

4-1-1997

## Primary hepatocellular carcinoma

A. Pawarode

N. Voravud

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Pawarode, A. and Voravud, N. (1997) "Primary hepatocellular carcinoma," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 41: Iss. 4, Article 7.

DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.41.4.6

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol41/iss4/7>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

อรรถพล ปวโรดม \*

นรินทร์ วรวิทย์ \*

Pawarode A, Voravud N. Primary hepatocellular carcinoma. Chula Med J 1997 Apr;41(4): 297-329

*Primary hepatocellular carcinoma (HCC) is a common cancer in Thailand and has also been the most common malignancy in Thai males. Chronic hepatitis B viral infection is the main etiology via initiating a multistep pathogenesis. Other major factors implicated as the risk factors are aflatoxin, alcohol and chronic liver diseases. The natural history varies according to geography. In high incidence area including Thailand, the patients are younger and diagnosed at late stages with shorter survival than those in low incidence area. Metastatic disease rarely occurs as the patients usually die of liver failure or GI hemorrhage before it arises. Although various modalities of treatment have been developed, surgery is still the only means to cure this disease. Unfortunately, very few patients are diagnosed at early stage and can undergo surgery. Several disease-specific palliative treatments for unresectable patients are now under investigation, including locoregional treatment (transcatheteral oily chemoembolization (TOCE)) and systemic treatment. Today, another strategy for combating this dreadful cancer in Thailand is preventing the occurrence of chronic hepatitis or cirrhosis by vaccination all newborns against hepatitis B virus.*

**Key words :** Hepatocellular carcinoma, Epidemiology, Etiology, Risk factor, Hepatitis B virus, Pathogenesis, Pathology, Tumor marker, Alpha-fetoprotein, Staging system, Natural history, Treatment, Prevention.

Reprint request : Pawarode A, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Received for publication. February 10, 1997.

อรรถพล ปวโรตม์, นรินทร์ วรวิทย์. โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2540 เม.ย;41(4): 297-329

โรคมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma พบได้บ่อยในประเทศไทย และเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ชายไทย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีส่วนสัมพันธ์มากกับการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ในประเทศไทย โดยเป็นกระบวนการริเริ่มของพยาธิกำเนิดแบบขั้นตอน ส่วนปัจจัยอื่นที่สำคัญ ได้แก่ อัลฟาโทกซิน อัลกอฮอล์ และ โรคตับอักเสบบีเรื้อรังหรือโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ ลักษณะทางคลินิก จะแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ ในกลุ่มประเทศที่มีอุบัติการณ์สูง เช่น ประเทศไทย มักพบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย การดำเนินโรคค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยมักเสียชีวิตเร็วเนื่องจากผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ในระยะท้ายของโรค โรคมะเร็งตับระยะแพร่กระจายพบได้น้อยเพราะผู้ป่วยมักเสียชีวิตก่อนด้วย ภาวะตับวาย และภาวะตกเลือดในระบบทางเดินอาหาร ปัจจุบันการผ่าตัดก่อนมะเร็งออกเป็นวิธีเดียวที่จะรักษาโรคมะเร็งชนิดนี้ให้หายขาดได้ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเท่านั้นที่มาพบแพทย์ในระยะแรกของโรคและสามารถรับการผ่าตัดได้ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ มีการพัฒนาวิธีการรักษาแบบใหม่ ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่ได้ยาวนานขึ้น ทั้งการรักษาแบบเฉพาะที่ได้แก่ การฉีดยาเคมีบำบัดและสารอุดตันหลอดเลือดแดงของตับ และการรักษาโรคมะเร็งตับระยะแพร่กระจายได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดแบบทั่วร่างกาย อีกทั้งปัจจุบันนี้มีการนำเอาวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี มาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีผลในการลดอุบัติการณ์ของโรคในอนาคตลงได้ โดยเฉพาะการให้วัคซีนแก่ทารกแรกเกิดทุกราย

## บทนำ (Introduction)

โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยทั่วโลก และเป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากที่สุดสำหรับผู้ชายไทย อีกทั้งยังเป็นโรคมะเร็งชนิดที่พบมากที่สุด (90%) ในบรรดาโรคมะเร็งทั้งหมดที่เกิดขึ้นจากตับโดยเฉพาะผู้ป่วยจากภาคกลางของประเทศ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (80%) มีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิม โดยเฉพาะโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ ที่สำคัญคือ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สามารถพบมะเร็งชนิดนี้ได้มากในบริเวณที่เป็นแหล่งของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (hepatitis B virus carrier) ได้แก่ บริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Far-East Asia) และบางส่วนของทวีปแอฟริกา (sub-Saharan Africa) พยากรณ์โรคของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ยังไม่ดีขึ้น การผ่าตัดเป็นวิธีเดียวที่จะรักษามะเร็งชนิดนี้ให้หายขาดได้ โดยเฉพาะในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคในการผ่าตัดให้ดีขึ้น และการคัดเลือกผู้ป่วยเฉพาะที่มีคุณสมบัติเหมาะสมเพื่อเข้ารับการผ่าตัดทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตได้ยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่สามารถได้รับการผ่าตัดได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงได้เพียงการรักษาแบบประคับประคองซึ่งแบ่งได้เป็นแบบรักษาตามอาการ (supportive care) และรักษาแบบจำเพาะต่อโรค (disease-specific palliative treatment) ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดในรูปแบบต่างๆ ซึ่งกำลังมีการศึกษาพัฒนาต่อไป

## ระบาดวิทยา (Epidemiology)

### ภูมิศาสตร์ (Geography)

โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามแต่ละบริเวณต่างๆ ของโลก ซึ่งอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันนี้ มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความชุกของประชากรที่เป็นพาหะเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และอุบัติการณ์ของโรคทั้งสองนี้พบสูง

ในบริเวณทวีปแอฟริกาส่วน sub-Saharan และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แต่ต่ำในยุโรปเหนือและสหรัฐอเมริกา<sup>(1)</sup> ในสหรัฐอเมริกา พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma จากการตรวจศพ 0.1-0.7% และอุบัติการณ์ในประชากร 1.13/100,000 ต่อปี ขณะที่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบอุบัติการณ์ได้ 10-20/100,000 ต่อปี<sup>(2)</sup> โดยที่บางประเทศ เช่น ไต้หวัน พบได้สูงถึง 150/100,000/ปี<sup>(2)</sup> สำหรับทวีปแอฟริกาในชนเผ่า Mozambian Shagaan พบโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นสัดส่วนมากถึง 2 ใน 3 และ 1 ใน 3 ของโรคมะเร็งทั้งหมดในผู้ป่วยชายและหญิงตามลำดับ<sup>(3)</sup> ประเทศเหล่านี้ โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นส่วนที่สำคัญของสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งทั้งหมด ในประเทศไทยอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma คือ 6.8/100,000 ต่อปี และ 2.3/100,000 ต่อปี ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ<sup>(4)</sup> โดยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นโรคมะเร็งของตับที่พบมากที่สุดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>(5)</sup> และสถาบันมะเร็งแห่งชาติ<sup>(6)</sup> ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มียุณิลำเนาอยู่ในภาคกลาง ขณะที่โรคมะเร็งตับชนิด cholangiocarcinoma เป็นโรคมะเร็งของตับที่พบมากที่สุดในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น<sup>(7)</sup> ในปี พ.ศ. 2535 โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma คิดเป็น 3.7% และ 1.5% ของผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดในเพศชายและหญิงตามลำดับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>(5)</sup> และมีอุบัติการณ์จากการตรวจศพ 1.3%<sup>(8)</sup>

### เพศ (Sex)

เพศชายมีอุบัติการณ์ของการเกิด โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma สูงกว่าเพศหญิง สัดส่วนของเพศชายต่อเพศหญิงนั้นแตกต่างกันไปตามแต่ละพื้นที่ด้วย โดยพบสัดส่วนสูงในประเทศที่มีอุบัติ-

การณสูง<sup>(9)</sup> โดยเฉพาะบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ซึ่งพบได้ประมาณ 4-7 : 1<sup>(2)</sup> ในทวีปอาฟริกา พบได้ประมาณ 2-5 : 1<sup>(3)</sup> ขณะที่ในทวีปยุโรป และอเมริกาเหนือ พบได้ประมาณ 2-3 : 1 ซึ่งเป็นสัดส่วนเดียวกันกับ สัดส่วนของการเกิดโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ (alcoholic cirrhosis) ของเพศชายต่อเพศหญิง<sup>(9)</sup> ส่วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบสัดส่วนดังกล่าวคือ 5.1 : 1

การที่โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma มีอุบัติการณ์สูงในเพศชาย นั้นมีสมมติฐานว่าเป็นผลจากฮอร์โมนเพศ สนับสนุนด้วยหลักฐานการค้นพบ androgen และ estrogen receptors ในเซลล์มะเร็งชนิดนี้ นอกจากนี้สภาวะการสร้าง androgen receptors (androgen receptors status) ยังส่งผลต่ออัตราการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง และการเกิดการกลับเป็นซ้ำภายในตับ (intrahepatic recurrence) ภายหลังจากรับการผ่าตัดอีกด้วย<sup>(10,11)</sup>

## สาเหตุ และ ปัจจัยเสี่ยง (Etiologies and risk factors )

### ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีส่วนสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ทั่วโลกมีประชากรที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีประมาณมากกว่า 300 ล้านคน ตามที่ได้กล่าวมาแล้วว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma แปรผันตามความชุกของพาหะไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะในกลุ่มโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ที่พบในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (cirrhosis)<sup>(12)</sup> เช่น ในฟิลิปปินส์ พบว่า 70% ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี, ในฮ่องกง 82.0%, ในจีน 86.0% ส่วนในสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ต่ำ

พบเพียง 17.9%<sup>(4)</sup> อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ของการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ที่เป็พาหะไวรัสตับอักเสบบี เพิ่มขึ้นเป็น 4.8 เท่าในประเทศจีน, 21.3 เท่าในฮ่องกง<sup>(2)</sup> และสูงถึง 200 เท่าในไต้หวัน<sup>(4,13)</sup>

อย่างไรก็ตามด้วยเหตุผลที่ประชากรส่วนใหญ่ในประเทศที่มีอุบัติการณ์สูงมักมีหลักฐานของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อนมากกว่า 80%<sup>(3,9,13)</sup> และผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma บางคนไม่ได้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเลย ดังนั้นจึงไม่สามารถอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้ทั้งหมดจากไวรัสตับอักเสบบี<sup>(14)</sup> ซึ่งพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นกระบวนการที่เป็นขั้นตอน (multistep process) โดยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นกระบวนการเริ่มต้น (initiation process) มีการพบการสอดแทรกของรหัสพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบบี (integrated HBV DNA) ใน DNA ของเซลล์มะเร็งจากผู้ป่วยที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี และการพบกลไกในการก่อโรคมะเร็งของไวรัสตับอักเสบบีทั้งในคน และ woodchuck<sup>(15-17)</sup> ส่วนกระบวนการต่อไปได้แก่ กระบวนการส่งเสริม (promotion process) เป็นบทบาทของกระบวนการอักเสบและตาย (necroinflammatory process) ของเซลล์ตับทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวและสังเคราะห์ DNA (DNA synthesis) ตลอดเวลา เกิดโอกาสการจัดเรียงใหม่ (re-arrangement) ของลำดับใน DNA (DNA sequences) และการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนส์ได้บ่อย<sup>(1)</sup> และนำไปสู่การเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในที่สุด

สำหรับในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ลักษณะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นแบบแม่ถ่ายทอดสู่ลูก (vertical transmission) ขณะที่ในอาฟริกาเป็นแบบติดต่อ

ทางเพศสัมพันธ์และจากบุคคลหนึ่งไปอีกบุคคลหนึ่ง เช่น ระหว่างเด็กด้วยกัน (horizontal transmission)<sup>(9)</sup> ดังนั้นมาตรการหนึ่งในการลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma คือการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแก่ทารกแรกเกิดทุกราย โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้<sup>(4)</sup> สำหรับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 70% ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี

### ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis C virus)

ภายหลังการค้นพบไวรัสตับอักเสบบี ได้มีการศึกษาทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้กับโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma พบอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้สูงในบริเวณที่ไม่ใช่แหล่ง (endemic area) ของไวรัสตับอักเสบบี เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 53% ในไมอามี<sup>(18)</sup> หรือสูงถึง 73% ในญี่ปุ่น<sup>(19)</sup> มีการคาดการณ์ว่าพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma จากไวรัสตับอักเสบบี เป็นแบบเดียวกับที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี คือกระบวนการอักเสบและตาย (necroinflammatory process) ของเซลล์ตับ<sup>(20)</sup> และอัตราเสี่ยงสัมพันธ์ (relative risk) ของผู้ป่วยโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี อาจสูงถึง 52 เท่า<sup>(2)</sup> สำหรับในทวีปแอฟริกา และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ยกเว้นประเทศญี่ปุ่น) พบอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้ประมาณ 20%<sup>(3)</sup> ส่วนในประเทศไทยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าเพียง 5.3% ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

### สารพิษและสารเคมี (Toxins and Chemicals)

สารเคมีที่สามารถก่อให้เกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma แบ่งเป็น 2 ประเภท<sup>(4)</sup> ประเภทแรก คือ สารที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้ในสัตว์ทดลอง (animal model) ได้แก่ pyrrolizidine alkaloids, cycasin, safrole และ สารเคมีสังเคราะห์ (azo-dyes, organophosphate, nitrosamines)<sup>(9)</sup> ส่วนประเภทที่สองคือ สารที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma จากหลักฐานทางการศึกษาทางระบาดวิทยาคลินิก ซึ่งได้แก่

#### 1. อัฟลาทอกซิน (aflatoxin)

เป็นสารพิษของเชื้อรา (Mycotoxin) ที่สร้างโดย *Aspergillus flavus* และ *A. Parasiticus*<sup>(21)</sup> โดยเฉพาะ aflatoxin B<sub>1</sub> analogue เป็นสารที่เป็นพิษที่สุด โดยเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น aflatoxin B<sub>1</sub> epoxide โดยเอนไซม์ microsomal mixed function oxygenase system *A. flavus* สามารถเจริญเติบโตได้ดีในแถบอากาศอบอุ่นชื้น ได้แก่ ทวีปแอฟริกา และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเจริญเติบโตบนธัญพืชต่างๆ ที่เป็นอาหารหลักของประชากรในบริเวณดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถั่วลิสง, ถั่วเหลือง และเมล็ดธัญพืชต่างๆ จะเห็นได้ว่า บริเวณเหล่านี้ยังเป็นแหล่ง (endemic area) ของไวรัสตับอักเสบบีอีกด้วย เป็นผลให้ aflatoxin และไวรัสชนิดนี้ ต่างเป็นสารก่อมะเร็งร่วม (cocarcinogen) ต่อการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

มีการศึกษาพบการผ่าเหล่าแบบจุดจำเพาะ (specific point mutations) บนยีน p53 ซึ่งเป็นยีนต่อต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) ในโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ที่เกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในบริเวณที่อาหารหลักของประชากรปนเปื้อนด้วยสารพิษชนิดนี้ในปริมาณสูง<sup>(4,9)</sup>

สำหรับสารพิษของเชื้อราอื่น ๆ เช่น luteoskyrin และ sterigmatocystin สามารถก่อให้เกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้ใน สัตว์ทดลอง<sup>(9)</sup>

## 2. อลกอฮอล์ (Alcohol)

พบความสัมพันธ์ทางระบาดวิทยากับการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เชื่อว่าเป็นผลจากการเกิดโรคตับเรื้อรัง (chronic liver diseases) และการเร่งกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ (bio-transformation) ของสารก่อมะเร็งต่างๆ โดยการกระตุ้นระบบเอนไซม์ microsomal mixed function oxidase<sup>(9)</sup> ในสัตว์ทดลองพบว่าอัลกอฮอล์ ทำหน้าที่เป็นปัจจัยเสริม (promotor) ในพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma โดยสารก่อมะเร็งต่างๆ

## 3. การสูบบุหรี่ (Tobacco)

มีรายงานว่า การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงแบบขึ้นกับปริมาณ (dose-dependent) ต่อการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>(22)</sup>

## 4. ธอโรทราสต์ (Thorotrast, THO<sub>2</sub>)

สารนี้เคยถูกใช้เป็นสารทึบแสง (contrast medium) ในการตรวจสอบเส้นเลือดและฉีดสี (angiography) และสามารถปลดปล่อยรังสีอัลฟา ( $\alpha$ -radiation) เป็นผลทำให้เกิดเนื้อเยื่อพังผืดในตับ (hepatic fibrosis) และเกิดโรคมะเร็งตับชนิดต่างๆ ตามมา ที่สำคัญคือ โรคมะเร็งตับชนิด angiosarcoma ส่วนที่อาจพบได้คือ โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma<sup>(21)</sup>

## 5. ยาคุมกำเนิดและฮอร์โมนเพศชาย (Contraceptives and androgens)

มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนคุมกำเนิดและเนื้องอกตับชนิด adenoma รวมทั้งโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma<sup>(23,24)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด well-differentiated ซึ่งเป็นชนิดที่ไม่สร้าง

alpha-fetoprotein (AFP)<sup>(25)</sup> สำหรับ androgenic steroids นั้นมีรายงานในแบบเดียวกัน<sup>(9)</sup>

## 6. สารอื่นๆ (Miscellaneous)

เช่น เหล็ก พบว่า เหล็กปริมาณสูงในเบียร์ที่ผลิตจากอุปกรณ์ผลิตเบียร์ที่ทำด้วยเหล็ก มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในชนเผ่า african bantu<sup>(1)</sup> และเหล็กอาจเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในโรค hemochromatosis

## โรคตับอักเสบเรื้อรังและโรคตับแข็ง (Chronic liver disease and cirrhosis)

ประมาณ 80% ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เกิดขึ้นจากโรคตับแข็ง (cirrhotic liver) ซึ่งโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma อาจเป็นผลสุดท้ายจากการเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เป็นมานานหรืออาจเป็นผลการตอบสนองอย่างหนึ่งของตับ ต่อปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของโรคตับแข็ง และโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma<sup>(26)</sup> โอกาสในการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในโรคตับแข็งชนิด well-compensated มีประมาณ 4-6%<sup>(27)</sup> โดยส่วนใหญ่เป็นแบบ multifocal<sup>(2)</sup> ลักษณะ precancerous change (hyperchromatic binucleated dividing cells) ซึ่งสามารถพบได้ใน regenerative nodules ของโรคตับแข็งขั้นรุนแรง (advanced cirrhotic liver)<sup>(1)</sup> เป็นผลมาจากการแบ่งเซลล์ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากของเซลล์ตับและทำให้เสี่ยงต่อการเกิดการแบ่งเซลล์ด้วยตัวเองอย่างควบคุมไม่ได้ (autonomous uncontrolled replication) ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดเป็นโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้ในที่สุด<sup>(9)</sup>

ในบริเวณที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะเกิดโรคตับแข็งชนิด post-hepatic หรือ post necrotic macronodular จากผลการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ในขณะที่บริเวณที่มีอุบัติการณ์ของโรคต่ำ

มักพบโรคตับแข็งชนิด alcoholic micronodular มากกว่า ซึ่งในกรณีหลัง พบว่าเซลล์ตับจะมีอัตราการแบ่งเซลล์ (regenerative activity) น้อย ขณะที่ผู้ป่วยยังดื่มแอลกอฮอล์ ต่อเมื่อผู้ป่วยหยุดดื่มแอลกอฮอล์ เซลล์จึงจะมีอัตราการแบ่งเซลล์มากขึ้น กลุ่มของ small regenerative nodules จะกลายเป็น large nodule ดังนั้น จึงไม่ค่อยพบโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็งในขณะที่ผู้ป่วยยังดื่มแอลกอฮอล์อยู่<sup>(1,9)</sup>

### สาเหตุอื่น ๆ (Miscellaneous)

มีรายงานถึงโรคต่างๆ ที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้แก่ genetic hemochromatosis,  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency, primary biliary cirrhosis, autoimmune chronic hepatitis, tyrosinemia และ glycogen storage disease<sup>(4,9)</sup>

### พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

การเกิดโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นการเกิดที่เป็นขั้นตอน (multistep carcinogenesis) จากสาเหตุต่างๆ หลายประการโดยอาศัยหลักฐานต่างๆ ทางระบาดวิทยา เซลล์วิทยาสัตว์ทดลอง และการศึกษามนุษย์ พอสรุปได้ดังนี้

ระยะแรกเรียกว่า initiation phase เกิดจากการมีปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับ DNA จากสาเหตุต่างๆ เช่น เชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่แทรกเข้าไปในสาย DNA อย่างไม่จำเพาะ (random DNA integration) ต่อยีนส์ต่างๆ ในเซลล์ตับ<sup>(28)</sup> สารก่อมะเร็งจากสิ่งแวดล้อมทำให้เกิดการกลายพันธุ์ที่ยีนส์ของเซลล์ตับ เช่น ผู้ป่วยบริโภคถั่วและอาหารอื่นที่ปนเปื้อนสาร aflatoxin ซึ่งจะถูกละลายเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็น active carcinogen ที่เป็นอนุประจุบวกและจับกับ DNA ซึ่งเป็นประจุลบ ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ DNA

ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ codon ที่ 249 ของยีนต้านมะเร็ง p53<sup>(29,30)</sup> มีผลทำให้หน้าที่ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งของยีนเสียไป

ความผิดปกติในระดับพันธุกรรมจากเชื้อไวรัสและสารก่อมะเร็งก่อให้เกิดความผิดปกติในระดับอนุขึ้นหลายประการ ตั้งแต่การเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมทั้งจำนวนและโครงสร้าง โดยความผิดปกติที่โครโมโซมต่างๆ มีอุบัติการณ์แตกต่างกันดังนี้ โครโมโซม 1 100% โครโมโซม 3 63% โครโมโซม 5 50% โครโมโซม 10 63% โครโมโซม 11 88% โครโมโซม 21 63% และโครโมโซม 22 75%<sup>(31)</sup> บางครั้งพบการขาดหายไปของโครโมโซม (loss of heterozygosity) ที่อาจเป็นตำแหน่งที่อยู่ของยีนส์ต้านมะเร็ง เท่าที่มีรายงานพบที่โครโมโซมคู่ที่ 1, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 16, และ 17 และพบตำแหน่งที่ค่อนข้างจำเพาะต่อโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma คือโครโมโซม 5q31-35 และ 16q22-23<sup>(32,33)</sup>

การที่เชื้อไวรัสตับอักเสบบีแทรกเข้าไปในสาย DNA ของเซลล์ตับ ไม่พบว่ามีผลจำเพาะของการสอดแทรกที่ยีนส์ใดที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค อย่างไรก็ตามมีการศึกษาสองรายงานที่พบการสอดแทรกของไวรัสตับอักเสบบีชนิดบีอยู่กับยีน steroid thyroid hormone receptor-related<sup>(34)</sup> ที่อาจเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์ (cell differentiation) และยีน cyclin A<sup>(35)</sup> ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัว ดังนั้นความผิดปกติในการพัฒนาของเซลล์ (dedifferentiation) ไปคล้ายระยะเซลล์ตัวอ่อนที่มีการแบ่งตัวและจากการที่ยีน cyclin A ที่ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) ผิดปกติไปอาจมีผลให้เซลล์ตับเกิดความผิดปกติในการเจริญเติบโต

ยีนส์ต้านมะเร็ง (tumor suppressor genes) ที่พบผิดปกติในโรคมะเร็งตับคือ p53 tumor suppressor gene ดังกล่าวข้างต้น พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 249 จาก G เป็น T โดยเกี่ยวข้องกับสาร aflatoxin B<sub>1</sub>



สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้เกิดจาก aflatoxin B1 พบการกลายพันธุ์ของยีน p53 ที่ตำแหน่งอื่นๆ<sup>(28,29,35,36)</sup> นอกจากการกลายพันธุ์ที่ยีน p53 ยังพบความผิดปกติที่ยีนต้านมะเร็ง retinoblastoma (Rb) ด้วย<sup>(36)</sup>

ยีนส์มะเร็ง (oncogenes) ทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้ พบยีนส์มะเร็งหลายชนิดที่ผิดปกติในโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้แก่ c-myc, N-myc, erb B-2 และ Ica<sup>(32)</sup> สำหรับ N-myc 2 พบความผิดปกติในโรคตับของสัตว์ทดลอง (woodchuck) แต่ไม่พบในมนุษย์<sup>(37)</sup> อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการสอดแทรกของ DNA ของไวรัสตับอักเสบบี และการกระตุ้นการทำงานของยีนส์มะเร็งในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์มะเร็งตับเกิดขึ้นแล้ว ระยะต่อมาเรียก promotion phase กล่าวคือ ถ้ามีปัจจัยต่างๆ กระตุ้นการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์ เช่น เชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือสารเคมีบางชนิดที่ทำให้เกิดการอักเสบและตายของเซลล์ตับและเกิดการกระตุ้นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ เช่น cytokines มีการกระตุ้น hepatocyte growth factors เช่น hepatocyte growth factor (HGF)<sup>(38,39)</sup> และ transforming growth factor-alpha (TGF- $\alpha$ ) หรือยาบางชนิดที่เป็น tumor promoters เช่น anabolic steroid hormone เหล็กและอัลกอฮอล์ ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เซลล์ตับที่มีการกลายพันธุ์เกิดการแบ่งตัว ความผิดปกติในระดับพันธุกรรมของเซลล์ตับเพิ่มมากขึ้นมีผลให้ความผิดปกติของยีนส์ต่างๆ เกิดมากขึ้น จนถึงจุดวิกฤต เซลล์ตับปกติเปลี่ยนแปลงกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

นอกจากนี้ยังพบว่า โปรตีน X ที่สร้างจากไวรัสตับอักเสบบีชนิดบี มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของยีนส์อื่นๆ (transactivator)<sup>(40)</sup> โดยทำปฏิกิริยากับสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ 1,2 diacylglycerol (DAG) และ

กระตุ้น protein kinase C ซึ่งจะไปกระตุ้นยีนส์มะเร็ง jun และ fos ยีนส์ดังกล่าวสามารถกระตุ้น promotor region ของยีนส์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์<sup>(41)</sup> ได้แก่ ยีนส์มะเร็งอื่นๆ growth factors และยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง เช่น collagenase และ metallothionein เป็นต้น ผลรวมของการกระตุ้นโดยโปรตีน X ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้เกิดการเจริญเติบโตผิดปกติของเซลล์มะเร็งตับ<sup>(42)</sup>

## พยาธิสภาพ (Pathology)<sup>(43)</sup>

### ลักษณะชิ้นเนื้อระดับตาเปล่า (Gross pathology)

มีการแบ่งประเภทไว้หลายแบบ แต่ที่ใช้มาก ได้แก่ Eggel's classification<sup>(44)</sup>

1. Massive type : ลักษณะเป็นก้อนเดี่ยวใหญ่ อาจพบ satellite nodules ได้ มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย ไม่มีโรคตับแข็ง พบการแตกของก้อนมะเร็งได้บ่อย (tumor rupture) เป็นชนิดที่เหมาะสมแก่การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด

2. Nodular type : มีหลายก้อนกระจายทั่วๆ ไปทั้งเนื้อตับค่อนข้างสม่ำเสมอ มักเกิดขึ้นจากโรคตับแข็ง<sup>(2)</sup> มีรายงานจากตรวจชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดพบมากถึง 61%<sup>(45)</sup>

3. Diffuse type : เกิดจากการรวมกันของ nodules ขนาดเล็กมากมายทั่วๆ ไปทั้งเนื้อตับ ชนิดนี้พบได้น้อย และมีพยากรณ์โรคไม่ดี<sup>(2)</sup>

โดยทั่วไปก้อนมะเร็งมีลักษณะนิ่ม ยกเว้น ชนิด fibrolamellar ซึ่งมีลักษณะแข็งแบบ firm ถึง hard consistency และอาจพบ septa และ calcification ร่วมด้วยได้ ก้อนมะเร็งมีได้หลายสี สามารถพบบริเวณของการตกเลือด (hemorrhage) ภายในก้อนได้บ่อย

ส่วนใหญ่ โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma มักเกิดขึ้นจากโรคตับแข็ง ซึ่งอาจเป็นแบบ

macronodular, micronodular หรือ แบบ mixed ขึ้นกับสาเหตุ สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าเป็นชนิด massive type มากที่สุดคือ 56.8%, nodular type 32.0% และ diffuse type 11.2%

### ลักษณะชิ้นเนื้อระดับกล้องจุลทรรศน์ (Histopathology)

โดยทั่วไปเซลล์มะเร็งเรียงตัวแบบ trabecular pattern ซึ่งความหนาอาจพบเพียง 2-3 เซลล์ ถึง 20 เซลล์ แต่ละ trabeculae จะถูกแบ่งด้วย sinusoidal space ขนาดใหญ่ซึ่งติดด้วย endothelial cells และ Kupffer cells มักไม่พบ reticulin framework ในก้อนมะเร็งรวมทั้ง fibrous tissue ยกเว้น fibrolamellar variant ซึ่งจะพบ collagen เรียงตัวเป็น lamellae แทรกไประหว่างเซลล์มะเร็ง

มักพบ canaliculi ใน trabecula รวมทั้งน้ำดี (bile) อยู่ภายใน ลักษณะ pseudoglandular pattern นั้นยังคงเป็น trabecular type แต่เกิดจากการขยายตัวของ central canaliculi ภายใน trabeculae ส่วนลักษณะ pseudofollicular pattern เกิดจาก trabecula ขนาดใหญ่และต่อมาเกิดมี degeneration ของกลุ่มเซลล์ตรงกลาง เหลือเป็นขอบซึ่งประกอบด้วยเซลล์เรียงตัวเป็นชั้นบางๆ และภายในอาจมีการสะสมของ colloid-like material

ส่วนรูปแบบอย่างอื่นที่พบได้คือ solid หรือ compact pattern โดยมี variant ที่สำคัญคือ fibrolamellar type<sup>(46,47)</sup> ซึ่งอาจพบบริเวณของ trabecular pattern ร่วมด้วยได้

ลักษณะเซลล์มะเร็งอาจมีขนาดสม่ำเสมอเท่ากัน (uniform) หรือแตกต่างกันไปในแต่ละเซลล์ (pleomorphic) cytoplasm มีลักษณะ eosinophilic finely granular และอาจมี vacuoles จากการสะสม fat นอกจากนี้หากมีการสะสม glycogen ในเซลล์เป็นปริมาณ

มากๆ จะทำให้เซลล์มีลักษณะที่เรียกว่า clear cell appearance ซึ่งมีการพยากรณ์โรคดี<sup>(48)</sup> อาจพบ acidophilic globules ภายใน cytoplasm ของเซลล์มะเร็งเป็นลักษณะเฉพาะเรียกว่า Mallory bodies เซลล์อาจมี nucleus ได้มากกว่า 1 อัน และมี nuclear membrane หนาเด่นชัดรวมทั้ง nucleoli ชัดเจน การศึกษาทาง immunohistochemistry สามารถพบ alpha-fetoprotein (AFP) ใน cytoplasm ส่วนของการย้อม cytokeratin stain นั้นย้อมไม่ติดเซลล์มะเร็งชนิดนี้

การแบ่ง grade ตามระดับการพัฒนาของเซลล์ (degree of differentiation) ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคและมักพบว่าการพัฒนาของเซลล์หลายๆ ระดับในแต่ละก้อนมะเร็ง อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ชนิด well differentiated มีพยากรณ์โรคดี<sup>(49)</sup>

ระยะก่อนมะเร็ง (precancerous lesion) ที่เกิดจากโรคตับแข็ง ได้แก่ liver cell dysplasia<sup>(50,51)</sup>, adenomatous transformation<sup>(52-55)</sup> และ macro-regenerative nodules<sup>(56-61)</sup>

ตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ศึกษาจากผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าส่วนใหญ่ประมาณ 97.6% พบเป็น trabecular pattern ส่วนชนิด fibrolamellar variant และ clear cell พบได้เพียง 1.0% และ 0.5% ตามลำดับ

## Tumor Marker

### Alpha - fetoprotein (AFP)

เป็น tumor marker ที่สำคัญของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma โดยปกติสามารถพบโปรตีนชนิดนี้ได้ในช่วงของทารกในครรภ์มารดาและระยะหลังคลอด (perinatal period) เท่านั้น<sup>(62-64)</sup> อย่างไรก็ตาม สามารถพบ AFP ได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ตับชนิด hepatocellular carcinoma, โรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้แก่ โรคมะเร็งตับแข็ง, โรคมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ และโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้แก่ germ cell carcinoma, pancreatic และ gastric carcinoma แต่โรคต่างๆ เหล่านี้ระดับ AFP จะสูงไม่มากนัก หรือระดับอาจสูงขึ้น-ลง สลับกันไป(65) เมื่อเทียบกับระดับที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ยกเว้น germ cell tumor ระยะแพร่กระจาย สามารถพบระดับ AFP สูงมากได้เช่นกัน การตรวจแบบต่อเนื่อง จะได้ข้อมูลที่ถูกต้องกว่าการตรวจครั้งเดียว โดยเฉพาะถ้าระดับ AFP เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จะบ่งถึงโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

โดยทั่วไปการมีระดับซีรัม AFP สูงเกิน 400-500 IU/ml ขึ้นไปร่วมกับอาการ และอาการแสดง จะสามารถให้การวินิจฉัย โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้โดยไม่ต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม(2,65,66) โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากพบสัดส่วนของ AFP-L3 และ AFP P4+5(67) ในปริมาณสูง ด้วยการใช้วิธีวิเคราะห์ด้วย lentil lectin phytohemagglutinin affinity electrophoresis ซึ่งมีความไว (sensitivity) 88% และความจำเพาะ (specificity) 98%(2) ในการแยกจากโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ

ในผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม AFP สูงไม่มาก (20-500 IU/ml) แต่ตรวจพบก้อนในตับร่วมด้วย จำเป็นต้องทำการตรวจให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนต่อไป ซึ่งอาจเป็นก้อนมะเร็ง หรือ regenerative nodule ในโรคตับแข็งได้(2)

ระดับ AFP จะสูงหรือต่ำแปรผันตามภาวะต่อไปนี้

#### 1. ระดับการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง

มะเร็งตับชนิด poorly differentiated พบระดับ serum AFP สูงขึ้น ได้บ่อยกว่า ชนิด well-differentiated หรือ ชนิด anaplastic(14,66,68-71)

#### 2. ขนาดของก้อนมะเร็ง

ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ พบระดับซีรัม AFP ได้ในระดับสูงกว่า ก้อนมะเร็งขนาดเล็ก(68,72) ซึ่งโดยทั่วไปขนาดก้อนมะเร็งขนาด 3-5 ซม. ขึ้นไป จึงจะตรวจพบระดับ AFP ที่สูงผิดปกติได้(2) จึงไม่สามารถใช้ระดับซีรัม AFP อย่างเดียว ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ระยะแรกในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้ดี(26) เช่น จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น สามารถค้นพบ โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้เพียง 3 ใน 4 ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ทั้งหมด ที่เกิดขึ้นจริงในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการตรวจคัดกรองด้วยระดับซีรัม AFP ที่สูงผิดปกติ(1)

มีการศึกษาพบ ขนาดของก้อนมะเร็งและระดับซีรัม AFP นั้นยังสัมพันธ์กับ อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย(68,72)

#### 3. อายุของผู้ป่วย

กลุ่มผู้ป่วยอายุมาก มักมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม AFP สูงขึ้น น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย(3,66) ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยจากทวีปแอฟริกา ที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี มีสัดส่วนถึง 96.4% ที่มีระดับ AFP สูงกว่าปกติ ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มีสัดส่วนเพียง 83.1% เท่านั้น ที่มีระดับดังกล่าว

#### 4. เชื้อชาติ

ผู้ป่วยจากเอเชียตะวันออกไกลและทวีปแอฟริกา มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม AFP สูงกว่าปกติถึง 80-90% เปรียบเทียบกับ 60-70% ในผู้ป่วยผิวขาว(4,66,73)

จากผลการศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า 87.1% (223/256) ของผู้ป่วยมีระดับ serum AFP สูงกว่าปกติ และมีค่าเฉลี่ยกลาง คือ 7,850 IU/L (พิสัย 0 - มากกว่า 400,000 IU/L )

Tumor marker อื่นๆ ที่ได้ศึกษาเพื่อนำมาใช้ ได้แก่ des-γ-carboxy prothrombin (PIVKA-II)(1,4)

ซึ่งพบสูงขึ้นใน โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ถึง 91% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด แต่พบสูงขึ้นในโรคอื่นๆ ด้วย เช่น ภาวะขาดวิตามิน K, โรคตับอักเสบเรื้อรังระยะกำเริบ (chronic active hepatitis, หรือโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายมาที่ตับ<sup>(4)</sup> อีกทั้งมีการศึกษาพบถึงความสำคัญของโปรตีนชนิดนี้ในการทำนายโอกาสการเกิดการแพร่กระจายภายในตับ (intrahepatic spread) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วย hepatocellular carcinoma ที่มีระดับ des-γ-carboxy prothrombin สูง<sup>(74)</sup>

### การจำแนกระยะของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (Staging Systems)

การจำแนกระยะของโรคมะเร็งชนิดนี้มีหลายระบบ แต่ระบบที่ใช้ในหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มี 2 ระบบ คือ

1. TNM Staging System for Liver Tumors
2. Okuda's Staging System

#### ระบบ TNM (TNM staging system for liver tumors)<sup>(75)</sup>

TNM staging system คิดขึ้นโดย Union International Contre le Cancer (UICC) ดังแสดงในตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าการแบ่งระยะของโรคตามขนาด จำนวน และตำแหน่งที่อยู่ ของก้อนมะเร็ง (จำนวน lobe ที่ถูกลุกลาม) การแพร่ลุกลามไปยังเส้นเลือด การกระจายยังต่อมน้ำเหลืองหรือส่วนอื่นๆ ของร่างกาย จะเห็นได้ว่าระบบการจำแนกนี้มีข้อบกพร่องคือการไม่ได้รวมหน้าที่การทำงานของตับ (liver function) ไว้ด้วย ซึ่งหน้าที่การทำงานของตับของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญที่เป็นองค์ประกอบบ่งบอกถึงผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยถ้าตับเสื่อมมากจากภาวะตับแข็ง การผ่าตัดอาจไม่ได้ผลดี อีกทั้งการรักษาโดยวิธีอื่นๆ จะ

ก่อให้เกิดผลข้างเคียงมาก และทำให้ตับเสื่อมมากยิ่งขึ้น ภายหลังการรักษา นอกจากนี้การตรวจต่างๆ ทางคลินิก นั้นมีข้อจำกัดเกี่ยวกับ sensitivity และ specificity ของการตรวจ เช่น ในบางครั้งการตรวจทางรังสีไม่สามารถบอกถึงขอบเขตของก้อนมะเร็งได้ชัดเจน โดยเฉพาะรายที่มีพยาธิสภาพแบบ infiltrative, การตรวจหาก้อนมะเร็งขนาดเล็กรอบก้อนมะเร็ง (satellite nodules) หรือการตรวจหามะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วตับ เนื่องจากบางครั้งต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วตับโตที่เห็นจากการตรวจทางรังสี อาจไม่มีรอยโรคมะเร็ง แต่เป็นปฏิกิริยาตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (lymph node hyperplasia) ก็ได้

#### ระบบ Okuda (Okuda's staging system)<sup>(76)</sup>

Okuda และคณะ ได้รายงานระบบการจำแนกระยะของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma โดยอาศัยขนาดของก้อนมะเร็ง, ภาวะมีน้ำในช่องท้อง (ascites), ระดับซีรั่มอัลบูมิน ( $< 3 \text{ g/dl}$ ) และ ระดับซีรั่มบิลิรูบิน ( $\text{bilirubin} > 3 \text{ mg/dl}$ ) เป็นตัวแปรซึ่งแสดงถึงอาการแสดงของระยะโรคที่เป็นมาก (signs of advanced disease) และแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ออกเป็น 3 ระยะดังตารางที่ 2

ในขณะนี้หน่วย Medical Oncology ได้ใช้วิธีการจำแนกระยะของโรคมะเร็งทั้งระบบ TNM และ Okuda มาใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเปรียบเทียบความยากง่ายในการใช้ ความถูกต้องในการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษาโรค โดยทางหน่วย Medical Oncology ได้ทำการศึกษาพบว่า ระบบ Okuda มีแนวโน้มที่จะทำนายอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ดีกว่าระบบ TNM เพราะระบบ Okuda นำภาวะหน้าที่การทำงานของตับมาใช้ในการจำแนกระยะร่วมด้วย ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

**Table 1** TNM Staging System for Liver Tumors from the Union Internationale Contra le Cancer

Primary Tumor (T)			
Tx	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Solitary tumor 2 cm or less in greatest dimension without vascular invasion		
T2	Solitary tumor 2 cm or less in greatest dimension with vascular invasion, or multiple tumors limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion, or a solitary tumor more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion		
T3	Solitary tumor more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumors limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension, with vascular invasion, or multiple tumors limited to one lobe, any more than 2 cm in greatest dimension, with or without vascular invasion		
T4	Multiple tumors in more than one lobe or tumor(s) involve(s) a major branch of portal or hepatic vein(s)		
Lymph Node (N)			
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant Metastasis (M)			
Mx	Presence of distant metastasis cannot be assessed		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage Grouping			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	Any N	M0
IVA	T4	Any N	M0
IVB	Any T	Any N	M1

**Table 2.** Okuda's Staging Scheme for Hepatocellular Carcinoma

Stage	Tumor size		Ascites		Albumin		Bilirubin	
	>50%	<50%			<3g/dl	>3g/dl	>3mg/dl	<3mg/dl
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
I		(-)		(-)		(-)		(-)
II			1 or 2 (+)*					
III			3 or 4 (+)*					

\*(+): Sign of Advanced Disease

## การดำเนินโรค (Natural history)

### ลักษณะทั่วไปทางคลินิก (Clinical presentation)<sup>(1,4,9)</sup>

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma จะแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ กล่าวคือในประเทศที่มีอุบัติการณ์ต่ำ มักพบ โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์อยู่เดิม (pre-existing alcoholic cirrhosis) และต่อมาเกิดการเปลี่ยนแปลงของโรค เช่น การมีภาวะน้ำในช่องท้องขึ้นอย่างฉับพลัน, มีไข้, ปวดจุกบริเวณใต้ชายโครงขวา หรือ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบมีการเพิ่มขึ้นของ AFP หรือ alkaline phosphatase เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยมักมีโรคตับอยู่เดิม (underlying liver disease) จึงทำให้มีผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้น (10-12%) สามารถรับการผ่าตัดได้<sup>(14,73,77,78)</sup>

ส่วนในกลุ่มประเทศที่มีอุบัติการณ์สูง มักพบโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า มักมีสุขภาพแข็งแรงดี โดยไม่ทราบมาก่อนว่ามีโรคตับอยู่เดิม (asymptomatic post necrotic cirrhosis) โดยเฉพาะทวีปอาฟริกา การ

ดำเนินโรคค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยมักเสียชีวิตเร็ว เนื่องจากผู้ป่วยมาพบแพทย์ในระยะท้ายของโรค นอกจากนี้โอกาสที่จะได้รับการผ่าตัดในกลุ่มประเทศเหล่านี้เป็นไปได้น้อยเช่นกัน ยกเว้นประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีโครงการเฝ้าระวังโรคในกลุ่มเสี่ยง (active surveillance program) มีการศึกษาในทวีปอาฟริกาพบว่า ชนเผ่า south african blacks มีอัตราการรอดชีวิต ค่าเฉลี่ยเพียง 6 สัปดาห์หลังจากได้รับการวินิจฉัย

สำหรับประเทศไทย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma มีอัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ยโดยรวม 21.4 สัปดาห์ (95%CI 12.8-30.1 สัปดาห์) ภายหลังจากได้รับการวินิจฉัย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาเฉพาะต่อโรคมีอัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ย 8.7 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่สามารถทำการผ่าตัดได้ 15.5% (48/309) และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ย 46.1 สัปดาห์ (95%CI 0-112.7 สัปดาห์) หลังได้รับการวินิจฉัยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด 18.4 สัปดาห์ (95%CI 14.7-22.1 สัปดาห์)

### อาการ (Symptoms)<sup>(1,2,4,9)</sup>

ผู้ป่วยอาจเริ่มมีอาการไม่เฉพาะ (non-specific symptoms) เช่น เบื่ออาหาร, คลื่นไส้, น้ำหนักลด

อ่อนเพลีย, อาการจุกแน่น, ปวด บริเวณใต้ชายโครงขวา หรือคลำก้อนได้ อาการปวดอาจร้าวขึ้นไปที่หัวไหล่ขวา หากก่อนไปรบกวนบริเวณส่วนกลางของกระบังลม หรืออาจปวดมากขึ้นทันทีทันใด ซึ่งอาจเป็นจากการที่ก้อนมะเร็งโตขึ้นเร็วจากการตกเลือดภายในก้อนมะเร็ง หรือการแตกของก้อนมะเร็งบริเวณผิวของตับและมีเลือดออกภายในช่องท้อง (tumor rupture) ทั้งนี้จะร่วมกับอาการ shock และซีด ภาวะนี้พบได้ประมาณ 10% ในประเทศที่มีอุบัติการณ์สูง และเป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะมีเลือดออกในช่องท้องที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous non-traumatic acute hemoperitoneum) อาการท้องโตอาจเป็นผลจากตัวก้อนมะเร็งที่โตขึ้น หรือจากภาวะมีน้ำในช่องท้อง ผู้ป่วยอาจมีไข้สูงร่วมกับปวดเจ็บชายโครงขวา คล้ายกับอาการของโรคฝีในตับ (liver abscess) หากก้อนมะเร็งกดต่อ ระบบท่อน้ำดีจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีซ่านได้เช่นกัน อาการปวดท้องแบบ colicky อย่างรุนแรง ร่วมกับ อาการ shock บ่งบอกถึงการที่มะเร็งลุกลามระบบท่อน้ำดี และมีการตกเลือดเข้าสู่ระบบท่อน้ำดี (hemobilia)

ผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งระยะทรงตัว (underlying compensated cirrhosis) อาจมีอาการจากการเสื่อมหน้าที่ของตับ (hepatic decompensation) เช่น ภาวะสมองเสื่อมจากตับวาย (hepatic encephalopathy) หรือจากภาวะความดันโลหิตสูงในระบบเลือดดำ portal (portal hypertension) เช่น การตกเลือดจากหลอดเลือดดำหลอดอาหารโป่งพอง (variceal bleeding) หรือม้ามโต (splenomegaly)

การแพร่กระจายของโรคมะเร็งนอกตับ (extra-hepatic metastasis) พบได้น้อยในการดำเนินโรคของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma โดยแสดงอาการต่างๆ เช่น คลำก้อนได้ที่คอ ปวดกระดูก

หรือหอบเหนื่อย ไอเป็นเลือด ผู้ป่วยบางรายแสดงอาการของ paraneoplastic syndrome เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (symptomatic hypoglycemia) หรือ ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำชั้นลึก (deep vein thrombosis) ดังจะกล่าวต่อไป

สำหรับผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาการที่พบมากที่สุด คือ น้ำหนักลด (68.2%) จุกแน่นท้อง (62.5%) และปวดท้อง (51.6%) อาการมีก้อนที่คอโตพบได้เพียง 3.2% ดังตารางที่ 3

**Table 3.** Presenting Symptoms of Patients with HCC

Symptom	% (n/n)
Weight loss	60.4 (183/303)
Abdominal fullness	57.0 (174/305)
Abdominal pain	52.8 (161/305)
Anorexia	41.0 (124/302)
Fever	28.4 (86/303)
Palpable mass	23.8 (72/303)
Malaise/weakness	23.6 (72/305)
Jaundice	19.5 (59/303)
Abdominal distention	17.2 (52/303)
Nausea/vomiting	17.2 (52/303)
Hematemesis/melena	10.6 (32/302)
Edema	8.6 (26/303)
Diarrhea	8.3 (25/302)
Pruritus	3.6 (11/302)
Acute abdomen	2.6 (8/303)
Others	7.9 (24/303)

## อาการแสดง (Signs)

อาการแสดงของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับระยะของโรค และภาวะการทำงานของตับของผู้ป่วย

### ตับโต (Hepatomegaly)

ตับอาจโตโดยคลำก่อนได้เฉพาะที่ หรือโตขึ้นทั่วๆ ไป ลักษณะแข็งกดเจ็บ อาจฟังได้ systolic arterial bruit ได้ถึง 30% ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือ จะไม่เปลี่ยนแปลงตามท่าของผู้ป่วย รวมทั้งอาจฟังได้ peritoneal friction rub ถ้าก้อนมะเร็งอยู่บริเวณผิวตับได้ visceral peritoneum.

### ภาวะมีน้ำในช่องท้อง (Ascites)

มักเกิดจาก pre-existing cirrhosis และ portal hypertension ภาวะมีน้ำปนเลือดในช่องท้อง (serosanguinous ascites) ซึ่งเกิดจากการลุกลามเข้าสู่เยื่อช่องท้องพบได้น้อยมาก ในการดำเนินโรคของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma สภาวะการเกิดภาวะมีน้ำในช่องท้องขึ้นอย่างรวดเร็ว ร่วมกับอาการปวดท้องอย่างรุนแรง อาจเกิดจากก้อนมะเร็งลุกลามเข้าสู่ระบบเลือดดำ hepatic หรือ ระบบเลือดดำ portal และเกิด thrombosis อย่างเฉียบพลัน (tumor thrombus) หรืออาจเกิดจากการแตกของก้อนมะเร็ง และมีเลือดออกเข้าสู่ช่องท้อง ซึ่งประการหลังจะพบอาการ shock ร่วมด้วย

### อาการดีซ่าน (Jaundice)

ส่วนใหญ่เกิดในระยะท้ายๆ ของโรค เมื่อการทำงานของตับเสียไปมากจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง หรืออาจเป็นผลจากโรคตับของผู้ป่วยเดิม อย่างไรก็ตาม การที่ก้อนมะเร็งลุกลามเข้าสู่ระบบท่อน้ำดีโดยตรง หรือ ต่อม้ำเหลืองบริเวณขั้วตับโตกดทับต่อท่อน้ำดีใหญ่นั้น สามารถทำให้เกิดดีซ่านจากการอุดตัน (obstructive jaundice) ได้เช่นกัน

### ภาวะผอมแห้ง (Cachexia)

มักพบในระยะท้ายๆ ของโรค เกิดจากหลายๆ

สาเหตุ เช่น เบื่ออาหาร ไข้เรื้อรัง และความต้องการพลังงานเพื่อการเผาผลาญ (metabolic demands) จากก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ รวมทั้งสารนำสื่อต่างๆ (humoral mediators) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง tumor necrosis factor

### ไข้ (Fever)

ไข้มักเป็นแบบขึ้น-ลง (remittent or intermittent) บางครั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เริ่มแสดงอาการด้วย ไข้ไม่ทราบสาเหตุ (fever or pyrexia of unknown origin) ก่อนจะมีอาการและอาการแสดงอื่นๆ

### ภาวะตกเลือดในระบบท่อน้ำดี (Hemato-bilia)

พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องแบบ colicky บริเวณใต้ชายโครงขวา ไข้ ถ่ายดำ และ มีการ shock

### การแพร่กระจายของมะเร็งออกนอกตับ (Metastatic disease)

มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งออกไปนอกตับ เนื่องจากผู้ป่วยมักเสียชีวิตก่อนจากโรคที่ตับ อย่างไรก็ตามปอดเป็นอวัยวะที่โรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma แพร่กระจายไปมากที่สุด ผู้ป่วยน้อยรายมาพบแพทย์ด้วยอาการของการแพร่กระจายของมะเร็งออกนอกตับ (metastatic disease) ก่อนอาการอื่นๆ เช่น เหนื่อยหอบ ไอเป็นเลือด ก้อนที่คอ ปวดกระดูก หรืออาการกดทับต่อเนื้อประสาทสมอง

### ภาวะเลือดออกในช่องท้องจากการแตกของก้อนมะเร็ง (Tumor rupture)

ภาวะนี้พบได้ประมาณ 10%<sup>(2)</sup> เกิดจากการเพิ่มความดันภายในก้อนมะเร็งอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะก้อนที่อยู่บริเวณผิวของตับ มีสมมติฐานว่าความดันที่เพิ่มขึ้นเป็นผลสืบเนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดดำ



### บริเวณก้อนมะเร็ง

จากการศึกษาของหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบผู้ป่วย 6.7%<sup>(21/313)</sup> มีภาวะเลือดออกในช่องท้องจากการแตกของก้อนมะเร็งตลอดระยะการดำเนินของโรค ในจำนวนนี้ทั้งหมด 47.6% (10/21) มีอาการจากภาวะนี้เป็นอาการนำก่อนอาการอื่น และนำผู้ป่วยมาพบแพทย์ (acute abdomen as the first presenting symptom and chief complaint) โดย 9.5% (2/21) ของผู้ป่วยเหล่านี้ มีประวัติได้รับภยันตรายต่อช่องท้อง (abdominal trauma) และ 42.8% (9/21) จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน

โดยรวมแล้วผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (90.5%, 19/21) มีอาการและ/หรืออาการแสดงของภาวะฉุกเฉินในช่องท้อง (acute abdomen) ส่วนผู้ป่วยที่เหลือ (9.5%, 2/21) ไม่มีอาการและ/หรืออาการแสดงดังกล่าว แต่ตรวจพบการแตกของก้อนมะเร็งได้โดยบังเอิญ (incidental finding) ขณะทำการผ่าตัดแบบวางแผนเพื่อการตัดก้อนมะเร็ง (elective tumor resection) มีผู้ป่วย 28.6% (6/21) เกิดภาวะนี้เนื่องจากผลแทรกซ้อนจากการรักษาซึ่งทั้งหมดเป็นการให้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ การฉีดยาเคมีบำบัดและสารอุดตันเส้นเลือดแดงตัว (chemo-embolisation) 9.5% (2/21), การให้ยาเคมีบำบัดแบบทั่วร่างกาย (systemic chemotherapy) 14.3% (3/21) และแบบรวมทั้งสองวิธี (combined chemotherapy) 4.8% (1/21)

ปรากฏการณ์นี้เป็นสาเหตุการตายได้ถึง 28.6% (6/21) ของผู้ป่วยที่เกิดปรากฏการณ์นี้ทั้งหมด ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง (52.4%, 11/21) จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ (81.8%, 9/11) ได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินตั้งแต่มาพบแพทย์เป็นครั้งแรกดังกล่าว

### Paraneoplastic phenomena

การปลดปล่อยการกดการทำงานของยีนส์

(repression of genes) ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงไปสู่การเป็นมะเร็ง (malignant transformation) อาจนำไปสู่การสร้างสารนำสื่อชนิดต่างๆ ซึ่งไม่พบในภาวะปกติ เช่น การสังเคราะห์ฮอร์โมนจากตำแหน่งผิดปกติ (ectopic hormonal synthesis), การสังเคราะห์โปรตีนระยะตัวอ่อนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (oncofetal proteins synthesis) ซึ่งได้แก่ AFP สาเหตุอื่นเป็นผลต่อเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี (metabolic change) ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

### ภาวะมีเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ (Erythrocytosis)

มีหลายกลไกที่ใช้อธิบายปรากฏการณ์นี้ ได้แก่ การแสดงบทบาทของฮอร์โมน erythropoietin แบบสภาวะของทารกในครรภ์มารดา (fetal-type expression of erythropoietin) หรือการสร้าง erythropoiesis stimulating factors หรือการล้มเหลวในการยับยั้งหน้าที่การทำงานของ erythropoietin<sup>(77)</sup> ในสภาวะจริงอาจประเมินภาวะนี้ได้ยากเพราะผู้ป่วยมักมีภาวะอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การตกเลือดในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage)

### ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia)

เกิดขึ้นได้แม้ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก และสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกต่างๆ ได้แก่ การสร้าง parathormone-like peptides จากตำแหน่งผิดปกติ (ectopic production of parathormone-like peptides), ผลจาก prostaglandin E หรือ TNF- $\alpha$ <sup>(79)</sup>

### ภาวะเต้านมโตและลักษณะเพศหญิงในเพศชาย (Gynecomastia and feminization)

มักเกิดจากโรคตับแข็งดั้งเดิมของผู้ป่วย (underlying cirrhosis) แต่อาจเกิดจากการสร้าง placental lactogen และ estrogens จากเซลล์มะเร็ง<sup>(9)</sup>

### การพัฒนาทางเพศเร็วกว่าปกติ (Precocious puberty)

พบรายงานในเด็กผู้ชาย ซึ่งเป็นผลจากการสร้าง ganadotropin จากเซลล์มะเร็ง

### ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia)

มีรายงานเกิดขึ้นได้มากถึง 25% มักเกิดในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งชนิด poorly-differentiated ขนาดใหญ่และได้ทำลายเนื้อตับปกติไปมาก อย่างไรก็ตามพบว่าก้อนมะเร็งขนาดเล็ก โตช้า และเป็นชนิด well-differentiated สามารถทำให้เกิดอาการนี้ได้ โดยการสร้าง insulin-like growth factors ร่วมกับภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิซึม (carbohydrate metabolism) ของเซลล์ตับปกติและเซลล์มะเร็งเอง

### ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (Hypercholesterolemia)

เนื่องจากการเพิ่มการสร้างโคเลสเตอรอลจากเซลล์มะเร็ง เพราะเซลล์มะเร็งไม่สามารถตอบสนองต่อ chylomicron remnants เป็นผลให้สูญเสียการยับยั้งการทำงาน (negative effect) ของเอนไซม์ HMGCoA reductase<sup>(77)</sup>

### ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (Hypercoagulable state)

อาจเป็นผลจากการสร้าง Plasminogen activator inhibitor type I<sup>(80)</sup> และทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำชั้นลึก (deep vein thrombosis) ได้

### ภาวะหน้าที่การทำงานของไฟบริโนเจนผิดปกติ (Dysfibrinogenemia)

เป็นผลจากการเพิ่มปริมาณ sialic acid ในโครงสร้างโมเลกุลของไฟบริโนเจน

### อื่น ๆ (Miscellaneous)

เช่น Porphyria cutanea tarda และการพบ des-γ-carboxy prothrambin ในปริมาณสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

อาการแสดงที่พบมากที่สุดของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้แก่ ตับโต (71.9%), ภาวะมีน้ำในช่องท้อง (30.4%) และภาวะดีซ่าน (28.8%) ดังตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะท้ายๆ ของโรค มีผู้ป่วยเพียง 16.1% ที่มีการกระจายของมะเร็งออกนอกตับตลอดระยะการดำเนินของโรค ซึ่งปอดเป็นอวัยวะที่มีการกระจายไปมากที่สุด (10.2%) ดังตารางที่ 5 มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย จาก 323 ราย มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปสมอง และเกิดอาการและอาการแสดงจากการกดทับต่อระบบประสาท และเป็นอาการนำก่อนอาการอื่นๆ และนำผู้ป่วยมาพบแพทย์

Table 4. Presenting Signs of Patients with HCC

Sign	% ( n/n )
Hepatomegaly	71.9 (220/306)
Ascites	30.4 (93/306)
Jaundice	28.8 (88/306)
Fever	21.6 (66/306)
Edema	19.3 (59/305)
Spider nevi	19.0 (58/305)
Palmar erythema	12.1 (37/305)
Hepatic bruit	9.1 (4/44)
Dilated abdominal veins	7.5 (23/305)
Splenomegaly	6.9 (21/304)
Lymph node enlargement	3.0 (9/304)
Enlarged parotid gland(s)	2.0 (6/304)
Encephalopathy	1.0 (3/304)
Others	12.1 (37/305)

**Table 5.** Sites of extrahepatic metastases in 313 patients

Site	n	%
Lung	33	10.5
Bone	10	3.2
Cervical lymph node(s)	4	1.3
pleura	4	1.3
Brain	1	0.3

**อัตราการรอดชีวิตและตัวแปรพยากรณ์โรค  
(Survival and Prognostic factors)**

**อัตราการรอดชีวิต (Survival)**

จากการศึกษาต่างๆ พบอัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ย  
กลางโดยรวม (overall median survival) ของผู้ป่วย  
โดยทั่วไป อยู่ระหว่าง 1-25 เดือน<sup>(3,9,73,81-90)</sup> ทั้งนี้  
ขึ้นอยู่กับปัจจัยที่แตกต่างกันของผู้ป่วยที่ศึกษา ได้แก่  
การกำหนดจุดเริ่มต้นของอัตราการรอดชีวิต, เชื้อชาติ,  
ระยะของโรค และการได้รับการรักษาชนิดต่างๆ แต่ใน  
กลุ่มผู้ป่วย โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ไม่ได้รับการ  
รักษามีอัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ยกลาง (median survival)  
น้อยกว่า 4 เดือน<sup>(82)</sup>

สำหรับการศึกษาของหน่วย Medical Oncology  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า อัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ย  
กลางโดยรวม (overall median survival) ของผู้ป่วย  
ซึ่งไม่แยกตามระยะของโรคและการรักษา คือ 21.4  
สัปดาห์ (95%CI 12.8-30.1 สัปดาห์) ดังรูปที่ 1 และ  
เมื่อจำแนกตามระยะต่างๆตามระบบทั้งสองแสดงไว้ดัง  
ตารางที่ 6 และ 7 พบว่า ระบบ Okuda สามารถ  
ทำนายอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ดีกว่า ระบบ TNM  
ดังรูปที่ 2 และ 3 การศึกษาผู้ป่วย 260 ราย ที่สามารถ  
วินิจฉัยระยะโรคได้ทั้งสองระบบ พบว่าผู้ป่วยระยะ

Okuda I มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยกลางสูงกว่าผู้ป่วยระยะ  
Okuda II และ III อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.0021$  และ  
 $p<0.00005$  ตามลำดับ) และผู้ป่วยระยะ Okuda II มี  
อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยกลางสูงกว่าผู้ป่วยระยะ Okuda III  
อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ( $p<0.00005$ ) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้  
รับการผ่าตัด ซึ่งพบเพียง 15.5% มีชีวิตรอดยืนยาวกว่า  
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดดังรูปที่ 4 (อัตราการรอดชีวิตค่า  
เฉลี่ยกลางคือ 46.1 สัปดาห์ (95%CI 0-112.7 สัปดาห์)  
และ 18.4 สัปดาห์ตามลำดับ) สำหรับอัตราการรอดชีวิต  
ค่าเฉลี่ยกลางของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาใดๆ คือ 8.7  
สัปดาห์ (95%CI 14.7-22.1 สัปดาห์) ดังรูปที่ 5 ซึ่งไม่

**Table 6.** Survival time by Okuda's stage  
(n = 265)

Okuda's stage	Median survival time (week) (95% CI)
I	132.0
II	31.3 (18.8 - 43.7)
III	7.57 (5.2 - 9.9)

**Table 7.** Survival time by TNM stage  
(n = 260)

TNM stage	Median survival time (week) (95% CI)
II	36.1 ( 24.3 - 48.0 )
III	19.4 ( 0 - 47.2 )
IVA	16.3 ( 11.0 - 21.6 )
IVB	27.1 ( 3.2 - 51.0 )

แตกต่างจากรายงานส่วนใหญ่จากทวีปยุโรป และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้<sup>(3,86,87,91,92)</sup> และเมื่อจำแนกตามระยะ Okuda พบว่าอัตราการรอดชีวิตค่าเฉลี่ยกลางของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาระยะ Okuda II ไม่แตกต่างจากผู้ป่วย

ชาวญี่ปุ่นระยะเดียวกัน (10.7 และ 8.6 สัปดาห์ตามลำดับ) แต่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาระยะ Okuda III ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีชีวิตรอดยืนยาวกว่าผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นระยะเดียวกัน (7.3 และ 3.0 สัปดาห์ตามลำดับ)<sup>(76)</sup>

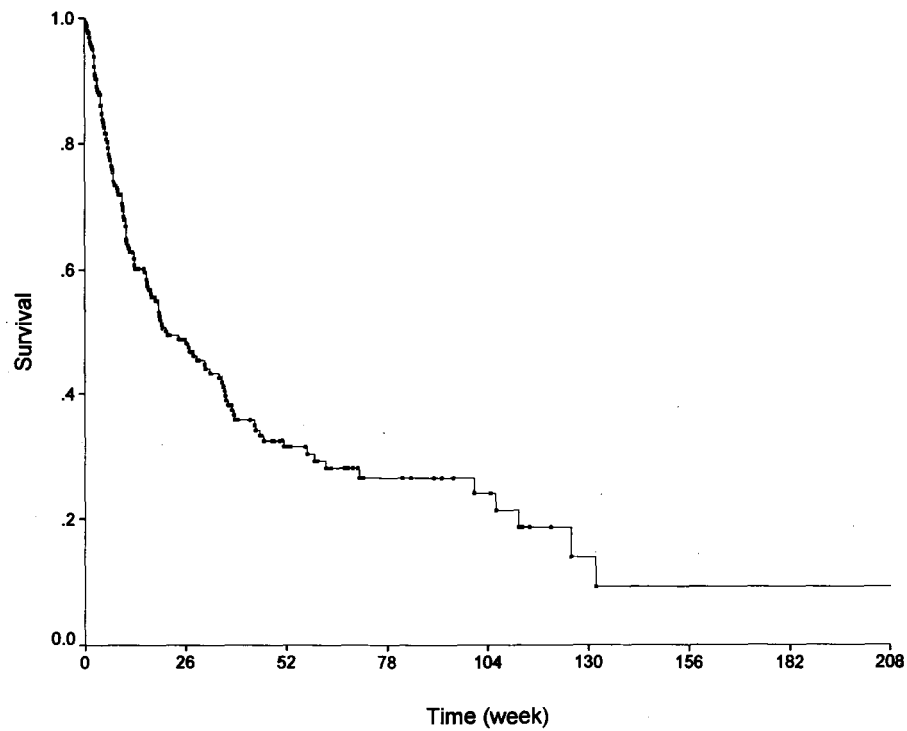


Figure 1

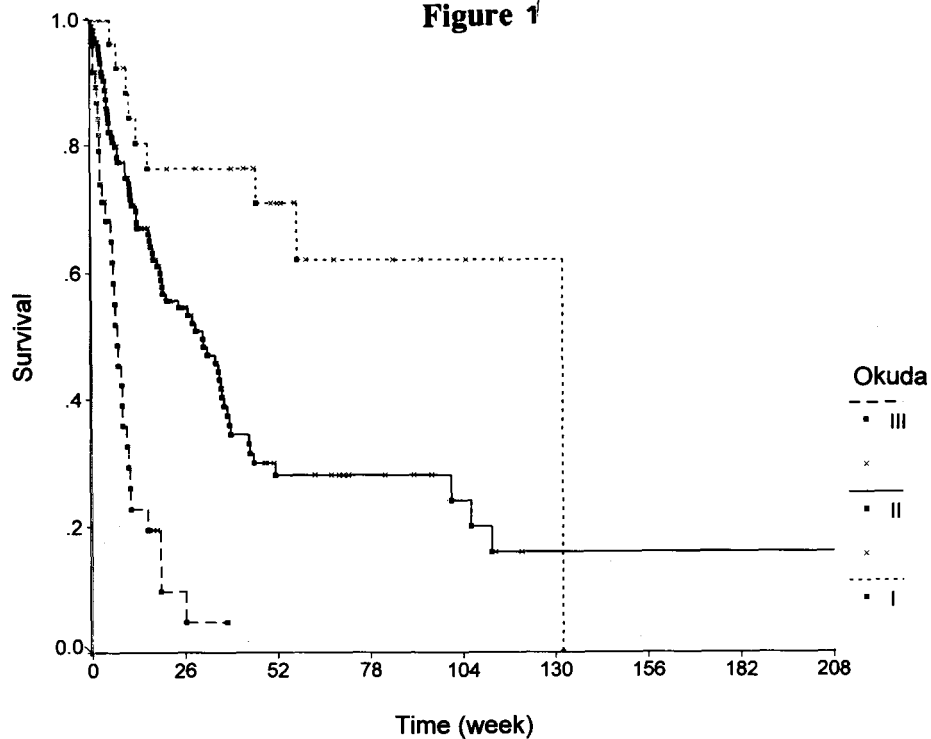


Figure 2

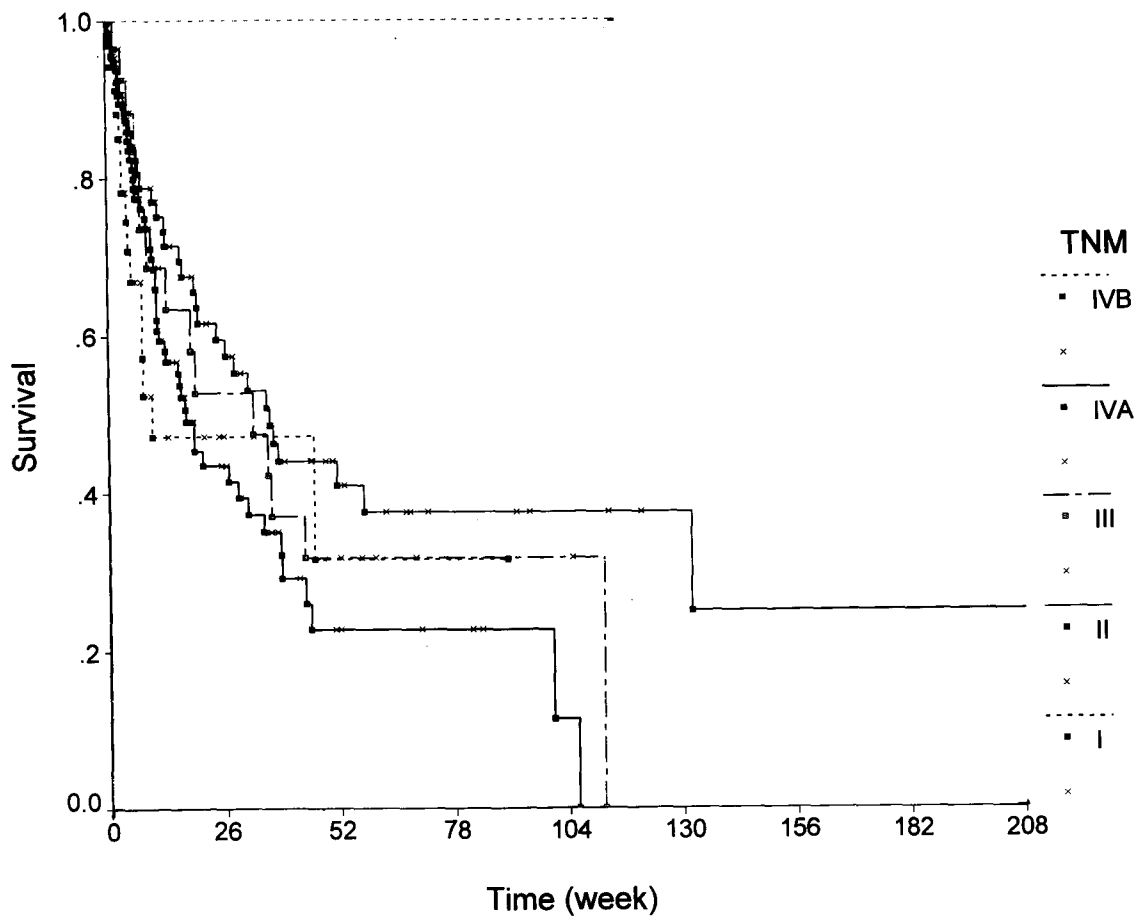


Figure 3

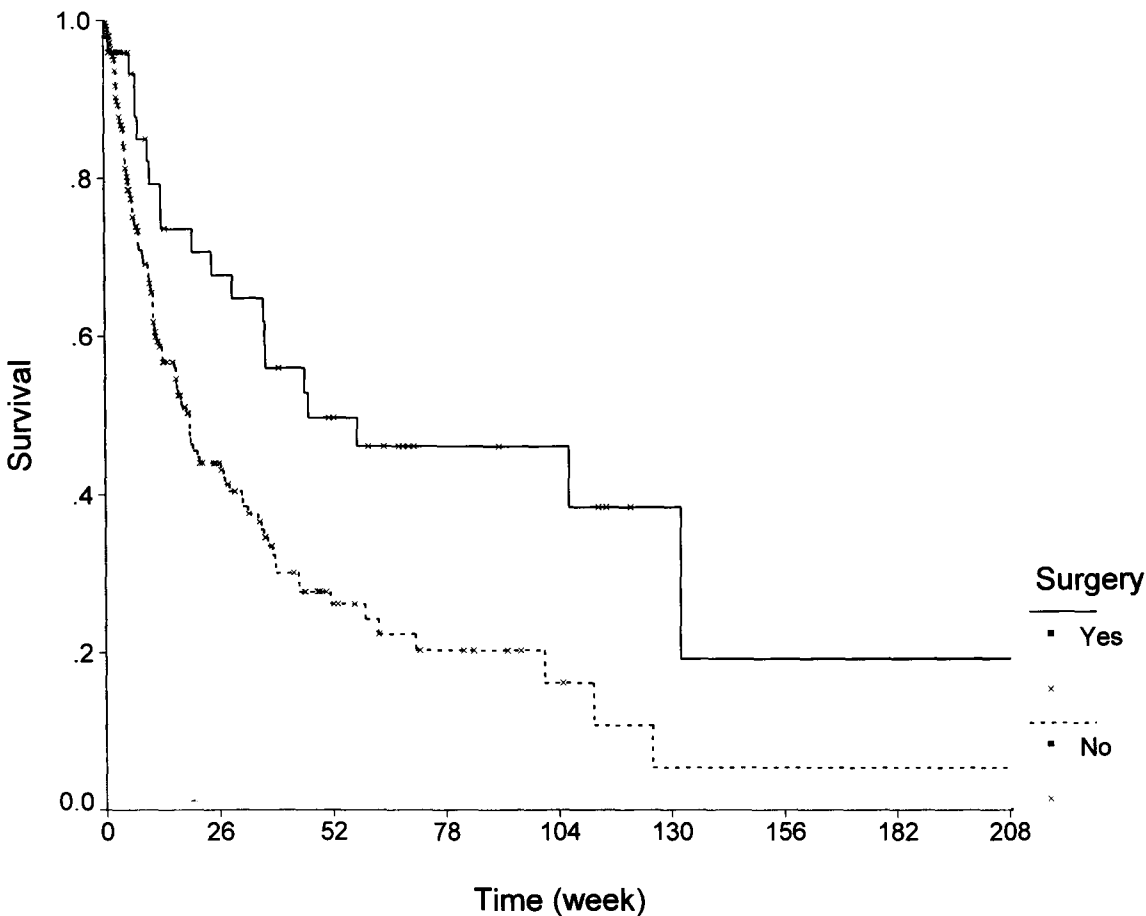


Figure 4

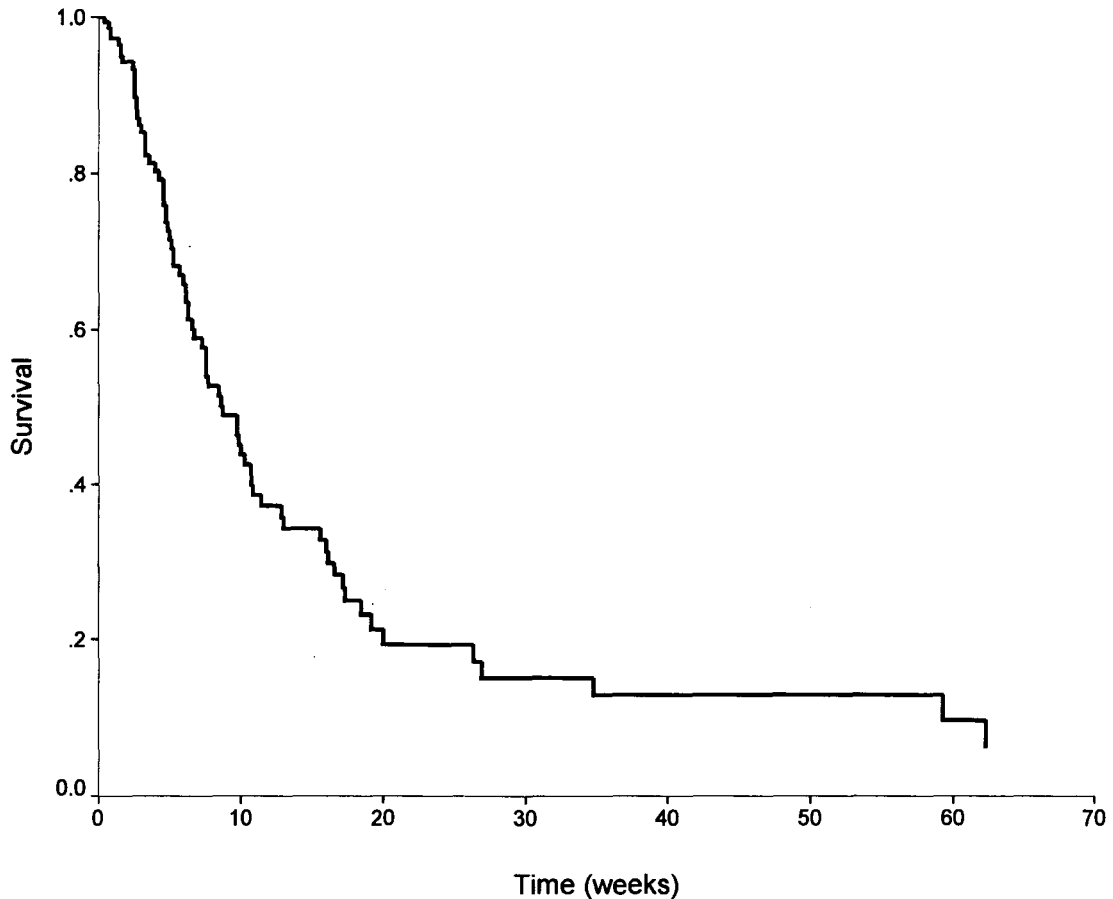


Figure 5

### ตัวแปรพยากรณ์โรค (Prognostic factors)

ตัวแปรสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่

#### 1. ระยะของโรค (stage)

เป็นตัวแปรสำคัญต่อการที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด เนื่องจากการผ่าตัดเป็นวิธีเดียวที่จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคนี้ได้ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กอยู่ภายในกลีบ (lobe) ใดกลีบหนึ่งของตับ มีพยากรณ์โรคดีกว่าผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งหลายก้อนกระจายทั่วทั้งตับ หรือลุกลามสู่ขั้วตับ

#### 2. การลุกลามระบบหลอดเลือดดำ (venous invasion)

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามเข้าสู่ระบบหลอดเลือดดำของตับ จากการตรวจพบ tumor thrombus ด้วยการตรวจภาพรังสีหรือคลื่นเสียง (imaging study)

มีโอกาสดังกล่าวกลับเป็นซ้ำ ทั้งแบบเฉพาะที่และแบบบริเวณห่างไกล หลังการผ่าตัดได้มาก

#### 3. โรคตับดั้งเดิมของผู้ป่วย (underlying liver disease)

โดยเฉพาะโรคตับแข็ง และรวมถึงองค์ประกอบอื่นๆ ที่บ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคตับเหล่านี้ได้แก่ ซีรั่มอัลบูมิน, ซีรั่มบิลิรูบิน และภาวะมีน้ำในช่องท้อง เนื่องจากองค์ประกอบเหล่านี้เป็นตัวกำหนดถึงแผนการรักษาต่อไป ผู้ป่วยที่มีหน้าที่การทำงานของตับ (liver reserve) ไม่ดี มักไม่สามารถทนต่อการรักษาต่างๆ เช่น การผ่าตัด หรือยาเคมีบำบัดต่อไปได้ อีกทั้งตับจะเสื่อมสภาพอย่างรวดเร็วจากโรคมะเร็งเองด้วย

#### 4. การผ่าตัด และผลการผ่าตัด

การผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดเป็นวิธีเดียวที่จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคนี้ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการ

ผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกมีชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะต่างๆและระยะของโรคเดียวกันแต่ไม่ได้รับการผ่าตัด<sup>(76)</sup>

### 5. การแพร่กระจายของมะเร็งสู่ปอด (Pulmonary metastasis)

มีรายงานถึงการมีการแพร่กระจายสู่ปอด (pulmonary metastasis) ว่าเป็นตัวแปรพยากรณ์โรคที่สำคัญ<sup>(73)</sup>เนื่องจากสามารถเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้จากการศึกษาตัวแปรต่างๆ ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเฉพาะต่อมะเร็งของหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยการวิเคราะห์แบบ multivariate โดยวิธีวิเคราะห์ Cox regression พบว่าระดับซีรั่มอัลบูมิน ( $p=0.0052$ ) และซีรั่มบิลิรูบิน ( $p=0.0062$ ) เป็นตัวแปรพยากรณ์โรคที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

### สาเหตุการตาย (Cause of Death)

สาเหตุการตายสำคัญของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้แก่ ภาวะตับวาย (hepatic failure, 39-45%) และภาวะตกเลือดในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage, 13.8-23.3%) ส่วนสาเหตุตายจากมะเร็งโดยตรง (cancer death: cachexia) พบได้เพียงประมาณ 10%<sup>(93)</sup> สรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma มักเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจากสาเหตุจากมะเร็งโดยตรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะตับวาย เป็นสิ่งที่ช่วยสนับสนุนถึงความสำคัญของโรคตับดั้งเดิม (underlying liver disease) ในการเป็นตัวแปรพยากรณ์โรค อีกทั้งหลักฐานการขาดความสัมพันธ์ระหว่าง tumor doubling time และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ซึ่งแตกต่างจาก solid tumor อื่นๆ<sup>(94)</sup> อย่างไรก็ตาม ภาวะตับวายอาจเป็นผลจากโรคตับดั้งเดิมของผู้ป่วย และ/หรือผลจาก

การลุกลามของมะเร็งต่อเนื่องโดยตรงซึ่งไม่สามารถแยกจากกันได้ชัดเจน

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma จำนวน 78 คน ที่ทราบสาเหตุการตายนั้น เสียชีวิตจากภาวะตับวายมากที่สุด (33.3%) รองลงไปคือ สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (cancer-related death: 32.0%) [ซึ่งประกอบด้วยสาเหตุการตายจากมะเร็งโดยตรง (cachexia: 20.5%) และโดยอ้อม (tumor rupture, metastatic disease: 11.6%)] และเสียชีวิตด้วยภาวะตกเลือดในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage) (26.9%) ดังตารางที่ 8

### การรักษา (Treatment)

การรักษาโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma อาจจำแนกได้เป็น 3 แบบดังนี้

#### 1. ระยะเฉพาะที่และผ่าตัดได้ (localized resectable, T1-3 and selected T4 ; No; Mo)

ระยะนี้รอยโรคยังคงอยู่ในตับในตำแหน่งที่สามารถผ่าตัดออกได้หมด โดยเหลือเนื้อตับปกติเพียงพอที่จะทำหน้าที่ปกติต่อไปได้ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจมีความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของตับได้เล็กน้อยและไม่ควรมีโรคตับแข็งหรือโรคตับอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย เพราะมีอัตราเสี่ยงของภาวะตับวายหลังการผ่าตัด มีผู้ป่วยมะเร็งตับเพียงส่วนน้อยที่ตรวจพบในระยะนี้ การตรวจก่อนผ่าตัดประกอบด้วย CT-scan และ angiography ของตับ เพื่อตรวจหาขอบเขตของโรคที่เป็นและตรวจการแพร่กระจายของโรคที่อวัยวะอื่นๆ เช่น ปอดและกระดูก ก้อนมะเร็งที่ตัดออกควรมีขอบเขตของเนื้อตับปกติอย่างน้อย 2-3 ซม. เพื่อให้แน่ใจว่าตัดออกได้หมด<sup>(95)</sup>

การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยระยะนี้ ทำได้ตั้งแต่ segmental resection จนถึง trisegmental resection การผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย

ที่ 5 ปี 10-30% ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพแบบ fibrolamellar นั้นมีการพยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ที่มีรอยโรคหลายตำแหน่ง (multifocal) ในตับพบได้บ่อยระหว่างการผ่าตัด การผ่าตัดที่ทำมากกว่า wedge resection อาจทำได้ลำบากในผู้ป่วยตับแข็งหรือโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มีการทำงานของตับไม่ดี ผู้ที่ทนการผ่าตัดตับออกมาไม่ได้ อาจไม่สามารถจะเปลี่ยนตับได้<sup>(97-102)</sup>

เนื่องจากอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัดสูง จึงมีความพยายามที่จะป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (adjuvant treatment) ด้วยวิธีการต่างๆ หลายวิธี เช่น การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าสู่ตับ มีรายงานการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นพบว่าการใช้ polyprenic acid 600mg ต่อวัน เป็นเวลา 12 เดือนในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ที่ผ่าตัดได้ 44 ราย สามารถลดอัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 45 ราย ( $p=0.04$ )<sup>(103)</sup>

## 2. ระยะเฉพาะที่แต่ผ่าตัดไม่ได้ (localized unresectable, selected T2, T3-4; No; Mo)

ผู้ป่วยที่รอยโรคยังอยู่ในตับที่ผ่าตัดไม่ได้หมด เนื่องจากตำแหน่งของก้อนมะเร็งอยู่ใกล้อวัยวะที่สำคัญหรือจากการที่ตับเสื่อมหน้าที่มากจนทนการผ่าตัดไม่ได้ ในกรณีของมะเร็งตับชนิด fibrolamellar อาจพิจารณาการเปลี่ยนตับ (liver transplantation)<sup>(102, 104-107)</sup> มีการศึกษาวิธีการรักษาโรคมะเร็งตับในระยะนี้ด้วยวิธีต่างๆ ประกอบด้วย systemic chemotherapy,<sup>(108-111)</sup> การฉายแสงรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด และ radiolabeled antibodies มีผลทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลงได้<sup>(112)</sup> อีกวิธีที่นิยมใช้คือ การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าทางหลอดเลือดแดงตับหรือฉีดสารอุดตันหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง (tumor embolization) หรือใช้ร่วมกันทั้งสองวิธี (chemoembolization)<sup>(113-117)</sup> โดยอาศัยหลักการที่

ว่าก้อนมะเร็งได้รับเลือดโดยตรงจาก หลอดเลือดแดงตับ ในขณะที่เนื้อตับปกติได้รับเลือดจากระบบหลอดเลือดดำ portal เป็นส่วนใหญ่ และการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าทางหลอดเลือดแดงตับ จะมีผลโดยตรงต่อก้อนมะเร็งโดยไม่ส่งผลต่ออวัยวะอื่นๆ ของร่างกาย อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงของการรักษาหลายประการ ได้แก่ post-chemoembolization syndrome หน้าที่ของตับเสื่อม, แผลในกระเพาะอาหารจากยาเคมีบำบัดที่รั่วเข้าไปในระบบหลอดเลือดแดงกระเพาะอาหาร ไม่ควรใช้วิธีนี้กับผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ portal (portal vein thrombosis), ภาวะความดันโลหิตสูงในระบบหลอดเลือดดำ portal (portal hypertension) หรือ ตับเสื่อมหน้าที่มากจนเกิดอาการดีซ่าน นอกจากนี้ยังมีวิธีการรักษาอื่นๆ เช่น การใช้ความเย็นจัดทำลายก้อนมะเร็งขณะผ่าตัด (cryosurgery)<sup>(116)</sup> และการฉีด ethanol เข้าทำลายก้อนมะเร็งโดยตรง (ethanol injection)<sup>(117)</sup>

## 3. ระยะที่เป็นมากและผ่าตัดไม่ได้ (advanced disease)

ผู้ป่วยที่รอยโรคเป็นมาก และลุกลามไปที่บริเวณส่วนใหญ่ของตับ หรือแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆ มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยกลาง 2-4 เดือน ตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจายไปบ่อยที่สุดคือที่ปอดและกระดูก

ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีวิธีการรักษามาตรฐานสำหรับโรคมะเร็งตับระยะแพร่กระจาย ควรพิจารณารักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ตาม clinical trials เช่น การศึกษา phase I หรือ II มีการฉายแสงรังสีตามด้วย radiolabeled polyclonal antiferritin antibody พบการตอบสนองถึง 50% ในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(113)</sup>

หน่วย Medical Oncology ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ทำการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ชนิดที่เป็นมากจนผ่าตัดไม่ได้ หรือระยะแพร่กระจาย โดยใช้ 5-FU และ interferon ในผู้ป่วยที่มีค่า



alpha-fetoprotein ต่ำกว่า 50 ng/ml มีอัตราการตอบสนองต่อยาดังกล่าว 30% ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า alpha-fetoprotein สูงไม่ตอบสนอง จึงได้เริ่มศึกษาขั้นต่อไปโดยใช้ cisplatin, 5-FU, interferon และ adriamycin (PIAF regimen) สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า alpha-fetoprotein สูง โดยทำการศึกษาร่วมกับโรงพยาบาล MD Anderson Cancer Center ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา

### การป้องกัน (Prevention)

เนื่องจากยังไม่มีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ การป้องกันจึงเป็นกลยุทธ์สำคัญในการดำเนินการต่อโรคมะเร็งชนิดนี้ ดังได้กล่าวแล้ว สาเหตุสำคัญของการโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในประเทศไทยคือ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ดังนั้นการให้ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแก่กลุ่มเสี่ยงสูงซึ่งได้แก่ ทารกแรกเกิดจากมารดาที่เป็นพาหะ จึงเป็นมาตรการที่สำคัญในช่วงแรก เนื่องจากการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกในระหว่างคลอด (vertical transmission) มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะการเป็นพาหะของโรค หรือการติดเชื้อเรื้อรัง และนำไปสู่การเป็นโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในที่สุด กลยุทธ์ต่อมาได้ขยายไปถึงการให้ภูมิคุ้มกันแก่ทารกแรกเกิดทุกราย และกลุ่มเสี่ยงเฉพาะ ได้แก่ บุคลากรทางการแพทย์

ในประเทศไต้หวัน ได้มีการริเริ่มโครงการให้ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี แก่ทารกแรกเกิดจากมารดาที่เป็นพาหะ (hepatitis B immunoglobulin และ hepatitis B vaccine) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 และต่อมาในปี พ.ศ. 2529 จึงขยายการให้ hepatitis B vaccine ไปสู่ทารกแรกเกิดทุกราย รวมทั้งแก่เด็กในวัยเรียนในช่วงเวลาต่อมา การศึกษาแบบ cross sectional ในกลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ในช่วงก่อนและหลังจากการเริ่มโครงการนี้ พบความชุกของ HBsAg ลดลง

อย่างมีนัยสำคัญ  $p < 0.0005$ ) อีกทั้งพบการลดอย่างมีนัยสำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มเด็กอายุ 9-12 ปี ที่ไม่มีภูมิคุ้มกันมาก่อน ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการลดลงของการติดเชื้อแบบ horizontal อีกด้วย<sup>(118)</sup>

สำหรับในประเทศไทย เพิ่งเริ่มมีการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แก่ทารกแรกเกิดทุกรายตั้งแต่ปี 2535 คงต้องใช้เวลาอีกระยะเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดความชุกของการเป็นพาหะในเด็กเหล่านี้รวมถึงการลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ต่อไป

### บทสรุป (conclusion)

โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย เนื่องจากประชากรถึง 10% มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคมะเร็งชนิดนี้ ปัจจุบันการผ่าตัดเป็นวิธีเดียวที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ แต่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเท่านั้นที่สามารถรับการผ่าตัดได้ เพราะผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ในระยะท้ายของโรค ดังนั้นมาตรการในการพัฒนาผลการรักษาให้ดีขึ้นจึงมุ่งไปสู่สามประการ คือ การเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งชนิดนี้ในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังและโรคตับแข็ง, การให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีแก่ทารกแรกเกิดทุกราย และการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ๆ เช่น การศึกษาพัฒนาการรักษาต่างๆ เพื่อให้ได้ผลการรักษาดีขึ้นสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

### อ้างอิง

1. Hoogewoud HM. Malignant liver lesions: pathology. In: Hoogewoud HM, ed. Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases: Diagnosis and Treatment. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1993:9-17

2. Fan ST, Wong J. Hepatocellular carcinoma in the East. In: Terblanche J, ed. Hepatobiliary Malignancy: Its Multidisciplinary Management. Avon: Bath Press, 1994: 169-88
3. Kew MC. Hepatocellular carcinoma in Africa. In: Arnold E, ed. Hepatobiliary Malignancy: Its Multidisciplinary Management. Avon: Bath Press, 1994:189-202
4. Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI. Hepatobiliary Neoplasms. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott 1993:883-914
5. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถิติโรคมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2535. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, 2536
6. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถิติโรคมะเร็งสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2535. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, 2536
7. โรงพยาบาลศรีนครินทร์. สถิติโรคมะเร็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น พ.ศ. 2535. ขอนแก่น: โรงพยาบาลขอนแก่น, 2536
8. Suwangool P. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Thailand: etiologic considerations of underlying cirrhosis. J Med Assoc Thai 1980 May;63(5):245-9
9. Robson SC, Wyk AV, Kirsch RE. Primary hepatocellular carcinoma: aetiology and clinical presentation. In: Terblanche J, ed. Hepatobiliary Malignancy: Its Multidisciplinary Management. Avon: Bath Press, 1994:51-9
10. Yu L, Nagasue N, Makino Y, Nakamura T. Effect of androgens and their manipulation on cell growth and androgen receptor (AR) levels in AR-positive and-negative human hepatocellular carcinomas. J Hepatol 1995 Mar;22(3):295-302
11. Nagasue N, Yu L, Yukaya H, Kohno H, Nakamura T. Androgen and oestrogen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding liver parenchyma: impact on intrahepatic recurrence after hepatic resection. Br J Surg 1995 Apr;82(4): 542-7
12. Chanuvati T, Viranuvatti V, Pongpipat D. Relationship of hepatitis B antigen in cirrhosis and hepatoma in Thailand. An etiological significance. Gastroenterology 1975 May;68 (5 pt 1):1261-4
13. Beasley RP, Lin C, Kwang L, Chien C. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981 Nov 21;2(8256): 1129-33
14. Srivatanakul P, Burke DS, Thanasombutt S, Tan-ngarmtrong D. Serum markers of hepatitis A and b virus infection in Thai patients with primary hepatocellular carcinoma. Thai Cancer J 1983 Oct-Dec; 9(4):113-8
15. Rogler CE. Cellular and molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis associated with hepadnavirus infection. Curr Top Microbiol Immunol 1991;168:103-41

16. Sell S, Hunt JM, Dunsford HA, Chisari FV. Synergy between hepatitis B virus expression and chemical hepatocarcinogens in transgenic mice. *Cancer Res* 1991 Feb 15; 51(4):1278-85
17. Schirmacher P, Rogler CE, Dienes HP. Current pathogenetic and molecular concepts in viral liver carcinogenesis. *Virchows Arch [B]* 1993;63(2):71-89
18. Hasen F, Jeffers LJ, De Madina M, Reddy KR, Parker T, Schiff ER, Houghton M, Choo QL, Kus G. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990 Sep;12 (3 pt 1):589-91
19. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell BH. Interrelation-ship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990 Oct;12 (4 pt 1):671-5
20. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Cottone M, Rapicetta M, Marino L, Fiorentino G, Craxi A, Ciccaglione A, Giuseppetti R. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A case-control study. *Ann Intern Med* 1992 Jan 15;116(2):97-102
21. Okuda K, Okuda H. Primary liver cell carcinoma. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of clinical Hepatology*. Oxford: OUP, 1991:1019-52
22. Trichopoulos D, Day NE, Kaklamani E, Tzonou A, Munoz N, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Trichopoulou A. Hepatitis B virus, tobacco smoking and ethanol consumption in etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1987 Jan 15; 39(1):45-9
23. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B. Reproductive factors and the risk of hepatocellular carcinoma in women. *Int J Cancer* 1992 Sep 30; 52(3):351-4
24. Stanford JL, Thomas DB. Reproductive factors in the etiology of hepatocellular carcinoma. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Causes Control* 1992 Jan; 3(1):37-42
25. Neuberger J, Portmann B, Nummerley HB, Laws JW, Davis M, Williams R. Oral-contraceptive-associated liver tumours: occurrence of malignancy and difficulties in diagnosis. *Lancet* 1980 Feb 9;1(8163): 273-6
26. Colombo M, de Franchis R, del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, DiCarlo V. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991 Sep 5;325(10):675-80
27. Ohlen J, Liegl JM, Selmaier H. Long-term prognosis of chronic B and C viral hepa-

- titis. *Leber Magen Darm* 1995 Sep; 25(5):205-10
28. Chang MH, Cheng PJ, Chen JY, Lai MY, Msu HC, Lian DC, Liu YG, Chen DS. Hepatitis B virus integration in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in childhood. *Hepatology* 1991 Feb;13(2): 316-20
29. Bressac B, Galvin KM, Liang TJ, Isselbacher KJ, Wands JR, Ozturk M. Abnormal structure and expression of p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 Mar;87(5): 1973-7
30. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991 Nov 30;338(8779):1356-9
31. Simon D, Knowles BB, Weith A. Abnormalities of chromosome 1 and loss of heterozygosity on 1p in primary hepatomas. *Oncogene* 1991 May;6(5):765-70
32. Ding SF, Habib NA. Malignant tumours of the liver and hepatobiliary system. In: Lemoine N, Neoptolemos J, Cooke T, eds. *Cancer: A Molecular Approach*. London: Blackwell Scientific Publications, 1994: 89-104
33. Walker GJ, Hayward NK, Falvey S, Cooksley WG. Loss of somatic heterozygosity in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1991 Aug 15;51(16):4367-70
34. de The H, Marchio A, Tiollais P, Dejean A. A novel steroid thyroid hormone receptor-related gene inappropriately expressed in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1987 Dec 17-23;330(6149):667-70
35. Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990 Feb 8;343(6258):555-7
36. Murakami Y, Hayashi K, Sekiya T. Detection of aberrations of the p53 alleles and the gene transcript in human tumor cell lines by single-strand conformation polymorphism analysis. *Cancer Res* 1991 Jul 1; 51(13):3356-61
37. Wei Y, Foure G, Ranard CA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma: the woodchuck model. In: *Americal Association for the Study of Liver Diseases. Viral hepatitis A to F: an update. AASLD Postgraduate Course*, 1994:135-45
38. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomised rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1984 Aug 16;122(3):1450-9
39. Shiota G, Okano JI, Kawasak H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: clinical implications. *Hepatology* 1995 Jan;21(1): 106-12
40. Rossner MT. Hepatitis B virus X-gene product: a promiscuous transcriptional activator. *J Med Virol* 1992 Feb;36(2): 111-7

41. Kekule AS, Lauer U, Weiss L, Lubner B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature* 1993 Feb 25;361(6414):742-5
42. Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer transgenic mice. *Nature* 1991 May 23;351(6324):317-20
43. Ishak KG. Pathology of Hepatic Malignancy. In: Terblanche J, ed. *Hepatobiliary Malignancy. Its Multidisciplinary Management*. Avon: Bath Press, 1994:3-26
44. Eggel H. Über des primäre Carcinom des Leber. *Beitr Z Pathol Anat Allg Pathol* 1901;30:506-604
45. Lai ECS, Ng IOL, Ng MMT, Lok AS, Tam PC, Fan ST, Choi TK, Wong J. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features. *Hepatology* 1990 May;11(5):815-8
46. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980 Jul 15;46(2):372-9
47. Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type fibrous stroma-an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 1980 Sep 15; 46(6):1448-55
48. McDermott WV, Khettry U. Clear cell carcinoma of the liver with spontaneous regression of metastases. *J Surg Oncol* 1994 Nov;57(3):206-9
49. Sato M, Watanabe Y, Lee T, Kito K, Kimura S, Itoh Y, Akamatsu K, Ueda N. Well-differentiated hepatocellular carcinoma: clinicopathological features and results of hepatic resection. *Am J Gastroenterol* 1995 Jan;90(1):112-6
50. Thakerngpol K, Chinda K, Panyathanya R, Stitnimankarn T. Hepatitis B surface antigen in cells of hepatocellular carcinoma and liver cell dysplasia. *Siriraj Hosp Gaz* 1983 Apr; 35(4):383-8
51. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973 Mar;26(3):217-23
52. Arakawa M, Kage M, Sukihara S, Nakashima T, Suenaga M, Okuda K. Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplasia nodule in a cirrhotic liver. Observations in five cases. *Gastroenterology* 1986 Jul;91(1):198-208
53. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991 Feb;22(2):172-8
54. Nakanuma Y, Terada T, Ueda K, Terasaki S, Nonomura A, Matsui O. Adenomatous hyperplasia of the liver as a precancerous lesion. *Liver* 1993 Feb;13(1):1-9
55. Nagato Y, Kondo F, Kondo Y, Ebara M, Ohto

- M. Histological and morphometrical indicators for a biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991 Sep;14(3):473-8
56. Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, Toge K, Otsuka H. Macroregenerative nodule of the liver. A clinicopathologic study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer* 1988 Jan 1;61(1):99-105
  57. Ferrell L, Wright T, Lake J, Roberts J, Ascher N. Incidence and diagnostic features of macroregenerative nodules vs small hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers. *Hepatology* 1992 Dec;16(6):1372-81
  58. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodule and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology* 1992 Oct;16(4):949-55
  59. Terada T, Nakanuma Y. Cell proliferative activity in adenomatous hyperplasia of the liver and small hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical study demonstrating proliferating cell nuclear antigen. *Cancer* 1992 Aug 1;70(3):591-8
  60. Orsatti G, Theise ND, Thung SN, Paronetto F. DNA image cytometric analysis of macroregenerative nodules (adenomatous hyperplasia) of the liver: evidence in support of their preneoplastic nature. *Hepatology* 1993 Apr;17(4):621-7
  61. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, Kosuge T, Motoo Y, Yamazaki S, Hasegawa H. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990 Nov 10;336(8724):1150-3
  62. Smith JB, O'Neill RT. Alpha-fetoprotein. Occurrence in germinal cell and liver malignancies. *Am J Med* 1971 Dec;51(6):767-71
  63. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of new protein fraction in serum from human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8:174
  64. Halbrecht J, Klibanski C. Identification of new normal embryonic haemoglobin. *Nature (London)* 1956 Oct 13;178:794-5
  65. Ruoslahti E, Salaspuro M, Pihko H, Andersson L, Seppala M. Serum alpha-fetoprotein: diagnostic significance in liver disease. *Br Med J* 1974 Jun 8;2(918):527-9
  66. Matsumoto Y, Suzuki T, Asada I, Ozawa K, Tobe T, Honjo I. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1982 Jan 15;49(2):354-60
  67. Chen DSh, Sung JL. Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977 Aug;40(2):779-83
  68. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, Taketa K, Endo Y, Nagataki S. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993 Jan

- 24;328(25):1802-6
69. Alpert E, Hershberg R, Schur PH, Isselbacher KJ. Alpha-fetoprotein in human hepatoma: improved detection in serum, and quantitative studies using a new sensitive technique. *Gastroenterology* 1971 Aug;61(2):137-43
  70. Vogel CL, Primack A, McIntire KR, Carbone PP, Anthong PP. Serum alpha-fetoprotein in 184 Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. Clinical, laboratory, and histopathologic correlations. *Cancer* 1974 Apr;33(4):959-64
  71. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1980 May 15;45(10):2663-9
  72. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989 Oct 15;64(8):1700-7
  73. Chlebowski RT, Tong M, Weissman J, Block JB, Ramming KP, Weiner JM, Bateman JR, Chlebowski JS. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer* 1984 Jun 15;53(12):2701-6
  74. Suehiro T, Matsumata T, Itaska H, Taketomi A, Yamamoto K, Sugimachi K. Des-gamma-carboxy prothrombin and proliferative activity of hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1995 Jun;117(6):682-91
  75. Beahrs OH, Earl Henson D, Hutter RVP, et al. Liver (Including Intrahepatic Bile Duct). In: Beahrs OH, Earl Henson D, Hutter RVP, eds. *Handbook for Staging of Cancer from the Manual For Staging of Cancer, Fourth Edition*, American Joint Committee on Cancer and TNM Committee of the International Union Against Cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:107-10
  76. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Nasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985 Aug 15;56(4):918-28
  77. Kew MC. Tumours of the liver. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990:1206-40
  78. Higginson J. The geographical pathology of primary liver cancer. *Cancer Res* 1963 Nov;23(11):1624-33
  79. Kew MC. Tumour markers of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1989 Jul-Aug;4(4):373-84
  80. Robson SC, Saunders R, Kirsch RE. Monocyte-macrophage release of IL-1 is inhibited by type-1 plasminogen activator inhibitors. *J Clin Lab Immunol* 1990 Oct; 33(2):83-90
  81. Ong GB, Chu EPH, Yu FYK, Lee TC. Spon-

- taneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1965 Feb;52(2):123-9
82. Sutton FM, Russell NC, Guinee VF, Alpert E. Factors affecting the prognosis of primary liver carcinoma. *J Clin Oncol* 1988 Feb;6(2):321-8
83. Bengmark S, Hafstrom L, Jeppsson B, Sundqvist K. Primary carcinoma of the liver: improvement in sight? *World J Surg* 1982 Jan;6(1):54-60
84. Lee NW, Wong J, Ong GB. The surgical management of primary carcinoma of the liver. *World J Surg* 1982 Jan;6(1):66-75
85. Alpert ME, Hutt MSR, Davidson CS. Primary hepatoma in Uganda. A prospective clinical and epidemiologic study of forty-six patients. *Am J Med* 1969 May;46(5):794-802
86. Davidson AR, Tomlinson S, Calne RY, Williams R. The variable course of primary hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1974 May;61(5):349-52
87. Attali P, Prod'Homme S, Pelletier G, Papoz L, Ink O, Buffet C, Etienne JP. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. *Cancer* 1987 Jun 15;59(12):2108-11
88. Falkson G, Cnaan A, Schutt AJ, Ryan LM, Falkson HC. Prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1988 Dec 15;48(24 pt 1):7314-18
89. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The Natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer* 1984 Oct 1;54(7):1461-5
90. Calvet X, Bruix J, Gines P, Bru C, Sole M, Vilana R, Rodes J. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the West: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990 Oct;12(4 pt 1):753-60
91. Lai CL, Lam KC, Wong KP, Wu PC, Todd D. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981 Jun 1;47(11):2746-55
92. Primack A, Vogel CL, Kyalwazi SK, Ziegler JL, Simon R, Anthony PP. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Ugandan patients. *Cancer* 1975 May;35(5):1357-64
93. Okuda K. Primary hepatocellular carcinoma: Outcome, prognosis and follow-up. In: Terblanche J, ed. *Hepatobiliary Malignancy: Its Multidisciplinary Management*. Avon: Bath Press, 1994:169-88
94. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992 Jul;16(1):132-7
95. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. Current treatment modalities for



- hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994 Mar;219(3):236-47
96. Starzl TE, Koep LJ, Weil R, 3d, Lilly JR, Putnam CW, Aldrete JA. Right trisegmentectomy for hepatic neoplasms. *Surg Gynecol Obstet* 1980 Feb;150(2):208-14
  97. Nagorney DM, vanHeerden JA, Ilstrup DM, Adson MA. Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. *Surgery* Oct;106(4):740-9
  98. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991 Sep; 214(3):221-9
  99. MacIntosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992 Mar;174(3):245-54
  100. Farmer DG, rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994 Mar;219(3):236-47
  101. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmaier R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992 Oct;175(4):299-305
  102. Venook AP. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 1994 Jun;12(6):1323-34
  103. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, Tanaka T, Okumo M, Tomita E, Nakamura T. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, poly prenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996 Jun 13;334(24):1561-6
  104. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991 Sep; 214(3):221-9
  105. Haug CE, Jenkins RL, Rohrer RJ, Auchincloss H, Delmonico FL, Freeman RB, Lewis WD, Cosimi AB. Liver transplantation for primary hepatic cancer. *Transplantation* 1992 Feb;53(2):376-82
  106. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994 Mar;219(3):236-47
  107. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmaier R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992 Oct;175(4):299-305
  108. Venook AP. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 1994 Jun;12(6):1323-34
  109. Falkson G, Moertel CG, Lavin P, Pretorius FJ, Carbone PP. Chemotherapy studies in

- primary liver cancer: a prospective randomized clinical trial 1978 Nov;42(5): 2149-56
110. Olweny CLM, Katongole-Mbidde E, Bahendeka S, Otim D, Mugerwa J, Kyalwazi SK. Further experience treating patients with hepatic cellular carcinoma in Uganda. *Cancer* 1980 Dec 15;46(12): 2717-22
  111. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1984 Feb 1;53(3):401-5
  112. Epstein B, Ettinger d, Leichner PK, Order SE. Multimodality cisplatin treatment in nonresectable alpha-fetoprotein-positive hepatoma. *Cancer* 1991 Feb 15;67(4): 896-900
  113. Order SE, Stillwagon GB, Klein JL, Leichner PK, Siegelman SS, Fishman EK, Ettinger DS, Haulk T, Kopher K, Finney K. Iodine 131 antiferritin, a new treatment modality in hepatoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985 Dec; 3(12):1573-82
  114. Ensminger W, Niederhuber JE, Dakhil S, Thrall J, Wheeler R. Totally implanted drug delivery system for hepatic arterial chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1981 May-Jun;65(5-6):393-400
  115. Dakhil S, Ensminger WD, Cho K, Niederhuber J, Doan K, Wheeler R. Improved regional selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres. *Cancer* 1982 Aug 15;50(4):631-5
  116. Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, Lee HS, Kim CY, Han MC. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology* 1992 Mar;182(3):709-13
  117. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clause M, Steele G Jr. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991 Dec;126(12):1520-4
  118. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, Torzilli G. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992 Feb 15; 69(4):925-9