

## การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และระยะแพร่กระจาย

เอี่ยมแห สุขประเสริฐ\*

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Role of Systemic Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma

Aumkhae Sookprasert<sup>†</sup>

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่เริ่มต้นจากเซลล์เยื่อบุท่อน้ำดี มะเร็งชนิดนี้เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาเดียวที่สามารถรักษา มะเร็งชนิดนี้ให้หายขาดได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยต้องอยู่ในระยะเริ่มต้น ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 มาพบแพทย์ในระยะลุกลามหรือแพร่กระจายแล้ว สำหรับระยะนี้ การรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นการรักษาเดียวที่ได้รับการยอมรับกันแพร่หลายสำหรับผู้ป่วยระยะนี้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์ ทบทวนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย

Cholangiocarcinoma is a cancer originated from biliary tract epithelial. It is the most common cancer in North-eastern part of Thailand. Surgery is the only possible curative treatment in early stage of disease. Unfortunately more than 60 percent of patients presented with locally advanced or metastatic disease which can not be cured by surgery. Chemotherapy is the only approved treatment for this stage of disease. This article will review state of art treatment options for locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma.

**Keywords:** cholangiocarcinoma, advanced or metastatic, review of chemotherapy

สรินกรินทร์เวชสาร 2555; 27 ฉบับพิเศษ (มะเร็งท่อน้ำดี): 351-5 • Srinagarind Med J 2012; 27 suppl (Cholangiocarcinoma): 351-5

#### บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีวิธีการรักษาให้หายขาดได้เพียงวิธีเดียวคือการผ่าตัด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนมากได้รับการวินิจฉัยในระยะที่มะเร็งลุกลามไปมากแล้วไม่สามารถผ่าตัดได้ หรืออาจมีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น เช่น ปอด กระดูก ในช่องท้อง เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้เรียกว่าเป็นระยะ locally advance หรือ metastatic disease ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มักเสียชีวิตในเวลาไม่เกิน 1 ปี มะเร็งท่อน้ำดีนี้ แม้จะพบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย แต่เมื่อดูอุบัติการณ์ทั่วโลกแล้วยังพบน้อยอยู่ ดังนั้นข้อมูล การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำกัดและมีความแตกต่างกันค่อนข้างมากในแง่ของประชากรที่เข้าการศึกษาและ

วิธีการศึกษา บทความนี้มีจุดประสงค์จะรวบรวมข้อมูล การใช้การรักษาด้วยวิธีการทางยา (systemic therapy) ในผู้ป่วย advanced cholangiocarcinoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดให้หายขาดได้ ซึ่งโดยมากจะเป็นข้อมูลการรักษา คนไข้ที่เป็น intrahepatic cholangiocarcinoma

**เคมีบำบัดเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้ผู้ป่วย advanced or unresectable cholangiocarcinoma ได้หรือไม่**

มีการศึกษาแบบเปรียบเทียบเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้น ที่ตอบคำถามนี้ เป็นการศึกษา phase III randomized study ทำในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ถุงน้ำดีและตับอ่อน ระยะแพร่กระจายหรือผ่าตัดไม่ได้ เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมี

\*Corresponding Author: aumkhae@yahoo.com

5-FU/Leucovorin กับกลุ่มที่รักษาประคับประคอง<sup>1</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดมีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6 เดือน เปรียบเทียบกับเพียง 2.5 เดือน p-value <0.01 นอกจากนี้คุณภาพชีวิตของกลุ่มที่ได้รับการรักษาดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย และเมื่อดู quality adjusted survival พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดก็ดีกว่าโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 4 เดือนเทียบกับเพียง 1 เดือนในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา p-value <0.01 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้รายงานตั้งแต่ปีค.ศ. 1996 จากนั้นก็ไม่มี phase III randomized study ในลักษณะนี้อีก อย่างไรก็ตามการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย ทำให้มีการศึกษาเล็กๆที่เป็น phase II study ตามมาจำนวนมากเพื่อศึกษาว่ายาเคมีบำบัดอะไรที่จะได้ผลดีที่สุด

**ยาเคมีบำบัดที่มีข้อมูลการศึกษาและได้ผลดีที่สุดสุดในมะเร็งท่อน้ำดี**

มียาเคมีบำบัดสองชนิดที่ได้รับความสนใจศึกษาและมีข้อมูลมากสุดในมะเร็งท่อน้ำดี ยาชนิดแรกคือ 5-FU ยาตัว

ที่สองคือ gemcitabine ยาทั้งสองชนิดมีการศึกษาทั้งแบบใช้ตัวเดียว (single agent) และใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น (combination chemotherapy) ผลการศึกษาใหญ่ๆ ของยาสองชนิดนี้รวบรวมได้ (ตารางที่ 1 และ 2)

จะเห็นได้ว่าการศึกษาในระยะที่ 2 นั้น มีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวนน้อย และผลการศึกษาในแง่ของ response rate และ median survival time นั้น มีความแตกต่างกันมาก และไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้โดยตรงว่าสูตรใดดีกว่า สูตรใด เนื่องจากการศึกษาแต่ละการศึกษานั้นมีความแตกต่างกันมากในแง่ของลักษณะของประชากรที่ถูกนำเข้ามาศึกษา รวมไปถึงอาจจะมี bias ของการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) ด้วย เนื่องจากส่วนมากทำโดยผู้ดำเนินการศึกษาเอง อย่างไรก็ตามคงเป็นภาพรวมคร่าวๆ ว่าการใช้ยาไม่ว่าจะเป็น 5-FU หรือ gemcitabine นั้น ให้การตอบสนองในแง่ก่อนยุบประมาณไม่เกินร้อยละ 30 และค่ากึ่งกลางรอดชีพอยู่ในช่วง 6-10 เดือนเป็นส่วนใหญ่ น้อยมากที่จะได้ค่ากึ่งกลางรอดชีพถึง 1 ปี<sup>21</sup>

**ตารางที่ 1** การศึกษาการใช้ยา 5-FU ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือแพร่กระจาย

References	Drug or Drug combination	No of patients	Overall response (%)	Median survival
Falkson et al. <sup>2</sup>	5-FU	30	10	26 weeks
Choi et al. <sup>3</sup>	5-FU/leucovorin	28	32	6 months
Gebbia et al. <sup>4</sup>	5-FU/leucovorin/hydroxyurea	30	30	8 months
Patt et al. <sup>5</sup>	5-FU/IFN alpha	32	34	12 months
Raderer et al. <sup>6</sup>	5-FU/leucovorin/mitomycin C	20	25	9.5 months
Ducreux et al. <sup>7</sup>	5-FU/cisplatin	25	24	10 months
Taieb et al. <sup>8</sup>	5-FU/leucovorin/cisplatin	29	34	9.5 months
Ellis et al. <sup>9</sup>	5-FU/epirubicin/cisplatin	20	40	11 months
Lee et al. <sup>10</sup>	5-FU/epirubicin/cisplatin	20	10	5 months

**ตารางที่ 2** การศึกษาการใช้ยา gemcitabine ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือแพร่กระจาย

References	Drug and drugs combination	No of patients	Overall response (%)	Median survival
Arroyo et al. <sup>11</sup>	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> /week x 3 q 4 wks	39	36	6.5 months
Gebbia et al. <sup>12</sup>	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> /week x 3 q 4 wks	18	22	8 months
Raderer et al. <sup>(13)</sup>	Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> /week x 3 q 4 wks	19	16	6.5 months
Penz et al. <sup>14</sup>	Gemcitabine 2200 mg/m <sup>2</sup> /week q 2 wks	32	22	11.5 months
Gebbia et al. <sup>(15)</sup>	Gemcitabine/5-FU/leucovorin	22	36	11 months
Carraro et al. <sup>16</sup>	Gemcitabine/cisplatin D1,8,15 q 4 weeks	11	50	11.3 months
Thongprasert et al. <sup>17</sup>	Gemcitabine D1,8/cisplatin D1 q 3 weeks	40	27.5	9 months
Andre et al. <sup>18</sup>	Gemcitabine/oxaliplatin q 2 weeks	33	36	15.4 months
Bhargava et al. <sup>19</sup>	Gemcitabine/irinotecan D1,8 q 3 weeks	14	14	NR
Knox et al. <sup>20</sup>	Gemcitabine D1,8/capecitabine D1-14 q 2 weeks	17	33	NR

**ยาเคมีบำบัดที่ถือเป็นมาตรฐานสำหรับมะเร็งท่อน้ำดี**

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ามียาเคมีบำบัดสองชนิดที่มีการศึกษาามากที่สุดในมะเร็งชนิดนี้ และเมื่อไม่มีการศึกษาระยะที่ 3 ที่เป็นการศึกษาใหญ่ๆ ในมะเร็งท่อน้ำดี ดังนั้นในปี ค.ศ.2007 จึงได้มีการศึกษาแบบ pooled analysis โดยนำการศึกษา ระยะที่ 2 ที่มีในมะเร็งท่อน้ำดีมารวมกันและเปรียบเทียบ มีการศึกษาที่ถูกรวมเข้าไปในการศึกษานี้ถึง 104 การศึกษามีผู้ป่วยโดยรวมทั้งหมด 2,810 ราย โดยรวบรวมการศึกษา ที่มีมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985-2006<sup>22</sup> จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 2,810 ราย ร้อยละ 15 เป็นการศึกษที่ทำในปี ค.ศ.1993-1999 ส่วนที่เหลือทำในปี ค.ศ.2000 เป็นต้นมา จำนวนผู้ป่วยต่อการรักษาอยู่ระหว่าง 5-65เฉลี่ย 25.1 รายต่อหนึ่งการศึกษาซึ่งจะเห็นได้ว่าเป็นจำนวนที่น้อย โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่า ยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพในการทำให้ก้อนยุบลง (overall response rate) ร้อยละ 22.6 และถ้าคิดโดยการนำ SD (stable disease) มารวมด้วยคือเป็น TCR (tumor control rate = CR +PR +SD) จะได้ร้อยละ 57.3 ค่า TTP (time to progression) เฉลี่ย 4.1 เดือน และ OS (overall survival) เฉลี่ย 8.2 เดือน

ที่น่าสนใจของการศึกษานี้คือมีการแบ่งกลุ่มการศึกษา เป็นสามกลุ่ม กลุ่มแรกคือการศึกษาที่ถือว่าได้ low RR (low response rate) คือการศึกษาที่ได้ผลการตอบสนองน้อยกว่า lower limit of 95%CI ของผลการศึกษารวม กลุ่มนี้มีทั้งหมด 22 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาที่ใช้ยา taxanes, irinotecan, single agent gemcitabine, single agent 5-FU และกลุ่ม new drugs ซึ่งรวมไปถึง targeted drugs ด้วยได้แก่ erlotinib, lapatinib, exatecan, dolostatin, lanreotide เป็นต้น กลุ่มนี้ได้ RR ไม่เกินร้อยละ 10 กลุ่มที่สองคือการศึกษาที่เรียกว่า middle RR การศึกษาส่วนใหญ่ตกอยู่ในกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้ค่า pooled RR เท่ากับร้อยละ 22.6 ส่วนกลุ่มสุดท้ายคือกลุ่มที่มีประสิทธิภาพสูงสุด high RR ซึ่งหมายถึง การศึกษาที่ได้อัตราตอบสนองมากกว่า upper limit of 95% CI คือกลุ่มที่ใช้ยา gemcitabine plus cisplatin หรือ 5-FU plus cisplatin หรือ gemcitabine single agent กลุ่มนี้มีค่า

RR สูงกว่าร้อยละ 30 ขึ้นไป และเมื่อนำมาทำเป็นกราฟ ดูความสัมพันธ์ระหว่าง RR, TCR และ TTP ที่ส่งผลกระทบต่อ OS พบว่า ถ้ายาเคมีบำบัดทำให้มีการยุบลงของก้อนหรือ response rate เพิ่มขึ้นร้อยละ 10 จะส่งผลให้มีค่า TTP เพิ่มขึ้น 0.7 เดือนและส่งผลให้มี OS เพิ่มขึ้น 0.6 เดือน และถ้าการศึกษาใดที่มีค่า TTP เพิ่มขึ้น 1 เดือนจะทำให้ค่า OS เพิ่มขึ้น 1.3 เดือน นอกจากนั้นยังทำ subgroup analysis แยกการศึกษาที่เป็นผู้ป่วย gall bladder cancer ออกมาและพบว่า กลุ่มนี้มีค่า RR เฉลี่ยที่สูงกว่ากลุ่ม cholangiocarcinoma อย่างมีนัยสำคัญ ร้อยละ 35.5 เทียบกับร้อยละ 17.7 แต่กลับมีค่าเฉลี่ย OS น้อยกว่า cholangiocarcinoma อย่างมีนัยสำคัญ 7.2 เดือนเทียบกับ 9.3 เดือน

เมื่อดูสูตรยาเคมีบำบัด สิ่งที่พบคือ เมื่อเปรียบเทียบสูตรยาเคมีที่มียา 2 ชนิดร่วมกัน (2 drugs combination) กับ ยาเคมีบำบัดที่มียาตัวเดียว (single drug) พบว่ากลุ่มที่เป็นยา 2 ชนิดมีค่า RR, TCR, TTP และ OS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ทุกอันยกเว้นค่า OS ที่ marginally significant แต่เมื่อเทียบ การใช้ยา 3 ชนิดหรือมากกว่า (3 or more drugs) กับการใช้ ยาสองชนิด กลับพบว่าการใช้ยา 2 ชนิดดีกว่าในแง่ของ RR แต่ไม่แตกต่างกันในแง่ของ OS และเมื่อเทียบ 3 ชนิดขึ้นไป กับยาเคมีชนิดเดียว พบว่าการใช้ยา 3 ชนิดดีกว่าในแง่ของ TCR, TTP และมีแนวโน้มที่จะทำให้ OS ดีขึ้น (ตารางที่ 3)

จะเห็นได้ว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่ดีใน cholangiocarcinoma นั้นควรจะเป็นการใช้ยาสองชนิดร่วมกัน ซึ่งดีกว่ายาตัวเดียว อย่างมีนัยสำคัญ แต่การเพิ่มยาเป็น 3 ชนิดไม่ได้เพิ่ม RR หรือ OS และเมื่อเจาะลึกลงไปถึงว่ายาเคมีบำบัดตัวใดที่สำคัญที่สุดใน cholangiocarcinoma พบว่าเมื่อดูในแง่ RR ยาสองชนิดที่ทำให้มะเร็งมีการตอบสนองแบบก้อนยุบดีคือ gemcitabine ซึ่งทำให้ RR ดีกว่าสูตรที่ไม่มีอย่างมีนัยสำคัญ ตัวที่สองคือ platinum ซึ่งก็พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่มี platinum ให้ RR ดีกว่าสูตรยาที่ไม่มี platinum อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน และเมื่อดูโดยการจับคู่ยา สิ่งสำคัญที่พบในการศึกษานี้ซึ่งนำมาสู่คำตอบของยาเคมีบำบัดที่ถือว่า ดีที่สุดใน cholangiocarcinoma คือ

**ตารางที่ 3** สรุปการเปรียบเทียบการใช้ยา single drug, 2 drug combination และ 3 or more drugs combination ในการศึกษา pooled analysis

Comparison	RR (%), p value	TCR (%), p value	TTP (months), p value	OS (months), p value
2 drugs VS 1 drug	28.0 vs 15.3, p = 0.000	61 vs 50.4, p = 0.000	4.4 vs 3.4, p = 0.015	9.3 vs 7.5, p = 0.061
3 or more drugs VS 1 drug	NR	58.9 vs 50.4, p = 0.028	5.3 vs 3.4, p = 0.016	9.0 vs 7.5, p = 0.086
3 or more drug VS 2 drugs	19.1 vs 28.0, p = 0.000	NR	NR	9.0 vs 9.3, p = NS

NR = not report

**ตารางที่ 4** สรุปการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มใน cholangiocarcinoma

References	Comparison	No of patients	TCR* (%), p value	TTP (months), p value HR	OS (months), HR (95% CI) HR
UK ABC 02	gemcitabine + cisplatin VS gemcitabine	400	81.4 vs 71.8, p = 0.049	8.0 vs 5.0, p <.001 HR = 0.63	11.7 vs 8.3, p <.001 HR = 0.70

\*TCR (Tumor Control Rate) = CR+PR+SD

1. เทียบกันตัวต่อตัวระหว่าง 5-FU และ gemcitabine single agent พบว่ายา 2 ชนิดนี้ไม่มีความแตกต่างกัน คือได้ประสิทธิภาพเท่ากัน

2. เมื่อมาดูการจับคู่กันเพื่อให้ได้สูตรยาที่ดีที่สุด

2.1 5-FU plus gemcitabine ให้ RR ดีกว่า 5-FU alone แต่ได้ผลด้อยกว่า gemcitabine plus platinum

2.2 5-FU plus platinum ให้ RR ดีกว่า 5-FU alone แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2.3 gemcitabine plus platinum เป็นสูตรที่ให้ RR สูงสุด และดีกว่าทั้ง 5-FU plus gemcitabine และ 5-FU plus platinum อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า p-value = 0.013 และ 0.011 ตามลำดับ

ดังนั้นโดยสรุปจาก pooled analysis นี้มีสาระสำคัญตรงที่พบว่ายา 3 ชนิดมีความสำคัญในมะเร็งท่อน้ำดีคือ 5-FU, gemcitabine และ platinum สูตรยาที่ดีที่สุดควรมียาสองชนิด และเมื่อเปรียบเทียบกับพบว่า 5-FU และ gemcitabine มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อนำมาจับคู่กับ platinum พบว่า platinum ทำให้ประสิทธิภาพของ gemcitabine เพิ่มขึ้นมากกว่า 5-FU plus platinum ดังนั้นสูตรเคมีบำบัดที่ดีที่สุด ใน cholangiocarcinoma และควรจะเป็น standard of care คือ gemcitabine plus platinum หรือ oxaliplatin

**การศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ที่สำคัญใน cholangiocarcinoma**

มีการศึกษาระยะที่ 3 ที่สำคัญที่สนับสนุนว่า gemcitabine plus cisplatin มีประสิทธิภาพดีและควรเป็นยาสูตรมาตรฐานสำหรับ cholangiocarcinoma คือ UK ABC-02 trial<sup>23</sup> การศึกษานี้นำผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (ทั้ง intrahepatic และ extrahepatic cholangiocarcinoma) ถุงน้ำดีและมะเร็ง ampulla จำนวนทั้งหมด 400 รายที่อยู่ในระยะลุกลาม ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย มาสุ่มให้ได้รับ gemcitabine single agent และเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ gemcitabine plus cisplatin ผู้ป่วยในการศึกษานี้มากกว่าครึ่งเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ gemcitabine plus cisplatin ให้ TTP และ OS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4)

สำหรับในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มีประสบการณ์ทำการศึกษาระยะที่ 2 สองการศึกษา การศึกษาแรกศึกษาการใช้ยา 5-FU ในรูปแบบยารับประทานคือ capecitabine ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย มีผู้ป่วยในการศึกษานี้จำนวน 12 ราย พบว่า single agent capecitabine ให้ค่า RR ร้อยละ 16, CBR (clinical benefit rate = CR + PR + SD) ร้อยละ 41 มีค่า TTP 4.4 เดือน และค่า OS ที่ 11.1 เดือน ส่วนการศึกษาที่สองทำการศึกษายากลุ่ม taxanes คือ paclitaxel single agent ในผู้ป่วย cholangiocarcinoma ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย เช่นเดียวกัน มีผู้ป่วยจำนวน 14 รายในการศึกษานี้และผลการศึกษาพบเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นคือยากลุ่ม taxanes เป็นยาที่ไม่มีประสิทธิภาพสำหรับ cholangiocarcinoma การศึกษานี้มีค่า RR ร้อยละ 0 คือไม่มีรายใดเลยที่ยุบจากการให้ยาเคมีบำบัด ได้ค่า CBR ร้อยละ 28 และคนไข้ส่วนใหญ่ ร้อยละ 72 ลุกลามภายในระยะเวลาการศึกษา และมีค่า OS เพียง 6 เดือนเท่านั้น ซึ่งสองการศึกษานี้อยู่ในระหว่างเตรียมการตีพิมพ์

**สรุป**

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ผ่าตัดออกได้แต่ไม่หมด หรือระยะแพร่กระจาย ถ้าผู้ป่วยยังคงมีสภาพร่างกายที่ดี และได้รับการทำ biliary drainage รักษาภาวะเหลืองจากท่อน้ำดีอุดตันได้แล้ว การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อจุดประสงค์ประคับประคอง ถือเป็น การรักษามาตรฐานเนื่องจากพิสูจน์แล้วว่าทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีพสูงกว่าการรักษาประคับประคองเพียงอย่างเดียว ยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin และระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสมคือให้จนกว่าโรคจะลุกลามหรือผู้ป่วยทนการรักษาไม่ได้คือมีการลดลงของ ECOG PS หรือได้ประสิทธิภาพสูงสุดคือก่อนไม่ยุบลงเพิ่มแล้ว โดยมักจะให้มากที่สุดไม่เกิน 6 รอบการรักษา สำหรับบทบาทของยากลุ่มใหม่ๆ ที่เป็น targeted drugs นั้นยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนมากเท่าใดนัก โดยมากไม่ได้ให้การตอบสนองที่ดี และยังคงเป็นสิ่งที่ต้องศึกษาหาคำตอบต่อไป

**References**

1. Glimelius B, Hoffman P, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600.
2. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54:965-9.
3. 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.
4. Gebbia V, Majello E, Testa A, Pezzella G, Giuseppe 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.
5. Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, Lozano R, Markowitz A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2311-5.
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.
7. 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.
8. Taieb J, Mityr 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.
9. 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 tumors. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1594-8.
10. Lee MA, Woo IS, Kang JH, Hong YS, Lee KS. Epirubicin, cisplatin and protracted infusion of 5-FU (ECF) in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:346-50.
11. Arroyo G, Gallardo J, Rubio B. Gemcitabine (GEM) in advanced biliary tract cancer (ABTC). Experience from Chile and Argentina in phase II trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:157a (abstr 626).
12. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, Verderame F, Borsellino N, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4089-91.
13. 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.
14. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:183-6.
15. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, Verderame F, Borsellino N, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: Results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4089-91.
16. 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).
17. Thongprasert 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; 16:279-81.
18. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15:1339-43.
19. Bhargava P, Jani CR, Sararese DM, o'Donnell JL, Stuart KE, Rocha Lima CM. Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: preliminary report. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17: (9 suppl 8):23-6.
20. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Phase II trial of gemcitabine plus capecitabine (GemCap) in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:317 (Abstr 1275)
21. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16(S2):ii93-ii96.
22. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *British J Cancer* 2007; 96:896-902.
23. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New Eng J Med* 2010; 362:1273-81.

