

การศึกษานำร่องประสิทธิภาพของยา Capecitabine ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะสุดท้าย

โอวตือ แซ่เซียว¹, เตียมแม แซ่ประเสริฐ², วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์¹, วัลลภ เหล่าไพบูลย์³, ชวลิต ไพโรจน์กุล⁴

¹ภาควิชาศัลยศาสตร์, ²อายุรศาสตร์, ³รังสีวินิจฉัย, ⁴พยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Efficacy of Capecitabine in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma

Saeseow O-tur¹, Sookprasert Aumkhae², Bhudhisawad Vajarabhongsa¹, Laopaiboon Vallop³, Pirojkul Chawalit⁴
Department of ¹Surgery, ²Medicine, ³Radiodiagnosis and ⁴Pathology, Faculty of Medicine, KhonKaen University, Thailand

หลักการและเหตุผล: วิธีการรักษามะเร็งท่อน้ำดีที่ที่ดีที่สุดในปัจจุบันคือการผ่าตัดซึ่งจะหายขาดได้ถ้าเป็นระยะเริ่มแรก ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้เพราะมีการลุกลามและแพร่กระจายของรอยโรคมาแล้ว จนถึงปัจจุบันยังไม่พบวิธีการมาตรฐานในการรักษา ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษา และมีข้อมูลยืนยันมากที่สุดในการรักษาโรคนี้คือ 5-FU ไม่ว่าจะใช้เป็นยาตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่นที่จะมาช่วยเสริมฤทธิ์ในการรักษาพบว่าใช้ได้ผลประมาณร้อยละ 20-30 ยา Capecitabine เป็นยา 5-FU ชนิดหนึ่งที่สามารถบริหารด้วยการรับประทานได้ และได้ผลดีสำหรับมะเร็งระบบทางเดินอาหาร คณะผู้วิจัยได้นำยาชนิดนี้มาศึกษาถึงผลของยาและความปลอดภัยในการใช้เป็นยาตัวแรกสำหรับการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในระยะท้ายที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วยการผ่าตัดได้

วิธีการ: เป็นการศึกษาแบบนำร่อง โดยใช้ผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับยา Capecitabine โดยในแต่ละรอบจะได้รับยาในขนาด 1,250 mg/m² วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน เว้น 1 สัปดาห์นับเป็นหนึ่งรอบการรักษา การประเมินผลของการรักษาจะทำหลังได้รับยาเคมีบำบัดครบ 3 รอบ และ 6 รอบ โดยดูการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) ค่าเฉลี่ยของการกระจายโรค (time to progression, TTP) และค่าเฉลี่ยระยะเวลารอดชีวิต (overall survival) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาแบบ partial response และ stable disease หลังได้รับยา 3 รอบ จะได้รับยาต่อจนครบ 6 รอบ แต่ถ้าผู้ป่วยมีการแพร่กระจายของโรคก็จะหยุดให้ยา

Background: Cholangiocarcinoma is the most common malignancy in North-Eastern Thailand. While surgery is the only curative method in patients with early stage disease, chemotherapy is rarely curative in advanced patients. 5-FU based combinations are commonly used, resulting in response rates of 20-30 %. Capecitabine is an oral fluoropyrimidine that generates 5-FU in the tumor site, is highly active and well tolerated in patients with gastrointestinal cancers. Therefore we evaluated the efficacy and safety of Capecitabine as first line therapy in patients with advanced cholangiocarcinoma.

Methods: Our study was an assign stepping evaluation. In the first step 12 patients received six cycles of Capecitabine 1250 mg-m² twice daily on days 1st -14th, every 3 weeks. The primary endpoint was overall response rate (evaluated after the 3rd and 6th cycles of Capecitabine); secondary endpoints were time to progression (TTP) and overall survival (OS). Patients with partial response (PR) or stable disease (SD) after 3 cycles received 6 cycles of treatment. Patients are to be enrolled in the second step if there is at least one response in the first 12 patients.

Results: Of the 12 patients enrolled in the first step, 9 completed 3 cycles of Capecitabine. Reasons for not completing were progressive disease (PD) after 1 and 2 cycles (n=2) and lost follow up after 1 cycle (n=1). Intention to treat analysis after 3 cycles of Capecitabine showed

ผลการวิจัย: ในผู้ป่วย 12 ราย มี 9 รายที่ได้รับยาครบ 3 รอบ สาเหตุที่มีผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบเนื่องจาก progressive disease (PD) 2 ราย และขาดการติดตามการรักษา 1 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ 4 รอบ พบว่ามี partial response 2 ราย และ stable disease 3 ราย ในผู้ป่วยที่ partial response ยังคงมี partial response หลังได้รับยาครบ 6 รอบ ค่า median TTP เท่ากับ 4.4 เดือน (95% CI, 1.5-7.3) ผลข้างเคียงของยาพบ น้อยมาก และสามารถหายได้หลังจากหยุดยาแล้ว มีผู้ป่วย เสียชีวิต 5 ราย เนื่องจาก PD และอีก 7 รายยังคงมีชีวิตอยู่ ขณะที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูล

สรุป: ยา Capecitabine เป็นยาที่สามารถนำมาใช้ใผู้ป่วย มะเร็งท่อน้ำดีระยะท้ายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยทนต่อยา ได้ดี โดยพบว่ามีผลข้างเคียงต่ำ

2 PR (17%) and 3 SD (25%). One patient with initial PR still has a PR after completing 6 cycles of therapy. Median TTP is 4.4 months (95% CI, 1.5-7.3). Median survival has not yet been reached. Stomatitis was the most common adverse event reported (58%, 7 of 12) and 2 patients (17%) developed grade $\frac{3}{4}$ adverse events (diarrhea, hand-foot syndrome, skin cutaneous ulceration and stomatitis). All adverse events were manageable and resolved after Capecitabine dose reduction. There were 5 deaths considered due to PD and 7 patients were still alive at the time of analysis.

Conclusion: Capecitabine appears to be well tolerated and has modest efficacy in patients with inoperable cholangiocarcinoma, which is highly resistant to chemotherapy. Further investigation with larger numbers of patients is warranted to confirm the benefit of Capecitabine.

Keywords: Capecitabine, cholangiocarcinoma, advanced

ศรีนครินทร์เวชสาร 2549; 21(4): 318-25 • Srinagarind Med J 2006; 21(4): 318-25

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในประชากรทั้งเพศชาย และหญิงที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย และในภาคนี้เองยังพบว่าเป็นบริเวณที่มีความชุกของมะเร็งชนิดนี้สูงที่สุดในโลก¹ ในปัจจุบันพบว่า การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาวิธีเดียวที่ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด และสามารถทำให้ผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกหายขาดได้ แต่มีผู้ป่วยจำนวนพอสมควรที่มาพบแพทย์ในระยะที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ เนื่องจากมีการลุกลามและแพร่กระจายของรอยโรคไปมากแล้ว จนถึงปัจจุบันยังไม่พบวิธีการมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยระยะท้าย เหล่านี้ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาและมีข้อมูลยืนยันมากที่สุดคือ ยา 5-FU ไม่ว่าจะใช้เป็นยาตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่นที่จะมาช่วยเสริมฤทธิ์ ได้ผลการรักษาประมาณ 20-30%²⁻¹¹ ยา Capecitabine เป็น fluoropyrimidine ชนิดรับประทานที่จะมีการเปลี่ยนโครงสร้างไปเป็น 5-FU ในก้อนเนื้ออก ซึ่งจะออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติของร่างกาย ดังนั้นน่าจะลดผลข้างเคียงที่เกิดกับผู้ป่วยได้ คณะผู้วิจัยได้นำยาชนิดนี้มาศึกษาถึงผลของยา และความปลอดภัยในการใช้เป็นยาตัวแรกสำหรับการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในระยะท้ายที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วยการผ่าตัดได้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบนำร่องหลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เริ่มดำเนินการตั้งแต่เดือนเมษายน 2546-เมษายน 2547 มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และได้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ทั้งสิ้น 12 คน โดยมีขั้นตอนการคัดผู้ป่วยเข้าโครงการตามข้อกำหนดดังต่อไปนี้

1. มีผลการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็นมะเร็งท่อน้ำดี และมีผลการตรวจทางคลินิกพบว่าเป็นมะเร็งระยะท้ายที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการผ่าตัด (TNM stage III, IV) โดยจะต้องตรวจพบว่ามีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1.1 เนื้ออกลุกลามเข้าทั้ง 2 ซีกของตับ
- 1.2 มีการลุกลามของเนื้องอกเข้าหลอดเลือดใหญ่ เช่น IVC (inferior vena cava) หรือ main portal vessel
- 1.3 เนื้องอกลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง
- 1.4 พบหลักฐานว่ามีกรแพร่กระจายไปยังที่อื่น
- 1.5 ตรวจพบว่ามีกรแพร่กระจายไปตาม peritoneum (carcinomatosis peritonei)

2. ผู้ป่วยที่หลังให้การรักษาด้วยการผ่าตัดแบบประคับประคอง (palliative surgery) และยังมีเนื้องอกเหลือค้างอยู่ที่สามารถ ตรวจวัดได้ (bidimensionally measurable lesion)

3. อายุผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 18 ถึง 70 ปี
4. มี Performance status of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Scale 0-2
5. ไม่เคยได้รับการรักษาโรคอื่นที่อยู่ในบริเวณเดียวกันมาก่อนอย่างน้อย 3 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการวิจัย เช่น ต้องไม่เคยฉายแสงบริเวณมีรอยโรคอยู่อย่างน้อย 3 สัปดาห์ แต่ถ้าหากได้รับการฉายแสงเนื่องจากมีรอยโรคที่บริเวณอื่นสามารถนำเข้าโครงการได้
6. ต้องไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน
7. ต้องเป็นเนื้องอกที่สามารถตรวจวัดได้ทางคลินิกด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรืออัลตราซาวด์ โดยต้องมีขนาดเนื้องอกที่วัดได้ไม่น้อยกว่า 1 เซนติเมตร
8. ต้องเป็นผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีอายุ (estimated life expectancy) อยู่ได้ไม่น้อยกว่า 12 สัปดาห์
9. ผลการตรวจเลือดพบว่ามาจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า หรือเท่ากับ 3000/มม³, เกล็ดเลือด 100,000 / มม³ และมีความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) มากกว่า 30%
10. ผลการตรวจการทำงานของตับ ต้องมี bilirubin รวมไม่เกิน 5 มก./ดล. (total bilirubin < 5 mg/dl) SGOT, SGPT และค่า alkaline phosphatase น้อยกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ค่าการแข็งตัวของเลือด PT และ PTT มีค่าไม่เกิน 5 และ 10 นาทีเหนือค่าปกติ
11. ผู้ป่วยหญิงที่อาจมีบุตรได้จะต้องมีผลการตรวจการตั้งครรภ์เป็นผลลบ
12. สามารถเข้าใจการรักษา และเซ็นใบยินยอมได้
13. ผู้ป่วยสามารถมาติดตามการรักษาได้

ขั้นตอนการศึกษาวิจัย

1. ตรวจกรองผู้ป่วยที่สามารถเข้าโครงการได้
2. ผู้ป่วยรับทราบและเซ็นใบยินยอมได้
3. ทำการเจาะเลือดและตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง
4. ให้ยา Capecitabine ในขนาดที่กำหนดคือ 1250 mg/m² เป็นเวลา 14 วันและเว้น 7 วัน นับเป็นหนึ่งรอบการรักษา
5. ติดตามผลข้างเคียงของการให้ยาทุกหนึ่งรอบการรักษา และตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการตามที่กำหนดในโปรโตคอล ได้แก่ การตรวจ complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine clearance, bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, AST, electrolytes, calcium, total protein, albumin, phosphorus, uric acid.
6. ติดตามผลการรักษาโดยการประเมินขนาดของก้อนด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทุกสามรอบการรักษา

ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยพิสูจน์ว่าก้อนยุบลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือขนาดของก้อนคงเดิมและไม่มีก้อนใหม่ จะได้รับการรักษาต่ออีกสามรอบของการรักษา แต่ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกเพิ่มขนาดขึ้นหรือมีก้อนใหม่ จะหยุดการรักษาตามโครงการ และให้การรักษาโดยวิธีอื่นต่อไป

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อ หลังจากสามรอบการรักษา จะได้รับการประเมินขนาดของก้อนอีกครั้งและถ้าผู้ป่วยยังได้ประโยชน์จากการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาต่ออีกสามรอบการรักษา แต่ถ้าก้อนมีขนาดเพิ่มขึ้นหรือมีก้อนใหม่ขึ้น จะหยุดการรักษา และให้การรักษาแบบประคับประคองตามความเหมาะสมต่อไป

ผลการวิจัย

ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยในการศึกษา (basic demographic data) มีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งสิ้น 12 ราย เป็นเพศชายและหญิงในอัตราส่วนเท่าๆ กัน อายุระหว่าง 32-72 ปี (เฉลี่ย 56.9 ปี) ระยะของโรคเป็นผู้ป่วยระยะ 3 และ 4 โดยส่วนใหญ่คือร้อยละ 58.3 เป็นผู้ป่วยระยะที่ IVB ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดได้ ผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 58.3) มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะห่างไกลตั้งแต่ต้น โดยอวัยวะที่พบบ่อยที่สุดที่มีการกระจายไปจากโรคคือปอด รองลงมาคือต่อมน้ำเหลือง (ตารางที่ 1)

การรักษา มีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดโดยเฉลี่ย 3.7 รอบ (3.7±1.9) โดยมีตั้งแต่ผู้ป่วยที่ได้รับเพียงหนึ่งรอบการรักษาจนถึงสามารถรักษาจนครบ 6 รอบ ผู้ป่วยที่สามารถได้รับยาผ่าน 3 รอบการรักษา 9 ราย อีก 3 รายที่มีการกระจายของเนื้องอกอย่างชัดเจนในช่วงกำลังได้รับการรักษาในรอบที่ 1 และ 2

ในตารางที่ 2 แสดงผลการประเมินผลการรักษาทำในผู้ป่วยทั้งหมด 11 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วย 1 รายที่ขาดการติดตามผลการรักษา พบว่าก้อนยุบลงมากกว่าร้อยละ 50 จำนวน 2 ใน 12 (ร้อยละ 17) อีก 3 (ร้อยละ 25) มีก้อนคงที่ ไม่เพิ่มขนาดและไม่มีรอยโรคใหม่ ส่วนอีก 6 (ร้อยละ 50) มีการกระจายหรือขยายขนาดของก้อนหลังการให้ยาครบ 3 รอบ ผู้ป่วย 5 รายที่ได้การตอบสนองหลังรอบที่ 3 แบบ partial response และ stable disease ได้รับการรักษาต่อแต่มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่แสดงการกระจายของรอยโรคหลังจบรอบที่ 4 มีผู้ป่วยทั้งหมด 4 รายที่ได้รับการรักษาจนครบ 6 รอบ โดยหลังจากครบ 6 รอบการรักษาผู้ป่วยอีกหนึ่งรายที่ก้อนยังคงยุบลงมากกว่าร้อยละ 50 ก้อนคงขนาดเดิม 1 ราย และ ที่มีการขยายขนาดของก้อนมากกว่าร้อยละ 50 หรือมีรอยโรคใหม่ 2 ราย (ดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยในการศึกษา (N=12)

		N (%)
Gender	Male	6 (50.0%)
Staging	IIIA	1 (8.3%)
	IIIB	2 (16.7%)
	IVA	2 (16.7%)
	IVB	7 (58.3%)
	Primary tumor	T2
	T3	6 (50.0%)
	T4	4 (33.3%)
Regional lymph node	No	5 (41.7%)
	Yes	7 (58.3%)
Number of distant metastasis	0	5 (41.7%)
	1	4 (33.3%)
	2	3 (25.0%)
Organ of distant metastasis	Pulmonary	5
	Lymph nodes	4
	Chest wall	1

ตารางที่ 2 รายละเอียดการรักษและการตอบสนองต่อการรักษา(N=12)

Response	After 3 cycle(N)	After 6 cycle(N)
PR	2	1
SD	3	1
PD	6	2
Unknown(lost FU)	1	1

PR= partial response SD= stable disease PD= progressive disease

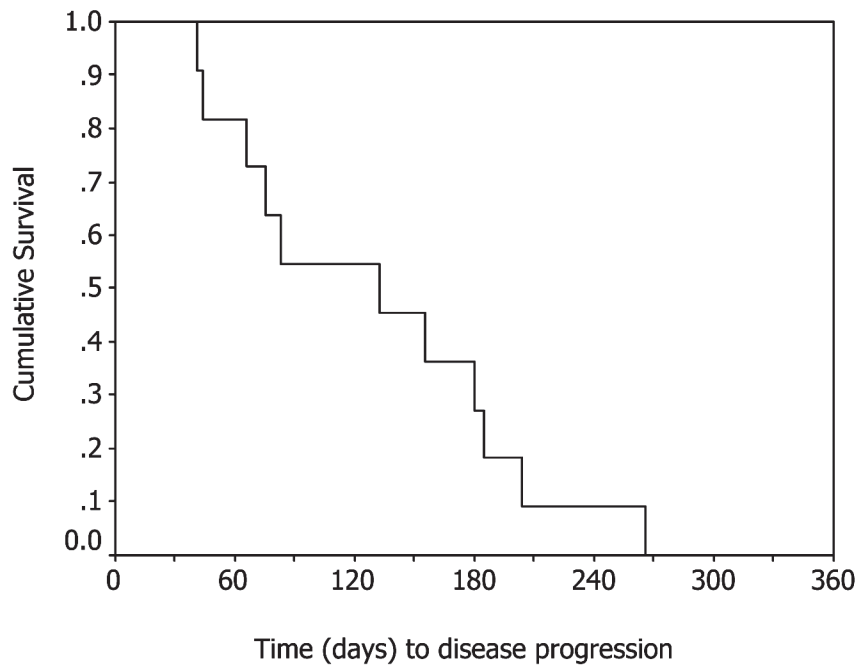
ตารางที่ 3 การตอบสนองของเนื้องอกหลังการรักษา 6 รอบ

Response after 3 cycles	Response after 6 cycles				Total
	PR	SD	PD	Unknown	
PR	1	0	0	1	2
SD	0	1	2	0	3
PD	0	0	6	0	6
Unknown	0	0	0	1	1
Total	1	1	8	2	12

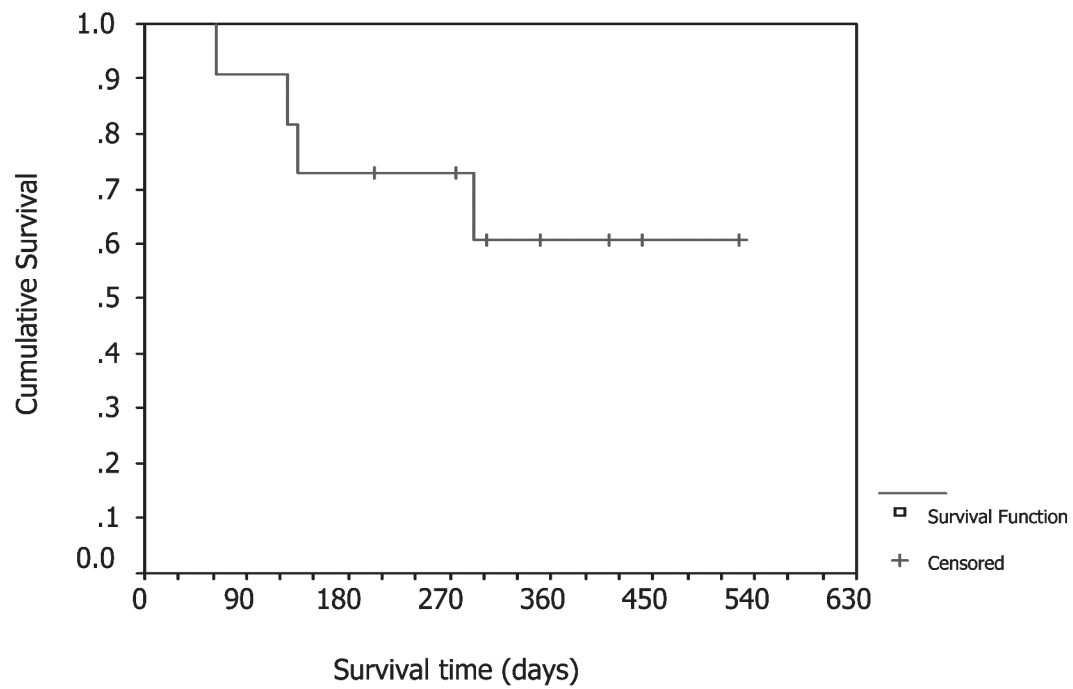
PR= partial response SD= stable disease PD= progressive disease

ค่าเฉลี่ยการกระจายของโรคและค่าเฉลี่ยระยะเวลารอดชีวิต (รูปที่ 1 และรูปที่ 2) มีค่าเฉลี่ยของ time to disease progression เท่ากับ 132 วัน ค่ากึ่งกลางการรอดชีวิต คือ 11 เดือน

ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยา Capecitabine monotherapy ก่อให้เกิดผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย โดยมากเป็นผลข้างเคียง grade 1 ที่พบมากที่สุด คือภาวะปลายมือปลายเท้าอักเสบ (hand-foot syndrome) ซึ่งพบได้ในทุกรอบการรักษา



รูปที่ 1 แสดงกราฟ time to disease progression



รูปที่ 2 แสดงกราฟ survival time

ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงของยาในแต่ละรอบของการรักษา

	Number				
	Cycle 1 (n=12)	Cycle 2 (n=10)	Cycle 3 (n=9)	Cycle 4 (n=5)	Cycle 5 (n=4)
Mild jaundice	1	-	-	-	-
Pulmonary dysfunction	-	-	-	-	-
Cardiac dysfunction	-	-	-	-	-
Mild constipation	2	-	-	-	-
Cutaneous					
Mild	4	4	2	2	1
Moderate	-	1	-	-	-
Diarrhea	-	-	-	-	-
Hair loss	1	-	-	-	-
Mild stomatitis	-	1	-	-	-
Infection	-	-	-	-	-
Hand-foot syndrome					
Mild	2	4	2	3	2
Moderate	-	1	-	-	-
Mild anorexia	4	6	-	1	-
Mild nausea, vomiting	2	1	-	-	-

ตารางที่ 5 การศึกษาในระยะที่ 2 ที่ใช้ยา 5-FU เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้หรือแพร่กระจาย

การศึกษา	สูตรยาเคมีบำบัด	จำนวนผู้ป่วย ในการศึกษา	อัตราการ ตอบสนองแบบ ก้อนยุบ (ร้อยละ)	ค่ากึ่งกลาง รอดชีวิต (เดือน)
Falkson et al ²	5-FU	30	10	4.5
Takada et al ³	5-FU	18	0	NR
Choi et al ⁴	5-FU/leucovorin	28	32	6
Glimelius et al ⁵	5-FU/leucovorin/etoposide	37	11	6.5
Gebbia et al ⁶	5-FU/leucovorin/hydroxyurea	30	30	8
Taieb et al ⁷	5-FU/leucovorin/cisplatinum	29	34	9.5
Raderer et al ⁸	5-FU/leucovorin/mitomycin-C	20	25	9.5
Patt et al ⁹	5-FU/interferon	32	34	12
Ducreux et al ¹⁰	5-FU/cisplatinum	25	24	10
Ellis et al ¹¹	5-FU/epirubicin/cisplatinum	20	40	11

และอาการ anorexia, nausea/vomiting ซึ่งอาจพบได้ในช่วงรอบแรกๆ ของการรักษา (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่ถึงแม้จะเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ¹ แต่เนื่องจากพบได้น้อยในภูมิภาคอื่นของโลก จึงมีข้อมูลไม่มากนักโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออยู่ในระยะที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ในปัจจุบัน ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยระยะช่วงที่ 3 (Phase III trial) ที่เป็นแบบสุ่มเปรียบเทียบกับ การไม่ได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย มีเพียงการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีและตับอ่อน ผู้ป่วยในการศึกษานี้จำนวน 139 ราย ใช้เคมีบำบัด mitomycin-C และ 5-FU เทียบกับการไม่ได้รับยาเคมีบำบัด² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าและมีระยะเวลารอดชีวิตที่สูงกว่าคือ 6 เดือนเทียบกับ 2.5 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือร้อยละ 26 เทียบกับร้อยละ 14.4 แต่อย่างไรก็ตามการศึกษายังเป็นการศึกษาวิจัยระยะช่วงที่ 2 (Phase II trial) ดังนั้นจึงได้มีการนำยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆ มาศึกษาประสิทธิภาพ โดยมีตัวชี้วัดที่สำคัญคือการตอบสนองแบบก้อนยุบลงหมด หรือมากกว่าร้อยละ 50 (response rate) และค่ากึ่งกลางการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยในการศึกษา ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษามากที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี คือ 5-FU ในรูปแบบยาฉีดทั้งในรูปแบบยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ³⁻¹² (ตารางที่ 5)

การศึกษาของ Falkson³ และ Takada⁴ ที่ใช้ 5-FU เป็นยาเดี่ยว ให้อัตราการตอบสนองที่ดีที่สุดเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น โดยมีหนึ่งการศึกษาที่ไม่ให้ผลการตอบสนองแบบก้อนยุบลงและมีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตประมาณ 6 เดือน เมื่อเสริมประสิทธิภาพของยา 5-FU ด้วย leucovorin พบว่าอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 30 แต่ค่ากึ่งกลางรอดชีวิตเท่าเดิมคือ 6 เดือน เมื่อเพิ่มยาตัวที่สามเข้าไปในสูตรยาเช่นยา Etoposide, Interferon หรือ Cisplatin พบว่าอัตราการตอบสนองไม่ได้ดีขึ้นมากนัก อยู่ที่ร้อยละ 20 ถึงร้อยละ 40 แต่ที่น่าสนใจคือค่ากึ่งกลางรอดชีวิตเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยประมาณ 9-12 เดือน นอกจาก 5-FU แล้วยาเคมีบำบัดอีกชนิดหนึ่งที่ได้รับการสนใจนำมาศึกษามากในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีคือ Gemcitabine พบว่าถ้าใช้เป็นยาเดี่ยวในขนาดต่างๆ จะให้อัตราการตอบสนองแบบก้อนยุบตั้งแต่ร้อยละ 8 ถึงสูงสุดที่ร้อยละ 60 และมีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตตั้งแต่ 6-16 เดือน¹³⁻¹⁴ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ Gemcitabine ร่วมกับยาชนิดอื่น (combination regimens)

พบว่าอัตราการตอบสนองโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 30-50 และค่ากึ่งกลางรอดชีวิตที่มีรายงานสูงที่สุดคือ 15.4 เดือน มีรายงานเดียวที่เป็นการศึกษาจากประเทศไทยโดย Thongpaserit และคณะ ศึกษา ยา Gemcitabine 1,250 mg/m² ในวันที่ 1 และ 8 ร่วมกับยา Cisplatin 75 mg/m² ในวันที่ 1 ให้ทุกสามสัปดาห์ มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 40 ราย พบว่าให้อัตราตอบสนองแบบก้อนยุบร้อยละ 27.5 และมีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตที่ 9 เดือน¹⁵ อย่างไรก็ตาม Gemcitabine เป็นยาเคมีบำบัดที่มีราคาค่อนข้างแพง ผู้วิจัยจึงสนใจนำยา Capecitabine ซึ่งเป็นยา 5-FU ที่มีข้อมูลเบื้องต้นสนับสนุนถึงประสิทธิภาพการรักษาและเป็นยาในรูปแบบรับประทาน โดยแต่ละรอบการรักษาจะรับประทานประมาณ 14 วันและเว้น 7 วัน การบริหารยาในรูปแบบนี้มีข้อดีคือทำให้ได้ระดับยาในขนาดรักษา มะเร็งอยู่เป็นเวลานานขึ้นเทียบกับการบริหารยาแบบฉีดที่จะหมดไปจากร่างกายในเวลาไม่กี่วันหลังการฉีดยา และมีผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ การใช้ยา 5-FU ร่วมกับ leucovorin รูปฉีดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย พบว่าให้อัตราตอบสนองและค่ากึ่งกลางรอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶ แต่ผลข้างเคียงที่เกิดกับผู้ป่วยลดลง คุณภาพชีวิตดีขึ้นและไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการนอนรักษาในโรงพยาบาล

จากผลการศึกษาการใช้ยา Capecitabine ชนิดเดียวในขนาดที่มาตรฐานคือ 2,500 mg/m² ต่อวัน ในวันที่ 1 ถึง 14 ให้ทุกสามสัปดาห์ พบว่าให้อัตราตอบสนองร้อยละ 16.7 ซึ่งไม่ด้อยกว่าการใช้ 5-FU แบบฉีด ที่น่าสนใจคือในการศึกษานี้มีค่ากึ่งกลางการรอดชีวิตสูงถึง 11 เดือน ซึ่งดีกว่าการศึกษาที่กล่าวข้างต้น ยา Capecitabine นี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญที่พบได้ คือท้องเสีย โดยมากไม่รุนแรง มีอัตราการเกิดท้องเสียที่สำคัญในทางคลินิกที่เป็นความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ร้อยละ 5 เท่านั้น แต่ในการศึกษานี้ไม่พบว่าผู้ป่วยรายใดที่เกิดอาการท้องเสีย ภาวะ hand-foot syndrome ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่จำเพาะพบได้ร้อยละ 34 แต่ที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10

สรุป

การใช้ยาเคมีบำบัด Capecitabine ซึ่งเป็นยา 5-FU รูปแบบรับประทานในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ให้ผลตอบสนองที่ค่อนข้างดีอย่างน้อยเท่าเทียมกับการใช้ยา 5-FU ในรูปฉีด แต่ให้ค่ากึ่งกลางรอดชีวิตที่สูงกว่าเกือบเทียบเท่ากับการใช้ยา Gemcitabine ที่เป็นยาเคมีบำบัดชนิดใหม่และอยู่ในรูปแบบยาฉีด ทำให้เกิดความสะดวกในการบริหารยา และไม่จำเป็นต้องให้ผู้ป่วยนอนรักษาในโรงพยาบาลผลข้างเคียงเกิดขึ้นใน

อัตราที่ไม่สูงนัก โดยมีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่จะเกิดผลข้างเคียงระดับรุนแรง ดังนั้นยา Capecitabine จึงน่าสนใจที่จะทำการศึกษาต่อไป โดยอาจจะใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพหรืออาจจะทำการศึกษาวิจัยช่วงที่ 3 (phase III) เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจายต่อ

เอกสารอ้างอิง

- Uttaravichien T, Buddhisswasdi V. Opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in the Northeast Thailand: treatment of surgery. *Srinagarind Med J* 1995; 10: 69-74.
- Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-95.
- Falkson G, Mac Intyre JM, Moertel CG. Eastern Co-operative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-9.
- Takada T, Kato H, Matsushiro T, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994; 51: 396-400.
- Choi CW, Choi IK, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim CD, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 425-8.
- Glimelius B, Hoffman P, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
- Gebbia V, Majello E, Testa A, Pezzella G, Gluseppe S, Giotta F, et al. Treatment of advanced adenocarcinomas of the exocrine pancreas and the gall bladder with 5-fluorouracil, high dose levofolinic acid and oral hydroxyurea on a weekly schedule. Results of a multicenter study of the Southern Italy Oncology Group (G.O.I.M.). *Cancer* 1996; 78: 1300-7.
- Taieb J, Mitry E, Boigo V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1192-6.
- Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek GV, Weinlander GS, Bareck E, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999; 56: 177-80.
- Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, Lozano R, Markowitz A, Rajjman I, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2311-5.
- Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9: 653-6.
- Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1594-8.
- Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangiocarcinomas. *Invest New Drugs* 2002; 20: 351-6.
- Carraro S, Servienti PJ, Bruno MF. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced or metastatic gallbladder and bile duct adenocarcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 146B (Abstr 2333).
- Thongpansert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 2799-81.
- Van Cutsem E, Hoff P, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190 -7.

