

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยการรักษาทั้งร่างกาย

กัญญาลักษณ์ พ่อคำ

กานดา วีระวัฒนานันท์

บทคัดย่อ มะเร็งตับเป็นโรคที่มีความสำคัญ พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก ปัจจุบันแม้จะมีการพัฒนาระบบการคัดกรองโรคมะเร็งที่ใช้อย่างแพร่หลายเพื่อตรวจหาโรคมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรก แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มิได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ในประเทศไทยมีการจัดแบ่งมะเร็งตับตามระยะโรคโดยใช้เกณฑ์ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ซึ่งใช้ระบบของ Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) มาปรับปรุงนั้น มะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) ระยะลุกลาม (advanced stage) หมายถึง มะเร็งตับที่พบเนื้องอกลุกลามเข้า segmental หรือ main portal vein หรือเซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายออกจากตับ เช่น ไปต่อมน้ำเหลือง หรืออวัยวะอื่น ๆ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งในระยะนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ค่อยดีนัก ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6-8 เดือน หรือผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 25 มีชีวิตอยู่ได้นาน 1 ปี ปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามหลายวิธี หนึ่งในนั้นคือ การรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) โดย sorafenib ถือเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการเลือกใช้ ต่อมาจึงมีการนำยาชนิดอื่น ๆ มาใช้ในการรักษาเพิ่มขึ้น โดยบทความนี้เป็นการทบทวน หลักฐานทางการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับระยะลุกลามด้วยวิธี systemic therapy ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:154-167)

คำสำคัญ: มะเร็งเซลล์ตับระยะลุกลาม การรักษาทั้งร่างกาย ยารักษา

งานผลิตยาปราศจากเชื้อ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

วันที่รับบทความ 2/6/2563, วันที่แก้ไข 29/9/2563, วันที่ตอบรับบทความ 26/10/2563

Systemic Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma

by **Kanyaluk Phoka, Kanda Veerawattanan**

Sterile Production Unit, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital

Abstract Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major global health problem and the most frequent primary liver tumor. Although there are widespread applications of cancer-screening systems to detect early-stage HCC, a significant proportion of patients are still diagnosed with non-resectable HCC. In Thailand, according to the Thai Association for the Study of the Liver, which is an improved version of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging, the advanced stage characterizes patients with cancer-related symptoms, macrovascular invasion (either segmental or main portal vein) or extrahepatic spread (lymph node involvement), or metastases. Untreated advanced-stage HCC had a poor prognosis, with a survival time of 6-8 months; survival at 1 year was 25%. There are currently many treatments for advanced HCC, one of which is systemic therapy. Sorafenib was the first molecular target agent with supportive evidence of survival benefits; it has now become the first-line treatment for patients with advanced HCC. In the past few years, more agents have been approved by the USFDA for patients with advanced HCC. This article reviews the role of the currently approved systemic therapy for advanced HCC according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. (*Thai Cancer J* 2020;40:154-167)

Keywords: advanced hepatocellular carcinoma, systemic therapy, therapeutic drugs

บทนำ

มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) หรือมะเร็งเซลล์ตับ เป็นโรคที่มีความสำคัญที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก ปัจจุบันแม้จะมีการพัฒนาระบบการคัดกรองโรคมะเร็งที่ใช้อย่างแพร่หลาย เพื่อตรวจหาโรคมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรก แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ยังได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ สำหรับในประเทศไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้จัดแบ่งมะเร็งตับตามระยะโรค โดยใช้ระบบของกลุ่ม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) มาปรับปรุงเพื่อใช้ในการแบ่งระยะโรค มะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม (advanced stage) หมายถึง มะเร็งตับที่พบ

เนื้องอกลุกลามเข้า segmental หรือ main portal vein หรือ เซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายออกจากตับ เช่น ไปต่อมน้ำเหลือง หรืออวัยวะอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 7 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้มีชีวิตอยู่ได้นานเฉลี่ย 6-8 เดือน หรือ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 25 มีชีวิตอยู่ได้นาน 1 ปี อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานเท่าไร ก็ขึ้นอยู่กับสมรรถภาพการทำงานของตับและปัจจัยอื่น ๆ ด้วย ปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามหลายวิธี หนึ่งในนั้นคือ การรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) บทความนี้จะจัดทำขึ้นเพื่อสรุปข้อมูลยาที่ใช้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular

carcinoma ระยะลุกลามด้วยวิธี systemic therapy ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

อุบัติการณ์และการเสียชีวิต

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขของทั่วโลก จากสถิติขององค์การอนามัยโลกรายงานว่า ในปี ค.ศ. 2018 พบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก 18 ล้านราย โดยโรคมะเร็งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากเป็นอันดับสอง มีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงถึง 9.6 ล้านราย และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยมะเร็งตับประมาณ 782,000 ราย^{2,3}

สำหรับประเทศไทย จากข้อมูลของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2561 พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่มากเป็นอันดับหนึ่งของประชากรไทย พบอัตราการเสียชีวิต 120.3 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย โดยมะเร็งตับมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 24.3 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย⁴ แสดงให้เห็นว่ามะเร็งตับยังเป็นโรคที่คุกคามร้ายแรงต่อชีวิตของผู้ป่วยในปัจจุบัน

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

- การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี

ในประเทศไทยพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยมะเร็งตับมากกว่าร้อยละ 50-60 และมีรายงานพบว่า ผู้ที่เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าคนปกติราว 200 เท่า^{5,6} ซึ่งไวรัสตับอักเสบบีอาจทำให้เกิดมะเร็งได้จากตัวไวรัสเองทำให้เกิด gene mutation ของเซลล์ตับ หรือผ่านการเกิดภาวะ

ตับแข็ง ส่วนไวรัสตับอักเสบบีมีรายงานพบว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าคนปกติราว 50 เท่า⁷

- แอลกอฮอล์

การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมานได้แสดงให้เห็นว่าการบริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณมากขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC มากขึ้น 1.16 เท่า โดยพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อการเกิดมะเร็งตับ เนื่องจากทำให้เกิดสารในกระบวนการย่อยสลายเอทานอล (ethanol) อะเซทัลดีไฮด์ (acetaldehyde) และสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ส่งผลทำลายสารพันธุกรรม ก่อให้เกิดสิ่งแวดลอมในเนื้อเยื่อตับที่เอื้อต่อการเกิดมะเร็งตับ¹

- การสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่จะส่งเสริมให้การผลิตสารอนุมูลอิสระชนิดต่าง ๆ เพิ่มขึ้น ส่งผลทำลายสารพันธุกรรม ก่อให้เกิดมะเร็งตับ HCC ได้ มีรายงานพบว่าประชากรที่สูบบุหรี่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับ 1.51 เท่า และผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้ว มีอัตราการเกิดมะเร็งตับ 1.12 เท่าของผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่⁷

- ไขมันพอกตับ (fatty liver)

ไขมันพอกตับเป็นภาวะที่ร่างกายไม่สามารถนำไขมันที่ร่างกายรับประทานเข้าไปใช้ได้ เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึมในร่างกาย จึงเกิดการสะสมไขมันในรูปไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์ตับ ก่อให้เกิดผลเสียต่อเซลล์ตับ บางระยะการดำเนินของโรคอาจพบการอักเสบของเนื้อตับร่วมด้วย ส่งผลให้เกิดภาวะตับแข็งและลุกลามกลายเป็นมะเร็งได้

- Aflatoxin B1

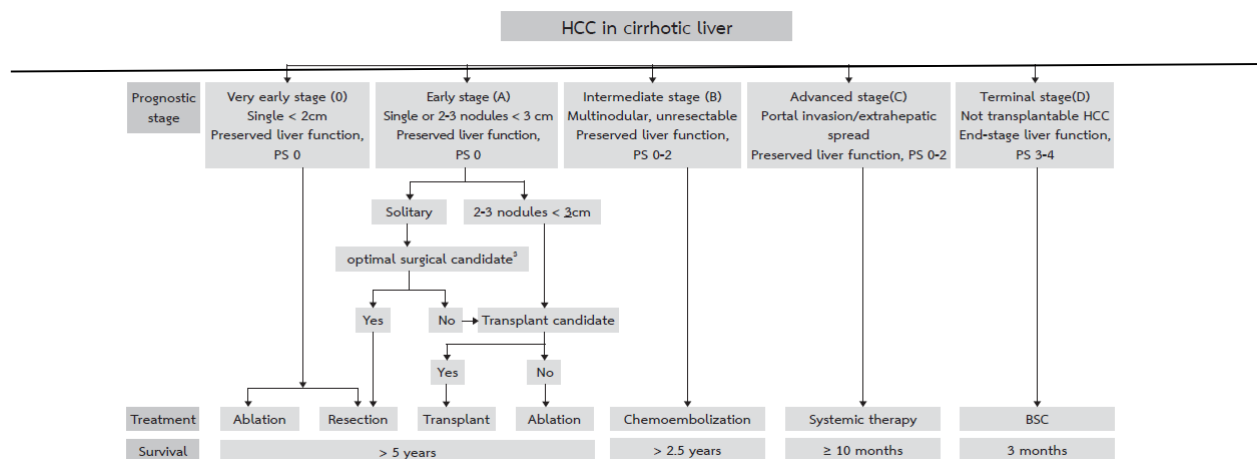
การบริโภคอาหารที่มีสาร aflatoxin B1 เป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC สาร aflatoxin B1 สร้างจากเชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus parasiticus* ที่ปนเปื้อนในอาหารแห้งหลายชนิด การศึกษาทางระบาดวิทยา และในหลอดทดลองพบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการบริโภค aflatoxin B1 การตรวจพบ TP53 mutations (codon 249) และอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบปี^{1,8}

- ปัจจัยอื่น ๆ

สารไนโตรซามีน (nitrosamine) สารไวนิลคลอไรด์มอนอเมอร์ (vinyl chloride monomer) ภาวะเหล็กเกิน (hemochromatosis) การใช้ยาฮอร์โมนเพศหญิง โรควิลสัน (Wilson's disease) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการเมแทบอลิซึมของทองแดง โรคตับแข็งทางเดินน้ำดี (primary biliary cirrhosis) โรคพยาธิใบไม้ในเลือด (Schistosomiasis) โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่เกี่ยวข้องกับตับแข็ง เป็นต้น

การแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

การแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับ จะคำนึงถึง 3 ปัจจัย คือ ลักษณะของมะเร็งตับ (จำนวน และขนาดของก้อนเนื้อออก การลุกลามของเนื้อออกเข้าหลอดเลือดดำ และการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะต่าง ๆ) สมรรถภาพของตับ (ระดับซีรั่มบิลิรูบิน ลักษณะทางคลินิกบ่งชี้ portal hypertension และสมรรถภาพสำรองของตับ) และสภาพร่างกายของผู้ป่วยประเมินตามเกณฑ์ ECOG เพราะปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อการพยากรณ์โรค การเลือกวิธีการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งตับ ปัจจุบันมีการใช้หลายระบบในการแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับชนิด HCC ซึ่งในปัจจุบันระบบของกลุ่ม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) เป็นระบบที่มีการศึกษาตรวจสอบ ยืนยันประโยชน์ในทางปฏิบัติอย่างกว้างขวางทั่วโลก ทั้งนี้เพราะครอบคลุม ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีความรุนแรงในลักษณะต่าง ๆ ได้ดี สำหรับในประเทศไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ได้ทำการแบ่งระยะโรคไปตาม BCLC ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภูมิการแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับและแนวทางการรักษา

มะเร็งตับระยะ very early คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. โดยไม่มีเนื้องอกหลอดเลือดดำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0

มะเร็งตับระยะ early คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. หรือมะเร็งตับที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0

มะเร็งตับระยะ intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลายก้อนที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2

ตารางที่ 1 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะลุกลามด้วยวิธี systemic therapy ตาม NCCN Guideline

การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (first line therapy)

สูตรยาที่แนะนำ

• Sorafenib (Child–Plug Class A หรือ B7)

• Lenvatinib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Atezolizumab ร่วมกับ Bevacizumab (Child–Plug Class A เท่านั้น)

การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)

• Regorafenib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Carbozantinib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Ramucirumab (AFP ตั้งแต่ 400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ขึ้นไป)

• Nivolumab (Child –Plug Class A หรือ B)

• Nivolumab ร่วมกับ Ipilimumab (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Pembrolizumab (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Sorafenib (Child–Plug Class A หรือ B7)

• Lenvatinib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

มะเร็งตับระยะลุกลาม (advanced) คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลอดเลือดดำเข้า segmental หรือ main portal vein หรือ มะเร็งตับกระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2

มะเร็งตับระยะสุดท้าย คือ มะเร็งตับที่พบในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับเหลือน้อย ประเมินด้วย Child-Pugh score พบคะแนนระหว่าง 9 ถึง 15 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 3 ถึง 4

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามด้วยการรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) ตาม NCCN Guidelines ดังแสดงในตารางที่ 1¹⁰

สูตรยาที่มีประโยชน์ในบางสถานการณ์

• FOLFOX4

• Nivolumab (หากไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors หรือ anti-angiogenics agents)

การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (first line therapy)

Sorafenib

sorafenib เป็นยาที่ยับยั้งกลไกการเกิดเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจง (molecular targeted therapy) โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้ง Raf kinase proliferative signaling ส่งผลให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ นอกจากนี้ยังยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ด้วยการขัดขวาง VEGF and PDGF receptor tyrosine kinases ทำให้เซลล์มะเร็งขาดออกซิเจนและอาหารไปเลี้ยง ส่งผลให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถเจริญเติบโตและแพร่กระจายไปยังที่อื่น ๆ ได้ sorafenib เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะลุกลาม ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยรับประทานขณะท้องว่าง หรือรับประทานพร้อมอาหารที่มีไขมันต่ำหรือปานกลาง

การศึกษาที่สำคัญของ sorafenib ก็คือ SHARP study¹¹ ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial แบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มแรกได้ยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 299 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยาหลอกจำนวน 303 ราย ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ sorafenib มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ที่ 10.7 เดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 7.9 เดือน โดยมี hazard ratio 0.69 (95% CI=0.55-0.87; $P<0.001$) อีก

ทั้งยังมี median time to radiologic progression ที่นานขึ้น (5.5 เดือน เทียบกับ 2.8 เดือน, hazard ratio=0.58 ;95% CI=0.45-0.74; $P<0.001$) แต่ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการรุดหน้าของโรคเฉลี่ย (median time to symptomatic progression) ไม่ต่างกัน (4.1 เดือน เทียบกับ 4.9 เดือน, $P=0.77$) ผลข้างเคียงสำคัญที่พบในกลุ่มที่ได้ sorafenib ได้แก่ ท้องเสียร้อยละ 39 อ่อนเพลียร้อยละ 22 และ hand-foot skin reaction ร้อยละ 21 โดยเป็นผลข้างเคียงจากยาที่ระดับความรุนแรงระดับที่ 3 ถึงร้อยละ 8

การศึกษาจากเอเชียแปซิฟิก (Asia-Pacific study)¹² ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ศึกษาประชากรในประเทศจีน เกาหลีใต้ และไต้หวัน แบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มแรกได้ยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 150 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยาหลอกจำนวน 76 ราย แบ่งสุ่มเป็น 2:1 พบว่าในกลุ่มที่ได้ sorafenib มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ที่ 6.5 เดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 4.2 เดือน โดยมี hazard ratio =0.68 (95% CI=0.50-0.93; $P=0.014$) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการรุดหน้าของโรคเฉลี่ย (median time to progression) 2.8 เดือน เทียบกับ 1.4 เดือน โดยมี hazard ratio=0.57 (95% CI=0.42 - 0.79; $P=0.0005$) ผลข้างเคียงจากยาที่ระดับความรุนแรงระดับที่ 3 / 4 ที่พบในกลุ่มที่ได้ sorafenib ได้แก่ hand-foot skin reaction ร้อยละ 10.7 ท้องเสีย

ร้อยละ 6 และอ่อนเพลียร้อยละ 3.4

Lenvatinib

lenvatinib เป็น multikinase inhibitor ยานี้ออกฤทธิ์เป็น receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR1-3, fibroblast growth factor receptor (FGFR1-4), PDGFR α , RET และ KIT lenvatinib เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะลุกลามที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม หรือ 8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม¹³ อาจรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมกับการกินก็ได้

ยานี้ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้น เนื่องจากมีการศึกษา REFLECT study¹⁴ สนับสนุน REFLECT study เป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการแพร่กระจาย หรือไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา lenvatinib (12 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม หรือ 8 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม) จำนวน 478 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง รอบของการให้ยาทุก 28 วัน จำนวน 476 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา lenvatinib มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย (median survival time) 13.6 เดือน (95% CI=12.1-14.9) ซึ่งไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้รับ

ยา sorafenib (12.3 เดือน) โดยมี hazard ratio=0.92, (95% CI=0.79-1.06) ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 42 ท้องเสียร้อยละ 39 เบื่ออาหารร้อยละ 34 น้ำหนักลดร้อยละ 31 อ่อนเพลียร้อยละ 30 ผื่นหนังบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าลอกร้อยละ 27

Atezolizumab ร่วมกับ Bevacizumab

Atezolizumab เป็น humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody ออกฤทธิ์ต่อ PD-L1 จึงขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ 1200 มิลลิกรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ รอบของการให้ยาทุก 21 วัน

Bevacizumab เป็น humanized monoclonal antibody ที่ยับยั้ง angiogenic signal โดยจับกับ VEGF ligand แล้วทำให้ VEGF ไม่สามารถรวมตัวกับ VEGFR ได้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ รอบของการให้ยาทุก 21 วัน

การศึกษา LBA3 - IMbrave150 study¹⁵ ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, randomized, open-label ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา atezolizumab 1200 มิลลิกรัม ร่วมกับ bevacizumab 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ รอบของการให้ยาทุก 21 วัน จำนวน 336 ราย กลุ่มที่สองได้รับยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 165 ราย โดยให้รับประทานยาอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งผู้ป่วยไม่ได้รับประโยชน์ทางคลินิกจากการรักษาอีกต่อไป หรือจนกระทั่งเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถรับได้ จากการศึกษาจนถึงวันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ.2562

(median duration of follow-up 8.6 เดือน) พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีผู้เสียชีวิต 96 ราย (ร้อยละ 28.6) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา sorafenib เสียชีวิต 65 ราย (ร้อยละ 39.4) hazard ratio for death=0.58 (95% CI=0.42-0.79; $P=0.0006$) และ ในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค (median progression free survival) 6.8 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา sorafenib 4.3 เดือน (HR=0.59; 95% CI=0.47-0.76; $P<0.0001$) IMbrave150 study แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ ในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีระยะเวลากการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) และระยะเวลากการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค (progression free survival) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib พบผลข้างเคียงจากยาระดับความรุนแรงระดับที่ 5 ในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab ร้อยละ 4.6 และ ร้อยละ 5.8 ในกลุ่มที่ได้ sorafenib ผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab ที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 29.8 อ่อนเพลียร้อยละ 20.4 ภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะร้อยละ 20.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา sorafenib ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสียร้อยละ 49.4 ปฏิกริยาทางผิวหนังบริเวณมือ-เท้า (palmar-plantar erythrodysesthesia) และผื่นแดงร้อยละ 48.1¹⁶

FOLFOX

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ sorafenib หรือ lenvatinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด

hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม อาจพิจารณา รักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 (oxaliplatin 85 mg/m² IV ในวันที่ 1; leucovorin 200 mg/m² IV ในวันที่ 1 และ 2; และ 5-FU 400 mg/m² IV bolus, ตามด้วย 600 mg/m² IV drip ใน 22 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และ 2, 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์) พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการรักษาด้วย doxorubicin เพียงชนิดเดียว โดยประโยชน์ส่วนใหญ่ของยาเคมีบำบัดสูตรนี้ คือ ช่วยคงขนาดของก้อนเนื้องอกไว้ไม่ให้ลุกลาม ยามีผลข้างเคียงสูงถึงร้อยละ 94 ได้แก่ กดการทำงาน ของไขกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และตับอักเสบ เป็นต้น^{1,17}

การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)

Regorafenib

Regorafenib เป็น multikinase inhibitor ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย sorafenib ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR1-3, TIE2, PDGFR, FGFR, KIT, RET, RAF1, B-Raf และ B-RAFV600E ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานหลังมื้ออาหารที่มีไขมันต่ำ เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ตามด้วยการหยุด รับประทานยาเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ใน 1 รอบการรักษาจะใช้เวลาทั้งหมด 4 สัปดาห์¹⁸

ยานี้ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้นจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากการศึกษา RESORCE study¹⁹ สันนิษฐาน RESORCE study เป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma

noma ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A และ BCLC ระยะ B หรือ C ที่ทนต่อยา sorafenib (ได้ยา sorafenib อย่างน้อย 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง อย่างน้อย 20 วัน ใน 28 วันล่าสุดที่ได้รับยา) ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib จำนวน 573 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา regorafenib จำนวน 379 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 194 ราย ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ regorafenib มีระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) เพิ่มขึ้น โดยมี hazard ratio=0.63 (95% CI=0.50-0.79; $P<0.0001$) และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ที่ 10.6 เดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกคือ 7.8 เดือน โดยมีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความคันโลหิตสูงร้อยละ 15 hand-foot skin reaction ร้อยละ 13 อ่อนเพลียร้อยละ 9 ท้องเสียร้อยละ 3

Cabozantinib

Cabozantinib เป็น multikinase inhibitor ออกฤทธิ์เป็น receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR2, RET, cMet และ AXL ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมงหรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง²⁰

Cabozantinib ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้นจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีการศึกษา CELESTIAL study²¹ สนับสนุน CELESTIAL study เป็นงานวิจัยระยะที่ 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepato-

cellular carcinoma ระยะลุกลาม ที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib จำนวน 707 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา cabozantinib จำนวน 470 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 237 ราย ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ของกลุ่มที่ได้รับยา cabozantinib คือ 10.2 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกคือ 8 เดือน โดยมี hazard ratio=0.76 (95% CI=0.63-0.92; $P=0.005$) และในกลุ่มที่ได้รับยา cabozantinib มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (median progression free survival) 5.2 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 1.9 เดือน (HR=0.44; 95% CI=0.36-0.52; $P<0.001$) ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ปฏิกิริยาทางผิวหนังบริเวณมือ-เท้า (palmar-plantar erythrodysesthesia) และผื่นแดงร้อยละ 17 ความคันโลหิตสูงร้อยละ 16 ภาวะระดับ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้นร้อยละ 12 อ่อนเพลียร้อยละ 10 และท้องเสียร้อยละ 10

Ramucirumab

Ramucirumab เป็น recombinant human Ig G1 monoclonal antibody ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับ VEGFR2 จึงขัดขวางการจับของ vascular endothelial growth factor (ทั้ง VEGF-A, VEGF-C และ VEGF-D) กับตัวรับดังกล่าว ทำให้ยับยั้งการงอกของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนเนื้องอก ยานี้ได้รับอนุมัติในการรักษาโรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม ในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ควบคุมโรคได้ไม่ดี โดยยังมีค่า alpha fetoprotein ตั้งแต่ 400 นาโนกรัม/มิลลิลิตรขึ้นไป โดยใช้ ramucirumab เป็นยาเดี่ยวในขนาด 8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์^{22,23}

Ramucirumab ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้จาก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับรักษามะเร็งตับนั้น เนื่องจากการศึกษา REACH-2 study²⁴ มาสนับสนุน REACH-2 study เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ยังมีค่า alpha fetoprotein ตั้งแต่ 400 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ขึ้นไป หรือผู้ที่ทนต่อการใช้ sorafenib ไม่ได้ ให้ยาจนกว่าโรคจะลุกลาม หรือทนต่ออาการพิษไม่ได้ แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab จำนวน 197 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 95 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ramucirumab ให้ผลดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะประเมินด้วยระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ของกลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab ที่ 8.5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 7.3 เดือน โดยมี hazard ratio=0.71 (95% CI=0.531-0.949; $P=0.0199$) และมีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (progression-free survival) ในกลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab 2.8 เดือน เทียบกับ 1.6 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาหลอก hazard ratio =0.452 (95% CI=0.339-0.603; $P<0.0001$) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น อ่อนล้า แขนขาบวม ความดันโลหิตสูง ปวดท้อง ความอยากอาหารลดลง พบโปรตีนในปัสสาวะ คลื่นไส้ มีน้ำคั่งในช่องท้อง²²

Nivolumab

Nivolumab เป็น immune checkpoint inhibitor จับกับ PD-1 receptor บนผิว CD8 T-cell ป้องกัน

ไม่ให้เซลล์มะเร็งมายับยั้งการทำงานของ CD8 T-cell ผ่านทางการจับกันของ PD-L1 บนเซลล์มะเร็งกับ PD-1 receptor บน CD8 T-cell ทำให้ CD8 T-cell สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ตามปกติ ยานี้ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอย่างเร่งด่วนในการรักษามะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ควบคุมโรคได้ไม่ดี ขนาดที่ใช้ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวคือ 240 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์²⁵

Nivolumab ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้น เนื่องจากการวิจัย CHECKMATE-040 study²⁶ สนับสนุน CHECKMATE-040 study เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1/2, multicenter, open-label, non-comparative, dose escalation and expansion trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ บี รวมด้วย ทั้งเคยหรือไม่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib มาก่อน จำนวน 262 ราย ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่สอง พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate) nivolumab คิดเป็นร้อยละ 14.3 (by RECIST) นอกจากนี้ยังสามารถชะลอการโตของก้อนเนื้อของของผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่เคยได้รับยา sorafenib มาก่อน มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh < B7 ทำให้ผู้ป่วยมีอายุขัยเฉลี่ย 15.6 เดือน ผลข้างเคียงไม่รุนแรงที่พบบ่อยได้แก่ ผื่นผิวหนังร้อยละ 23 คันร้อยละ 19 ถ่ายเหลวร้อยละ 10 เบื่ออาหารร้อยละ 10 และ อ่อนเพลียร้อยละ 8

Nivolumab ร่วมกับ Ipilimumab

Nivolumab เป็น immune checkpoint inhibitor

(PD-1 inhibitors) จับกับ PD-1 receptor บนผิว CD8 T-cell ป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งมาขัดขวางการทำงานของ CD8 T-cell ผ่านทางการจับกันของ PD-L1 บนเซลล์มะเร็งกับ PD-1 receptor บน CD8 T-cell ทำให้ CD8 T-cell สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ตามปกติ

Ipilimumab เป็น immune checkpoint inhibitor (CTLA-4 inhibitors) ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับ CTLA-4 ทำให้ CTLA-4 ไม่สามารถจับกับ CD80/CD86 ซึ่งเป็น costimulatory molecules (หาก CTLA-4 จับกับ CD80/CD86 ที่อยู่บน antigen-presenting cells จะลดการปลุกฤทธิ์ T cells) ดังนั้น ipilimumab จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่กำจัดเนื้องอกได้²⁷

การใช้ nivolumab ร่วมกับ ipilimumab นี้ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอย่างเร่งด่วนในการรักษามะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib มาก่อน ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ nivolumab 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จากนั้นตามด้วย ipilimumab 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ในวันเดียวกัน หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ ทั้งหมด 4 ครั้ง จากนั้นให้เฉพาะ nivolumab 240 มิลลิกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ หรือ 480 มิลลิกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์²⁸

การศึกษาตามแผน (cohort study) ที่ 4 ใน CHECKMATE-040 study ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, multiple cohort, open-label trial ศึกษาในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib ที่มีการลุกลามของโรคหรือไม่ตอบสนองต่อยา จำนวน 49 ราย พบว่าการให้ยา nivolumab ร่วมกับ ipilimumab มีประสิทธิภาพในการรักษาทำให้อ่อนยุบลง (overall response rate) ร้อยละ 33 (by RECIST)

(n=16; 95% CI=20–48) ระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษา 4.6-30.5 เดือนขึ้นไป โดยมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 31 ที่มีการตอบสนองต่อการรักษายาวนานอย่างน้อย 24 เดือน ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย ถ่ายเหลว ผื่นผิวหนัง คัน คลื่นไส้ ปวดในกระดูกและกล้ามเนื้อ เป็นต้น²⁸

Pembrolizumab

Pembrolizumab เป็น immune checkpoint inhibitor (PD-1 inhibitors) ออกฤทธิ์ต่อ PD-1 ขยับยั้งการจับกันระหว่าง PD-1 กับ PD-L1 และ PD-L2 ที่พบในเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cell) หรือบนเซลล์มะเร็ง ทำให้กระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์ชนิดที ที่เป็นพิษต่อเซลล์ โดยเฉพาะต่อเซลล์มะเร็ง และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการต่อต้านมะเร็ง²⁹ ยานี้ได้รับอนุมัติจาก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอย่างเร่งด่วนในการรักษาโรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib มาก่อน ขนาดที่ใช้ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวคือ 200 มิลลิกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์³⁰

Pembrolizumab ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้น เนื่องจากมีการวิจัย KEYNOTE 224 study³¹ สนับสนุน KEYNOTE 224 study เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2, multicenter, open-label, non-randomized trial ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma จำนวน 104 ราย ที่เกิดการลุกลามของโรค หรือเคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ควบคุมโรคไม่ได้ พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาทำให้อ่อนยุบลง overall response rate ร้อยละ 17 (by RECIST) ระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษา 3.1-16.7 เดือน โดย

มีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 89 ที่มีการตอบสนองต่อการรักษายาวนานอย่างน้อย 6 เดือน และ ร้อยละ 56 ที่ตอบสนองต่อการรักษายาวนานกว่า 12 เดือนขึ้นไป ผลข้างเคียงระดับความรุนแรง 3 ที่พบบ่อย ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ aspartate aminotransferase concentration ร้อยละ 7 การเพิ่มขึ้นของ alanine aminotransferase concentration ร้อยละ 4 อ่อนเพลียร้อยละ 4

สรุป

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม ด้วยการรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) ในประเทศไทยนั้น ปัจจุบันยาที่ขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาของไทยที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษา มะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma มีเพียง sorafenib เท่านั้น ส่วนยาอื่นๆ เช่น lenvatinib regorafenib nivolumab ถึงแม้จะมีหลักฐานการวิจัยสนับสนุน และเป็นยาที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้ แต่ก็ยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้นี้ แม้ว่ายาที่ใช้จะมีประสิทธิภาพที่ดีก็ตาม นอกจากนี้ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในการรักษามีราคาค่อนข้างสูง ด้วยข้อจำกัดของสิทธิการเบิกของผู้ป่วยเอง อาจทำให้เกิดปัญหาต่อการเข้าถึงยาได้ อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาด้วยยาดังกล่าว ในอนาคตจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ และเศรษฐศาสตร์การแพทย์ เพื่อช่วยทำให้ผู้ป่วยมะเร็งระดับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามนี้เข้าถึงการรักษาได้มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัทภาพพิมพ์ จำกัด; 2562.
- World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed May 12, 2020.
- Worldwide cancer research fund international. Available at <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Accessed May 12, 2020.
- กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. เข้าถึงได้จาก: http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic%2061.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม 2563.
- กาญจนา โชติเลอศักดิ์, นุรณี กาญจนถวัลย์, ชัยนุพันธ์ เจริญ, อุษา ทิสยากร, อติสร ภัทรานุสสัย, บรรณาธิการ. รู้ทันมะเร็ง โรคที่ป้องกัน และรักษาได้. กรุงเทพฯ: แลงเกวจเซ็นเตอร์ แอดเวอร์ทิสเมนต์; 2551.
- ศิวินันท์ ฟองจันทร์, สุริย์พันธุ์ รวงพศธร, พันชกร ภวภูตานนท์ ณ มหาสารคาม, เกษม ชูรัตน์. การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ. วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:65-74.
- สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ. เข้าถึงได้จาก: <https://www.thaihealth.or.th/Content/16004-พันธะบุญหรือเป็นสาเหตุ%20“มะเร็งตับ”.html>. สืบค้นเมื่อวันที่ 13 พฤษภาคม 2563.
- Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. Nature [serial online]. 1991; 350: 427-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1849234/>. Accessed May 13, 2020.
- Hamed MA, Ali SA. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. World J Hepatol [serial online]. 2013; 5(6): 311-322. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3692972/pdf/WJH-5-311.pdf>. Accessed May 13, 2020.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GUIDELINES) Hepatobiliary Cancers Version

- สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 พิมพ์

- 2.2020–May 8, 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Accessed May 14, 2020.
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [serial online]. 2008;359(4):378–90. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0708857?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Accessed May 15, 2020.
 12. 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* [serial online]. 2009;10:25–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095497/>. Accessed May 15, 2020.
 13. U.S.FDA. FDA approves lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lenvatinib-unresectable-hepatocellular-carcinoma>. Accessed May 16, 2020.
 14. Kudo M, Finn RS, Qin S, Hyub Han K, Piscaglia F, Baron A, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73.
 15. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. LBA3 - IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo)+bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment(tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol*. 2019; 30:ix186–7 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419582072>. Accessed May 17, 2020.
 16. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T, et al. atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [serial online]. 2020; 382: 1894–905. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915745>. Accessed May 17, 2020.
 17. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501–8.
 18. U.S.FDA. Regorafenib. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/regorafenib>. Accessed May 18, 2020.
 19. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56–66.
 20. U.S.FDA. FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-cabozantinib-hepatocellularcarcinoma>. Accessed May 19, 2020.
 21. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry A.B, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63.
 22. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. Ramucirumab (VEGFR2 monoclonal antibody) กับข้อบ่งใช้ใหม่สำหรับรักษาโรคมะเร็งตับ เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1511. สืบค้นเมื่อวันที่ 20 พฤษภาคม 2563.
 23. U.S.FDA. FDA approves ramucirumab for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda>.

- gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ramucirumab-hepatocellular-carcinoma. Accessed May 20, 2020.
24. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle P, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -Fetoprotein Concentrations (REACH-2): A Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
25. U.S.FDA. FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with sorafenib. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>. Accessed May 21, 2020.
26. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389: 2492-502.
27. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. Immune checkpoint inhibitors (เช่น nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) อาจเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่าย (graft rejection). เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1417. สืบค้นเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2563.
28. U.S.FDA. FDA Approves nivolumab/ipilimumab for pretreated patients with hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellularcarcinoma>. Accessed May 22, 2020.
29. Keytruda® (pembrolizumab) [package insert]. Thailand, MSD;2016.
30. U.S.FDA. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma>. Accessed May 23, 2020.
31. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al; KEYNOTE-224 Investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-52.