

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ
ระยะลุกลามหรือแพร่กระจายและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค
Efficacy of FOLFOX4 Regimen with Advanced Hepatocellular
Carcinoma and Prognostic Factors for Survival

ชวลิต ชยางศุ, พ.บ.*

Chawalit Chayangsu, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

*Corresponding author, Email address: chawalit.sur@cpird.in.th

Received: 01 Mar 2021. Revised: 03 Mar 2021. Accepted: 08 Apr 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : มะเร็งตับเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจนตายก่อนวัยอันควรมากเป็นอันดับที่ 1 เมื่อตรวจพบมักอยู่ในระยะท้ายของโรคซึ่งการรักษาค่อนข้างจำกัดและได้ผลลัพธ์ ไม่ดียามุ่งเป้าเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบันแต่พบมีปัญหากในการเข้าถึงยาเนื่องจากราคาสูง ยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับมากขึ้น แต่การศึกษาประสิทธิภาพยังมีน้อยและในประเทศไทยเองยังไม่พบมีการรายงานมาก่อน การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาเป็นสูตรแรกและค้นหาปัจจัยพยากรณ์ที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพ
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด FOLFOX4 เป็นสูตรแรก ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2557 ถึง 30 เมษายน พ.ศ.2563 ในโรงพยาบาลสุรินทร์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด FOLFOX4 อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลาการรอดชีพ ระยะเวลาควบคุมโรค และปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 38 ราย เป็นเพศชาย 31 ราย (ร้อยละ 81.6) อายุเฉลี่ย 58.1(±10.0) ปี พบปัจจัยเสี่ยงโรคตับจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 20 ราย (ร้อยละ 52.6) ไวรัสตับอักเสบบี 5 ราย (ร้อยละ 13.2) แอลกอฮอล์ 8 ราย (ร้อยละ 21) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะตับแข็ง 31 ราย (ร้อยละ 81.6) ระยะของโรคมะเร็งตับตาม BCLC พบเป็นระยะ B 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ระยะ C 36 ราย (ร้อยละ 94.8) และระยะ D 1 ราย (ร้อยละ 2.6) มีค่ากลางของ AFP เท่ากับ 2109.8 (IQR,60.63-18810) มีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (RR) ร้อยละ 29.2 และอัตราการควบคุมโรค (DCR) ร้อยละ 41.7 มีค่ากลางระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (PFS) อยู่ที่ 2.9 เดือน (95%CI, 2.2-4.1) และค่ากลางระยะเวลาการรอดชีพรวม (OS) 4.2 เดือน (95%CI, 2.6-5.0) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพที่น้อยกว่าได้แก่ เพศหญิง BCLC Stage C และ D การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีและกลุ่มที่ค่า AFP มากกว่า 400 ng/ml เมื่อนำปัจจัยมาวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามี 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลา รอดชีพที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ ระยะโรค D ตาม BCLC (HR 231.83; 95%CI, 6.42-8370.24; p=0.003) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HR 4.39; 95%CI, 1.01-19.00; p=0.048) และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HR 30.93; 95%CI, 4.56-209.69; p<0.001)

- สรุป** : ยาเคมีบำบัด FOLFOX4 มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย สามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษากรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยามุ่งเป้าได้ และผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม BCLC stage D มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีร่วม เพศหญิง และ AFP ที่มากกว่า 400 ng/ml พบเป็นปัจจัยต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี
- คำสำคัญ** : มะเร็งตับ ยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ปัจจัยพยากรณ์ ระยะเวลาการรอดชีพ

ABSTRACT

- Background** : To determine efficacy of FOLFOX4 regimen (oxaliplatin + 5-fluorouracil/leucovorin) in terms of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), response rate (RR) and explore prognostic factors for survival in Thai patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who cannot access targeted therapy.
- Methods** : A retrospective cohort study was conducted in Surin hospital between July 2014 and April 2020. All medical records of 38 patients were reviewed for demographic data, risk factors, staging, treatment and outcomes. Kaplan-Meier model was used for survival time analysis. Prognostic factors were performed by flexible parametric regression model both univariate and multivariate analysis.
- Results** : The mean age was 58.1(±10.0) years and predominant in male (81.6%). Hepatitis B infection and alcoholic consumption were common risk factors. Most of patients were BCLC stage C (94.8%). Median PFS and OS at prespecified time point were 2.9 months (95%CI, 2.2-4.1) and 4.2 months (95%CI, 2.6-5.0), respectively. The response rate (RR) and disease control rate (DCR) were 29.2% and 41.7%. Female gender, BCLC stage C and D, hepatitis B infection, hepatitis C infection and alpha-fetoprotein (AFP)>400 ng/ml were poor prognostic factors by univariate analysis. According to multivariate analysis, BCLC stage D (HR 231.83; 95%CI, 6.42-8370.24; p=0.003), hepatitis B infection (HR 4.39; 95%CI, 1.01-19.00; p=0.048) and hepatitis C infection (HR 30.93; 95%CI, 4.56-209.69; p<0.001) were independent prognostic factors for poor survival.
- Conclusion** : Along with these results of PFS, OS and RR, suggests that FOLFOX4 regimen may confer some benefit and can be an option for treatment advanced HCC in patients who cannot access targeted therapy. BCLC stage D, hepatitis B or C infection, female and AFP > 400 ng/ml are poor prognostic factors for survival.
- Keywords** : hepatocellular carcinoma, chemotherapy, FOLFOX4, prognostic factors, survival

หลักการและเหตุผล

โรคมะเร็งตับหรือ hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับที่ 5 ของโลก^(1,2) และเป็นสาเหตุการตายจากมะเร็งเป็นอันดับที่ 3 ข้อมูลประเทศไทยจากกระทรวงสาธารณสุขปีพ.ศ.2551 พบว่ามะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจนเป็นสาเหตุการตายก่อนวัยอันควรสูงเป็นอันดับที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง และการดื่มแอลกอฮอล์^(2,3) เมื่อตรวจพบมักอยู่ในระยะท้ายของโรคซึ่งการรักษาค่อนข้างจำกัดและได้ผลลัพธ์ไม่ดี ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาแบบประคับประคองเป็นส่วนใหญ่⁽⁴⁾ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาความก้าวหน้าของการรักษาอย่างมาก โดยเฉพาะยามุ่งเป้า (targeted therapy) ที่ช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยจาก 4-6 เดือนเป็น 8-10 เดือนเมื่อเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง^(5,6,7) จึงจัดเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน แต่ยาเหล่านี้มีราคาสูง จึงมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ได้รับยา

ยาเคมีบำบัด FOLFOX4 (oxaliplatin +5-fluorouracil/leucovorin) เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้ถูกนำมาใช้รักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับ จากการศึกษาระยะที่ 3 EACH พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัด doxorubicin^(8,9) จึงเริ่มมีการนำ FOLFOX4 มาปรับใช้ในการรักษาโรคมะเร็งตับในบางประเทศรวมถึงประเทศไทย^(10,11) แต่การศึกษาระยะที่ 3 ของ FOLFOX4 ยังถือว่าไม่มากนักและในประเทศไทยเองยังไม่พบมีการรายงานมาก่อน

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาเป็นสูตรแรกเป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) และค้นหาปัจจัยพยากรณ์ที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพเป็นผลลัพธ์รอง (secondary outcome)

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ retrospective observational cohort study

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย (hepatocellular carcinoma, HCC) และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด FOLFOX4 เป็นสูตรแรก ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2557 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2563 ในโรงพยาบาลสุรินทร์

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายอายุ 18 ปีขึ้นไป ทั้งที่เคยได้รับการรักษาแบบเฉพาะที่มาก่อน (ผ่าตัด, RFA หรือ TACE) แล้วโรคกลับเป็นซ้ำ หรือไม่เคยได้รับแต่พบเป็นระยะลุกลามหรือแพร่กระจายตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด FOLFOX4 เป็นสูตรแรก อย่างน้อย 1 รอบการรักษา ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2557 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ.2563 และสามารถติดตามการรักษา เพื่อดูระยะเวลาการรอดชีพถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2563 ได้

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่การวินิจฉัยและระยะของโรคไม่ครบตามเกณฑ์ของ Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System 12 และผู้ป่วยที่เริ่มรับยาเคมีบำบัด FOLFOX4 แล้วแต่ไม่ครบ 1 รอบการรักษา เนื่องจากมีผลข้างเคียงหรือปฏิเสธการรักษาไปก่อน

วิธีทำการศึกษา

รวบรวมประวัติผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา คำนวณระยะเวลาการรอดชีพ โดยนับจากวันที่เริ่มยาเคมีบำบัด FOLFOX4 วันแรกของรอบการรักษาที่ 1 จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2563 กรณีที่ยังมีชีวิต ประเมินอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) ตามเกณฑ์ RECIST version 1.0 เก็บข้อมูลพื้นฐาน ปัจจัยเสี่ยงโรคตับ ระยะของตับแข็ง ระยะของโรคมะเร็งตาม BCLC สภาวะร่างกายของผู้ป่วยตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ค่าสารบ่งชี้มะเร็ง alpha-fetoprotein (AFP)

โดยใช้แบบบันทึกจากโปรแกรม REDCap แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองของคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยของโรงพยาบาลสุรินทร์

การสังเกตและการวัด

การวัดผล ได้แก่ ระยะเวลาการรอดชีพและอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด FOLFOX4 เป็นสูตรแรก

ตัวแปรในการศึกษา

ตัวแปรต้น ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ปัจจัยเสี่ยงโรคตับ ภาวะตับแข็ง ระยะของโรคตับแข็ง ระยะของโรคมะเร็งตับตาม BCLC สภาวะร่างกายของผู้ป่วยตาม ECOG การรักษาที่เคยได้รับมาก่อน ค่าสารบ่งชี้มะเร็ง AFP ตั้งต้น

ตัวแปรตาม ระยะเวลาการรอดชีพและอัตราการตอบสนองต่อการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) กรณีที่มีการแจกแจงแบบปกติ และใช้ค่ากลาง (median) ค่าระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ (interquartile range, IQR) สำหรับข้อมูลที่ไม่เป็นแบบปกติ ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ (percent, %)

การหาระยะเวลาการรอดชีพ คำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier model โดยนับระยะเวลาจากวันที่เริ่มยาเคมีบำบัด FOLFOX4 วันแรกของการรักษาที่ 1 จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2563 กรณีที่ยังมีชีวิต

การหาปัจจัยเสี่ยงต่อการพยากรณ์โรคคำนวณ hazard ratio ด้วยการวิเคราะห์แบบ flexible parametric regression model ทั้ง univariate และ multivariate โดยถือว่ามีความสำคัญเมื่อ p-value 0.05

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรม

คำนวณทางสถิติ Stata/SE 15.1

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2557 ถึง 30 เมษายน พ.ศ.2563 ในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 38 ราย เป็นเพศชาย 31 ราย (ร้อยละ 81.6) และเพศหญิง 7 ราย (ร้อยละ 18.4) มีอายุเฉลี่ย $58.1(\pm 10.0)$ ปี น้ำหนักเฉลี่ย $57.4 (\pm 11.0)$ กิโลกรัม พบปัจจัยเสี่ยงโรคตับจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 20 ราย (ร้อยละ 52.6) ไวรัสตับอักเสบบี 5 ราย (ร้อยละ 13.2) แอลกอฮอล์ 8 ราย (ร้อยละ 21) และไม่พบปัจจัยเสี่ยง 5 ราย (ร้อยละ 13.2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะตับแข็ง 31 ราย (ร้อยละ 81.6) แบ่งความรุนแรงตาม Child-Pugh score ระยะ A, B และ C ได้ 17 ราย (ร้อยละ 54.8) 12 ราย (ร้อยละ 38.7) 2 ราย (ร้อยละ 6.5) ตามลำดับดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งลุกลามอยู่ที่ตับเพียงอย่างเดียว 23 ราย (ร้อยละ 60.5) และ 15 ราย (ร้อยละ 39.5) โรคมะเร็งได้แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ระยะของโรคมะเร็งตับตาม BCLC พบเป็นระยะ B 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ระยะ C 36 ราย (ร้อยละ 94.8) และระยะ D 1 ราย (ร้อยละ 2.6) สภาวะร่างกายของผู้ป่วย 36 ราย (ร้อยละ 94.7) อยู่ใน ECOG 0-1 และมี 2 ราย (ร้อยละ 5.3) ECOG ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาแบบเฉพาะที่มาก่อน 34 ราย (ร้อยละ 89.5) ค่ามัธยฐานของสารบ่งชี้มะเร็ง AFP เท่ากับ 2109.8 (IQR,60.63-18810) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย (n = 38)

ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วย	จำนวน (%)
อายุ (ปี) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	58.1($\pm$ 10.0)
เพศชาย	31(81.6%)
น้ำหนัก (กิโลกรัม) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	57.4($\pm$ 11.0)
ปัจจัยเสี่ยงโรคตับ	
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	20(52.6%)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	5(13.2%)
แอลกอฮอล์	8(21.0%)
ไม่มีปัจจัยเสี่ยงโรคตับ	5(13.2%)
ภาวะตับแข็ง	31(81.6%)
ระดับ Child-Pugh score	
A	17(54.8%)
B	12(38.7%)
C	2(6.5%)
ลักษณะของโรคมะเร็ง	
ลุกลามภายในตับ	23(60.5%)
แพร่กระจาย	15(39.5%)
ระยะโรคตาม BCLC	
B	1(2.6%)
C	36(94.8%)
D	1(2.6%)
ECOG	
0-1	36(94.7%)
≥ 2	2(5.3%)
การรักษาเฉพาะจุดที่ได้รับมาก่อน	34(89.5%)
ผ่าตัด	1
Radiofrequency Ablation (RFA)	1
Transarterial Chemoembolization (TACE)	2
รังสีรักษา	2
สารบ่งชี้มะเร็ง AFP (ng/ml) ค่ามัธยฐาน, IQR	2109.8(60.63-18810)

อัตราการตอบสนองต่อการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด FOLFOX4 สามารถประเมินผลได้ 24 ราย (ร้อยละ 63.2) มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาหรือ response rate (ผลรวมผู้ป่วยที่ตอบสนองแบบ complete response และ partial response) เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 29.2) และอัตราการควบคุมโรคหรือ disease control rate (ผลรวมผู้ป่วยที่ตอบสนองแบบ complete response, partial response และ stable disease) เท่ากับ 10 ราย (ร้อยละ 41.7) เมื่อแบ่งตามกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบ complete response 0 ราย แบบ partial response 7 ราย (ร้อยละ 29.2) แบบ stable

disease 3 ราย (ร้อยละ 12.5) และแบบ progressive disease 14 ราย (ร้อยละ 58.3) มีค่ากลางจำนวนรอบของยาเคมีบำบัดที่ได้รับเท่ากับ 4 รอบ (ตารางที่ 2)

ระยะเวลาการรอดชีพ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด FOLFOX 4 มีค่ากลางระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (progression-free survival, PFS) อยู่ที่ 2.9 เดือน (95% confidence interval (CI), 2.2-4.1) และค่ากลางระยะเวลาการรอดชีพรวม (overall survival, OS) 4.2 เดือน (95%CI, 2.6-5.0) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาการรอดชีพ (n = 38)

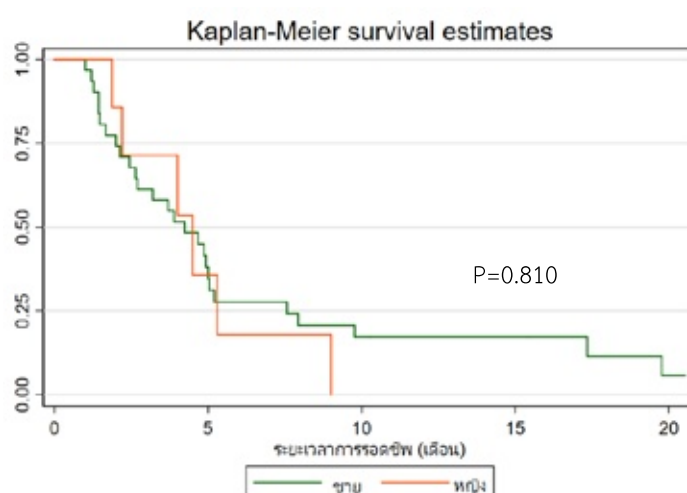
ลักษณะการตอบสนองต่อการรักษา	จำนวน (%)
Response Rate (RR)	7 (29.2%)
Disease Control Rate (DCR)	10 (41.7%)
Complete Response (CR)	0
Partial Response (PR)	7 (29.2%)
Stable Disease (SD)	3 (12.5%)
Progressive Disease (PD)	14 (58.3%)
Not evaluable	14 (36.8%)
Median cycles of FOLFOX4 (range) (IQR)	4 (1,12%) (2-8%)
Median PFS, months (95% CI)	2.9 (2.2-4.1%)
Median OS, months (95% CI)	4.2 (2.6-5.0%)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการพยากรณ์โรค

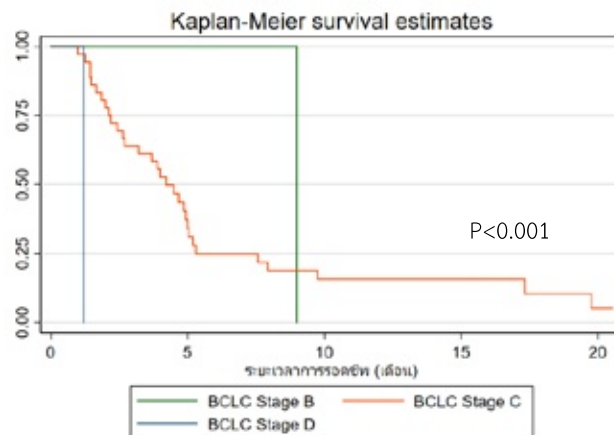
เมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพมาเปรียบเทียบกับ hazard ratio (HR) และวิเคราะห์แบบ univariate พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพที่น้อยกว่าได้แก่ เพศหญิง (HR 1.15; 95%CI, 0.47-2.83) ระยะโรค C ตาม BCLC (HR 1.62; 95%CI, 0.22-11.95) ระยะโรค D ตาม BCLC (HR 41.69; 95%CI, 1.96-887.42) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HR 1.84; 95%CI, 0.54-6.21) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HR 8.02; 95%CI, 1.83-35.24) และกลุ่มที่ค่า AFP มากกว่า 400 ng/ml (HR 1.72; 95%CI,

0.77-3.85) ส่วนค่า albumin ในเลือดที่สูงขึ้นต่อ g/dL พบมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพที่มากกว่า (HR 0.75; 95%CI, 0.42-1.35) (ตารางที่ 3-4)

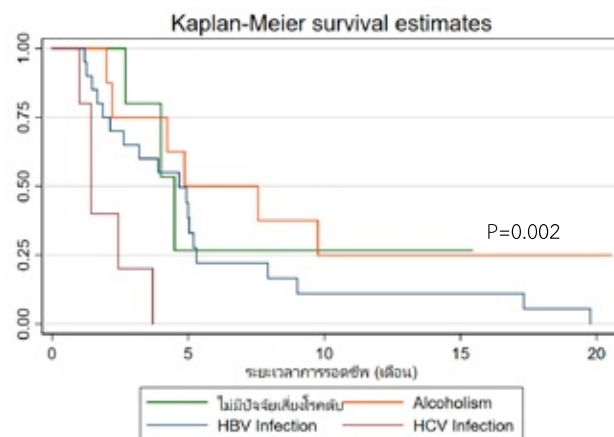
อย่างไรก็ตามเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวข้างต้นมาวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามี 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีพที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะโรค D ตาม BCLC (HR 231.83; 95%CI, 6.42-8370.24) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HR 4.39; 95%CI, 1.01-19.00) และติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HR 30.93; 95%CI, 4.56-209.69) (ตารางที่ 3)



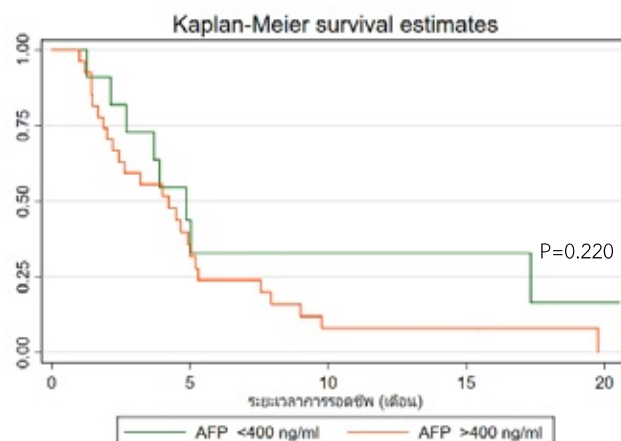
ภาพที่ 1 ระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามเพศ



ภาพที่ 2 ระยะเวลารอดชีพของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตาม BCLC Staging System



ภาพที่ 3 ระยะเวลารอดชีพของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามปัจจัยเสี่ยงโรคตับ



ภาพที่ 4 ระยะเวลารอดชีพของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามค่าสารบ่งชี้มะเร็ง AFP

ตารางที่ 3 แสดงผลวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีพด้วย univariate และ multivariate

ปัจจัย	n	Univariate			Multivariate		
		HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)	38	1.00	0.97-1.03	0.969	1.03	0.98-1.09	0.211
เพศหญิง	6	1.15	0.47-2.83	0.759	3.33	0.82-13.57	0.093
BCLC Stage							
C	36	1.62	0.22-11.95	0.635	6.81	0.70-65.84	0.097
D	1	41.69	1.96-887.42	0.017	231.83	6.42-8370.24	0.003
ปัจจัยเสี่ยงโรคตับ							
Alcohol	8	0.98	0.24-3.94	0.980	1.94	0.42-8.97	0.398
Hepatitis B	20	1.84	0.54-6.21	0.328	4.39	1.01-19.00	0.048
Hepatitis C	5	8.02	1.83-35.24	0.006	30.93	4.56-209.69	<0.001
Albumin (g/dL)	38	0.75	0.42-1.35	0.340	0.77	0.39-1.52	0.455
AFP >400 (ng/ml)	27	1.72	0.77-3.85	0.185	2.01	0.83-4.88	0.121

วิจารณ์

โรคมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับต้นของประเทศไทย และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตและตายก่อนวัยอันควรสูงเป็นอันดับที่ 1⁽¹¹⁾ ผู้ป่วยมักตรวจพบเมื่อมะเร็งอยู่ในระยะท้ายแล้ว^(4,11) การรักษาหลักตามแนวทางการรักษาในปัจจุบันเป็นกลุ่มยามุ่งเป้า (targeted therapy) ได้แก่ sorafenib และ Lenvatinib ยากลุ่มนี้มีราคาสูงซึ่งทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้าไม่ถึงและจำเป็นต้องรักษาด้วยยาเคมีบำบัดดั้งเดิมสูตร doxorubicin-based ซึ่งผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรและมีผลข้างเคียงสูง เมื่อปีพ.ศ.2556 การศึกษา EACH จาก Qin และคณะพบว่ายาเคมีบำบัด FOLFOX4 หรือ Oxaliplatin+5-Fluorouracil/Leucovorin มีอัตราการตอบสนอง (RR) ค่ากลางระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (PFS) ดีกว่าการใช้ยา doxorubicin เพียงตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มค่ากลางระยะเวลาการรอดชีพที่ดีกว่า (OS)⁽⁸⁾ หลังจากนั้นจึงมีการนำยาเคมีบำบัด FOLFOX4 มาใช้กันแพร่หลายขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัญหาการเข้าถึงยามุ่งเป้า ยาเคมีบำบัดมีราคาถูกกว่าและแพทย์คุ้นเคยกับการจัดการผลข้างเคียง เนื่องจากเป็นสูตรยามาตรฐานที่ใช้รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่⁽¹³⁾

ตามความรู้ของผู้วิจัยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย พบว่ามีค่า PFS อยู่ที่ 2.9 เดือนซึ่งใกล้เคียงกับ

การศึกษา EACH แต่พบค่า OS ที่น้อยกว่าคือ 4.2 เดือน (EACH 6.4 เดือน) ซึ่งอาจเป็นเพราะในการศึกษานี้มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งสูงร้อยละ 81.6 (EACH ร้อยละ 55.7) เป็นระยะตับแข็ง B-C ร้อยละ 45.2 (EACH ร้อยละ 11.4) และ BCLC Stage B เพียงร้อยละ 2.6 (EACH ร้อยละ 21.2) นอกจากนั้นอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมากกว่า (58.1 ปี เทียบกับ 49.5 ปี)

อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสนใจว่าประสิทธิภาพในแง่ของอัตราการตอบสนองหรือ Response rate (RR) ร้อยละ 29.2 นั้นสูงกว่าในการศึกษาก่อนหน้า เช่น การศึกษาระยะที่ 2 ที่ทำในผู้ป่วยจีนของ Qin และคณะ พบ RR ร้อยละ 18.2 หรืออย่างใน EACH พบ RR ร้อยละ 8.2^(8,13) ซึ่งยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดได้ อาจเป็นเรื่องของเชื้อชาติ ชีวโมเลกุลของมะเร็งเอง (tumor biology) หรือความแม่นยำในการประเมินจากภาพรังสีที่ขึ้นกับบุคคลของแต่ละสถาบัน แต่เมื่อพิจารณาภาพรวมของยาเคมีบำบัด FOLFOX4 พบว่า RR อยู่ในเกณฑ์ที่สูงกว่ายามุ่งเป้าอย่าง sorafenib (RR ร้อยละ 2-3) และใกล้เคียงกับ lenvatinib (RR ร้อยละ 24) ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยบางรายที่การลดขนาดของก้อนมะเร็งจะส่งผลให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นถึงแม้ OS จะไม่ดีเทียบเท่ากับกลุ่มยามุ่งเป้าก็ตาม

จากการศึกษาของ Tangkijvanich และคณะ, REACH, REACH-2 และบทความรวมงานวิจัยของ Llovet พบว่า ระดับของ AFP ที่สูงกว่า 400 ng/ml^(14,15,16) และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับโรคมะเร็งตับโดยเฉพาะไวรัสบี จัดเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽¹⁷⁾ ในการศึกษา พบว่าปัจจัยพยากรณ์เป็นไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือผู้ป่วยที่มี BCLC ระยะ B-C การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และระดับของ AFP ที่สูงมากกว่า 400 ng/ml เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่ดี ดังนั้นการเลือกผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด FOLFOX4 ควรพิจารณาถึงปัจจัยเหล่านี้ด้วยเช่นกัน

ข้อจำกัดในการศึกษา (Limitations of the Study)

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วงระยะเวลา 6 ปี และผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์มีจำนวนไม่มากอาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนนอกจากนี้ด้วยข้อจำกัดของลักษณะการศึกษา ผลการศึกษาอาจมีอคติจากปัจจัยก่อนอื่น ผู้วิจัยได้ใช้หลักการทางสถิติเพื่อลดเหตุการณ์ดังกล่าวผ่าน multivariate analysis และกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด FOLFOX4 เป็นสูตรแรกเท่านั้น ไม่สามารถนำผลที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยอื่นที่ไม่จำเพาะกับเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษานี้ได้

ข้อเสนอแนะ (Suggestions)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีจำนวนมากในประเทศไทย และพบปัญหาในการเข้าถึงยามุ่งเป้าเนื่องจากราคา การศึกษาหลังจากนี้ควรทำแบบไปข้างหน้าและเป็น multicenter โดยเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคที่เหมาะสมหรือใกล้เคียงกับการศึกษาที่ทำในกลุ่มยามุ่งเป้าเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพได้โดยมีอคติน้อยที่สุดและผลลัพธ์ที่ได้สามารถนำไปสู่การวางแผนหรือนโยบายระดับประเทศต่อไป

สรุป

ยาเคมีบำบัด FOLFOX4 มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามหรือแพร่กระจายสามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษากรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยามุ่งเป้าได้ และผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม BCLC Stage D มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีร่วมเพศหญิง และ AFP ที่มากกว่า 400 ng/ml พบเป็นปัจจัยต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Amon JJ, Nedsuwan S, Chantira S, Bell BP, Dowell SF, Olsen SJ, et al. Trends in liver cancer, Sa Kaeo Province Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2005;6(3):382-6.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37(Suppl 8): S4-66.
3. Chitapanarux T, Phornphutkul K. Risk Factors for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. J Clin Transl Hepatol 2015;3(3):182-8.
4. ขวลิต ชยางกูร. การศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องและลักษณะของโรคมะเร็งตับในโรงพยาบาลสุรินทร์. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2555;27(3):225-34.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359(4):378-90.
6. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009;10(1):25-34.
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, 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(10126):1163-73.

8. 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(28):3501-8.
9. Qin S, Cheng Y, Liang J, Shen L, Bai Y, Li J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study. *Oncologist* 2014;19(11):1169-78.
10. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy: a new option in advanced hepatocellular carcinoma. a systematic review and pooled analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26(8): 488-96.
11. สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ.2558. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 6 กุมภาพันธ์ 2564]. สืบค้นได้จาก: URL: <http://www.gastrothai.net/source/contentfile/178.Thailand%20Guideline%20for%20Hepatocellular%20Carcinoma.pdf>
12. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(2):406-60.
13. Karanikolas P, Beecroft JR, Cosby R, David E, Kalyvas M, Kennedy E, et al. Regional Therapies for Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Colorectal Cancer* 2020; S1533-0028(20):30137-7.
14. Tangkijvanich P, Anukulkrankusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(4): 302-8.
15. Meyer T, Finn R, Kudo M, Kang Y, Yen C, Galle P, et al. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein following sorafenib: outcomes by prior transarterial chemoembolisation from two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies (REACH-2 and REACH). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl4):0-021.
16. Zhu A, Finn R, Galle P, Llovet J, Blanc JF, Okusaka T, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: Pooled efficacy and safety across two global randomized Phase 3 studies (REACH-2 and REACH). *Ann Oncol* 2018;29(suppl8):v122.
17. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):6.