรเริ่มยาต้านไวรัส ภายหลังจากรักษามะเร็งตับหายขาดแล้วอย่างน้อย 6 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

- คำแนะนำที่ 1: เด็กแรกเกิดทุกคน แนะนำให้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 2: ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แนะนำให้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 3: ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา แนะนำให้รับการรักษารักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 4: ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกคน แนะนำให้รับการรักษารักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับสูง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 5: การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ทำให้เกิดโรคตับเรื้อรังและมะเร็งตับ แนะนำไม่ดื่มหรือหยุดดื่มแอลกอฮอล์ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 6: มีหลักฐานทางการแพทย์ที่แสดงว่าการดื่มกาแฟช่วยลดการเกิดมะเร็งตับ แนะนำการดื่มกาแฟในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
เงื่อนไข: แนะนำการดื่มกาแฟดำที่ไม่ผสมน้ำตาลหรือนมเป็นส่วนประกอบของเครื่องดื่ม
- คำแนะนำที่ 7: มีหลักฐานทางการแพทย์ที่แสดงว่าการบริโภคยาสูบส่งเสริมการเกิดมะเร็งตับ แนะนำให้หยุดหรือไม่บริโภคยาสูบ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 8: ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ โดยไม่เป็นอันตรายต่อดับ และมีหลักฐานทางการแพทย์แสดงว่ายาในกลุ่มนี้สามารถลดการเกิดมะเร็งตับ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 9: ยา aspirin สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีข้อบ่งชี้ โดยไม่เป็นอันตรายต่อดับ และมีหลักฐานทางการแพทย์แสดงว่า aspirin สามารถลดการเกิดมะเร็งตับ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)
- คำแนะนำที่ 10: ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ให้หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่อาจปนเปื้อนสาร aflatoxin (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 11: ผู้ป่วยตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใดควรได้รับการตรวจคัดกรองเฝ้ารังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 12: ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพศชายอายุตั้งแต่ 40 ปี เพศหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปี ควรได้รับการตรวจคัดกรองเฝ้ารังมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 13: ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีญาติสายตรงลำดับที่หนึ่งเป็นมะเร็งตับ ควรได้รับการตรวจคัดกรองเส้นมะเร็งเรื้อรัง (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 14: ผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี advanced fibrosis ประเมินด้วยการตรวจ liver biopsy หรือ non-invasive method โดยไม่คำนึงว่าเคยได้รับการรักษามาแล้วหรือไม่ ควรได้รับการตรวจคัดกรองเส้นมะเร็งเรื้อรัง (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 15: ผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากเหตุใดก็ตามที่มี advanced fibrosis ประเมินด้วยการตรวจ liver biopsy หรือ non-invasive method ควรได้รับการตรวจคัดกรองและเส้นมะเร็งเรื้อรัง (หลักฐานระดับต่ำ และการให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

คำแนะนำที่ 16: ตรวจเส้นมะเร็งเรื้อรังด้วยอัลตราซาวนด์ของท้องส่วนบน ร่วมกับตรวจระดับซีรั่ม Alfa-fetoprotein (AFP) (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 17: ยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับการตรวจทางวิทยาเซรัม ได้แก่ des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) หรือ prothrombin induced by vitamin K absence II (PIVKA II) หรือ สัดส่วนของ glycosylated AFP (L3 fraction) ต่อระดับ AFP ในการใช้ตรวจเส้นมะเร็งเรื้อรัง จึงไม่แนะนำการตรวจดังกล่าวในการเส้นมะเร็งเรื้อรัง (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 18: ตรวจเส้นมะเร็งเรื้อรัง ทุก 6-12 เดือน โดยการติดตามทุก 6 เดือน ให้ประโยชน์ในการค้นหามะเร็งตับระยะเริ่มต้นได้ดีกว่าติดตามทุก 12 เดือน (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักคำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 19: แผนภูมิคำแนะนำกรณีผลการตรวจอัลตราซาวนด์ของท้องส่วนบนพบก้อนที่ตับในผู้ป่วยตับแข็ง (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 20: กรณีการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้ออกในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยอัลตราซาวนด์ ทุก 4 เดือน ในช่วงเวลา 12 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 21: กรณีการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้ออกในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม เมื่อตรวจติดตามพบว่าก้อนเนื้ออกมีขนาดโตขึ้นหรือมีลักษณะก้อนเปลี่ยนแปลง แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 22: กรณีการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้องอกในตับแข็งขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับอย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีดูภาพในช่วงเวลาต่างๆ (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 23: การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่ใช้การตรวจภาพรังสีวิทยา ด้วยวิธีที่มีการฉีดสารเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับอย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) โดยมีลักษณะเฉพาะทางภาพรังสีของมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC ดังนี้ คือพบก้อนในตับขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ที่มี arterial enhancement ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 24: กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับ 1 วิธี ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก้อนเนื้องอกได้ แนะนำให้ติดตามด้วยการตรวจภาพรังสีวิทยาอีกหนึ่งวิธีที่ยังไม่ได้ตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรค (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 25: กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับ แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก้อนเนื้องอกได้ แนะนำให้ติดตามด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ทุก 3-6 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 26: กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกภายในตับ แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก้อนเนื้องอกได้ แนะนำให้ติดตามด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (multiphasic contrast-enhanced computed tomography) หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ทุก 3-6 เดือน ในช่วงเวลา 18-24 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 27: แนะนำการฉีดสารทึบรังสีจำเพาะ ได้แก่ Gadoxetate disodium ระหว่างการตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ในกรณีที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกในตับแข็งที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำ)

คำแนะนำที่ 28: ไม่แนะนำการฉีดสารทึบรังสีจำเพาะ ได้แก่ Gadoxetate disodium ระหว่างการตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (dynamic magnetic resonance imaging) ในกรณีที่ตรวจพบก้อนเนื้ออกในตับขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. (หลักฐานระดับต่ำ และการให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

คำแนะนำที่ 29: กรณีการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารเพื่อดูภาพการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้ออกภายในตับ แล้วยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยก้อนเนื้ออกได้ ให้พิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับหรือผ่าตัดตับเพื่อรักษาเนื้ออกและได้เนื้อตับมาตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา โดยต้องคำนึงถึงตำแหน่งของก้อนเนื้ออกในตับ สุขภาพของผู้ป่วย และความสามารถของรังสีแพทย์หรือศัลยแพทย์ในสถานพยาบาล (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 30: ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่เป็นตับแข็ง ถ้าการตรวจอัลตราซาวนด์พบก้อนเนื้ออกในตับที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยอัลตราซาวนด์ ทุก 4 เดือน เพื่อติดตามการเปลี่ยนของขนาดและลักษณะของก้อนเนื้ออก ในช่วงเวลา 12 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 31: ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ยังไม่เป็นตับแข็ง ที่ตรวจพบก้อนเนื้ออกในตับขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ซึ่งการตรวจภาพรังสีวิทยาที่มีการฉีดสารแล้วไม่พบลักษณะจำเพาะที่ช่วยวินิจฉัยก้อนเนื้ออกได้ แนะนำให้เจาะดูเนื้ออกมาตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 32: ไม่แนะนำให้ใช้ Contrast-enhanced ultrasound และ FDG-PET ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 33: การวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC ด้วยผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ มีความจำเป็นเฉพาะกรณีที่พบก้อนเนื้ออกในตับที่การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยให้ผลไม่แน่ชัด แม้ว่าจะมีการฉีดสารเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้ออก นอกจากนี้อาจใช้การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemistry) ชิ้นเนื้อตับเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคได้ โดยแนะนำให้เลือกใช้การย้อมพิเศษบ่งชี้เซลล์มะเร็งตับ หากพบว่าให้ผลบวกอย่างน้อย 1 ชนิดการตรวจก็ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 34: ในกรณีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่มีตับแข็งสามารถวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC ได้เมื่อมีลักษณะเฉพาะ ภาพรังสีของมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC ดังนี้ คือพบก้อนในตับ ที่มี arterial enhancement ร่วมกับ washout ใน venous หรือ delayed phase ร่วมกับระดับ AFP ในเลือดสูงกว่า 200 นาโนกรัม/มล. (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

- คำแนะนำที่ 35: มะเร็งตับระยะ Very early คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. โดยไม่มีเนื้องอกลูก้าเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 36: มะเร็งตับระยะ Early คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. หรือมะเร็งตับที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 37: มะเร็งตับระยะ Intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลายก้อนที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 38: มะเร็งตับระยะ Advanced คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกลูก้าเข้า segmental หรือ main portal vein หรือมะเร็งตับกระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่นๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 39: มะเร็งตับระยะสุดท้าย คือ มะเร็งตับที่พบในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับเหลือน้อย ประเมินด้วย Child-Pugh score พบคะแนนระหว่าง 9 ถึง 15 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 3 ถึง 4 (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 40: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Very early ควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หรือ local ablation (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 41: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่มีก้อนเดียว ควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเนื้องอกตับออก หากผู้ป่วยไม่มีตับแข็ง หรือมีตับแข็งร่วมด้วยแต่ไม่มี portal hypertension ที่มีผลทางคลินิก (MELD >9, indocyanine green test >30, platelets <100,000/มม³, total bilirubin >2 มก./ดล.) (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 42: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่มีก้อนเดียว ควรได้รับการรักษาด้วย local ablation หากก้อนมีขนาดเล็กกว่า 5 ซม (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 43: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่มีก้อนเดียวที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม ควรได้รับการรักษาด้วย local ablation ร่วมกับการทำ TACE (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 44: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่มีหลายก้อน (ไม่เกิน 3 ก้อน) ควรได้รับการรักษาด้วย local ablation หรือ การผ่าตัดเนื้องอกตับออก หากไม่มีข้อห้ามต่อการผ่าตัด (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 45: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกตับได้ จำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กลงกว่า 5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดเล็กลงกว่า 3 ซม. ตาม Milan criteria ควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 46: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Early ที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกตับได้ ที่มีขนาดและจำนวนก้อนมากกว่าที่กำหนดตาม Milan criteria สามารถได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ หากผลรวมของขนาดของก้อนที่ใหญ่ที่สุด (ซม) กับจำนวนก้อนไม่เกิน 7 ตาม Up-to-7 criteria หรือจำนวน 1 ก้อน ที่ขนาดเล็กลงกว่า 6.5 ซม. หรือจำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดเล็กลงกว่า 4.5 ซม. โดยที่ผลรวมขนาดของก้อนไม่เกิน 8 ซม. ตาม UCSF criteria (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 47: ภายหลังให้การรักษามะเร็งตับจนหาย แนะนำให้เฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับขึ้นใหม่ด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ การตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กช่องท้อง ส่วนบนทุก 3 เดือนในปีแรก หลังจากนั้นควรทำทุก 6 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 48: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Intermediate ควรได้รับการรักษาด้วย TACE (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 49: ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TACE 2 ครั้งติดกันใน 8 สัปดาห์ที่มี

1. ระยะของโรคมะเร็งตับเป็นมากขึ้น ได้แก่ สมรรถภาพการทำงานของตับทรุดลง (Child-Pugh score เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 คะแนน) หรือ ก้อนมีการลุกลามไปที่เส้นเลือดขนาดใหญ่ หรือ แพร่กระจายออกนอกตับ
 2. ก้อนเนื้องอกตายน้อยกว่าร้อยละ 50
 3. มีก้อนมะเร็งเกิดขึ้นใหม่หลายก้อน
 4. Tumor markers เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง
- (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 50: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TACE ควรได้รับการรักษาด้วย systemic therapy หรือ TARE หากก้อนยังไม่มีการลุกลามออกนอกตับ (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

- คำแนะนำที่ 51: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Intermediate ที่ตอบสนองต่อการรักษาจนก่อนมีขนาดเล็กลงตาม Milan criteria สามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 52: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ควรได้รับการรักษาด้วย systemic therapy (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 53: Systemic therapy ที่เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced ที่มี Child-Pugh A ได้แก่ sorafenib หรือ lenvatinib หรือ **atezolizumab/bevacizumab combination therapy** โดยการใช้ lenvatinib เฉพาะผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้อออกขนาดเล็กกว่า ร้อยละ 50 ของตับ และไม่มีการลุกลามเส้นเลือดใหญ่ (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำแบบมีเงื่อนไข)
- คำแนะนำที่ 54: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced, Child-Pugh $\leq$ B7, มีการลุกลามเข้าเส้นเลือดใหญ่ไม่เกิน type 3 ให้พิจารณาการรักษาด้วย TACE หรือ TARE (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 55: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง ก้อนโตขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 หลังได้รับการรักษา ตาม mRECIST criteria (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 56: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย systemic therapies ที่เป็นทางเลือกแรก ควรได้รับการรักษาด้วย regorafenib หรือ nivolumab (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 57: Regorafenib ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย sorafenib แต่โรคไม่ได้ลุกลามเร็วภายใน 4 เดือน และสามารถทนผลข้างเคียงของยา sorafenib ได้ โดยมีสมรรถภาพการทำงานของตับดี (Child-Pugh A) และยังสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ดี (PS 0-1) (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 58: Nivolumab เหมาะสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced ที่ไม่ตอบสนองต่อ systemic therapies ที่เป็นทางเลือกแรก โดยมีสมรรถภาพการทำงานของตับดี (Child-Pugh $\leq$ B7) ยังสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ (PS 0-2) และไม่มีโรครุมิต่อต้านตัวเองที่มีอาการรุนแรง (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 59: ยาเคมีบำบัด เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย systemic therapy ที่เป็นทางเลือกแรก และไม่สามารถใช้ยา regorafenib หรือ nivolumab ได้ (หลักฐานระดับต่ำ ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)
- คำแนะนำที่ 60: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced ควรได้รับ palliative treatment ควบคู่ไปด้วยตั้งแต่แรก (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

- คำแนะนำที่ 61: ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ Advanced สามารถได้รับการรักษาด้วย stereotactic body radiation therapy หากสมรรถภาพการทำงานของตับดีและไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ (หลักฐานระดับปานกลาง การให้น้ำหนักไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)
- คำแนะนำที่ 62: ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนว่า High intensity focus ultrasound มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ advanced (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 63: มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำ (recurrent HCC) แบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามระยะเวลา ได้แก่ early recurrence หมายถึง มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปี และ late recurrence หมายถึง มะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายหลัง 1 ปี (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 64: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่มีเนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ภายในตับ ควรได้รับการรักษาโดยพิจารณาจากระยะของโรค สมรรถภาพของร่างกายและการทำงานของตับ ตลอดจนความพร้อมของสถานพยาบาล (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 65: ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการให้คำแนะนำสำหรับ ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย systemic therapy แต่กลับตรวจพบโรคมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายในเวลา 3 เดือนต่อมา (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 66: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่มีอาการปวด ควรได้รับยาพาราเซตามอล หรือ opioid เพื่อบรรเทาอาการปวด (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 67: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวัง (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 68: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ควรออกกำลังกายอย่างเหมาะสม และได้รับสารอาหารต่างๆอย่างเพียงพอ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)
- คำแนะนำที่ 69: การใช้ Branched-chain amino acids เสริมในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ก่อนการผ่าตัดตับ ช่วยทำให้การทำงานของตับดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิต (หลักฐานระดับกลาง ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)
- คำแนะนำที่ 70: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่เบื่ออาหาร ควรได้รับยากระตุ้นความอยากอาหาร (หลักฐานระดับต่ำ และไม่แนะนำ)
- คำแนะนำที่ 71: ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะ terminal ที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูก ควรได้รับการฉายแสงเพื่อบรรเทาอาการปวด (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 72: ผู้ป่วยมะเร็งระดับระยะท้ายที่มีภาวะกระดูกหักจากการแพร่กระจายไปที่กระดูก ควรได้รับการผ่าตัดแก้ไข (หลักฐานระดับต่ำ ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน)

คำแนะนำที่ 73: การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยยาต้านไวรัสชนิด nucleos(t)ide analogues ในผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ที่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถกำจัดเนื้องอกได้หมด สามารถช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งระดับเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังได้ (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 74: ให้เริ่มยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ terminal ที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (หลักฐานระดับต่ำ และไม่แนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 75: ผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ระยะ terminal ที่รับประเภทยาต้านไวรัสเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอยู่แล้ว แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสต่อไป (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

คำแนะนำที่ 76: การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ในผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC ควรเริ่มยาต้านไวรัสภายหลังจากรักษามะเร็งระดับหายขาดแล้วอย่างน้อย 6 เดือน (หลักฐานระดับต่ำ และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

การมีส่วนได้ส่วนเสียของคณะกรรมการร่างแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระดับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

ชื่อ นามสกุล	การมีส่วนได้ส่วนเสียในธุรกิจนำเข้า ผลิต หรือจำหน่ายยา หรือเวชภัณฑ์ที่จะมีการนำเสนอในการจัดทำแนวเวชปฏิบัติฯ ฉบับนี้
นายแพทย์ กิตติพิชญ์ บรรณางกูร	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง
นายแพทย์ กิตพล นาควิโรจน์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ กิรติ หงษ์สกุล	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง
นายแพทย์ เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
แพทย์หญิง ชนันทา หงษ์ธนากร	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ ชินวัตร สุทธิวัฒนา	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง
แพทย์หญิง ชุติมา ประมูลสินทรัพย์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ หม่อมหลวง ทยา กิตติยากร	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ ทวีศักดิ์ แทนวันดี	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ ธีระ พิรัชวิสุทธิ	ผู้ร่วมวิจัยยา Sorafenib ของบริษัท Bayer
นายแพทย์ ไนยรัฐ ประสงค์สุข	Advisory board ของบริษัท Bayer กับยา Sorafenib และบริษัท Eisai กับยา Lenvatinib
แพทย์หญิง พนิดา ทองอุทัยศรี	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ พิชัย จันทรศรีวงศ์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
แพทย์หญิง วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ	ผู้ร่วมวิจัยยา Durvarumab/Sorafenib ของบริษัท Astra และยา Doxorubicin ของบริษัท Optima
นายแพทย์ ศตวรรษ ทองสวัสดิ์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง
นายแพทย์ สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ สมราช ธรรมธรรวัฒน์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง
นายแพทย์ สุนทร ชลประเสริฐสุข	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
นายแพทย์ สุพจน์ นิมมอนงค์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
แพทย์หญิง สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง
นายแพทย์ เอกภพ ลิระชัยนันท์	ผู้ร่วมวิจัยยา Sorafenib ของบริษัท Bayer
แพทย์หญิง อภิญญา ลีรพันธ์	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
แพทย์หญิง อรุณี เดชาพันธุ์กุล	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อม
แพทย์หญิง อาภัสณี โสภณสถัญญ์สุข	ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรง

เอกสารอ้างอิง

1. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73 e1.
2. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
3. El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, Davila J, Goodwin J. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:1983-9.
4. Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1356-61.
5. Onate-Ocana LF, Ochoa-Carrillo FJ. The GRADE system for classification of the level of evidence and grade of recommendations in clinical guideline reports. *Cir Cir* 2009;77:417-9.
6. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016;151:472-80 e1.
7. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92:369-92.
8. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
9. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956-67.
10. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319-26.
11. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017;66:1444-53.
12. Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755-64.
13. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.

14. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-37.
15. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:771-81.
16. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *Int J Mol Sci* 2015;16:19698-712.
17. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-54.
18. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
19. Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-26.
20. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-33.
21. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-31.
22. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-7.
23. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734-40.
24. Sugimoto K, Kim SR, Kim SK, et al. Comparison of Daclatasvir and Asunaprevir for Chronic HCV 1b Infection with Telaprevir and Simeprevir plus Peginterferon and Ribavirin, with a Focus on the Prevention of Occurrence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2015;89 Suppl 2:42-6.
25. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89:476-83.
26. Petta S, Cabibbo G, Barbara M, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:160-8.
27. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:688-95.

28. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204-12.
29. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005 e1.
30. Reig M, Boix L, Marino Z, Torres F, Forns X, Bruix J. Liver Cancer Emergence Associated with Antiviral Treatment: An Immune Surveillance Failure? *Semin Liver Dis* 2017;37:109-18.
31. La Vecchia C, Bosetti C, Bertuccio P, Castro C, Pelucchi C, Negri E. Trends in alcohol consumption in Europe and their impact on major alcohol-related cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:319-22.
32. Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2014;25:1526-35.
33. Stickel F. Alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2015;815:113-30.
34. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004;101:1009-17.
35. Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol* 2016;65:543-51.
36. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, U GG. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011;11:446.
37. Day CP. Treatment of alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:S69-75.
38. La Vecchia C. Alcohol and liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:495-7.
39. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:293-300.
40. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-34.
41. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430-5.
42. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:368-77.

43. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1498-508.
44. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;148:118-25; quiz e15.
45. Warren GW, Ward KD. Integration of tobacco cessation services into multidisciplinary lung cancer care: rationale, state of the art, and future directions. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:339-52.
46. Berthiller J, Straif K, Agudo A, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol* 2016;45:835-45.
47. Cuzick J, Routledge MN, Jenkins D, Garner RC. DNA adducts in different tissues of smokers and non-smokers. *Int J Cancer* 1990;45:673-8.
48. Mansoori AA, Jain SK. Molecular Links between Alcohol and Tobacco Induced DNA Damage, Gene Polymorphisms and Patho-physiological Consequences: A Systematic Review of Hepatic Carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4803-12.
49. Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1261-8.
50. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* 2009;38:1497-511.
51. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schob O, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. *J Evid Based Med* 2017;10:245-54.
52. Cao Z, Fan-Minogue H, Bellovin DI, et al. MYC phosphorylation, activation, and tumorigenic potential in hepatocellular carcinoma are regulated by HMG-CoA reductase. *Cancer Res* 2011;71:2286-97.
53. Roudier E, Mistafa O, Stenius U. Statins induce mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated inhibition of Akt signaling and sensitize p53-deficient cells to cytostatic drugs. *Mol Cancer Ther* 2006;5:2706-15.
54. Ghalali A, Martin-Renedo J, Hogberg J, Stenius U. Atorvastatin Decreases HBx-Induced Phospho-Akt in Hepatocytes via P2X Receptors. *Mol Cancer Res* 2017;15:714-22.

55. Relja B, Meder F, Wang M, et al. Simvastatin modulates the adhesion and growth of hepatocellular carcinoma cells via decrease of integrin expression and ROCK. *Int J Oncol* 2011;38:879-85.
56. Wang J, Tokoro T, Higa S, Kitajima I. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF-kappaB activated by TNF-alpha in hepatocellular carcinoma cells. *Biol Pharm Bull* 2006;29:634-9.
57. Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, et al. Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2016;33:123.
58. Kim G, Jang SY, Han E, et al. Effect of statin on hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes: A nationwide nested case-control study. *Int J Cancer* 2017;140:798-806.
59. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2012;30:623-30.
60. Tsan YT, Lee CH, Ho WC, Lin MH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol* 2013;31:1514-21.
61. Simon TG, Bonilla H, Yan P, Chung RT, Butt AA. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2016;64:47-57.
62. Lee TY, Wu JC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, Wu CY. The occurrence of hepatocellular carcinoma in different risk stratifications of clinically noncirrhotic nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Cancer* 2017;141:1307-14.
63. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
64. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-32.
65. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7:21753-62.
66. Cryer B, Barnett MA, Wagner J, Wilcox CM. Overuse and Misperceptions of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the United States. *Am J Med Sci* 2016;352:472-80.
67. Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: Lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol* 2018;68:691-8.

68. Grandhe S, Frenette CT. Occurrence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Successful Direct-Acting Antiviral Therapy for Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:421-5.
69. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008;134:21-8.
70. Lim HY, Joo HJ, Choi JH, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:519-25.
71. Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2000;21:139-46.
72. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:1683-90.
73. Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, et al. Association of Daily Aspirin Therapy With Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. *JAMA Intern Med* 2019.
74. Dovizio M, Tacconelli S, Sostres C, Ricciotti E, Patrignani P. Mechanistic and pharmacological issues of aspirin as an anticancer agent. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5:1346-71.
75. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427-8.
76. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422-34.
77. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448-57; quiz 58.
78. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
79. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-56.
80. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
81. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076-84.

82. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
83. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:303-12.
84. Runge VM. Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the Brain and Especially the Dentate Nucleus. *Invest Radiol* 2016;51:273-9.
85. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-801.
86. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-9.
87. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-68.
88. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, et al. A new approach to the use of alpha-fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer* 2015;112:69-76.
89. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434-41.
90. Yamashita T, Forgues M, Wang W, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:1451-61.
91. Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010;61:317-28.
92. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009;69:7385-92.
93. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-5.
94. Nishikawa H, Nishijima N, Enomoto H, et al. A predictive model for carcinogenesis in patients with chronic hepatitis B undergoing entecavir therapy and its validation. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4832.
95. Kim GA, Seock CH, Park JW, et al. Reappraisal of serum alpha-foetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int* 2015;35:232-9.

96. Shim JJ, Kim JW, Lee CK, Jang JY, Kim BH. Oral antiviral therapy improves the diagnostic accuracy of alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1699-705.
97. Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014;59:986-95.
98. Yang SW, Kim GH, Chung JW, et al. Prediction of risk for hepatocellular carcinoma by response of serum alpha-fetoprotein to entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1175-82.
99. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110-8.
100. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
101. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.
102. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-5.
103. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561-9.
104. Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2196-205.
105. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-7.
106. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45 Suppl 3:1214-20.
107. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-66.
108. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.

109. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-44.
110. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-7.
111. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418-24.
112. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:783-93.
113. Diaz-Gonzalez A, Forner A. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:1001-10.
114. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14.
115. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
116. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
117. Kuang M, Xie XY, Huang C, et al. Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2165-71.
118. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
119. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011;36:264-72.
120. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-42.
121. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9.

122. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-44.
123. Mueller C, Waldburger N, Stampfl U, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma revisited. *Gut* 2018;67:991-3.
124. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:71-90.
125. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
126. Owens DK, Qaseem A, Chou R, Shekelle P. High-value, cost-conscious health care: concepts for clinicians to evaluate the benefits, harms, and costs of medical interventions. *Ann Intern Med* 2011;154:174-80.
127. Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009;44:793-8.
128. Kim HD, Lim YS, Han S, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology* 2015;148:1371-82.
129. Song KD, Kim SH, Lim HK, Jung SH, Sohn I, Kim HS. Subcentimeter hypervascular nodule with typical imaging findings of hepatocellular carcinoma in patients with history of hepatocellular carcinoma: natural course on serial gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol* 2015;25:2789-96.
130. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
131. Castilla-Lievre MA, Franco D, Gervais P, et al. Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:852-9.
132. Lin CY, Liao CW, Chu LY, et al. Predictive Value of 18F-FDG PET/CT for Vascular Invasion in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Clin Nucl Med* 2017;42:e183-e7.
133. Hong G, Suh KS, Suh SW, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:852-9.
134. Mullhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S14-25.

135. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-10.
136. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725-34.
137. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746-54.
138. Di Tommaso L, Destro A, Fabbris V, et al. Diagnostic accuracy of clathrin heavy chain staining in a marker panel for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;53:1549-57.
139. Tremosini S, Forner A, Boix L, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481-7.
140. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64.
141. Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138-51.
142. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
143. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45.
144. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17-25.
145. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013;58:724-9.
146. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology* 2013;57:1426-35.
147. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
148. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.

149. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-36.
150. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-7.
151. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-92.
152. Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-60.
153. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
154. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
155. Takayasu K, Arai S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56:886-92.
156. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56:1330-5.
157. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1119-28.
158. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
159. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-61.
160. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
161. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.

162. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
163. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:300-7.
164. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7:1054-63.
165. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016;32:339-44.
166. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2016;17:93-102.
167. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426-32.
168. Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2015;47:242-8.
169. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
170. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
171. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
172. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-8; discussion 8-9.
173. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.

174. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-96.
175. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
176. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
177. Liapi E, Geschwind JF. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol* 2010;17:1234-46.
178. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brountzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:765-74.
179. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106-16.
180. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835-53.
181. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
182. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868-78.
183. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741-9.
184. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
185. Lei J, Wang W, Yan L. Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1440-6.

186. Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, Vizzini GB, Luca A. Predictive factors of downstaging of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated with intra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:433-9.
187. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-63 e2.
188. Zhai B, Sun XY. Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013;5:345-52.
189. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
190. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
191. NCCN clinical practice guidelines in oncology hepatobiliary cancers. National comprehensive cancer network. version 5.2020 August 4 2020. HCCF 1 of 2.
192. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501-8.
193. Chern MC, Chuang VP, Liang CT, Lin ZH, Kuo TM. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:32-40.
194. Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:413-20.
195. Uraki J, Yamakado K, Nakatsuka A, Takeda K. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors. *Eur J Radiol* 2004;51:12-8.
196. Xue TC, Xie XY, Zhang L, Yin X, Zhang BH, Ren ZG. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2013;13:60.

197. Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011;258:627-34.
198. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
199. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
200. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-502.
201. Ikeda M, Mitsunaga S, Ohno I, et al. Systemic Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Past, Present, and Future. *Diseases* 2015;3:360-81.
202. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S130-9.
203. Tanaka Y, Nakazawa T, Komori S, et al. Radiotherapy for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels: efficacy and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:352-7.
204. Hou JZ, Zeng ZC, Zhang JY, Fan J, Zhou J, Zeng MS. Influence of tumor thrombus location on the outcome of external-beam radiation therapy in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:362-8.
205. Liao M, Huang J, Zhang T, Wu H. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e68453.
206. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011;53:136-47.
207. Chua TC, Morris DL. Exploring the role of resection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol* 2012;21:95-101.
208. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;17-21.
209. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon* 2014;14:e23539.

210. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012;72:1645-69.
211. Tapper EB, Risech-Neyman Y, Sengupta N. Psychoactive Medications Increase the Risk of Falls and Fall-related Injuries in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1670-5.
212. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* 2012;106:1439-45.
213. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:47.
214. Meng WC, Leung KL, Ho RL, Leung TW, Lau WY. Prospective randomized control study on the effect of branched-chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aust N Z J Surg* 1999;69:811-5.
215. Togo S, Tanaka K, Morioka D, et al. Usefulness of granular BCAA after hepatectomy for liver cancer complicated with liver cirrhosis. *Nutrition* 2005;21:480-6.
216. Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, et al. A Randomized Clinical Trial of Preoperative Administration of Branched-Chain Amino Acids to Prevent Postoperative Ascites in Patients with Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3727-35.
217. Ichikawa K, Okabayashi T, Maeda H, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Surg Today* 2013;43:720-6.
218. Meng J, Zhong J, Zhang H, et al. Pre-, peri-, and postoperative oral administration of branched-chain amino acids for primary liver cancer patients for hepatic resection: a systematic review. *Nutr Cancer* 2014;66:517-22.
219. Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, et al. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1550-5.
220. Nishikawa H, Osaki Y, Inuzuka T, et al. Branched-chain amino acid treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:1379-84.

221. Lee IJ, Seong J, Bae JI, You SH, Rhee Y, Lee JH. Effect of Oral Supplementation with Branched-chain Amino Acid (BCAA) during Radiotherapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Double-Blind Randomized Study. *Cancer Res Treat* 2011;43:24-31.
222. Schrijvers D, Cherny NI. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii138-42.
223. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Palliative external-beam radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014;6:923-9.
224. Jung IH, Yoon SM, Kwak J, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:15182-92.
225. Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev* 2016;1:136-45.
226. Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008;28:393-401.
227. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1104-12.
228. Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA* 2012;308:1906-14.
229. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287-92.