

การผ่าตัดรักษามะเร็งปฐุมภุมมิกของตับ ในโรงพยาบาลราชบุรี

สุริยงค์ ศรีคุณ
บุษบา กักดีรัตน์
ภูริปกรณ์ กักดีรัตน์
รพ. ราชบุรี

ABSTRACT :

Srikun S*, Pakdirat B, Pakdirat P***. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Ratchaburi Hospital. (Region 7 Medical Journal 1995 ; 3 : 195-202.)**

*Department of Surgery, **Department of Radiology, ***Department of Pathology, Ratchaburi Hospital, Ratchaburi, Thailand.

Forty-two patients with hepatocellular carcinoma (HCC) were admitted to Ratchaburi hospital for surgical treatment from September 1988 to December 1994. Most of the tumors were in late stages (III - IV). Formal lobectomy, partial hepatectomy and hepatic artery ligation (HAL) were performed on 10, 3, and 29 patients respectively. HBsAg, alfafeto-protein (AFP) level, and associated cirrhosis were the significant parameters in diagnosis and prognosis. Operative mortality was higher (40 %) in patients with major resection, compared to 10 % in HAL group. Postoperative complications in these patients were more serious, but survival period was nearly equal to HAL group. The poor results can be attributed to late stage lesions and associated cirrhosis. New modalities such as transcatheter intraarterial oil-chemoembolization (TOCE), and ultrasound or microwave resector may improve the results of surgical treatment in such cases.

บทคัดย่อ :

สุริยงค์ ศรีคุณ*, นุสบา ภักดีรัตน์**, ฐริปกรณ์ ภักดีรัตน์***. การผ่าตัดรักษามะเร็งปฐมภูมิของตับในโรงพยาบาลราชบุรี. (วารสารแพทย์เขต 7 2538 ; 3 : 195-202.)

*กลุ่มงานศัลยกรรม, **กลุ่มงานรังสีวิทยา, ***กลุ่มงานพยาธิวิทยา, รพ. ราชบุรี.

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลราชบุรีได้ทำผ่าตัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิของตับ จำนวน 42 ราย ในช่วงปี พ.ศ. 2531-2537 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชายอายุ 40-60 ปี และเป็นมะเร็งระยะท้าย ทำผ่าตัดก้อนเนื้อออกออกพร้อมตับกลีบใดกลีบหนึ่ง 10 ราย ตัดเนื้องอกออกพร้อมตับบางส่วน 3 ราย ผูกหลอดเลือดแดงใหญ่ของตับ 29 ราย การตรวจพบ HBsAg ให้ผลบวก ระดับ alfafetoprotein (AFP) สูงกว่าปกติ และภาวะตับแข็งมีความสำคัญในการวินิจฉัยและการดำเนินโรค ผู้ป่วยที่ตัดตับทั้งทั้งกลีบเสียชีวิตจากการผ่าตัด 40% (เทียบกับ 10% ในกลุ่ม HAL) และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดรุนแรง (ตับทำงานล้มเหลว ไตวาย อักเสบติดเชื้ออย่างรุนแรง) ทั้งกลุ่มตัดและผูกหลอดเลือดแดงมีชีวิตหลังผ่าตัดสั้น (เฉลี่ย 3.7 และ 5 เดือน) การรักษาได้ผลไม่ดี เพราะโรคลุกลามเร็วและเป็นตับแข็ง การนำเอาวิธีการใหม่มาใช้ เช่น ultrasound หรือ microwave resector, transcatheter intraarterial oil-chemoembolization (TOCE) อาจช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น

บทนำ

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าไวรัสตับอักเสบบี (HBV) มีความสัมพันธ์กับการอักเสบเรื้อรังของตับ ตับแข็ง และมะเร็งตับ^{1,2} มะเร็งตับจากไวรัสนี้มีการดำเนินโรคเร็วกว่าจากสาเหตุอื่น ถ้าไม่มีรักษาจะเสียชีวิตภายใน 4 เดือน หลังเริ่มมีอาการ และพบว่ามีตับแข็งร่วมด้วยถึง 80%³ ถ้าทำผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้ และให้การรักษาวินิจฉัยครบคู่ไปด้วย อาจมีชีวิตรอดยืนยาวเกิน 4 ปี ได้ถึง 30-80%⁴

โรงพยาบาลในสวนภูมิภาคพบผู้ป่วยโรคนี้บ่อยพอสมควร ในสภาพที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้ เมื่อยินยอมให้ผ่าตัดรักษาก็ทำผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้น้อยรายมากและไม่หายขาด ผู้ป่วยเหล่านี้จึงมีชีวิตรอดหลังการวินิจฉัยโรคล้นมาก

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ตั้งแต่เดือนกันยายน 2531 ถึง ตุลาคม 2537 ผู้รายงานได้ทำผ่าตัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิของตับ (Primary hepatocellular carcinoma - HCC) 42 ราย เป็นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก 13 ราย (resection) ผ่าตัดผูกเส้นเลือดแดงใหญ่ของตับ (hepatic artery ligation - HAL) 29 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม 52 ปี เท่ากัน โดยส่วนใหญ่ อยู่ในช่วง 50-70 ปี ชายต่อหญิง

ประมาณ 10 ต่อ 1 (11 : 2 ในกลุ่มตัดตับ และ 26 : 3 ในกลุ่ม HAL) รายละเอียดการผ่าตัด แสดงไว้ในตารางที่ 1 และอัตราการตายจากการผ่าตัดในตารางที่ 2

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม อยู่ใน stage III - IV เหมือนกัน มีเพียงรายเดียวที่ทำ right hepatic lobectomy อยู่ใน stage II A ซึ่งถือว่าดีที่สุดที่สุดในรายงานนี้ (ตารางที่ 3)

ผลการรักษา

ผู้ป่วย Stage III และ IV ที่ทำ right hepatic lobectomy เสียชีวิตรอดภายในเดือนแรกหลังผ่าตัด 4 ราย (40% ในกลุ่ม lobectomy และ 30% ในกลุ่มตัดตับทั้งหมด) กลุ่มที่ทำ HAL (Stage III - IV เช่นกัน) เสียชีวิต 3 ราย (10%) ดังในตารางที่ 2-3 ไม่มีความแตกต่างชัดเจนระหว่างใส่หรือไม่ใส่สายฉีดยาไว้ในหลอดเลือดแดงใหญ่ของตับ สาเหตุการตายที่สำคัญได้แก่ ตับทำงานล้มเหลว ไตทำงานล้มเหลว และการอักเสบติดเชื้อรุนแรง

กลุ่มที่ทำ HAL รอดชีวิตจากการผ่าตัด 26 ราย อยู่ต่อมาได้นานเฉลี่ย 5-6 เดือน ซึ่งนานกว่ากลุ่มที่ตัดตับออกทั้งกลีบเล็กน้อย (3.7 เดือน) แต่สั้นกว่า 2 รายที่ทำ wedge resection และ left lateral segmentectomy (ตารางที่ 4) ไม่มีความแตกต่างระหว่างการใส่และไม่ใส่สายฉีดยาไว้ในหลอดเลือดแดงของตับ

ตารางที่ 1 Operative procedures

Procedures	One-staged	Two-staged
Right hepatic lobectomy	5	4
Left hepatic lobectomy	1	-
Trisegmentectomy	-	1
Left lateral segmentectomy	1	-
Wedge resection	1	-
HAL c distal cannulation	12	-
HAL s distal cannulation	17	-

ตารางที่ 2 Operative mortality

Procedures	One-staged	Two-staged
Right hepatic lobectomy	4/9	44.4
Left hepatic lobectomy	0/1	0
Trisegmentectomy	0/1	0
Left lateral segmentectomy	0/1	0
Wedge resection	0/1	0
HAL c distal cannulation	2/12	16.7
HAL s distal cannulation	1/17	5.9

ตารางที่ 3 Tumor staging and related operative mortality

Staging		Resection		HAL	
Stage	Grade	Number	Mortality	Number	Mortality
II	A	1	-	-	-
	B	-	-	-	-
	C	-	-	-	-
III	A	1	-	6	-
	B	2	2	1	-
	C	0	-	3	2
IV	A	4	-	11	-
	B	4	2	3	1
	C	1	-	5	-
Total		13	4	29	3

ตารางที่ 4 Postoperative survival period

Postoperative survival (months)	Resection		HAL	
	major (7)	minor (2)	c (10)	s (16)
Range	1.2-7.3	15-24	1.5-12.8	2.0-16.0
Mean	3.7	19.5	6.0	5.4

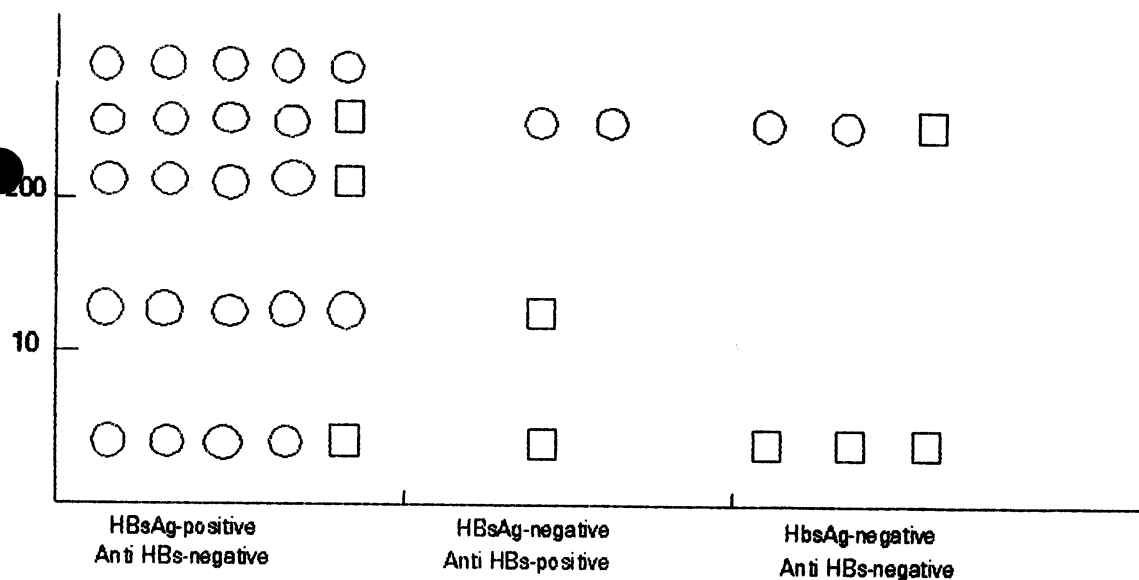
c = with distal cannulation

s = without distal cannulation

ตารางที่ 5 Postoperative Complication

Complications	Resection (13)	HAL	
		c (12)	s (17)
No complications	7	10	15
Pulmonary infections	1	-	-
Hepatic failure	4	2	2
Renal failure	2	-	-
Wound infections	2	-	-
Wound dihisence	1	-	-
Bile leakage	2	-	-
Peritonitis & sepsis	2	-	-

ตารางที่ 6 Correlations between HBsAg, AFP, and cirrhosis



AFP - Alpha fetoprotein (nanogram/ml)

○ - Associated cirrhosis

□ - No associated cirrhosis

ตารางที่ 7 Preoperative liver function tests

Serum level	Resection (13)	HAL	
		c (10)	s (14)
Normal	8	5	4
Decreased albumin	4	2	3
Increased bilirubin	-	-	2
Increased transaminase	4	2	7
Increased alk phosphatase	1	2	9

ตารางที่ 8 Postoperative recovery of liver functions

	Resection (9)	HAL	
		c (10)	s (11)
Within 2 weeks	8	9	8
After 4 weeks	1	1	3

ผู้ป่วยกลุ่ม HAL ที่ไม่ใส่สายชิตยา ได้รับ 5-FU 500 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 5-7 วัน 2-4 ครั้งก่อนกลับบ้าน กลุ่มที่ใส่สายชิตยา ฉีด 5-FU 250-500 มก. ทางสายชิตยาทุก 5-7 วัน เหมือนกัน 3-5 ครั้ง แล้วดึงสายออก เมื่อเรียบร้อยดีก็ออกกลับบ้าน ได้ทำ hepatic angiogram ผ่านทางสายชิตยานี้ 2 ราย พบว่า เส้นเลือดแดงของตับไปเลี้ยงก่อนมะเร็งเกือบทั้งหมด สาเหตุที่ต้องเอาสายชิตยาออกเพราะผู้ป่วยมีไข้หนาวสั่นเมื่อเดินยาเข้าไป

ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดรุนแรงและซับซ้อนในรายที่เป็นเบาหวาน ตับแข็ง และเสียเลือดมากระหว่างผ่าตัด (มากกว่า 3,000 มล.) ผู้ป่วย 7 รายในกลุ่มที่ตัดตับ เคยรายงานไว้ทั้งภาวะแทรกซ้อนและสาเหตุการตาย⁵ ในกลุ่มที่ผูกหลอดเลือดแดงใหญ่ของตับ มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดน้อย ตับทำงานล้มเหลว 4 ราย (เสียชีวิต 3 ราย)

การรั่วซึมของน้ำดี หยุดได้เองในลำปาดะที่ 6 หลังผ่าตัด 1 ราย อีก 1 ราย (ทำผ่าตัด trisegmentectomy) น้ำดีรั่วไม่หยุด จนกระทั่งเสียชีวิตใน 2 เดือนหลังผ่าตัด (รายละเอียดดังตารางที่ 5)

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง HBsAg, AFP, และตับแข็ง (cirrhosis) ในผู้ป่วย 34 ราย พบว่า 26 ราย (76%) ระดับ AFP สูงกว่า 10 nanogram/ml (เป็นตับแข็ง ด้วย 21 ราย) 24 ราย (70%) HBsAg positive (เป็นตับแข็ง 20 ราย) ลักษณะที่เด่นชัดใน ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ HBsAg positive, Anti HBs negative, AFP สูงกว่าปกติ ในผู้ป่วยคนเดียวกัน ซึ่งพบถึง 20 ราย (60%) และใน 20 รายนี้ก็เป็นตับแข็งถึง 18 ราย ดังในตารางที่ 6

การตรวจการทำงานของตับก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่ม

ตัดตับ (13 ราย) และกลุ่มผูกหลอดเลือดแดงของตับ (24 ราย) ผลปกติในกลุ่มตัดตับ 8 ราย และกลุ่ม HAL 9 ราย (ตารางที่ 7) ความผิดปกติที่พบไม่รุนแรงมาก ยกเว้น 2 ราย ในกลุ่ม HAL ที่ serum bilirubin สูงกว่าปกติ หน้าที่ของตับในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการผ่าตัดกลับมาปกติภายใน 2 สัปดาห์ เป็นส่วนใหญ่ (ตารางที่ 8) ส่วนน้อยฟื้นตัวหลัง 1 เดือนไปแล้ว รายที่เสียชีวิตจากการผ่าตัด (ตัดตับ 4 ราย, ผูกหลอดเลือดแดง 3 ราย) พบว่าหน้าที่ของตับเลวลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งเสียชีวิต

วิจารณ์

การพัฒนาเทคนิคการผ่าตัดเพื่อควบคุมการเสียเลือดระหว่างตัดเนื้อตับ ทำให้การผ่าตัดใหญ่ที่ตับ (major hepatic resection) สามารถทำได้ด้วยความปลอดภัย อัตราตายจากการผ่าตัดน้อย^{6,7} ผู้รายงานค่อย ๆ เพิ่มพูนประสบการณ์ขึ้นโดยใช้วิธีการดังกล่าวประกอบกับความรู้ความเข้าใจในการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัด ทำให้ผลการผ่าตัดรักษามะเร็งตับดีขึ้นในระยะต่อมาเมื่อเทียบกับผลในระยะ 2-3 ปีแรก แต่การผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งที่ลุกลามมากหรือมีขนาดใหญ่ออกพร้อมกับเนื้อตับ จำนวนมากในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง (Stage III - IV ดังในตารางที่ 3) ให้ผลออกมาเลวกว่าการผูกหลอดเลือดแดงใหญ่ของตับเพียงอย่างเดียวโดยอัตราตายจากการผ่าตัดสูงกว่า (40% เทียบกับ 10% ในตารางที่ 2) ช่วงชีวิตหลังผ่าตัดสั้นกว่า (ตารางที่ 4) และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดรุนแรงกว่า (ตารางที่ 5) เนื่องจากเนื้อตับที่เหลืออยู่ไม่สามารถทำงานทดแทนได้เพียงพอ (เป็นตับแข็งหรือ ซอกซ้ำจากการผ่าตัดมาก) ซึ่งปรากฏการณ์นี้ตรงกับรายงานจากจีนและญี่ปุ่น^{4,8,9} บางรายงาน ใช้การตรวจ glucose tolerance test (GTT) และ redox tolerance index (RTI) ซึ่งตรวจหาอัตราส่วนของ arterial ketone bodies (AKBR) 2 ตัว คือ 3-hydroxybutyrate และ acetoacetate เพื่อวัดความสามารถของ mitochondria ในเซลล์ของตับ⁹ วิธีการนี้ยังไม่เป็นที่แพร่หลาย แม้ว่าผลการผ่าตัดรักษาจะดีมากก็ตาม ดังนั้น

การตัดสินใจทำผ่าตัดวิธีไหน หลังจากสำรวจดูพยาธิสภาพที่ตับ และช่องท้องโดยละเอียดแล้วจึง มีความสำคัญมากต่อผลที่จะตามมาในระยะหลังผ่าตัด

การสำรวจตับด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ในขณะทำผ่าตัด (intraoperative ultrasound) ช่วยบอกตำแหน่ง ขนาด และความสัมพันธ์ของก้อนเนื้ออกต่อ hepatic vein และ portal vein ในเนื้อตับได้อย่างละเอียดถูกต้อง และช่วยในการทำ balloon occlusion ของ hepatic vein ก่อนตัดเนื้อตับ เพื่อลดการเสียเลือดได้อีกด้วย⁷ เครื่องตัดเนื้อเยื่อโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound resector) ช่วยตัดเนื้อตับโดยเสียเลือดน้อย แต่เสียเวลามาก และในตับแข็งจะตัดลำบากมากขึ้น การฉีดยาและสารบางอย่าง (เช่น gelfoam) เข้าไปอุดหลอดเลือดแดงของตับส่วนที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งเพื่อให้เนื้อมะเร็งขาดเลือดและฝ่อตายก่อนผ่าตัด (TOCE-Transcatheter arterial oil-chemoembolization) ช่วยให้อ่อนมะเร็งฝ่อตัวลงบ้างเสียเลือดน้อยระหว่างผ่าตัด หรือเปลี่ยนสถานะผู้ป่วยจากตัดก้อนออกไม่ได้ (nonresectable) มาเป็นตัดออกได้ (resectable) โดยมีภาวะแทรกซ้อนน้อย มีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น¹⁰ วิธีการเหล่านี้ล้วนแต่เป็นการรักษาปลายเหตุ ค่าใช้จ่ายสูง เครื่องมือซับซ้อน และเปลืองเวลามาก ทำได้ในผู้ป่วยจำนวนจำกัด ยังไม่สามารถทำได้แพร่หลายในโรงพยาบาลต่างจังหวัด

การนำผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV โดยดูจาก HBsAg-positive) มาทำการสืบค้นอย่างละเอียด (AFP level, ultrasound หรือ CT scan, liver biopsy) จะทำให้ได้ผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะเริ่มแรกมาทำการรักษา ซึ่งมีโอกาสรักษาให้โรคหายขาด (curative resection) มากขึ้น และจำนวนผู้ป่วยที่สามารถทำผ่าตัดรักษาได้ ก็ จะสูงขึ้นด้วย^{4,8,9} ความหวังสูงสุดคือการรักษาผู้ป่วยให้หายจากการติดเชื้อ HBV ก่อนที่จะกลายเป็นตับแข็งหรือ ก่อมะเร็ง โดยใช้สารยับยั้งไวรัสในกลุ่ม interferon ซึ่งมีรายงานว่าได้ผลดีขึ้นเรื่อย ๆ แม้ว่าการนำผู้ป่วยกลุ่มนี้ (HBsAg positive) มาทำการสืบค้นอย่างละเอียด จะเสียค่าใช้จ่ายสูง แต่การได้ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะเริ่มแรกมาทำ

การรักษาที่น่าจะคุ้มค่าเป็นประโยชน์ต่อสังคมและประชาชนชาติโดยส่วนร่วมด้วย

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิของตับ (HCC) ที่ลุกลามมากหรือเป็นตับแข็งด้วย (อยู่ใน Stage III - IV) ควรผ่าตัดรักษาโดยพยายามเหลือเนื้อตับไว้ให้มากที่สุด เพื่อให้ตับทำงานได้โดยไม่ล้มเหลวในระยะหลังผ่าตัดและโรคแทรกซ้อนหลังผ่าตัดไม่รุนแรง แม้ว่าผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากมะเร็งลุกลามในภายหลังก็ตาม การตัดเนื้อตับออกมากในผู้ป่วยเหล่านี้ ทำให้เสียชีวิตเร็วขึ้นกว่าเดิม แต่ถ้ามะเร็งขนาดเล็กควรตัดออกพร้อมกับเนื้อตับบางส่วน จากนั้นคอยเฝ้าระวังการกลับเป็นมะเร็งที่ตำแหน่งอื่นอีก วิธีการใหม่ ๆ ที่นำมาใช้รักษามะเร็งตับ เช่น intraoperative ultrasound การใช้ ultrasound resector ช่วยผ่าตัด และการทำ TOCE ก็มีผลทำให้การรักษามะเร็งตับมีการพัฒนาและยืดชีวิตผู้ป่วยได้นานขึ้น การสืบค้นหามะเร็งระยะเริ่มแรกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ช่วยให้เกิดการรักษาแบบหายขาดมีมากขึ้น การใช้ยาต้านไวรัส (Interferon) ช่วยรักษาผู้ป่วยให้หายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนที่จะกลายเป็นตับแข็งหรือมะเร็ง แต่วิธีการใหม่ ๆ เหล่านี้ยังมีข้อจำกัดในด้านค่าใช้จ่าย เครื่องมือ เวชภัณฑ์ และบุคลากรผู้ให้บริการอยู่มาก

เอกสารอ้างอิง

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981 ; 21 : 1129-33.
2. Gibson JB, Wu PC, Ho JCI, Lauder LJ. Hepatitis B Surface Antigen, hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Hong Kong. A necropsy study 1963-1976. Br J Cancer 1980 ; 42 : 370-7.
3. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, et al. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. Cancer 1984 ; 54(7) : 1461-5.
4. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. Surgery 1986 ; 99(6) : 694-701.
5. สุริยงค์ ศรีคุณ, และคณะ. การผ่าตัดตับในโรงพยาบาลราชบุรี : รายงานผู้ป่วย 11 ราย. วารสารแพทย์เขต 7 2534 ; 10(1) : 9-19.
6. Ryan JA, Faulkner DJ. Liver resection without blood transfusion. Am J Surg 1989 ; 157 : 472-5.
7. Okuda K, Nakayama T, Taniwaki S, et al. A new technique of hepatectomy using an occlusion balloon catheter for the hepatic vein. Am J Surg 1992 ; 163 : 431-4.
8. Wu MC, Zhang XH, Chen H, et al. Hepatic resection for primary liver cancer. Report of 400 cases. Chinese Med J 1986 ; 99(3) : 175-80.
9. Ozawa K, Takayasu T, Kumada K, et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. Am J Surg 1991 ; 161 : 677-82.
10. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. Am J Surg 1992 ; 163 : 387-94.