

บทปริทัศน์

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งตับ

อรรถพล พินิจพัชรเลิศ

บทคัดย่อ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด และเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นในประเทศไทย การรักษามะเร็งตับในระยะแรกคือการผ่าตัด การปลูกถ่ายตับ หรือการให้การรักษาเฉพาะที่โดยใช้คลื่นความร้อน (Radiofrequency ablation: RFA) หรือฉีดเอทานอล (Percutaneous ethanol injection: PEI) ส่วนในมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่จะรักษาด้วยการฉีดยาเคมีบำบัดหลอดเลือดทางหลอดเลือดแดง (Transarterial chemoembolization: TACE) และรักษามะเร็งระยะลุกลามด้วยการรักษาแบบผสมผสาน ปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีมีความก้าวหน้าอย่างมาก และมีบทบาทมากขึ้นในการรักษามะเร็งตับ บทความวิชาการนี้จึงได้รวบรวมบทบาทการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา

คำสำคัญ: มะเร็งตับ, รังสีรักษา

วันที่รับบทความ: ๑๕ กรกฎาคม ๒๕๕๗

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๑๓ พฤศจิกายน ๒๕๕๗

บทนำ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นในประเทศไทย* อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับยังพบมากเป็นอันดับที่ ๖ ของโลกและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากสาเหตุการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีที่เพิ่มขึ้น การรักษาโรคมะเร็งตับมาตรฐานในปัจจุบันขึ้นอยู่กับระยะโรค ประกอบด้วย การผ่าตัด การปลูกถ่ายตับ การรักษาโดยใช้คลื่นความร้อน การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าหลอดเลือด และการให้ยารักษาเป้าหมาย

บทบาทของรังสีรักษาสำหรับโรคมะเร็งตับในอดีตมีไม่มาก แต่ในปัจจุบันการฉายรังสีได้พัฒนาโดยมีเทคนิคการฉายรังสีที่สลับซับซ้อน ทำให้มีความแม่นยำสูง และมีผลข้างเคียงน้อย บทบาทของรังสีรักษาจึงมีมากขึ้น บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลการรักษา และบทบาทของรังสีรักษาที่สำคัญในโรคมะเร็งตับ

การรักษาโรคมะเร็งตับมาตรฐาน

การรักษาโรคมะเร็งตับจะขึ้นกับระยะโรคเป็นหลัก โดยระบบที่นำมาใช้จำแนกระยะโรคในปัจจุบันมีหลายระบบ เช่น ระบบ AJCC (American Joint Committee on Cancer), ระบบ JIS (Japanese Integrated System), ระบบ CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) เป็นต้น แต่ระบบที่สามารถใช้ในการจำแนกระยะโรคผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุดคือ ระบบ BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) ดังตารางที่ ๑^{๑,๒} โดยการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรก หรือ BCLC ระยะ 0 และ A คือ การผ่าตัดตับส่วนที่มีเนื้องอกออก (Partial liver resection) โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตับ มีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (Overall survival: OS) ที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๘๑, ๗๖ และ ๖๗ ตามลำดับ^๓ แต่ผู้ป่วยที่สามารถเข้ารับการผ่าตัดตับได้ต้องมีการทำงานของตับที่ดีพอ คือ มี Child-Pugh class A สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของตับไม่ดีจำเป็นต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ โดยพบว่า มีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๘๑, ๗๐ และ ๖๒ ตามลำดับ และมีอัตราการปลอดโรค (Disease free survival) ที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๗๘, ๖๒ และ ๕๔ ตาม

ลำดับ^๔ แต่การปลูกถ่ายตับยังคงมีข้อจำกัดอยู่มากคือ จำนวนผู้บริจาคอวัยวะมีไม่เพียงพอกับความต้องการ และผู้ป่วยต้องมีข้อบ่งชี้ที่เข้าได้กับ Milan criteria เท่านั้น คือ ก้อนเนื้องอกต้องมีขนาดไม่มากกว่า ๕ เซนติเมตรสำหรับเนื้องอกที่มีเพียง ๑ ก้อน หรือก้อนเนื้องอกต้องมีขนาดไม่มากกว่า ๓ เซนติเมตรสำหรับเนื้องอกที่มีจำนวนไม่มากกว่า ๓ ก้อน ร่วมกับไม่มีการลุกลามของเนื้องอกไปนอกตับ และไม่มีการลุกลามไปที่หลอดเลือด จึงสามารถปลูกถ่ายตับได้ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ 0 และ A ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือปฏิเสธการผ่าตัด การรักษาทางเลือกอื่นคือ การใช้คลื่นความร้อน (Radiofrequency ablation: RFA) โดยมีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๘๗, ๗๐ และ ๕๕ ตามลำดับ และมีอัตราการปลอดโรค (Disease free survival: DFS) ที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๘๒, ๕๖ และ ๒๙ ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยที่รักษาด้วยคลื่นความร้อนในระยะยาวพบว่า มีการกลับมาเป็นซ้ำที่สูง ทำให้ผลการรักษาต้อกว่าการรักษาโดยการผ่าตัดตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^๕

แม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่อยู่ในระยะ 0 และ A จะสามารถรักษาให้หายได้ด้วยการผ่าตัด แต่ผู้ป่วยในระยะนี้มีเพียงร้อยละ ๑๐ - ๑๕ เท่านั้นในทวีปเอเชีย^๖ ผู้ป่วยที่เหลือส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือ BCLC ระยะ B ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาเคมีบำบัดหลอดเลือดทางหลอดเลือดแดง (Transarterial chemoembolization: TACE) โดยผู้ป่วยจะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาประมาณร้อยละ ๔๐ (๒๐ - ๖๐) มีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๖๒, ๓๐ และ ๑๙ ตามลำดับ และมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (Median survival: MS) ๑๘ เดือน^๗ สำหรับผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรค หรืออยู่ในระยะ C ตามระบบ BCLC มีประมาณร้อยละ ๓๐ - ๔๐ ของผู้ป่วยมะเร็งตับทั้งหมด การรักษาคือการให้ยารักษาเป้าหมาย โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Sorafenib มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต ๑๐.๗ เดือนในกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตก^๘ และ ๖.๕ เดือนในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย^๙ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาคือ ๗.๙ และ ๔.๒ เดือน ตามลำดับ

ตารางที่ ๑ ระยะโรค การรักษา และการพยากรณ์โรคตามระบบ BCLC

ระยะโรค (Stage)	ลักษณะผู้ป่วย (PS)	ลักษณะก้อน (Tumor stage)	การทำงานของตับ	วิธีการรักษา	อัตราการรอดชีวิต
0	0	Single < 2cm	Child-Pugh A, No portal hypertension and normal bilirubin	- Liver resection - RFA (Alternative)	5-yr OS 90% 5-yr OS 70%
A1	0	Single < 5cm	Child-Pugh A, No portal hypertension and normal bilirubin	- Liver resection - Liver transplantation - RFA (Alternative)	5-yr OS 70%
A2	0	Single < 5cm	Child-Pugh A, Portal hypertension and normal bilirubin	- Liver transplantation - RFA (Alternative)	5-yr OS 50%
A3	0	Single < 5cm	Child-Pugh A, Portal hypertension and elevated bilirubin	- Liver transplantation - RFA (Alternative)	5-yr OS 25%
A4	0	Up to 3, < 3cm	Child-Pugh A-B	- Liver transplantation - RFA (Alternative)	NR
B	0	Multinodular, large	Child-Pugh A-B	- Chemoembolization	1-yr OS 80%, 2-yr OS 65%, 3-yr OS 50%
C	1 - 2	Vascular invasion or hepatic spread	Child-Pugh A-B	- Systemic therapy	1-yr OS 29%, 2-yr OS 16%, 3-yr OS 8%
D	3 - 4	Any of the above	Child-Pugh C	- Symptomatic therapy	1-yr OS 20% MS < 6 month

RFA: Radiofrequency ablation, OS: Overall survival, NR: Not report, MS: Median survival

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งตับระยะแรก (BCLC stage 0 และ A)

การรักษาโดยใช้รังสีรักษาเป็นการรักษาหลัก (Main modality)

การฉายรังสีที่ตับเริ่มมาจากการฉายรังสีแบบสามมิติคือ มีการให้ปริมาณรังสีครั้งละ ๒ เกรย์ต่อวัน หรืออาจมากกว่านั้น และฉายรังสี ๑๐ - ๓๐ ครั้ง โดยวางแผนจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ แต่การฉายรังสีแบบสามมิติมีข้อด้อย คือ ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีไปยังก้อนเนื้องอกที่สูงมากได้ เนื่องจากเนื้อตับส่วนที่ติ๊กจะได้รับรังสีไปด้วยพร้อมกัน ซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดภาวะตับวายตามมาได้ แต่ในภายหลัง

มีการพัฒนาเครื่องมือที่ซับซ้อนมากขึ้น สามารถออกแบบให้รังสีจำกัดอยู่ภายในบริเวณเนื้องอกได้ดี การฉายรังสีที่ตับในปัจจุบันจึงเป็นการฉายรังสีด้วยเทคนิคการสร้างพิกัด เรียกว่า Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT คือ มีการสร้างพิกัดที่ใช้ความแม่นยำสูง มีการให้ปริมาณรังสีต่อครั้งที่สูง (มากกว่า ๒ เกรย์ต่อครั้ง) มีจำนวนครั้งในการรักษาน้อย คือ ประมาณ ๓ - ๖ ครั้ง และใช้เวลาในการรักษาสั้นเพียง ๑ - ๒ สัปดาห์ ทำให้ปริมาณรังสีจำกัดอยู่ภายในเป้าหมายที่เป็นก้อนเนื้องอก โดยที่เนื้อตับส่วนที่ติ๊กรอบๆ ก้อนเนื้องอกมีปริมาณรังสีที่ลดลงอย่างรวดเร็ว

ตารางที่ ๒ การศึกษาการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรก (0 และ A) ตามระบบ BCLC

ผู้แต่ง	จำนวนผู้ป่วย (คน)	มาตรฐานขนาดก้อน (Range)	เทคนิค	Child -Pugh	ปริมาณรังสี (เกรย์)	BED ₁₀ (เกรย์)	การตอบสนอง	อัตราการรอดชีวิต
Takeda, 2014 ^{๑๒}	63	2.6 cm (1-5)	SBRT (68% TACE)	A: 70%, B: 30%	40 Gy in 5 Fx or 35 Gy in 5 Fx	72 59.5	1-yr LC : 100% 2-yr LC : 95% 3-yr LC : 92%	1-yr OS : 100% 2-yr OS : 87% 3-yr OS : 73%
Andolino, 2011 ^{๑๓}	37	36 cc (7-112)	SBRT	A: 65%, B: 35%	44 Gy in 3 Fx or 40 Gy in 5 Fx	112 72	2-yr LC : 87%	2-yr OS : 47% MS : 20.4 mo.
Yang, 2010 ^{๑๔}	20	3.2 cm (2.1-4.8)	SBRT	A: 60%, B: 40%	50 Gy in 10 Fx	75	CR 20% PR 50%	1-yr OS : 70%
Kwon, 2010 ^{๑๕}	42	15.4 cc (3-82)	SBRT (81% TACE)	A: 90%, B: 10%	30-39 Gy in 3 Fx	60 - 87.7	CR 59.6% PR 26.2%	1-yr OS : 92.9% 3-yr OS : 58.6%
Louis, 2010 ^{๑๖}	25	45 cc (18-100)	SBRT (12% TACE)	A: 88%, B: 12%	45 Gy in 3 Fx	112	CR 57% PR 29% 1-yr OS : 79% 2-yr OS : 52%	1-yr LC : 95% 2-yr LC : 95%
Choi, 2008 ^{๑๗}	22	23.5 cc (3.6-57.3)	SBRT	A: 86%, B: 14%	30-39 Gy in 3 Fx	60 - 87.7	CR 26% PR 56% 1-yr LC : 80%	1-yr OS : 88% MS : 12 mo.

BED: Biological effective dose, cm: Centimeters, SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, TACE: Transarterial chemoembolization, Gy: Gray, Fx: Fractions, LC: Local control, CR: Complete response, PR: Partial response, OS: Overall survival, MS: Median survival

จากตารางที่ ๒^{๑๒ - ๑๗} ผลการศึกษาการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (Local control: LC) ที่ ๑ ปี ดีมากคือ ร้อยละ ๘๐ - ๑๐๐ และมีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดที่ ๑ ปี และ ๓ ปี ร้อยละ ๗๐ - ๑๐๐ และร้อยละ ๕๘ - ๗๓ ตามลำดับ โดยพบว่าก้อนเนื้ออกที่มีขนาดเล็ก (เล็กกว่า ๓๒ ซีซี) จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าก้อนขนาดใหญ่^{๑๔} และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็น Child-Pugh class A จะมีผลการรักษาที่ดีกว่า class B^{๑๓, ๑๕, ๑๖} โดยจะให้การรักษาร่วมกับการทำ TACE หรือไม่ก็ได้ การศึกษาของ Takeda และคณะ^{๑๒} ยังพบว่า การฉายรังสี SBRT ให้ผลการรักษาที่ดีมากสำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยวิธีใดๆ มาก่อนคือ มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (Local control) ที่ ๑ และ ๓ ปี ร้อยละ ๑๐๐ และร้อยละ ๙๒ และมีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดที่ ๑ ปี และ ๓ ปี ร้อยละ ๑๐๐ และร้อยละ ๗๓ ตามลำดับ

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT กับการรักษามาตรฐานอื่นๆ แต่เมื่อนำผลการรักษาของการรักษาด้วย SBRT มาเปรียบเทียบกับโดยอ้อมกับผลการรักษาของการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด หรือ

วิธี RFA พบว่าการรักษาด้วยวิธี SBRT มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เทียบเท่ากัน แต่มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีน้อยกว่า อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย SBRT มีความแตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด และ RFA คือผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการทำงานของตับเป็น Child-Pugh class B และมีผู้ป่วยบางส่วนอยู่ในระยะ B หรือ C ตามระบบ BCLC รวมด้วย การแปลผลจึงต้องใช้ความระมัดระวัง ดังนั้นการทำการศึกษาระบบสุ่มการทดลองโดยเปรียบเทียบวิธีการรักษาด้วย SBRT กับการผ่าตัด หรือ RFA จะช่วยให้ทราบได้กระจ่างขึ้น

ด้วยหลักฐานข้อมูลระดับ ๓ (Evidence level 3) การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ในมะเร็งตับระยะแรกคือ ระยะ 0 และ A ตามระบบ BCLC เป็นหนึ่งในทางเลือกการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เช่น มีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงในการผ่าตัดสูง หรือปฏิเสธการผ่าตัด หรือมีข้อห้ามในการรักษาโดยการใส่คลื่นความร้อน เช่น ก้อนเนื้ออกมีขนาดใหญ่มากกว่า ๓ เซนติเมตร หรือเนื้องอกอยู่ใกล้หลอดเลือด หรือท่อน้ำดี หรืออยู่ชิดกับขอบตับ หรือกะบังลม หรือไม่สามารถตรวจพบก้อนเนื้องอกจากการทำอัลตราซาวด์ได้

โดยผู้ป่วยที่เหมาะสมในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT คือ ก้อนเนื้ออกต้องไม่ชิดติดกับลำไส้ หรือกระเพาะอาหาร และมีขนาดของก้อนไม่เกิน ๖ เซนติเมตร หรือ ๑๐๐ ซีซี^{๑๒-๑๖} (คำแนะนำระดับ C; Recommendation grade C)

รังสีรักษาก่อนการปลูกถ่ายตับ (Neoadjuvant therapy or Bridge therapy)

เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับมีจำนวนน้อยไม่เพียงพอ กับความต้องการ ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับที่จะเข้ารับการรักษ ด้วยวิธีการปลูกถ่ายตับต้องรอคิวนาน โดยผู้ป่วยที่มีระยะเวลา การรอรักษาปลูกถ่ายที่นานถึง ๖ เดือน และ ๑ ปี มีโอกาส ที่ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้ (Dropout rate) ร้อยละ ๗.๓ และ ๒๕.๓ ตามลำดับ^{๑๔} ดังนั้นจึงมีการรักษาก่อนการปลูกถ่าย เพื่อเป็นการชะลอไม่ให้ก้อนเนื้ออกโตมากขึ้น เรียกว่า Bridge therapy โดยวิธีที่นิยมทำมากที่สุดคือการทำให้ TACE ร่องลงมากคือ การทำ RFA อย่างไรก็ตามการรักษาทั้งสอง วิธีดังกล่าวมีหลักฐานข้อมูลการศึกษาที่จำกัด คือ การศึกษา ทำเฉพาะในแต่ละสถาบัน มีจำนวนผู้ป่วยที่น้อย และไม่มี

การศึกษาแบบสุ่มการทดลอง การรักษา Bridge therapy มี ประโยชน์สำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีก้อนเนื้ออกขนาดตั้งแต่ ๒ - ๕ เซนติเมตร จำนวน ๑ ก้อน หรือมีขนาดก้อนน้อยกว่า ๓ เซนติเมตร จำนวน ๒ - ๓ ก้อน ที่มีการคัดคะเนระยะเวลา ในการรอปลูกถ่ายตับที่นานมากกว่า ๖ เดือน นอกจากนี้ Bridge therapy ยังนำมาใช้เพื่อเปลี่ยนระยะโรคจากเดิมที่ ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้เป็นระยะโรคที่สามารถปลูกถ่ายได้ (Down staging tumor) ตามข้อกำหนดของ Milan criteria โดย จากการศึกษพบว่า การรักษาด้วย TACE มีอัตราการตอบสนอง ของโรคแบบสมบูรณ์ (Complete response: CR) อยู่ในช่วง ร้อยละ ๒๗ - ๕๗ มีอัตราผู้ป่วยที่ไม่สามารถปลูกถ่ายตับได้ใน ภายหลัง (Dropout rate) ที่ ๖ เดือนและ ๑ ปี ร้อยละ ๐ - ๑๕ และร้อยละ ๒๕ - ๓๕ ตามลำดับ สำหรับการรักษาร่วมด้วย RFA มีอัตราการตอบสนองของโรคแบบสมบูรณ์ อยู่ในช่วงร้อยละ ๔๗ - ๗๕ มี Dropout rate ร้อยละ ๕ - ๓๐ อย่างไรก็ตาม ทั้งสองวิธีก็ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยที่ได้รับการ ปลูกถ่ายตับ^{๑๔-๒๐}

ตารางที่ ๓ การศึกษาโดยใช้รังสีรักษาก่อนการปลูกถ่ายตับ

ผู้แต่ง	จำนวน ผู้ป่วย (คน)	มีขนาดก้อน (Range)	เทคนิค	Child -Pugh	ปริมาณ รังสี (เกรย์)	BED ₁₀ (เกรย์)	ระยะเวลา รอผ่าตัด (Range)	การตอบสนอง	อัตรา รอดชีวิต	Dropout rate
Alan, 2012 ^{๒๒}	18	4 cm. (1.2-6.5)	SBRT	A: 17% B: 44%, C: 22%	50 Gy in 10 Fx	75	24 mo, (13-19)	CR : 18% LC : 100%	NR	33%
O'Conner, 2012 ^{๒๓}	10	3.4 cm. (2.5-5.5)	SBRT	A: 70%, B: 20%, C: 10%	33-54 Gy in 3 Fx	69-151	163 days (8-797)	CR : 27% LC : 83%	5yr PFS: 100% 5-yr OS: 100%	0%
Andolino, 2011 ^{๑๓}	23	16 cc (2-77)	SBRT	A: 52% B: 48%	44 Gy in 3 Fx or 40 Gy in 5 Fx	112 72	7 mo.	LC : 100%	2-yr PFS : 69% 2-yr OS : 96% MS : 44 mo.	NR
Sandroussi, 2010 ^{๒๔}	10	6 cm. (2.5-10.8)	CRT	A: 40%, B: 50%, C: 10%	8.5 Gy in 1 Fx to 30-54 Gy in 5-6 Fx	15-102	157 days (0-372)	PR : 90% RFS : 70% LC : 100%		20%

BED: Biological effective dose, cm: Centimeters, SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, CRT: Conformal radiotherapy, Gy: Gray, Fx: Fractions, LC: Local control, CR: Complete response, PR: Partial response, RFS: Relapse free survival, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, MS: Median survival, NR: Not report

จากตารางที่ ๓^{๓๓, ๒๒ - ๒๔} การฉายรังสีก่อนการปลูกถ่ายตับให้ผลการรักษาที่ดี โดยพบว่า มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (CR) ร้อยละ ๑๘ - ๒๗ มี Dropout rate ร้อยละ ๐ - ๓๓ มีอัตราการควบคุมโรคร้อยละ ๘๓ - ๑๐๐ และอัตราการรอดชีวิตที่สูง อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีจำนวนน้อยมาก เมื่อเทียบกับการทำ TACE หรือ RFA

ด้วยหลักฐานข้อมูลระดับ ๓ การฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างรอการปลูกถ่ายตับมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการทำ TACE หรือ RFA หรือก่อนไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีการตอบสนองกับการรักษาเพียงบางส่วน (PR) หลังการทำ TACE หรือ RFA (คำแนะนำระดับ C; Recommendation grade C) อย่างไรก็ตามการทำการศึกษเพิ่มเติมเพื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย TACE หรือ RFA รวมถึงการใช้ร่วมกับการรักษาด้วยวิธี TACE หรือ RFA จะช่วยรับรองการนำมาใช้ทางคลินิกได้อย่างชัดเจนมากขึ้น

รังสีรักษาหลังการผ่าตัด (Adjuvant therapy)

การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดหรือปลูกถ่ายตับยังมีการศึกษาที่น้อย Wang และคณะ^{๒๔} ได้ทำการศึกษาด้วยวิธีวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) โดยรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มการทดลอง ๒๗ การศึกษา พบว่า การรักษาเสริมด้วย Interferon ช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำได้ร้อยละ ๓๕ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตร้อยละ ๔๘ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการรักษารังสีอื่น ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัด การทำ TACE การให้ Heparanase inhibitor PI-88 การฉีดสารเภสัชรังสี ไอโอดีน-๑๓๑ ทางหลอดเลือด (Internal radiation) ไม่ได้ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีการศึกษาแบบสุ่มที่ได้คุณภาพเพียง ๔ การศึกษาเท่านั้น ส่วนการรักษารังสีอื่นๆ เช่น การให้ยารักษาเป้าหมาย (Targeted therapy) ยังอยู่ในการศึกษาวิจัยระยะที่ ๑ และ ๒ เท่านั้น^{๒๖}

สำหรับการศึกษาแบบสุ่มโดยการฉายรังสีภายนอกเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant external beam radiotherapy) มีเพียง ๑ การศึกษาเท่านั้น โดย Yu W และคณะ ได้เปรียบเทียบการฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเนื้องอกอยู่บริเวณกลางตับ (Central lesion) ที่ได้รับการผ่าตัดและมีผลพยาธิพบก้อนเนื้องอกชิดกับขอบแผลผ่าตัดน้อยกว่า ๑ เซนติเมตรกับการไม่ได้รับรังสีเสริม พบว่าการให้รังสีเสริมไม่ได้ลดการกลับมาเป็นซ้ำ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแต่อย่างใด^{๒๗}

การศึกษาแบบสุ่มของ Chen K และคณะ^{๒๘} ศึกษาเปรียบเทียบการฝังแร่ไอโอดีน-๑๒๕ (seed brachytherapy) บริเวณขอบแผลผ่าตัดกับการไม่ได้รับการรักษาเสริมใดๆ พบว่า การฝังแร่ไอโอดีน-๑๒๕ ช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำได้

ร้อยละ ๖๕ และลดอัตราการเสียชีวิตร้อยละ ๖๓ หรือมีอัตราการรอดชีวิตที่ ๑, ๓ และ ๕ ปี ร้อยละ ๙๔, ๗๓ และ ๕๕ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับไม่ได้รับการรักษาเสริม คือ ร้อยละ ๘๘, ๕๒ และ ๒๕ ตามลำดับ

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเสริมที่เป็นมาตรฐาน การให้รังสีรักษาเสริมหลังการผ่าตัดด้วยวิธีฝังแร่ ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตามหลักฐานสนับสนุนยังคงมีน้ำหนักน้อย และต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งตับระยะ B ตามระบบ BCLC

รังสีรักษาร่วมกับการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าทางหลอดเลือดแดง (Radiotherapy combined with Transarterial chemoembolization)

การรักษาด้วย TACE พบว่า มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (Median survival: MS) เพียง ๑๘ เดือนเท่านั้น^{๒๘} ดังนั้นจึงมีการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ร่วมกับการทำ TACE เพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น โดยจากการศึกษาด้วยวิธีวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ของ Liao และคณะ^{๒๙} ได้ทำการเปรียบเทียบการรักษาด้วย TACE เพียงอย่างเดียว กับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับวิธีอื่นๆ ได้แก่ การทำ RFA (TACE+RFA) การฉายรังสี (TACE+RT) การใช้คลื่นอัลตราซาวด์ความถี่สูง (TACE+HIFU; High intensity focus ultrasound) และการฉีดแอลกอฮอล์ (TACE+PEI; Percutaneous ethanol injection) พบว่า การให้การรักษาพร้อมกันทั้งใน TACE+PEI, TACE+RT และ TACE+HIFU ทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับให้ TACE อย่างเดียว

การศึกษาของ Meng และคณะ^{๓๐} ทำการเปรียบเทียบการรักษาด้วย TACE กับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสี (TACE+RT) พบว่า การให้ TACE+RT มีอัตราการรอดชีวิตที่ ๓ ปีเพิ่มขึ้น ๒.๗๕ เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับให้ TACE อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ ๔

การฉายรังสีร่วมกับการทำ TACE จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาสำหรับมะเร็งตับระยะ B (หลักฐานข้อมูลระดับ 2A, คำแนะนำระดับ B) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ใช้การศึกษาแบบสุ่ม ส่วนการศึกษาแบบสุ่มจำนวน ๕ การศึกษาก็ยังขาดการออกแบบที่ดี คือ มีจำนวนผู้ป่วยน้อย มี Selection bias สูง และการศึกษาแบบสุ่มจำนวน ๔ การศึกษานั้น มีการใช้เทคนิคฉายรังสีทั้งตับ (Whole liver radiation therapy: WLRT) ๒๐ - ๓๐ เกรย์ ซึ่งปัจจุบันไม่เป็นที่นิยม มีเพียง ๑ การศึกษาเท่านั้นที่ฉายรังสีด้วยเทคนิค ๓ มิติ

ไปยังก้อนเนื้อออกเท่านั้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาแบบสุ่มที่มีการออกแบบอย่างดีเพิ่มเติม เพื่อยืนยันผลการรักษาการฉายรังสีร่วมกับ TACE โดยใช้เทคนิคครั้งเดียวที่ทันสมัย

เปรียบเทียบกับการทำ TACE อย่างเดียว และเปรียบเทียบกับการทำ TACE ร่วมกับวิธีอื่นๆ ด้วย

ตารางที่ ๔ การศึกษาด้วยวิธีวิเคราะห์ห่อภิณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบการรักษาด้วย TACE กับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับวิธีอื่นๆ

ผู้แต่ง	ชนิดการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	วิธีรักษา	1 year Risk Ratio (95%CI)	3 year Risk Ratio (95%CI)
Liao, 2013 ^{๒๔}	10 RCT	682	TACE+CRT	1.48 (1.11 - 1.97), p = NR	2.88 (1.35 - 6.13), p = NR
			TACE+HIFU	1.53 (1.04 - 2.25), p = NR	12.7 (0.73 - 207), p = NR
			TACE+WLRT	1.37 (1.11 - 1.70), p = 0.004	2.32 (1.44 - 3.75), p = 0.001
			TACE+PEI	1.10 (0.99 - 1.22), p = 0.073	2.32 (1.52 - 3.53), p < 0.001
	18 non RCT	1,815	TACE+RFA	1.25 (0.68 - 2.30), p = NR	NR
			TACE+CRT	1.22 (1.06 - 1.41), p = 0.005	2.05 (1.48 - 2.84), p < 0.001
			TACE+HIFU	1.16 (1.01 - 1.33), p = 0.033	1.66 (1.12 - 2.45), p = 0.011
			TACE+WLRT	1.48 (1.22 - 1.79), p < 0.001	2.40 (1.37 - 4.22), p = NR
Meng, 2009 ^{๓๐}	5 RCT	1,476	TACE+PEI	1.62 (1.11 - 2.36), p < 0.001	2.14 (0.88 - 5.19), p = NR
			TACE+RT	2.23 (1.76 - 2.83), p = 0.0001	2.75 (2.08 - 3.64), p = 0.0001
	12 non RCT				

Randomized controlled trial, TACE: Transarterial chemoembolization, HIFU: High intensity focus ultrasound, WLRT: Whole liver radiation therapy, PEI: Percutaneous ethanol injection, RFA: Radiofrequency ablation, CRT: Conformal radiotherapy, RT: Radiotherapy

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งตับระยะ C ตามระบบ BCLC

การฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำใหญ่ที่ตับอุดตัน (Portal vein thrombosis)

ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือด Portal vein อุดตันจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การรักษามาตรฐานในปัจจุบันคือ การให้ยารักษาเป้าหมาย Sorafenib โดยผู้ป่วยที่ได้รับยามีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (Median survival: MS) เพียง ๖.๕ เดือนในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย สำหรับการเข้าถึงยา Sorafenib ในประเทศไทย และคนเอเชียถูกจำกัดเนื่องจากยาราคาแพง จึงมีการศึกษาทางเลือกการรักษาอื่นๆ ที่เหมาะสม เช่น การใช้รังสีรักษา หรือการทำ TACE

การทำ TACE ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือด Portal vein อุดตันมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะตับวายได้ แต่การศึกษาด้วยวิธีวิเคราะห์ห่อภิณ (Meta-analysis) ของ Xue และคณะ^{๓๑} ในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย พิสูจน์ให้เห็นว่าการให้ TACE ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือด Portal vein อุดตัน สามารถทำได้แต่ต้องเลือกผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมเท่านั้น โดยพบ

ว่าช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ ๑ ปี (HR ๐.๔๑; ๙๕% CI: ๐.๓๒ - ๐.๕๓) เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีโอกาสเกิดภาวะตับวายน้อยกว่าร้อยละ ๒

การศึกษาของ Kang และคณะ^{๓๒} ทำการศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด ๑๐๑ คน ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม A ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเทคนิค SBRT ตามด้วย TACE กลุ่ม B ได้รับการรักษาด้วย TACE ก่อนแล้วตามด้วย SBRT และกลุ่ม C ได้รับการรักษาด้วย SBRT เพียงอย่างเดียว พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม A และ B มีการตอบสนองต่อการรักษา และอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่ากลุ่ม C แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ มีการตอบสนองร้อยละ ๘๘, ๘๙ และ ๘๓ ตามลำดับ มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตที่ ๑๗, ๑๕ และ ๑๒ เดือนตามลำดับ แต่ผู้ป่วยในกลุ่ม B ที่ได้รับการทำ TACE แล้วตามด้วย SBRT พบว่ามีการทำงานของตับที่แย่มากกว่ากลุ่ม A และ C คือ ร้อยละ ๓๒, ๔๐ และ ๓๐ สำหรับกลุ่ม A, B และ C ตามลำดับ

การศึกษาของ Cho และคณะ^{๓๓} พบว่า เมื่อเปรียบเทียบ
กลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา Sorafenib กับการรักษาด้วยวิธี
TACE+RT โดยปรับค่าความโน้มเอียงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

แล้ว พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม TACE+RT มีอัตราการรอดชีวิตที่ดี
กว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ค่ามัธยฐานการรอดชีวิตที่
๖.๗ เดือน เทียบกับ ๓.๓ เดือน

ตารางที่ ๕ การศึกษาด้วยการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีภาวะหลอดเลือดดำ Portal vein อุดตัน

ผู้แต่ง	วิธีการ รักษา	จำนวน ผู้ป่วย (คน)	Child -Pugh	ปริมาณรังสี (เกรย์)	BED ₁₀	การตอบสนอง	อัตราการ รอดชีวิต
Kang, 2014 ^{๓๒}	SBRT-TACE	34	A,B	40.2 Gy in 6 Fx (21-60 Gy)	28-120	RR 88.2%	MS : 17 mo., 1-y OS : 58%
	TACE-SBRT	37				RR 89.2%	MS : 15 mo., 1-y OS : 54%
	SBRT	30				RR 83.3%	MS : 12 mo., 1-y OS : 50% (NS)
Cho, 2014 ^{๓๓}	TACE-RT	27	A,B	35-50 Gy in 10 Fx	39-65	NR	MS : 6.7 mo.
	Sorafenib	27					MS : 3.3 mo. (p < 0.001)
Choi, 2014 ^{๓๔}	CRT+TACE	100	A,B	45 Gy in 15 Fx (45-60 Gy)	58	CR 14% (PVTT)	MS : 11.6 mo.
					(58-84)	PR 48%	1-yr OS : 46.8%
						SD 29%	
Bae, 2013 ^{๓๕}	SBRT	35	A,B	45Gy in 3-5 Fx	85-112	CR 3%	1-yr OS : 52%
						PR 28%	3-yr OS : 21%
							MS : 14 mo.
Yoon, 2012 ^{๓๖}	TACE+CRT	412	A,B	40 Gy (2-5 Gy/Fx)	27-78	CR 3.6%	1-yr OS : 42%
						PR 24%	2-yr OS : 22%
						PVTT 39.6%	MS : 10.6 mo.
Law, 2012 ^{๓๗}	CRT	33	A,B	55 Gy in 10 Fx	110	NR	1-yr OS : 71.7%
	(73% TACE)						MS : 17.2 mo.
Choi, 2008 ^{๓๘}	SBRT+TACE	9	A,B	30-39 Gy in 3 Fx	60-90	CR 11.1%	1-yr LC : 80%
						PR 33.3%	MS : 8 mo.
						1-yr OS : 43.2%	
Tse, 2008 ^{๓๙}	SBRT	31	A	36 Gy in 6 Fx	57	1-yr LC : 65%	1-yr OS : 48%
							MS : 11.7 mo.
Lin, 2006 ^{๓๙}	SBRT	22	A,B,C	45 Gy in 15 Fx	58	RR 26%	MS : 6 mo.
	CRT	21		45 Gy in 25 Fx	53		MS : 6.7 mo.
Yamada, 2003 ^{๔๐}	CRT+TACE	19	A,B,C	60 Gy in 30 Fx	72	RR 57.9%	1-yr OS : 40%
							2-yr OS : 10%
							MS = 7 mo.
Tazawa, 2001 ^{๔๑}	CRT	24	A,B,C	50 Gy in 25 Fx	60	CR 16%	1-yr OS : 73%
						PR 33%	2-yr OS : 21%

BED: Biological effective dose, SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, TACE: Transarterial chemoembolization, Gy: Gray, Fx: Fractions, CR: Complete response rate, PR: Partial response rate, RR: Response rate (CR+PR), NR: Not report, LC: Local control, OS: Overall survival, MS: Median survival

จากตารางที่ ๕^{๑๗, ๓๒ - ๔๑} พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีจะมีการตอบสนองรวม และสามารถเปิดหลอดเลือดดำที่อุดตันได้ร้อยละ ๓๑ - ๗๕ และมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย ๖.๗ - ๑๗ เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตที่ ๑ ปี ร้อยละ ๔๐ - ๗๓ นอกจากนี้ Bae และคณะ พบว่า การให้ปริมาณรังสีที่มีค่า Biological effective dose (BED₁₀) มากกว่า ๘๐ เกรย์ จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับปริมาณรังสีที่น้อยกว่า และการศึกษาของ Choi Y และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนที่น้อยกว่า ๓ เซนติเมตร และผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (Complete response) จะมีอัตราการรอดชีวิตที่มากขึ้น

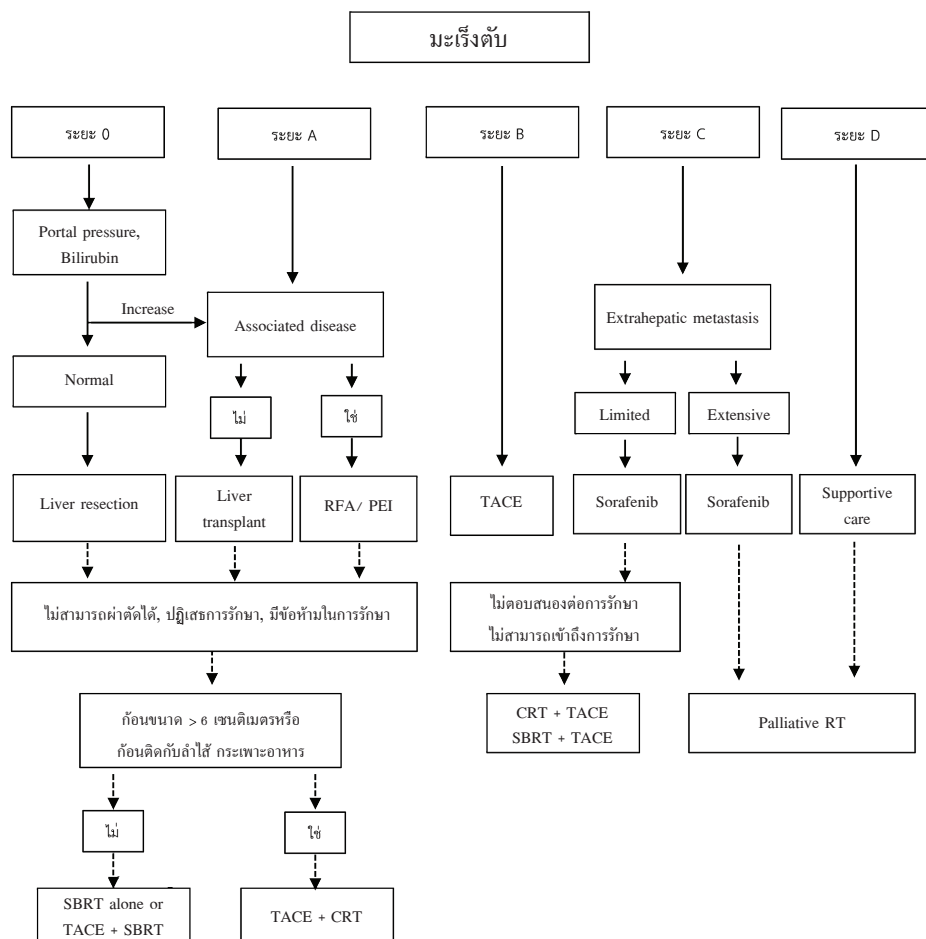
ดังนั้นการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณหลอดเลือดดำ Portal vein ที่อุดตันจากเนื้องอก เพื่อให้หลอดเลือดดำที่อุดตันเปิด และสามารถทำ TACE ได้ปลอดภัยจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงการให้ยา Sorafenib (Evidence level 3, Recommendation grade C) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มที่เป็นข้อมูลสนับสนุนที่เพียงพอ

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งตับระยะลุกลาม (ระยะ D ตามระบบ BCLC)

ผู้ป่วยระยะนี้จะให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ บทบาทของรังสีรักษาจึงจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการ เช่น การฉายรังสีมีการแพร่กระจายที่กระดูกเพื่อบรรเทาอาการปวด หรือการฉายรังสีที่มีการแพร่กระจายที่สมองเพื่อลดอาการทางสมอง เป็นต้น

unasup

การฉายรังสีในมะเร็งตับมีบทบาทเพิ่มมากขึ้น แต่ยังคงขาดงานวิจัยสนับสนุนที่มีหลักฐานเพียงพอในการนำมาใช้เป็นมาตรฐานการรักษา การรักษาโดยการฉายรังสีควรทำภายใต้งานวิจัยรองรับ อย่างไรก็ตามการฉายรังสีก็เป็นหนึ่งในทางเลือกการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ คือ ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยการผ่าตัดหรือไม่สามารถทำ RFA, PEI, TACE หรือไม่สามารถให้ยา Sorafenib ได้ หรือผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้น รวมถึงการใช้รังสีรักษาร่วมกับ TACE ดังแผนภาพที่ ๑



แผนภาพที่ ๑

รังสีที่ต่ำ คือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็น Child-Pugh class A หรือ B เท่านั้น และการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT จำเป็นต้องคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม คือ ก้อนเนื้องอกต้องมีขนาดไม่เกิน ๖ เซนติเมตร หรือ ๑๐๐ ลูกบาศก์เซนติเมตร และก้อนต้องไม่อยู่ชิดกับผนังลำไส้ หรือกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าเกณฑ์ข้อกำหนดดังกล่าวควรใช้

ปริมาณรังสีไม่เกิน ๒ เกรย์ต่อครั้ง และปริมาณรังสีรวมควรมีค่า Biological effective dose ไม่น้อยกว่า ๗๐ - ๘๐ เกรย์ เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีที่ตับส่วนปรกติได้รับไม่ให้มีค่าเกินกำหนดด้วย ดังตารางที่ ๖

ตารางที่ ๖ ค่าปริมาณรังสีที่ตับส่วนปรกติไม่ควรได้รับเกินกำหนด

ผู้แต่ง	Child-Pugh	ปริมาตรของตับ (Volume)	ปริมาณที่จำกัด	จำนวนครั้งที่ฉายรังสี (Fractions)
Kwon ^{๑๔}	A	V20	≤ 50%	3
Louis ^{๑๖}	A	V21	≤ 33%	3
Bae ^{๑๕}	A	≥ 700 cc	< 17 Gy	3
Yoon ^{๑๖}	A, B	≥ 700 cc	≤ 15 Gy	3
Andolino ^{๑๓}	A	1/3	≤ 10 Gy	3
	A	≥ 500 cc	< 7 Gy	3
	B	1/3	≤ 18 Gy	5
	B	≥ 500 cc	≤ 12 Gy	5
Takeda ^{๑๖}	A	V20	≤ 20%	5
Dawson ^{๑๖}	A	Whole liver	Mean < 28 Gy	2 Gy per fractions
Pan ^{๑๓}	A	Whole liver	Mean < 13 Gy	3
	A	Whole liver	Mean < 18 Gy	6
	B	Whole liver	Mean < 6 Gy	4 - 6

cc: Centricube, Gy: Gray, V20: Volume of liver that receive dose ≥ 20 Gray

ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะโรคแพร่กระจายแล้ว การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวด หรือบรรเทาภาวะแขนขาอ่อนแรงจากเนื้องอกกดทับไขสันหลัง ก็เป็นการรักษาแบบประคับประคองวิธีหนึ่งเพื่อให้ผู้ป่วยไม่ทุกข์ทรมานจากโรคในระยะสุดท้ายของชีวิต

ในอนาคตเมื่อหลักฐานการวิจัยสนับสนุนเพียงพอ การรักษาจะเร่งด้วยรังสีรักษาคาดว่าจะมีบทบาทสำคัญมากขึ้น และอาจกลายเป็นหนึ่งในทางเลือกการรักษาที่มีประสิทธิภาพการรักษาเทียบเท่ากับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ

ภาคผนวก

ระดับหลักฐานข้อมูล (Levels of evidence)

ข้อมูลระดับ 1A คือ ข้อมูลจากวิธีวิเคราะห์หือภิมาน (Meta-analysis) ของการศึกษาแบบสุ่ม

ข้อมูลระดับ 1B คือ ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มอย่างน้อย ๑ การศึกษา (Randomized controlled trial)

ข้อมูลระดับ 2A คือ ข้อมูลจากการทดลองแบบควบคุมไม่ได้สุ่มตัวอย่างอย่างน้อย ๑ การศึกษา

ข้อมูลระดับ 2B คือ ข้อมูลจากการทดลองแบบอื่นๆอย่างน้อย ๑ การศึกษา

ข้อมูลระดับ 3 คือ ข้อมูลที่ไม่ได้มาจากการทดลอง เช่น Comparative, Correlation หรือ Case control studies

ข้อมูลระดับ 4 คือ ข้อมูลจากประสบการณ์ ความเห็นผู้เชี่ยวชาญ หรือจากรายงาน

ระดับคำแนะนำ (Grades of recommendations)

คำแนะนำระดับ A คือ มีหลักฐานข้อมูลระดับ ๑

คำแนะนำระดับ B คือ มีหลักฐานข้อมูลระดับ ๒

คำแนะนำระดับ C คือ มีหลักฐานข้อมูลระดับ ๓

คำแนะนำระดับ D คือ มีหลักฐานข้อมูลระดับ ๔

เอกสารอ้างอิง

๑. Attasara P, Sriprung H. Cancer incidence and leading sites. In: Khuhaprema T editor. Cancer in Thailand. Volume VI 2004-2006. Bangkok; 2012:7-9.
๒. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
๓. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2004;10:S115-20.
๔. Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2012;99:1622-9.
๕. Morris-Stiff G, Gomez D, de Liguori Carino N, Prasad K. Surgical management of hepatocellular carcinoma: is the jury still out? *Surg Oncol* 2009;18:298-321.
๖. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.
๗. Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013;11:190.
๘. Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Cutsem EV, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009;10:1111-8.
๙. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N 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.
๑๐. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
๑๑. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
๑๒. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kobayashi T, Iwabuchi S, Matsunaga K, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for previously untreated solitary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:372-9.
๑๓. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-53.
๑๔. Yang ZX, Wang D, Wang G, Zhang QH, Liu JM, Peng P, et al. Clinical study of recombinant adenovirus-p53 combined with fractionated stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:625-30.
๑๕. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer* 2010;10:475.
๑๖. Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: Preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:479-87.
๑๗. Choi BO, Choi IB, Jang HS, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC Cancer* 2008;8:351.
๑๘. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-83.

๑๙. Maurizio P, Giampiero F, Francesca RP, Roberto I, Alfonso WA. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:7515-30.
๒๐. Matteo C, Alessandro C, Matteo R, Antonio DP. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013;58:609-18.
๒๑. Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting live transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1875-81.
๒๒. Alan WK, Sheema C, Zhenhong Q, Randeep K, Michael TM, Aram FH. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;83:895-900.
๒๓. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:949-54.
๒๔. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, Guindi M, Fischer S, Ghanekar A, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2010;23:299-306.
๒๕. Wang J, He XD, Yao N, Liang WJ, Zhang YC. A meta-analysis of adjuvant therapy after potentially curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:351-63.
๒๖. Wang Z, Zhang G, Wu J, Jia M. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: current situation and prospect. *Drug Discov Ther* 2013;7:137-43.
๒๗. Yu W, Wang W, Rong W, Wang L, Xu Q, Wu F, et al. Adjuvant radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinomas after hepatectomy with narrow margin (<1 cm): a prospective randomized study. *J Am Coll Surg* 2014;218:381-92.
๒๘. Chen K, Xia Y, Wang H, Xiao F, Xiang G, Shen F. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e57397.
๒๙. 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
๓๐. Meng MB, Cui YL, Lu Y, She B, Chen Y, Guan YS, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:184-94.
๓๑. Xue T, Xie X, Zhang L, Yin X, Zhang B, Ren Z. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;13:60
๓๒. Kang J, Nie Q, DU R, Zhang L, Zhang J, Li Q, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol* 2014;2:43-50.
๓๓. Cho JY, Paik YH, Park HC, Yu JI, Sohn W, Gwak GY, et al. The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014;34:795-801.
๓๔. Choi Y, Kim JW, Cha H, Han KH, Seong J. Overall response of both intrahepatic tumor and portal vein tumor thrombosis is a good prognostic factor for hepatocellular carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *J Radiat Res* 2014;55:113-20.
๓๕. Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kim KB, Lee DH, Han CJ, et al. Feasibility and efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2013; 28:213-9.
๓๖. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2004-11.

๓๗. Law AL, Ng WT, Lee MC, Chan AT, Fung K, Li F, et al. Treatment of primary liver cancer using highly-conformal radiotherapy with kv-image guidance and respiratory control. *Radiother Oncol* 2012;102:56-61.
๓๘. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-64.
๓๙. Lin CS, Jen YM, Chiu SY, Hwang JM, Chao HL, Lin HY, et al. Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three- dimensional conformal radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:212-7.
๔๐. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined trans catheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:113-9.
๔๑. Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, Yamane M, Ohbayashi H, Kakinuma S, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:660-5.
๔๒. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, TenHaken RK. Analysis of radiation induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-21.
๔๓. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S94-100.

Abstract

Radiotherapy roles in hepatocellular carcinoma: Review

Attapol Pinitpatcharalert

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Thammasat University

Hepatocellular carcinoma is the most common cancer and first leading cause of death in Thailand. The standard treatments are liver transplantation, liver resection or local ablative therapy or percutaneous ethanol injection (PEI) for early stage disease. Transarterial chemoembolization is the treatment for locally advanced stage and advanced disease could be treated with combined therapy. In present, radiotherapy techniques are rapidly development and increasingly used for hepatocellular carcinoma treatment. This article summarized roles of radiotherapy in hepatocellular carcinoma.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Radiotherapy