

## การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ด้วยวิธีที่ไม่ใช่การผ่าตัด

เกศรินทร์ ถานะภิรมย์\*

ธนรัตน์ ศุภศิริ\* ภัทรมน ก่อเกียรติพิทักษ์\*

ณัฐพงศ์ วิบูลย์ศิริชัย\* สมบัติ ตริประเสริฐสุข\*

**Thanapirom K, Supasiri T, Wiboonsirichai N, Korkiatpitak P, Treeprasertsuk S. Non surgical management in advanced hepatocellular carcinoma. Chula Med J 2015 Jan – Feb; 59(1): 47 - 61**

*Hepatocellular carcinoma (HCC) is major global health problem. Although there are widespread applications of surveillance programs to detect an early stage HCC, a significant proportion of patients are still diagnosed as non-resectable HCC. According to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging, patients with cancer related symptoms, macrovascular invasion (either segmental or portal invasion) or extrahepatic spread (lymph node involvement or metastases were defined as advanced HCC. Untreated HCC with advanced stage had poor prognosis, the median survival was 3 - 6 months. Sorafenib, multikinase inhibitor, was the first molecular target agent and had supported evidence for survival benefits and now it has become the first-line treatment in patients with advanced HCC. Development and progression of HCC had heterogeneity of molecular events and complex mechanisms. Combination treatment with molecular target agents targeting different pathways may be other option. Other treatment modalities for advanced HCC include external beam radiotherapy, <sup>90</sup>Yttrium radio-embolization, transarterial chemoembolization (TACE), drug-eluting-beat and chemotherapy. High-dose external radiation directed to the tumor or portal vein thrombosis (PVT) in combination with regional chemotherapy or TACE, has good outcome. Previous data of <sup>90</sup>Yttrium radio-embolization in patients with PVT were interesting; however, they need further studies to support. Each treatment modality has different levels of evidences to support. This review provides an updated overview of the diagnosis and non-surgical management of advanced HCC.*

**Keywords:** *Advanced hepatocellular carcinoma, non-surgical management.*

Reprint request: Treeprasertsuk S. Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 16, 2013.

เกศรินทร์ ถานะภิรมย์, ธนรัตน์ ศุภศิริ, ภัทรมน ก่อเกียรติพิทักษ์, ณัฐพงศ์ วิบูลย์ศิริชัย, สมบัติ ตรีประเสริฐสุข. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยวิธีที่ไม่ใช้การผ่าตัด. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2558 ม.ค. – ก.พ.; 59(1): 47 – 61

โรคมะเร็งตับ เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก แม้ว่าจะในปัจจุบันจะมีการพัฒนาระบบการคัดกรองมะเร็งที่ใช้อย่างแพร่หลายขึ้นมาเพื่อตรวจหามะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรก แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้แล้ว ถ้าจัดแบ่งมะเร็งตามระยะโดยใช้เกณฑ์ของ *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* แล้ว มะเร็งตับระยะลุกลามหมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการจากมะเร็ง มีมะเร็งลุกลามไปที่เส้นเลือด มีมะเร็งแพร่กระจายออกจากตับ เช่น ไปที่ต่อมน้ำเหลือง ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งในระยะนี้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ค่อยดีนัก โดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 3 - 6 เดือนถ้าไม่ได้รับการรักษา ปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยวิธีที่ไม่ใช่การผ่าตัดอยู่หลายวิธี เช่น การใช้ยาต้านมะเร็งในกลุ่ม *molecular targeted therapy* เช่น *Sorafenib* ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านทางกลไก *multikinase inhibitors* ที่มีหลักฐานสนับสนุนถึงประโยชน์จากการใช้ยามากที่สุดโดยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม กลไกในการเกิดและการพัฒนาของมะเร็งตับนั้นซับซ้อน และมีการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลหลายตำแหน่งที่เกี่ยวข้อง จึงนำไปสู่การศึกษาของยาในกลุ่มนี้อีกมากมาย นอกจากยากกลุ่มนี้แล้วการรักษาอื่นที่มีข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามได้แก่การฉายแสงทั้งจากภายนอก (*External beam radiation*) หรือการใช้  $^{90}\text{Y}$  *Yttrium* ซึ่งได้มีการพัฒนามาใช้ไม่นานนี้และมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดพอร์ทัลอุดตัน (*portal vein thrombosis*) การทำ *transarterial embolization*, การใช้ *drug-eluting-bead* หรือการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งในแต่ละวิธีการรักษานั้นมีข้อมูลสนับสนุนต่าง ๆ กันไป โดยบทความนี้จะทบทวนหลักฐานทางการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยวิธีที่ไม่ใช่การผ่าตัด

**คำสำคัญ:** มะเร็งตับระยะลุกลาม, วิธีที่ไม่ใช้การผ่าตัด, การรักษา.

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับที่ห้าของโลก<sup>(1)</sup> โดยทวีปเอเชียและแอฟริกามีอุบัติการณ์การเกิดโรคมากที่สุด ซึ่งสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของไวรัสตับอักเสบบีที่พบสูงในทวีปนี้ ข้อมูลในประเทศไทยจากรายงานของกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2551 พบว่าโรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจากสาเหตุการตายก่อนวัยอันควรเป็นอันดับ 1 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชาย และอันดับ 5 ในผู้หญิง<sup>(2)</sup> แม้ในปัจจุบันทั่วโลกมีแนวทางในการคัดกรองมะเร็งตับในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่ข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับกว่าร้อยละ 70 ได้รับการวินิจฉัยในระยะลุกลามแล้ว ซึ่งโอกาสที่จะรักษาหายมีเพียงร้อยละ 0 - 10<sup>(3)</sup> เหตุผลสำคัญของการตรวจพบโรคในระยะลุกลามนั้นเคยมีการศึกษาจาก HALT-C trial<sup>(4)</sup> ระบุว่า เป็นผลจากการขาดการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับ การขาดการตรวจติดตามในผู้ป่วยที่พบความผิดปกติจากการตรวจคัดกรองแล้ว และเครื่องมือที่ใช้ตรวจคัดกรองในปัจจุบันยังไม่ไวมากพอที่จะตรวจพบมะเร็งตับได้ในระยะแรก

### การคัดกรองมะเร็งตับและ Biomarker

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงส่วนช่องท้องด้านบนทุก 6 เดือน เป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญทั่วโลกเนื่องจากมีประสิทธิภาพและมีความคุ้มค่า (cost-effective) ส่วนการตรวจระดับซีรั่ม alpha-fetoprotein (AFP) นั้นไม่ได้แนะนำให้ใช้แล้ว เนื่องจากขาด sensitivity คือมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 - 20 ของมะเร็งตับระยะแรกเท่านั้นที่มีระดับ AFP ที่สูงขึ้น, ขาดความจำเพาะ คือในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีหรือซีก็มีระดับ AFP ที่สูงขึ้นได้และ ขาดค่า cut off ที่เหมาะสมที่มีทั้งความไวและความจำเพาะสูง<sup>(5)</sup> ส่วนในอนาคตอาจจะมี biomarker ใหม่ ๆ ที่กำลังพัฒนาและอาจนำมาใช้ในการคัดกรองมะเร็งตับ เช่น Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) คือ โปรตีนโปรทรอมบินที่สร้างผิดปกติพบมากในเซลล์มะเร็งตับ<sup>(6)</sup> ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลายใน

ประเทศญี่ปุ่นพบว่า accuracy ของ AFP, DCP และการใช้ tests ทั้งสองในการแยกแยะมะเร็งตับเท่ากับร้อยละ 79, 82 และ 92 ตามลำดับ marker อีกตัวหนึ่งคือ Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3) เป็น iso-form หนึ่งของ AFP สร้างจากเซลล์มะเร็งตับ ค่า cut-off ที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 มีความไวเท่ากับร้อยละ 36, ค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 92 ในการคัดกรองมะเร็งตับ<sup>(7)</sup> ซึ่งก็ยังไม่ไวพอ

### แนวทางการรักษาและบทนิยามของมะเร็งตับในระยะลุกลาม (Advanced stage)

ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับได้มีการจัดแบ่งระยะโรคหลายแบบ หนึ่งในระบบที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือ Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) classification ซึ่งแบ่งมะเร็งตับเป็น 5 ระยะได้แก่ 0, A, B, C และ D ซึ่งทำให้ง่ายต่อการบอกพยากรณ์โรคและการเลือกวิธีรักษา<sup>(6)</sup>

มะเร็งตับระยะลุกลามตาม BCLC classification หมายถึง มะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าสู่เส้นเลือดพอร์ทัล, กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือลุกลามไปยังอวัยวะอื่น โดยที่ผู้ป่วยยังมี Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ระดับ 1 - 2 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยสามารถปฏิบัติกิจกรรมได้ตามปกติมีอาการแสดงของโรคเล็กน้อยจนถึงมีข้อจำกัดในการปฏิบัติกิจกรรมและมีอาการแสดงของโรค ข้อมูลในการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตวิธีการรักษาที่มีรายงานการรักษาผู้ป่วยในระยะนี้ได้แก่

1. การฉายแสง (Radiotherapy)
2. ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะต่อโมเลกุล (Molecular targeted therapy)
3. ยาเคมีบำบัด (Systemic chemotherapy)
4. Chemoembolization (transarterial chemoembolization, TACE)

ตลอดจนการใช้ร่วมกันหลาย ๆ วิธีซึ่งได้เรียบเรียงมาดังนี้

#### 1. การฉายแสง (Radiotherapy)

ประกอบด้วย external radiation และ internal radiation (radio-embolization)

● **External radiation** มีข้อบ่งชี้ในการนำไปใช้ ดังกรณีต่อไปนี้<sup>(8)</sup>

1. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเส้นเลือดพอร์ทัลอุดตัน หรือ มี portal vein thrombosis (PVT) โดยใช้ร่วมกับการทำ TACE
2. เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของตัวก้อนมะเร็งตับ (palliative treatment) เช่น การฉายแสงเพื่อลดขนาดก้อนเนื้อออกขนาดใหญ่เพื่อลดความเสี่ยงของ tumor rupture หรือภาวะเลือดออกจากก้อน
3. เพื่อลดอาการ ในกรณีมะเร็งตับมีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง สมอง หรือ กระดูก

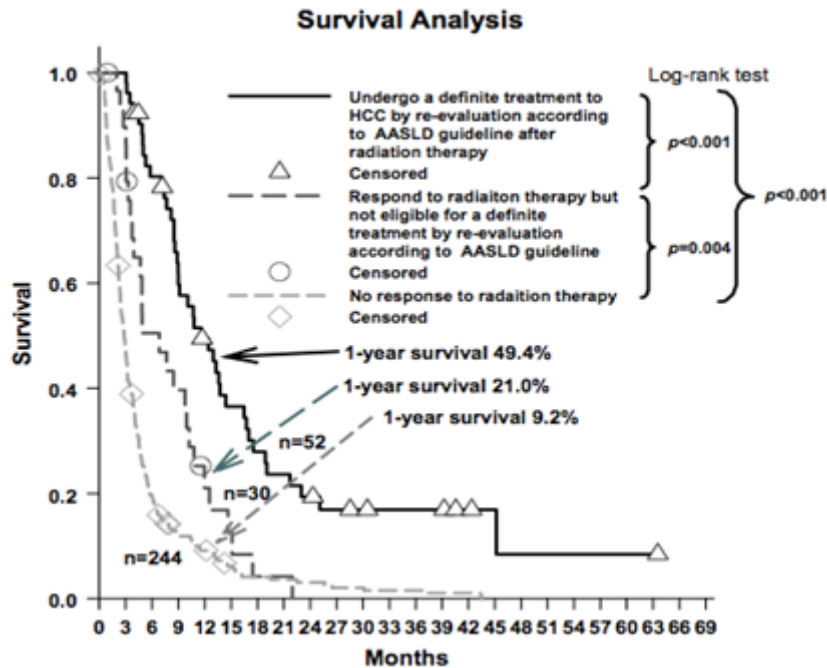
ปริมาณรังสีที่ให้ขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ คือ ขนาดก้อนมะเร็งตับและการผลข้างเคียงที่จะเกิดกับตัวเนื้อตับปกติรอบข้าง โดยยังมีรังสีปริมาณมากยิ่งกำจัดเซลล์มะเร็งได้มาก แต่ก็เกิดผลข้างเคียงต่อเนื้อตับมากขึ้นเช่นกัน<sup>(2)</sup> เทคนิคในอดีตเป็นแบบฉายรังสีทั้งตับ ทำให้ไม่สามารถใช้ปริมาณรังสีได้มาก ถูกจำกัดด้วยผลแทรกซ้อนต่อเนื้อตับปกติ ทำให้ไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้หมด ในปัจจุบันมีเทคโนโลยีใหม่ ๆ ที่ช่วยให้รังสีสามารถจำกัดไปที่บริเวณก้อนมะเร็งตับ และลดปริมาณรังสีที่จะส่งไปสู่เนื้อเยื่อตับปกติ ทำให้ใช้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้น และได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น เช่น 3D CRT (3-dimensional conformal RT), IMRT (Intensity-modulated RT), SBRT (Stereotactic body RT) โดยปริมาณรังสีที่ใช้ที่มากกว่า 50 Gray (Gy) สามารถลดขนาดก้อนมะเร็งตับได้ ในขณะที่ปริมาณรังสีที่น้อยกว่า 50 Gy มักใช้ในการรักษาประคับประคองอาการมากกว่า<sup>(2)</sup>

ส่วนภาวะแทรกซ้อนต่อเนื้อตับปกติ คือ Radiation induced liver disease (RILD) เป็นภาวะตับอักเสบที่มีการทำงานของตับผิดปกติได้แก่ aminotransferase และ alkaline phosphatase สูงขึ้น แต่ total bilirubin ไม่สูง มีตับโตขึ้น มีน้ำในท้องได้ โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยการเกิดหลังจากฉายแสงประมาณ 2 สัปดาห์ถึงหลายเดือน โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด RILD คือ มีตับแข็งหรือตับ

อักเสบอยู่เดิม ได้รับรังสีมากกว่า 100 Gy และเนื้อตับมากกว่าหนึ่งในสามได้รับการฉายแสง การป้องกันคือการใช้วิธีที่ลดปริมาณรังสีไปสู่เนื้อตับปกติ มีการศึกษาแบบย้อนหลังทำในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีเส้นเลือดพอร์ทัลอุดตันและไม่ใช้ผู้ป่วยตับแข็งในระยะท้ายหรือ Child-Turcotte-Pugh C (CTP-C) หรือมีการกระจายของมะเร็งไปนอกตับนำมารักษาด้วย external radiation ขนาด 60 Gy ไปที่บริเวณเส้นเลือดพอร์ทัลที่มี tumor thrombus พบว่ากลุ่มที่มี recanalization ของเส้นเลือดพอร์ทัลและสามารถไปรับการรักษาที่จำเพาะต่อ เช่น การทำ TACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ถึงร้อยละ 49 ดังรูปที่ 1 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่มี recanalization ของเส้นเลือดพอร์ทัล แต่ไม่สามารถไปรับการรักษาอื่นต่อได้ และมากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ )<sup>(9)</sup>

#### ● Internal radiation

เนื่องจากการฉายแสงจากภายนอกมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อเนื้อตับปกติ จึงเป็นที่มาของเทคนิคการฉายแสงที่ให้รังสีเข้าไปอยู่ในบริเวณของตัวก้อนมากที่สุด เพื่อให้ได้ขนาดรังสีที่สูงขึ้น และผลแทรกซ้อนต่อเนื้อตับโดยรวมลดลง โดยการใช้เทคนิค radioembolization ถึงแม้ชื่อของเทคนิคที่เป็น embolization แต่ไม่ได้มีการอุดตันของหลอดเลือด ขั้นตอนการทำคือเริ่มจาก angiography ผ่านทาง hepatic artery แล้วเลือกแขนงของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงใกล้บริเวณตัวก้อนเนื้อออกมากที่สุด ในตอนแรกฉีดสาร technetium เพื่อวางแผนดูการกระจายของสารรังสีมุ่งตรงไปที่ก้อน และลดความผิดพลาดที่สารรังสีจะไปสู่เนื้อเยื่อปกติโดยรอบ หลังจากนั้น 2 - 4 สัปดาห์จึงฉีดสารรังสีที่บรรจุอยู่ใน glass microsphere ไปยังบริเวณ pre capillary ที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง สารรังสีที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน คือ radioisotope Yttrium-90 จากข้อมูลการศึกษาการศึกษาในระยะที่ 2 แบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate (no PVT) และระยะลุกลามซึ่งมี ECOG 0-1, มีตับแข็งระยะ CTP



รูปที่ 1. Survival curve ในผู้ป่วย Advanced stage HCC ที่ได้รับการรักษาด้วย external radiation<sup>(9)</sup>

A-B มาฉีดสาร Yttrium<sup>90</sup> ในปริมาณ 120 Gy พบว่าระยะเวลาที่เริ่มพบว่าการลุกลามหรือ overall time-to-progression เท่ากับ 15 เดือน และมีค่าเฉลี่ยของอัตราอยู่รอดเท่ากับ 11 เดือน และพบว่าในกลุ่มมะเร็งตับระยะลุกลาม (BCLC-C หรือ PVT) ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Yttrium<sup>90</sup> มีอัตราอยู่รอดที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาขณะที่ใน intermediate HCC ไม่พบว่ามีอัตราอยู่รอดที่เพิ่มขึ้น<sup>(10)</sup>

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมแบบการวิเคราะห์หอคิมาณ หรือ meta-analysis เปรียบเทียบ radioembolization (TARE) กับ TACE จาก 13 การศึกษา แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ TARE จำนวน 597 คน และกลุ่มที่ได้ TACE 1,233 คน ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่ากลุ่มที่ได้ TARE มีค่าเฉลี่ยของอัตราอยู่รอดที่ 1 ปี นานกว่ากลุ่มที่ได้ TACE และมีอัตราการเกิดโรคซ้ำที่ต่ำกว่ากลุ่ม TACE ส่วนอัตราการตอบสนองต่อการรักษากลุ่มที่ได้ TARE ก็มีมากกว่ากลุ่มที่ได้ TACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Hazard Ratio (HR) ของ TARE ต่ออัตราอยู่รอดโดยรวมเท่ากับ 0.73 (95% CI= 0.60 - 0.88,  $p < 0.01$ )<sup>(11)</sup>

การรักษาโดยวิธี radioembolization นี้มีข้อห้ามที่สำคัญ 2 ข้อคือภาวะ hepatopulmonary shunting และการมีเลือดไหลย้อนทางเข้าไปในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณ gastroduodenal region อาจนำไปสู่การเกิด radiation induced pneumonitis และ gastric/duodenal ulcer/perforation ได้<sup>(12)</sup>

## 2. ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะต่อโมเลกุล (Molecular targeted therapy)

กลไกการเกิดมะเร็งตับระดับโมเลกุลนั้นมีความซับซ้อน<sup>(13)</sup> Vogelstein เสนอว่า solid tumor เกิดขึ้นเมื่อมีการขัดขวางของ critical intracellular signaling networks อย่างน้อย 3 networks ขึ้นไป โดยการขัดขวาง pathways ที่จำเพาะนั้นเกิดได้จาก oncogene activation ผ่านทาง point mutations, copy number alterations หรือ epigenetic changes หรือเกิดจาก tumor suppressor gene inactivation โดยผ่านทาง loss of heterozygosity, point mutations, epigenetic silencing หรือ aberrant transcription of dominant-negative proteins

เชื่อว่ามีความผิดปกติที่พบร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งตับคือ

1. Disturbances in cell cycle regulation ซึ่งพบรายงานในครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งตับ เกิดจาก TP53 point mutations หรือ loss of heterozygosity, silencing of p16 หรือ Retinoblastoma genes, หรือ over expression of cyclinD1

2. Aberrant angiogenesis ซึ่งมีอยู่ก่อนแล้วใน early hepatocarcinogenesis เกิดจาก autocrine/ paracrine secretion ของ vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), หรือ angiopoietin-2 หรือ high-level amplification of VEGFA gene

3. Evasion of apoptosis จาก deregulation ของ intrinsic หรือ extrinsic apoptotic pathways

4. Reactivation ของ telomerase reverse transcriptase (TERT) ซึ่งทำให้เกิด limitless replicative potential

Molecular aberration นั้นเป็นเป้าหมายหลักของการรักษามะเร็งตับโดยยากกลุ่ม targeted therapies จะไปออกฤทธิ์ที่กลไกต่าง ๆ โดยกุญแจหลัก ได้แก่ Wnt- $\beta$  catenin pathway, EGFR-RAS-MAPKK pathway, c-MET pathway, IGF signaling, Akt/mTOR signaling, and VEGF and PDGFR signaling cascades ส่วนกลไกอื่นที่เป็นที่สนใจแต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมถึงความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งตับ ได้แก่ Jak-STAT, TGF- $\beta$ , และ Hedgehog pathway โดย molecular targeted therapies ส่วนที่จะกล่าวถึงในบทความนี้มีดังต่อไปนี้

#### ■ Anti-angiogenic agents

- Sorafenib
- Sunitinib
- Brivanib
- Linifanib
- Ramucirumab
- Bevacizumab

#### ■ Epidermal growth factor receptor inhibitors

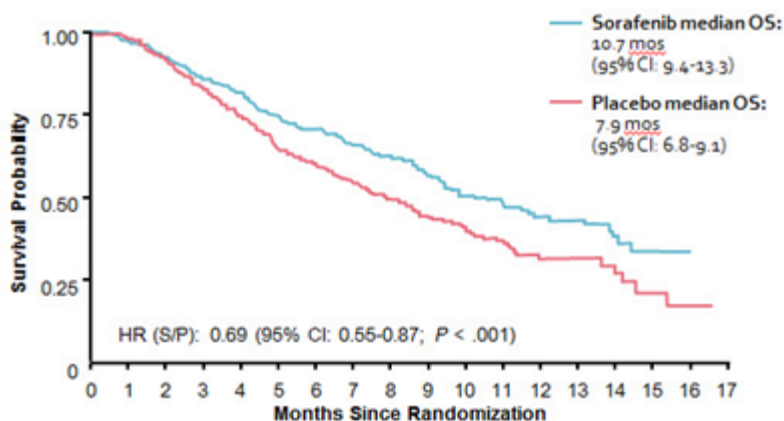
- Erlotinib
- mTOR inhibitors
- Everolimus

### Antiangiogenic agents

#### Sorafenib

Sorafenib ออกฤทธิ์ทั้งสอง compartment ของ tumor คือ ยับยั้ง Raf kinase proliferative signaling และยับยั้ง tumor angiogenesis ด้วยการขัดขวาง VEGF and PDGF receptor tyrosine kinases<sup>(14)</sup> ในขณะนี้ Sorafenib เป็นยา targeted therapy ตัวแรกและตัวเดียวที่แสดงให้เห็นว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย advanced stage HCC ได้ โดยมีข้อบ่งชี้ คือ มะเร็งตับระยะลุกลาม (BCLC C) และมีค่าทำงานตับอยู่ในเกณฑ์ที่ดี (ตับแข็งระยะต้น Child A)<sup>(6)</sup>

ซึ่งการศึกษาที่เป็นการศึกษาสำคัญของ Sorafenib ก็คือ SHARP study<sup>(15)</sup> ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial แบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม เป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มแรกได้ยา Sorafenib ขนาด 400 มก วันละ 2 ครั้ง จำนวน 299 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยาหลอกจำนวน 303 ราย โดยสาเหตุของมะเร็งตับเป็นจากไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 29, แอลกอฮอล์ร้อยละ 26, ไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 19 ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ Sorafenib มีอัตราการรอดโดยรวมที่ 10.7 เดือน (95% CI: 40.9 - 57.9) ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 7.9 เดือน (95% CI: 29.4 - 39.4) โดยมี Hazard ratio 0.69 (95% CI: 0.55 - 0.87;  $P < .001$ ) อีกทั้งยังมี median time to radiologic progression ที่นานขึ้น (5.5 เทียบกับ 2.8 เดือน, hazard ratio = 0.58 (95% CI: 0.45-0.74;  $P < .001$ ) แต่ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการลุกลามไม่ต่างกัน (4.1 เทียบกับ 4.9 เดือน,  $p = 0.77$ ) ดังแสดงในรูปที่ 2 ผลข้างเคียงที่สำคัญที่พบในกลุ่มที่ได้ Sorafenib ได้แก่ ท้องเสียร้อยละ 39 และ hand-foot skin reaction ร้อยละ 21 โดยเป็นผลข้างเคียงจากยาที่ระดับความรุนแรงระดับที่ 3 ถึงอย่างละร้อยละ 8



รูปที่ 2. Kaplan-Meier analysis ของ Overall survival จาก SHARP study<sup>(6)</sup>

ต่อมาการศึกษาจากเอเชียแปซิฟิก<sup>(16)</sup> ในประเทศจีน ได้หวั่น และเกาหลี่ได้ ซึ่งเป็นการทบทวนวรรณกรรมระบบเชิงปริมาณหรืองานวิจัยระยะที่ 3 multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยแบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ที่มี CTP-A และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนทั้งสิ้น 271 คน แบ่งสุ่มเป็น 2:1 จำนวนสองกลุ่มพบว่าในกลุ่มที่ได้ Sorafenib มีค่าเฉลี่ยของอัตราอยู่รอดโดยรวม, ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการลุกลามและอัตราการควบคุมโรคดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกดังตารางที่ 1 สรุปผลการรักษาด้วยยา

Sorafenib ของ SHARP และ Asia-Pacific study ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะแตกต่างกับผู้ป่วยใน SHARP study พบว่ากว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยใน Asia-pacific มีไวรัสตับอักเสบบี โดยมีไวรัสตับอักเสบบีเพียงร้อยละ 10 ผลข้างเคียงที่สำคัญในกลุ่มที่ได้รับ Sorafenib มีท้องเสียร้อยละ 45 และ hand-foot skin reaction ร้อยละ 25.5 ซึ่งพบว่าผลข้างเคียง จากยามีนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยใน SHARP study และจากผลข้างเคียงนี้ทำให้ผู้ป่วยถึงร้อยละ 30.9 ต้องปรับลดขนาดของยาที่ได้รับลง

ตารางที่ 1. ผลของการรักษาได้แก่อัตราอยู่รอดโดยรวม, ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการลุกลามและอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ที่ได้ Sorafenib จาก SHARP และ Asia-Pacific study<sup>(15, 16)</sup>

Endpoint	SHARP trial			
	Sorafenib	ยาหลอก	HR (95% CI)	p-value
อัตราอยู่รอดโดยรวม, (เดือน)	10.7	7.9	0.69 (0.55 - 0.87)	< 0.001
ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการลุกลาม (เดือน)	5.5	2.8	0.58 (0.45 - 0.74)	< 0.001
อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ)	2	1	-	NS
Endpoint	Asia-Pacific trial			
อัตราอยู่รอดโดยรวม, (เดือน)	6.5	4.2	0.68 (0.50 - 0.93)	0.014
ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการลุกลาม (เดือน)	2.8	1.4	0.57 (0.42 - 0.79)	< 0.001
อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ)	3.3	1.3	-	NS

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ การใช้ Sorafenib ร่วมกับ TACE ก็พบว่าผลเป็นที่น่าสนใจแม้จะยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ ข้อมูลจากการศึกษาอื่นหลังพบว่าการใช้ Sorafenib ไปพร้อมกับการทำ TACE นั้นสามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยของอัตราการรอดโดยรวมได้จาก 17 เดือนเป็น 27 เดือน (95% CI: 21.9 - 32.1, p = 0.001) ในกลุ่มมะเร็งตับที่ไม่มีภาวะเส้นเลือดพอร์ทัลอุดตันหรือ distant metastasis แต่ไม่แตกต่างกันในกลุ่มมะเร็งตับที่มีภาวะเส้นเลือดพอร์ทัลอุดตันหรือมี distant metastasis<sup>(17)</sup> เมื่อเทียบกับ TACE อย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามการใช้ Sorafenib หลังจากผู้ป่วยตอบสนองจากการทำ TACE (นิยามว่าก้อนลดขนาดลงมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 25) เป็นเวลา 1 - 3 เดือนพบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่าการลุกลามไม่ต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มได้ยาหลอก<sup>(18)</sup> ฉะนั้น การใช้ Sorafenib ร่วมกับ TACE ระยะเวลาในการเริ่มยามีผลต่อการรักษา

#### Sunitinib, Brivanib, Linifanib, Ramucirumab และ Bevacizumab

Sunitinib เป็น oral tyrosine kinase inhibitor ซึ่งออกฤทธิ์ที่ VEGFR-1, VEGFR-2, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-a/b, c-KIT, FLT3, และ RET kinases ข้อมูลจากโดยมีข้อมูลวิจัยระยะที่ 2 single-arm, open-label, single-centre<sup>(19)</sup> ซึ่งทำในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่มี CTP≤B โดยการให้ Sunitinib 50 มก/วัน นาน 4 สัปดาห์และหยุด 2 สัปดาห์ พบว่ามี partial response และ stable disease เท่ากับ ร้อยละ 44.2 ขณะที่อัตราการรอดโดยรวมอยู่ที่ 5.8 เดือน แต่พบว่ามีผลข้างเคียงระดับ 3 - 4 มากถึงร้อยละ 80 โดยแบ่งเป็น อ่อนเพลียร้อยละ 47, คลื่นไส้ร้อยละ 15, ตับวายร้อยละ 15, ภาวะซีมร้อยละ 12, เลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนต้นร้อยละ 12 รวมถึง มีผู้ป่วยร้อยละ 18 เสียชีวิตใน 60 วันหลังจากเข้าร่วมวิจัย จึงทำให้พบว่า ถึงแม้ Sunitinib แนวโน้มจะมีอัตราการควบคุมโรคค่อนข้างดี แต่มีผลข้างเคียงแบบรุนแรงค่อนข้างมาก อย่างไรก็ตาม

ก็ตามการใช้ Sunitinib ในขนาด 37.5 มก/วัน นั้นจากสหสถาบันหรือ multicenter, ระยะที่ 2<sup>(20)</sup> พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคอยู่ที่ ร้อยละ 42 และอัตราการรอดโดยรวม 9.3 เดือน โดยที่พบว่ามีผลข้างเคียงระดับ 3 - 4 ค่อนข้างน้อย คือ เลือดจางร้อยละ 9, เกิดเลือดดำร้อยละ 18, อ่อนเพลียร้อยละ 27 และ bleeding EV ร้อยละ 7 ดังนั้นดูจากแนวโน้มแล้ว การใช้ Sunitinib 37.5 มก/วันน่าจะเป็นอีกหนึ่งความหวังของยา ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม อีกทั้งยังมีข้อมูลการใช้เป็น second line treatment กรณีที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย Sorafenib การใช้ Sunitinib 37.5 มก/วัน พบว่ามี stable disease ร้อยละ 40, ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่าการลุกลาม 3.2 เดือน, ค่าเฉลี่ยของการรอดโดยรวมที่ 8.4 เดือน ดังนั้น Sunitinib จึงอาจเป็นยาอีกตัวที่อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย Sorafenib

ขณะที่ข้อมูลวิจัยระยะที่ 2 randomized, open-label<sup>(14)</sup> ศึกษาการใช้ Sorafenib หรือ Sunitinib เป็น first line treatment ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม, CTP- A จำนวน 1,073 คน พบว่า hazard ratio ของกลุ่ม Sunitinib เทียบกับ Sorafenib คือ 1.31 (95%CI 1.13 - 1.52), p = 0.0019 และพบว่ามีผลข้างเคียงของ Sunitinib คือ เกิดเลือดดำร้อยละ 19 และเม็ดเลือดขาวต่ำ neutropenia ร้อยละ 16 ซึ่งทำให้จำเป็นต้องหยุดการศึกษาไป ทำให้ Sunitinib ยังเป็นยาที่ไม่เหมาะสมในการนำมาใช้เป็น first line treatment ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา

Brivanib เป็น dual inhibitor ของ VEGFR และ fibroblast growth factor receptor (FGFR) ในด้าน first line treatment มีการศึกษาวิจัยระยะที่ 2 ที่เป็น multicenter, open-label<sup>(21)</sup> การใช้ Brivanib 800 มก/วัน ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม, CLIP score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 โดยมี 6-month progression free survival rate เท่ากับร้อยละ 21.1 และมี disease control rate ร้อยละ 50.9 และค่าเฉลี่ยของการรอดที่ 10 เดือน โดยมีผลข้างเคียง ซึ่งเป็น grade 3/4 ค่อนข้างน้อย คือ



อ่อนเพลียร้อยละ 9, ความดันเลือดสูงร้อยละ 6 และท้องร่วงร้อยละ 2 อีกทั้งยังมีการใช้เป็น second line treatment มีการศึกษาซึ่งเป็นสหสถาบัน open-label, phase II, single-agent study<sup>(22)</sup> เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่ล้มเหลวหลังจากได้รับการรักษาด้วย anti-angiogenic therapy อื่นมาก่อนทั้งหมด โดยให้ brivanib 800 มก/วัน พบว่ามีอัตราการตอบสนองของก้อนเนื้ออกร้อยละ 4.3, disease control rate ร้อยละ 45.7 และมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดที่ 9.8 เดือน และมีผลข้างเคียงแบบรุนแรงที่น้อย

Linifanib เป็น orally active, potent, และ selective inhibitor ของ VEGFR และ PDGFR โดยขณะนี้มีการศึกษาเปรียบเทียบ Linifanib กับ Sorafenib กำลังจะเสร็จสมบูรณ์ในอนาคต<sup>(24)</sup> พบว่าการให้ Linifanib 0.25 มก/กก รับประทานในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่าการลุกลามเท่ากันในกลุ่ม CTP-A และ B คือ 3.7 เดือน แต่จะพบว่ามีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดในกลุ่ม CTP-A คือ 10.4 เดือน เทียบกับ CTP-B คือ 2.5 เดือน โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 8.7 (95% CI 1.1 – 28 สำหรับผู้ป่วยตับแข็ง CTP-A และมี ผลข้างเคียงระดับ 3 - 4 ที่พบมากที่สุดคือ ความดันเลือดสูงร้อยละ 20.6 และอ่อนเพลียร้อยละ 11.8

Ramucirumab และ Bevacizumab เป็น recombinant human monoclonal antibody ที่จับกับ extracellular domain of the VEGF receptor ข้อมูลการศึกษาของยาทั้งสอง<sup>(23)</sup> ในมะเร็งตับระยะลุกลามเป็นงานวิจัยระยะที่ 2 พบว่ามีประสิทธิภาพในการเพิ่ม progression-free survival โดยเฉพาะ Bevacizumab ซึ่งมีการรวบรวมข้อมูลเป็น systematic review<sup>(24)</sup> ทั้งที่ใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยา targeted therapy ตัวอื่นและมีที่ใช่ทั้ง 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> และ 3<sup>rd</sup>-line treatment มีอัตราการควบคุมโรคได้ร้อยละ 42 - 79.6, median progression free survival 1.5 - 9 เดือน และมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดที่ 4.4 - 15.7 เดือน โดยเฉพาะมีหลายการศึกษาที่ใช้ Bevacizumab ในขนาด 15 มก/กก ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับ Erlotinib 150 มก/วัน<sup>(25)</sup> ซึ่งพบว่าเพิ่มผล

การรักษาได้อย่างน่าสนใจ อย่างไรก็ตามยังต้องการผลการศึกษาในระยะที่ 3 ต่อไป โดยผลข้างเคียงระดับ 3 - 4 ที่สำคัญ คือ อ่อนเพลีย, ความดันเลือดสูง, ตับอักเสบและเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร

## Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors

### Erlotinib

Erlotinib เป็น orally active, potent, selective inhibitor ของ EGFR/HER1-related tyrosine kinase enzyme ซึ่งเป็น targeted therapy ที่รู้จักกันดีในการรักษามะเร็งปอดและมะเร็งตับอ่อน ในด้านการนำมาใช้รักษามะเร็งตับระยะลุกลามที่มี CTP-B จากการศึกษาวิจัยระยะที่ 2 multicenter<sup>(26)</sup> พบว่ามี progression-free survival ที่ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 32 และมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 59 และมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดที่ 13 เดือน โดยผลข้างเคียงระดับ 3 ที่พบบ่อย คือ ผื่นผิวหนังร้อยละ 13, อ่อนเพลียร้อยละ 8 และท้องเสียร้อยละ 8 ตามลำดับ

## mTOR inhibitors

### Everolimus

จากการศึกษาวิจัยระยะที่ 1 - 2 ซึ่งเป็น single-arm<sup>(27)</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม โดยให้ Everolimus กินในขนาด 5 มก/วัน หรือ 10 มก/วัน แบ่งการศึกษาเป็นสองระยะ โดยระยะที่ 1 เป็นการศึกษาเพื่อดูความปลอดภัยของยาและขนาดยา ระยะที่ 2 ดู progression-free survival ที่ 24 สัปดาห์ผลการศึกษาพบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 44 และมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดที่ 8.4 เดือน โดยมีผลข้างเคียงระดับ 3 - 4 ของยา คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ lymphopenia, ตับอักเสบ, เกสโตรเรต่ำ hyponatremia

โดยสรุปแล้ว Sorafenib เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม และมียาที่น่าสนใจและรอผลการศึกษาซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 2 - 3 ในอนาคต คือ Bevacizumab, Erlotinib, Ramucirumab และ Everolimus ดังสรุปในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. สรุปข้อมูลการศึกษาวิจัยของยาในกลุ่ม targeted therapy ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม<sup>(14)</sup>

วิธีการรักษา	วิธีการวิจัยเปรียบเทียบยา	ระยะการศึกษาวิจัย
วิธีการรักษาหลัก	Sorafenib เทียบกับ. ยาหลอก	ระยะที่ 3: อนุมัติ (2007)
	Sorafenib เทียบกับ. sunitinib	ระยะที่ 3: หยุดการศึกษา (2010)
	Sorafenib เทียบกับ. Brivanib	ระยะที่ 3: ล้มเหลว
	Sorafenib เทียบกับ. Linifanib	ระยะที่ 3: หยุดการศึกษา (2011)
	Sorafenib ± Erlotinib	ระยะที่ 3: ล้มเหลว
	Sorafenib เทียบกับ. Bevacizumab ± Erlotinib	ระยะที่ 3: ล้มเหลว
	Sorafenib ± doxorubicin	ระยะที่ 3: กำลังดำเนินการ
วิธีการรักษารอง	Brivanib เทียบกับ. ยาหลอก	ระยะที่ 3: ล้มเหลว
	Ramucirumab เทียบกับ. ยาหลอก	ระยะที่ 3: กำลังดำเนินการ
	Bevacizumab ± Erlotinib เทียบกับ. ยาหลอก	ระยะที่ 3: กำลังดำเนินการ
	Everolimus เทียบกับ ยาหลอก	ระยะที่ 3: กำลังดำเนินการ

### 3. Systemic chemotherapy

สำหรับการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ไม่นิยมใช้ในการรักษามะเร็งตับ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ทำให้เมตาบอลิซึมของยาเคมีบำบัดทำได้ไม่ดี ส่งผลให้มีผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดได้มาก และเสี่ยงต่อการติดเชื้อง่ายขึ้น นอกจากนี้มะเร็งตับส่วนใหญ่ไม่ค่อยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

ก่อนหน้านี้มีการวิจัยให้ยาเคมีบำบัด ในกลุ่มของ Doxorubicin เทียบกับ การรักษาแบบประคับประคองที่ดีที่สุด พบว่าการให้ Doxorubicin เพิ่ม median overall survival ได้มากกว่ากลุ่มการรักษาแบบประคับประคองที่ดีที่สุด 3.1 สัปดาห์ ( $p = 0.036$ )<sup>(28)</sup> ต่อมาจึงมีการทำวิจัยเปรียบเทียบ Doxorubicin เทียบกับ nolatrexed และ Doxorubicin เทียบกับ FOLFOX4 ซึ่งทำในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ ที่มี performance status ดีในงานวิจัยแรก ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 พบว่า nolatrexed เพิ่ม มีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดที่มากกว่า Doxorubicin 10 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ (32 เทียบกับ. 22 สัปดาห์,  $P = 0.006$ ) แต่ progression-free survival ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม nolatrexed มีผลข้างเคียงจากยามากกว่าเช่นกัน (เกล็ดเลือดต่ำ, เยื่อปวกอักเสบ และท้องเสีย)<sup>(29)</sup> ในกลุ่มงานวิจัยที่สองกลุ่มที่ได้รับ Doxorubicin

เทียบกับ FOLFOX4 พบว่ามีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (6.4 เทียบกับ. 4.9 เดือน,  $p = 0.07$ ) แต่มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการลุกลามมากกว่า (2.9 เทียบกับ 1.8 เดือน,  $p < 0.001$ ) ต่อมาจึงมีการศึกษาขนาดใหญ่ที่ทำเปรียบเทียบกันระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 2 ตัวร่วมกัน : PIAF regimen (Cisplatin/Interferon a2b/Doxorubicin /Fluorouracil) เทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด Doxorubicin พบว่ามีอัตราการตอบสนองโดยรวมที่ร้อยละ 20.9 และร้อยละ 10.5 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง median overall survival อีกทั้งในกลุ่ม PIAF regimen มีผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่ได้ Doxorubicin ในเรื่องของเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และ hypokalemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(30)</sup>

ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดที่พอจะมีหลักฐานว่ามีประโยชน์ ในการรักษามะเร็งตับมากที่สุดมีเพียง แค่ Systemic Doxorubicin อย่างใดก็ตาม จากหลักฐานต่างๆ ที่มีการทำวิจัยจากผู้ป่วยที่ได้รับ systemic Doxorubicin ก็มีอัตราการตอบสนองโดยรวมเพียงแค่อ้อยู่รอด 10 จึงมีความพยายามที่จะทำวิจัยให้การรักษามะเร็งตับโดยการให้ Sorafenib ร่วมกับ Doxorubicin ต่อไป

#### 4. Transarterial chemoembolization (TACE) & Drug-Eluting-Bead

เมื่อตัดปีกติวร้อยละ 75 เลี้ยงด้วยเส้นเลือดพอร์ทัล แต่เนื้อมะเร็งตับร้อยละ 80 - 100 เลี้ยงด้วย hepatic artery ดังนั้นการทำ chemoembolization ใช้วิธีการใส่ catheter เข้าทาง Femoral artery เข้าไปสู่ hepatic artery ในส่วนที่เลี้ยงก้อนมะเร็งตับแล้วใช้สารที่เรียกว่า gel-foam ซึ่งอาจจะทำมาจาก Polyvinyl alcohol, alcohol, starch microspheres ไปอุดเส้นเลือด หลังจากนั้นจะฉีดสารที่เรียกว่า Lipiodol ที่จะเป็นตัวที่ผสมอยู่กับยาเคมีบำบัดฉีดเข้าไปอุดตรงตำแหน่งของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยง เนื้ออกของตับ กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการทำ TACE คือกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น BCLC stage B คือ HCC ที่มีลักษณะ multinodular asymptomatic tumors และไม่มี vascular invasion หรือ extra hepatic spread โดยที่ overall survival จะมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 20 เดือน ข้อห้ามสำหรับการทำ TACE คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะท้ายหรือ CTP- C ส่วนประโยชน์ของ TACE มีข้อมูลชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ โดยเพิ่ม overall survival ซึ่งมีหลายการศึกษา รวมถึงการวิเคราะห์ห้ภูมิงานยืนยัน<sup>(31 - 33)</sup> แต่ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงการนำ TACE มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับระยะลุกลามว่ามีประโยชน์มากเพียงพอดหรือไม่

โดยการศึกษาของ Pinter และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลัง 10 ปี พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับระยะลุกลามและมีตับแข็งระยะ CTP-A หรือ B เปรียบเทียบการรักษาระหว่าง TACE และ Sorafenib พบว่าในกลุ่มที่ได้ TACE มี median overall survival อยู่ที่ 9.2 เดือน ขณะที่ได้ Sorafenib มีค่าเฉลี่ยอัตราการรอดโดยรวมที่ 7.4 เดือนตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 0.377$ )<sup>(34)</sup> อย่างไรก็ตามการใช้ TACE ร่วมกับ Sorafenib นั้นก็เป็นการรักษาที่น่าสนใจดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

ต่อมาได้มีการคิดค้นเรื่องของ Drug-Eluting-Bead (DEB) ซึ่งเป็นสารซึ่งอาศัยความต่างของประจุไฟฟ้ามาเป็นสารที่นำมาใช้อุดเส้นเลือด โดยมีลักษณะคล้ายเม็ดลูกปัด ที่จะนำยาเคมีบำบัดเข้าไปกับ DEB นี้ทำให้ระดับความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดเข้าถึงก้อนมะเร็งตับมีความเข้มข้นที่มากกว่าวิธีเดิม และลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดต่อร่างกายโดยรวมได้มากกว่า

จากการศึกษา PRECISION V study ที่แบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับเป็น 2 กลุ่ม และให้ नियามของมะเร็งตับระยะลุกลามคือ มีตับแข็งระยะ CTP-B, bilobar หรือเป็นกลุ่มที่โรคกลับเป็นซ้ำ กลุ่มแรกให้การรักษาด้วย conventional TACE โดยได้ doxorubicin ขนาด 50-75 มก/ม<sup>2</sup> ขณะที่อีกกลุ่มได้ TACE และ DEB ที่มี doxorubicin ขนาด 25 - 150 มก พบว่า objective response and disease control rates มีค่าสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ TACE และ DEB (ร้อยละ 52.4 เทียบกับ ร้อยละ 34.7,  $P = 0.038$  และ ร้อยละ 63.5 เทียบกับร้อยละ 44.4,  $P = 0.026$  ตามลำดับ) แต่อัตราการตอบสนองโดยรวมไม่ต่างกัน (ร้อยละ 25.4 เทียบกับร้อยละ 13.9,  $p = 0.091$ )<sup>(35)</sup> และในส่วนของผลข้างเคียงต่อตับและผลข้างเคียงอื่น ๆ ของ Doxorubicin เช่น ผม่วง, การกดไขกระดูกพบว่าลดลงอย่างชัดเจน ( $p < 0.0001$ )

นอกจากนี้พบว่าการใช้ DEB ร่วมกับการใช้ Sorafenib ขนาด 800 มก/วันในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ จะช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งได้ที่ 3 สัปดาห์ และมีอัตราการควบคุมโรคถึง ร้อยละ 95 โดยที่ผลข้างเคียงที่พบมากคือ อ่อนเพลีย (ร้อยละ 94), เบื่ออาหาร (ร้อยละ 67), ตับอักเสบ (ร้อยละ 64), ผื่น (ร้อยละ 48) แต่ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ซึ่งก็เป็น ผลข้างเคียงจากตัว Sorafenib นั้นเอง<sup>(36)</sup>

#### การรักษาอื่นๆ

ยังมีข้อมูลการศึกษาซึ่งส่วนใหญ่เป็นงานวิจัยอยู่ในระยะที่ 1 หรือ 2 ที่นำมาใช้ในผู้ป่วย มะเร็งตับระยะลุกลาม เช่น Glypican-3 derived peptide vaccine, interferon alpha<sup>(37)</sup>

#### สรุป

ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม มีหลายการรักษาที่สามารถเลือกใช้ได้ทั้ง Radiation, TACE, chemotherapy แต่ทั้งนี้การรักษาที่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์ชัดเจน คือ Sorafenib ทิศทางในอนาคตจากข้อมูลการศึกษาที่มีในปัจจุบันจะเป็นการใช้ Sorafenib ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น และการใช้ targeted therapy อื่น ๆ มาเพื่อใช้รักษา ดังสรุปในตารางที่ 3

### ตารางที่ 3. สรุป Update in non-surgical treatment ในผู้ป่วย มะเร็งตับระยะลุกลาม<sup>(6)</sup>

วิธีการรักษาหลักหรือ First line therapy	1. Sorafenib ± Erlotinib 2. Sorafenib เทียบกับ. Brivanib 3. Sorafenib เทียบกับ. Sunitinib 4. Sorafenib เทียบกับ. Linifanib 5. Sorafenib ± Yttrium-90 6. Sorafenib ± Doxorubicin
วิธีการรักษารองหรือ Second line	1. Brivanib เทียบกับ. ยาหลอก 2. Everolimus เทียบกับ. ยาหลอก 3. Ramucirumab เทียบกับ. ยาหลอก

#### อ้างอิง

- deFranchis R, Dell'Era A, Primignani M. Diagnosis and monitoring of portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2008 May; 40(5): 312 - 7
- Fuss M, Salter BJ, Herman TS, Thomas CR Jr. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potential of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology* 2004 Nov; 127(5 Suppl 1): S206 - 17
- Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, Sawyer MB, Bain VG, Ma M, Owen R. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treat Rev* 2012 Feb; 38(1): 54 - 62
- Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, Lok AS, Lee WM. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol* 2013 Mar; 108(3): 425 - 32
- Lai Q, Melandro F, Pinheiro RS, Donfrancesco A, Fadel BA, Levi Sandri GB, Rossi M, Berloco PB, Frattaroli FM. Alpha-fetoprotein and novel tumor biomarkers as predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after surgery: a brilliant star raises again. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 893103
- European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 Apr; 56(4): 908 - 43
- Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Venook AP, Reddy KR, Satomura S, Kanke F, Schwartz ME, Sherman M. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Jan; 7(1): 104 - 13
- Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006 Apr; 106(8): 1653 - 63
- Huang YJ, Hsu HC, Wang CY, Wang CJ, Chen HC,

- Huang EY, Fang FM, Lu SN. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Mar; 73(4): 1155 - 63
10. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, Maccauro M, Marchiano A, Bongini M, Lanocita R, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013 May; 57(5): 1826 - 37
11. Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, Yang J, He J. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 Mar; 138(3): 455 - 62
12. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver Int* 2010 Sep; 30(8): 1094 - 102
13. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008 Oct; 48(4): 1312 - 27
14. Cabrera R. Systemic targeted therapy beyond sorafenib. *Clin Liver Dis* 2012 Jan; 1(6): 212 - 6
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul; 359(4): 378 - 90
16. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, 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 Jan; 10(1): 25 - 34
17. Qu XD, Chen CS, Wang JH, Yan ZP, Chen JM, Gong GQ, Liu QX, Luo JJ, Liu LX, Liu R, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 263
18. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 Sep; 47(14): 2117 - 27
19. Barone C, Basso M, Biolato M, Pompili M, Rufini V, Miele L, Basso M, De Gaetano AM, Castaldi P, Iaculli A, et al. A phase II study of sunitinib in advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013 Feb 11;
20. Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, Lerch S, Kovacs K, Inauen R, Hess V, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010; 15(3): 285 - 92
21. Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, Thomas M, Harris R, Baudelet C, Walters I, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin*

- Cancer Res 2011 Apr; 17(7): 1973 - 83
22. Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, Baudelet C, Manekas D, Park JW. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2012 Apr; 18(7): 2090 - 8
23. Zhu AX. New agents on the horizon in hepatocellular carcinoma. Ther Adv Med Oncol 2013 Jan; 5(1): 41 - 50
24. Fang P, Hu JH, Cheng ZG, Liu ZF, Wang JL, Jiao SC. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. PLoS One 2012; 7(12): e49717
25. Govindarajan R, Siegel E, Makhoul I, Williamson S. Bevacizumab and erlotinib in previously untreated inoperable and metastatic hepatocellular carcinoma. Am J Clin Oncol 2013 Jun; 36(3): 254 - 7
26. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. J Clin Oncol 2005 Sep; 23(27): 6657 - 63
27. Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, Muzikansky A, Clark JW, Kwak EL, Schrag D, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2011 Nov; 117(22): 5094 - 102
28. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. Cancer 1988 Aug; 62(3): 479 - 83
29. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Gallo J, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. J ClinOncol 2007 Jul; 25(21): 3069 - 75
30. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, Koh J, Mo FK, Yu SC, Chan AT, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2005 Oct; 97(20): 1532 - 8
31. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarteriallipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002 May; 35(5): 1164 - 71
32. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxi A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002 Jul; 224(1): 47 - 54
33. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003 Feb; 37(2): 429 - 42
34. Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron

- A, Konigsberg R, Stauber R, Grunberger B, Muller C, Kolblinger C, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology* 2012 May; 263(2): 590 - 9
35. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 Feb; 33(1): 41 - 52
36. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011 Oct; 29(30): 3960 - 7
37. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, Ayuso C, Vargas V, Rodes J, Bruix J. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000 Jan; 31(1): 54 - 8