

ปัจจัยที่เกี่ยวกับการเสียชีวิต และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี

วรลักษณ์ วิชพัฒน์ พ.บ., Ph.D.

กลุ่มงานอายุรกรรม แผนกเคมีบำบัด โรงพยาบาลสระบุรี 18 ถนนเทศบาล 4 ตำบลปากเพรียว อำเภอเมือง จังหวัดสระบุรี 18000

Abstract: Prognostic Factors and Overall Survival of Advanced Stage NSCLC Patients in Saraburi Hospital

Voralak Vichapat M.D., Ph.D.

Department of Medicine, Division of Medical Oncology, Saraburi Provincial Hospital, 18 Thesaban 4 Rd., Pak Phriao, Mueang Saraburi, Saraburi, 18000

(E-mail: voralak.vichapat@gmail.com)

(Received: April 30, 2020; Revised: October 16, 2020; Accepted: December 30, 2020)

Background: Incidence and mortality of lung cancer are increasing. However, factors associating with survival is limited. **Objectives:** This study aimed to analyze prognostic factors and overall survival of patients who were diagnosed and treated at Saraburi Hospital. **Methods:** All 205 patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage 4 were recruited between 1st January 2013 and 31st December 2018. This retrospectively collected cohort was investigated about factors indicating prognosis and overall survival using Cox proportional hazard model. **Results:** Patients who were treated with an appropriated treatment having better survival three times over than those who were not. Delay interval time between first contact with a doctor and oncologists increased risk of mortality with a hazard ratio (HR) 1.02 (95% CI = 1.002, 1.030). Patients who were frail (ECOG 3-4) increased risk of death, compared to those who were well performance [HR 2.29 (95% CI = 1.31, 4.01)]. Also, a personal history of smoking associated with a higher risk of death than non-smokers [HR 3.01 (95% CI = 1.63, 5.53)]. The 1-yr overall survival (OS) reached 76.6% (95% CI = 68.8, 82.6) when patients received specific treatments. Compared to chemotherapy and best supportive care, targeted therapy provided best survival rate with 1-yr OS at 100% and 5-yr OS at 58%. Treatment with chemotherapy gave second best survival rates (1-yr OS 76.9% and 5-yr OS 26.2%). **Conclusions:** Patients who received specific treatments gained better outcomes than those who did not. Prolonged waiting time to visiting an oncologist could have lessen survival. Poor performance status and history of smoking increased risk of death. Although, there were a limited number of patients who were treated with targeted therapy, the survival rate was the best compared to other treatments.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Advanced stage, Survival

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ผู้ป่วยมะเร็งปอดได้รับการวินิจฉัยและเสียชีวิตสูงขึ้นแต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตไม่แน่ชัด **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่วินิจฉัยและรับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี **วิธีการ:**

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย ทั้งหมด 205 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัย และรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2561 ถูกลำมาศึกษาปัจจัย และอัตราการรอดชีวิตโดยใช้การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ด้วยวิธี Cox proportional hazard model **ผล:** ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอย่าง

เหมาะสมมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาถึงสามเท่า โดยระยะเวลาการรอดคอยเพื่อพบแพทย์เฉพาะทางที่นานเพิ่มอัตราการเสียชีวิต [HR 1.02 (95% CI=1.002, 1.030)] ผู้ป่วย ECOG 3-4 [HR 2.29 (95% CI=1.31, 4.01)] สัมพันธ์กันกับการเสียชีวิตเช่นเดียวกันกับ ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ซึ่งเสียชีวิตจากโรคมามากกว่าไม่สูบบุหรี่ [HR 3.01 (95% CI=1.63, 5.53)] เมื่อคิดอัตราการรอดชีวิต (OS) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 1-yr OS อยู่ที่ 76.6% (95% CI= 68.8, 82.6) โดยกลุ่มที่รักษาด้วยยามุ่งเป้า มี 1-yr OS และ 5-yr OS สูงถึง 100% และ 58.0% รองลงมาคือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (1-yr OS 76.9% และ 5-yr OS 26.2%)

สรุป: การเข้าถึงการรักษาลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าไม่ถึงการรักษา ระยะเวลาการรอดคอยแพทย์ที่นานสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น สภาพร่างกายที่ไม่แข็งแรง และประวัติการสูบบุหรี่ สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ถึงแม้ผู้ป่วยที่ได้รับยามุ่งเป้าจะมีน้อย แต่อัตราการรอดชีวิตที่สูงที่สุด ตามด้วยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

คำสำคัญ: มะเร็งปอด NSCLC, ระยะกระจาย อัตราการรอดชีวิต Prognostic factors and overall survival of advanced stage

บทนำ

อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปอดติดอันดับ 1 ใน 5 ของมะเร็งทั้งหมดทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย^{1,2} ในปี 2561 ข้อมูลจากการสำรวจสถิติโรคมะเร็งโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่เพศชาย 14% เพศหญิง 4.8%³ ในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า จะมีผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดรายใหม่เพิ่มขึ้นและแนวโน้มการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดจะสูงขึ้นเช่นเดียวกัน โดยประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมักถูกวินิจฉัยว่าเป็นระยะแพร่กระจาย⁴

สถานการณ์ในประเทศไทยปี 2561 มะเร็งปอดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตคิดเป็นอันดับ 2 รองจากโรคมะเร็งตับ⁵ สถาบันมะเร็งแห่งชาติรายงานอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ 5 ปี สูงถึง 78%³ ถึงแม้ในช่วงเวลาที่ผ่านมามีการรักษาจะพัฒนาขึ้น มีการใช้ยาเคมีบำบัดที่มีความมีประสิทธิภาพลดลง มีการใช้ยามุ่งเป้าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนมะเร็ง EGFR exon 19 deletion และ exon 21 mutation⁶⁻⁸ แต่อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดอาจจะสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ ซึ่งยังไม่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์

งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นมาเพื่อศึกษาหาข้อมูลเกี่ยวกับ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต และอัตราการรอดชีวิตจากโรคของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย และรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี โดยได้ทำการศึกษาย้อนหลังเป็นเวลา 5 ปี ทางผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ปัจจัยพื้นฐานที่อาจจะมีผลสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตเช่น การได้รับ

การรักษา ระยะเวลาการรอดคอยระหว่างการมาโรงพยาบาลครั้งแรก และพบแพทย์เฉพาะทาง อายุของผู้ป่วย ความแข็งแรงของผู้ป่วย (ECOG status) จำนวนอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย วิธีการรักษา ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือยามุ่งเป้า ตลอดจนปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีความเกี่ยวข้องกันกับการเสียชีวิตของโรคในแง่ระบาดวิทยา ผลของการศึกษานี้จะนำไปเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งในภาพรวมของประเทศไทย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย (advanced stage) หรือผู้ป่วยที่โรคมะเร็งย้อนกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้รับการวินิจฉัย และมาได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี ถูกนำมาวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า ดังต่อไปนี้ 1) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจายตามระบบ 8th edition TNM โดย American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁹ 2) อายุมากกว่า 15 ปี 3) ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดจากการตรวจชิ้นเนื้อ หรือเซลล์วิทยา (histopathology หรือ cytology) 4) มีหลักฐานของการแพร่กระจายจากรูปถ่ายทางรังสี เช่น X-ray, computerized tomography 5) ผู้ป่วยอาศัยอยู่ในจังหวัดสระบุรี ได้รับการวินิจฉัย และรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561

การเก็บข้อมูลมีเกณฑ์การคัดออกคือ 1) ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอื่น small cell lung cancer และ lung sarcoma 2) ไม่มีผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา 3) เป็นมะเร็งปอดระยะต้น (stage I-III) 4) รักษา และติดตามโรคที่โรงพยาบาลอื่น 5) เป็นโรคมะเร็งมากกว่า 2 ชนิด (≥ 2 primary cancers)

ผู้วิจัยได้ขอเก็บข้อมูลย้อนหลังผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลสระบุรี โดยดึงข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ที่อยู่อาศัย วันที่พบแพทย์ วันที่ถูกวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ข้อมูลทางพยาธิวิทยา ประวัติของผู้ป่วย และประวัติการรักษา ผู้วิจัยได้ประเมินระยะของตัวโรค (staging) เข้าโดยมีการทบทวนประวัติผลทางพยาธิวิทยา ร่วมกับรูปถ่ายทางรังสี ที่ดึงมาจากเวชระเบียน electronic database กับข้อมูลจาก Thai Cancer Base (TCB)¹⁰ ในส่วนของข้อมูลที่เกี่ยวข้องวันที่เสียชีวิตและสาเหตุของการเสียชีวิตดึงมาจาก TCB, เวชระเบียน electronic และ ขอข้อมูลเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลประชากร สำนักบริหารการทะเบียนประจำจังหวัด กระทรวงมหาดไทย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติถูกจัดทำโดย ใช้โปรแกรม STATA version 14.2 ในการวิเคราะห์¹¹ โดยศึกษาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดใหญ่ระยะแพร่กระจาย โดยจำแนกตามอายุ เพศ ดัชนีมวลกายประวัติ น้ำหนักลด

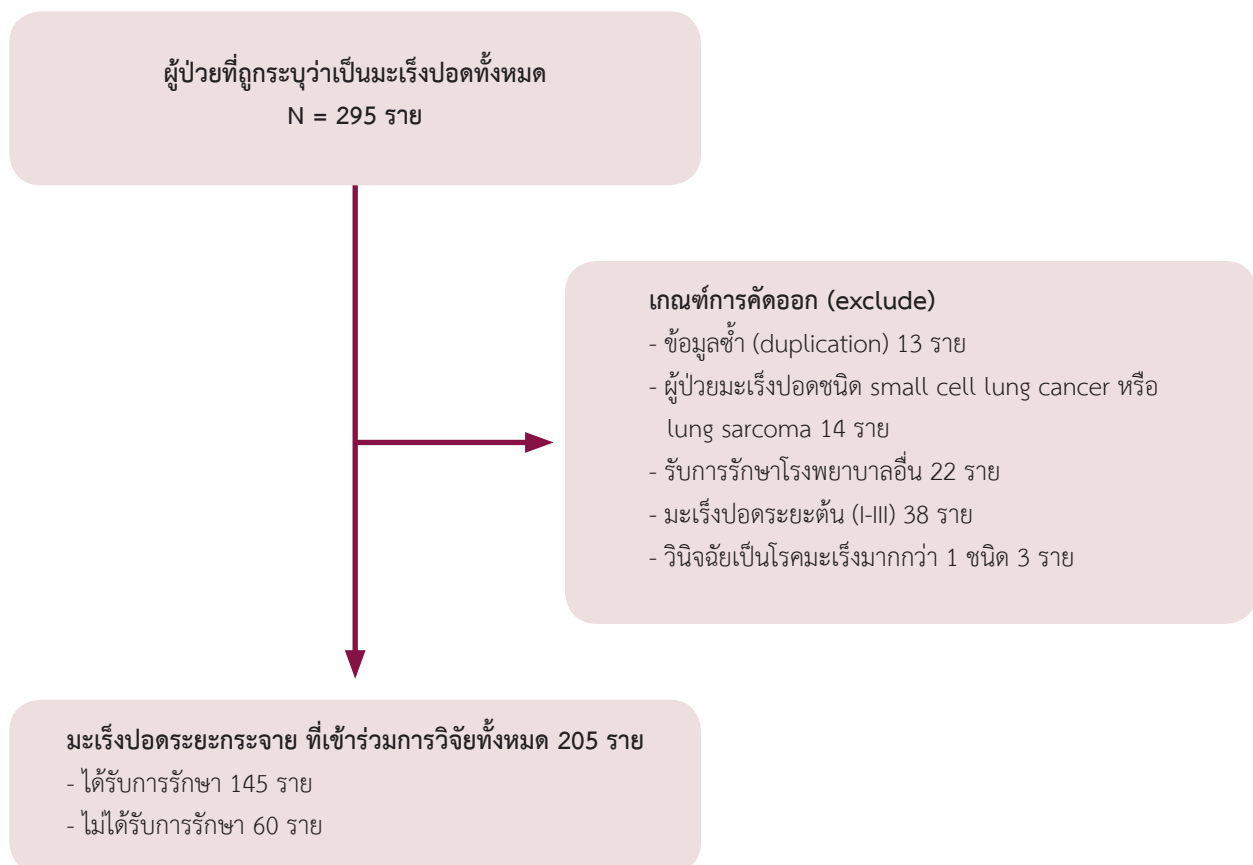
ประวัติสูบบุหรี่ โรคประจำตัว สภาพร่างกายของผู้ป่วย (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG status) ชนิด morphology ลักษณะการแบ่งตัว (grade) จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจาย (tumor burden) การปรึกษาด้วยแพทย์เฉพาะทาง และวิธีการรักษา ด้วยการหาค่าความถี่ ร้อยละ และความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ independent sample T-test (p-value), สำหรับ categorical variables ใช้ chi-square test

ในส่วนของการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต วิเคราะห์จาก Cox proportional hazard model with time varying covariate ทั้งตัวแปรเดี่ยว (univariate analysis) และพหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยผู้ทำการศึกษาใช้วิธีการคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่ multivariate model แบบ backward regression โดยที่ multivariate model ในตารางที่ 2 adjustment ด้วยระยะเวลาการรอคอยเพื่อพบแพทย์เฉพาะทาง อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัว ECOG morphology

grade จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจาย (burden of disease) และวิธีการรักษา [เคมีบำบัด (chemotherapy or CMT), ยามุ่งเป้า (targeted therapy or TKI) และ รักษาตามอาการ (best supportive care or BSC)¹²

ผล

มีผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่เข้าสู่วิจัยทั้งสิ้น 295 ราย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (รูปที่ 1) มีผู้ป่วย 90 รายถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากข้อมูลซ้ำซ้อน เป็นมะเร็งปอดชนิดอื่นคือ small cell lung cancer หรือ lung sarcoma ได้รับการรักษาและติดตามโรงพยาบาลอื่น ถูกวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดระยะต้น (I-III) และถูกวินิจฉัยโรคมะเร็งมากกว่า 1 ชนิด เหลือผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย หรือโรคกลับมาเป็นซ้ำที่เข้าร่วมงานวิจัย 205 ราย



รูปที่ 1 วิธีการคัดเลือกผู้ป่วย

จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าสู่การวิจัย 205 ราย มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 65 ปี โดยอายุน้อยสุด 37 ปี และอายุมากที่สุด 89 ปี คิดเป็นเพศชาย 127 ราย (ร้อยละ 62) เป็นเพศหญิง 78 ราย (ร้อยละ 38) ข้อมูลพื้นฐานแบ่งตามการได้รับการรักษา มีผู้ป่วยได้รับการรักษาทั้งหมด 145 ราย (ร้อยละ 71) และมีผู้ป่วย 60 ราย (ร้อยละ 29) ที่ไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมดที่รักษา 145 ราย ได้รับเคมีบำบัด (CMT) 121 ราย (ร้อยละ 84) รับประทานเป้า (TKI) 15 ราย (ร้อยละ 10) และรักษาตามอาการ (BSC) 9 ราย (ร้อยละ 6) (ตารางที่ 1)

กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษามีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 72 ปี ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาคือ 65 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามากกว่าจะเป็นกลุ่มที่สภาพร่างกายแข็งแรงพอที่จะได้รับการรักษา ECOG 0-2 (ร้อยละ 87) ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ได้รับการรักษาจากแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง มีแนวโน้มที่จะได้รับการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจากแพทย์เฉพาะทาง คิดเป็นร้อยละ 98 เทียบกับร้อยละ 58 ($p < 0.01$) ในขณะที่ เพศ ดัชนีมวลกาย ประวัติ น้ำหนักลด โรคประจำตัว และการแบ่งตัว ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1)

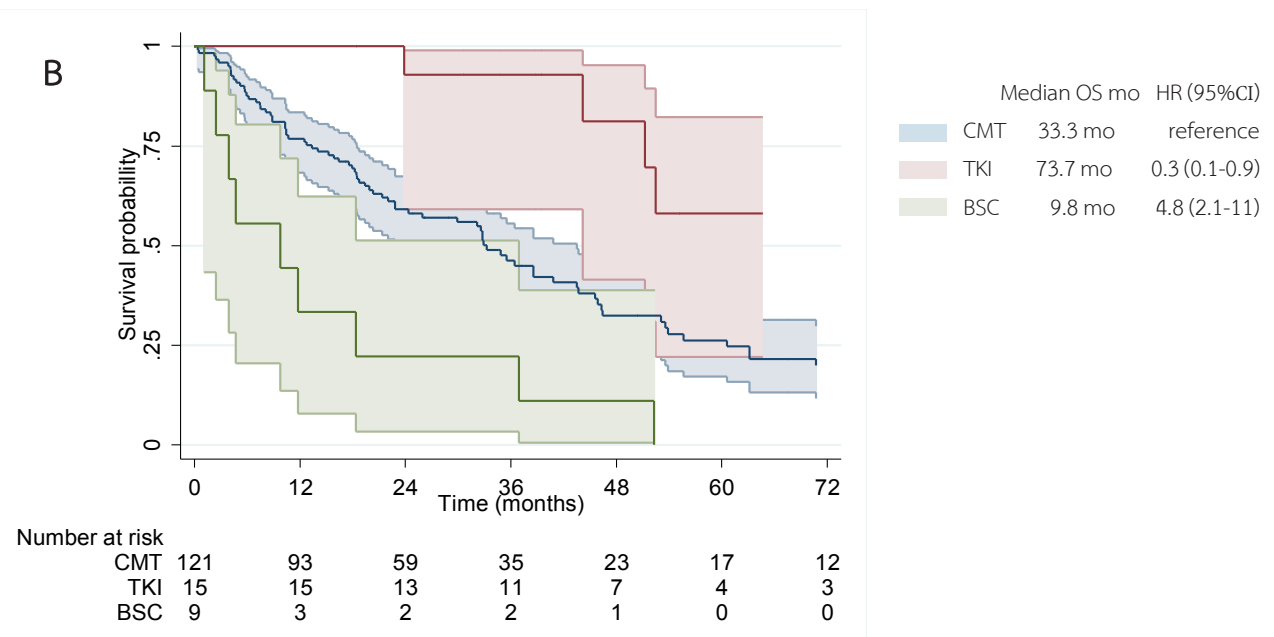
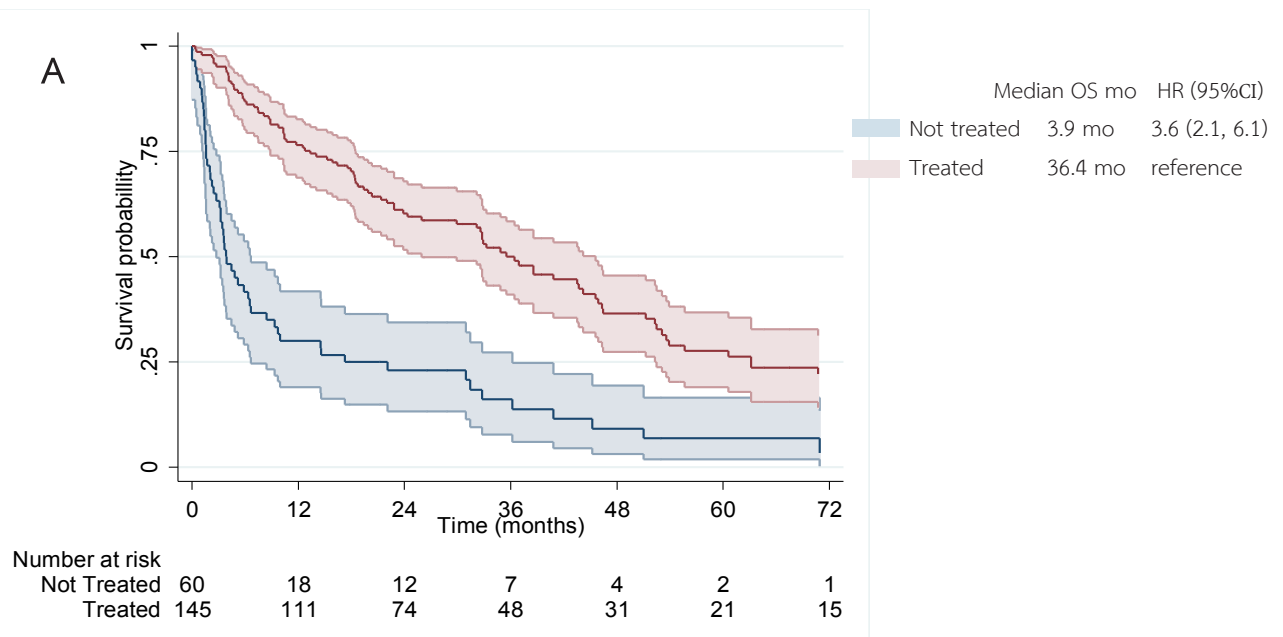
ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะสุดท้ายทั้งหมด 205 รายในการศึกษา

ตัวแปรต้น	ไม่ได้รับการรักษา (N = 60) จำนวน (ร้อยละ)	ได้รับการรักษา (N = 145) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
อายุ ค่ามัธยฐาน [median (IQR)]	72 ปี (63-80)	65 ปี (57-72)	<0.01
< 65 ปี	20 (33%)	73 (51%)	0.03
≥ 65 ปี	40 (67%)	72 (49%)	
เพศ			
ชาย	43 (72%)	84 (58%)	0.07
หญิง	17 (28%)	61 (42%)	
ดัชนีมวลกาย			
< 20 kg/m ²	36 (60%)	70 (48%)	0.13
≥ 20 kg/m ²	24 (40%)	75 (52%)	
ประวัติน้ำหนักลดใน 3 เดือน			
< 5 %	25 (42%)	53 (37%)	0.76
≥ 5 %	27 (45%)	73 (50%)	
ไม่มีประวัติ	8 (13%)	19 (13%)	
สูบบุหรี่			
ไม่สูบ	19 (32%)	83 (57%)	< 0.01
สูบ	41 (68%)	62 (43%)	
โรคประจำตัว			
ไม่มี	42 (70%)	93 (64%)	0.42
มี	18 (30%)	52 (36%)	
ECOG status			
0-2	34 (57%)	126 (87%)	<0.01
3-4	26 (43%)	19 (13%)	

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะสุดท้ายทั้งหมด 205 รายในการศึกษา (ต่อ)

ตัวแปรต้น	ไม่ได้รับการรักษา (N = 60) จำนวน (ร้อยละ)	ได้รับการรักษา (N = 145) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
ชนิด morphology			
Adenocarcinoma	29 (48%)	106 (73%)	<0.01
Squamous cell และอื่นๆ	31 (52%)	39 (27%)	
ลักษณะการแบ่งตัว (grade)			
Well differentiated (grade1-2)	7 (11%)	16 (11%)	0.48
Poorly differentiated (grade 3)	4 (7%)	18 (12%)	
ไม่ระบุ หรือไม่ทราบ	49 (82%)	111 (77%)	
EGFR mutation (Response to TKI)			
EXON 19 หรือ EXON 21 (Response)	0 (0%)	15 (10%)	0.01
EXON 18 หรือ Negative (No response)	3 (5%)	21 (15%)	
ไม่ได้รับการตรวจ EGFR	57 (95%)	109 (75%)	
จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจาย			
1 อวัยวะ	31 (52%)	39 (27%)	< 0.01
2 อวัยวะขึ้นไป	29 (48%)	106 (73%)	
การรักษาโดยแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง			
ได้รับการรักษา	25 (42%)	142 (98%)	< 0.01
ไม่ได้รับการรักษา	35 (58%)	3 (2%)	
วิธีการรักษา			
รับ systemic palliative CMT	0	121(84%)	< 0.01
รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้า (TKI)	0	15 (10%)	
รักษาตามอาการ (BSC)	0	9 (6%)	

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วย Cox proportional hazard และ สร้าง Kaplan-Meier curve พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา เสียชีวิตสูงกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาสูงถึง 3.6 เท่า (95% CI= 2.1, 6.1) ในรูปที่ 2A



รูปที่ 2 Kaplan-Meier survival estimates โดยกราฟ A.) แสดง overall survival คนไข้ที่ได้รับการรักษา (treated) เทียบกับคนไข้ที่ไม่ได้รับการรักษา (not treated) B.) แสดง overall survival แบ่งตามชนิดของการรักษาด้วย เคมีบำบัด (CMT) ยามุ่งเป้า (TKI) และรักษาตามอาการ (BSC)

ผู้ป่วย 145 ราย ที่ได้รับการรักษาตามรูปที่ 2A ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิต 1 ปีอยู่ที่ 76.6% (95% CI= 68.8, 82.6), 3 ปีที่ 50.1% (95% CI= 41.0, 58.4) และ 5 ปี 27.7% (95% CI=19.1, 36.9) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษ (60 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าโดย 1 ปีอยู่ที่ 30% (95% CI=19.0, 41.8), 3 ปีที่ 16.2% (95% CI=7.8, 27.3) และ 5 ปี 6.9% (95% CI=1.9, 16.5)

เมื่อนำผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจำนวน 145 รายมาวิเคราะห์เพิ่มเติมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต (ตารางที่ 2) พบว่า ยิ่งระยะเวลาระหว่างการมาโรงพยาบาลครั้งแรกจนพบแพทย์เฉพาะทางยิ่งห่าง จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น [HR 1.02 (95% CI=1.002, 1.03)] โดยค่ามัธยฐานของระยะเวลารอคอยอยู่ที่ 25 วัน (IQR 25%= 1 วัน และ 75% = 90 วัน) อย่างไรก็ตาม เมื่อแบ่งระยะเวลารอคอยเป็น 2 ช่วงคือ มากกว่า 2 สัปดาห์ และ น้อยกว่า 2 สัปดาห์ พบว่า อัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกันระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้

นอกเหนือจากระยะเวลารอคอยระหว่างการมาโรงพยาบาลครั้งแรกและพบแพทย์เฉพาะทางที่ยาวนานสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นแล้วนั้นในการศึกษา univariate analysis พบว่า การสูบบุหรี่ ECOG 3-4 morphology ชนิด squamous cell และการแบ่งตัวแบบ poorly differentiation (grade 3) มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อนำตัวแปรทั้งหมดมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกันกับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นคือ poorly differentiation [HR 2.47 (95% CI=1.03, 5.89)], ECOG 3-4 [HR 2.29 (95% CI=1.31, 4.01)] และการสูบบุหรี่ [HR 3.01 (95% CI=1.63, 5.53)] อย่างไรก็ตาม อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจาย ไม่เกี่ยวข้องกันกับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้ palliative treatment (n=145) วิเคราะห์ด้วย Cox model with time varying covariate

ตัวแปรต้น	จำนวนคนที่รอด/เสียชีวิต	จำนวนเดือนที่ติดตาม (person-month)	Univariate		Multivariate	
			HR	95% CI	HR	95% CI
ระยะเวลารอคอยเพิ่มขึ้นทุก 1 วัน	46/99	4,844	1.01	0.99, 1.02	1.02	1.002, 1.030
ระยะเวลารอคอย						
มากกว่า 2 สัปดาห์	26/61	3,089	1.00	Reference	1.00	Reference
ภายใน 2 สัปดาห์	20/38	1,755	1.11	0.74, 1.67	1.41	0.87, 2.31
อายุเมื่อวินิจฉัย						
< 65 ปี	23/50	2,448	1.00	Reference	1.00	Reference
≥ 65 ปี	23/49	2,396	0.96	0.64, 1.43	0.56	0.34, 1.52
เพศ						
ชาย	23/61	2,728	1.00	Reference	1.00	Reference
หญิง	23/38	2,116	0.82	0.55, 1.24	1.53	0.86, 2.73
ดัชนีมวลกาย						
< 20 kg/m ²	18/52	2,149	1.00	Reference	1.00	Reference
≥ 20 kg/m ²	28/47	2,695	0.73	0.49, 1.10	0.86	0.54, 1.38
สูบบุหรี่						
ไม่สูบ	34/49	3,248	1.00	Reference	1.00	Reference
สูบ	12/50	1,596	2.10	1.40, 3.15	3.01	1.63, 5.53

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้ palliative treatment (n=145) วิเคราะห์ด้วย Cox model with time varying covariate (ต่อ)

ตัวแปรต้น	จำนวนคนที่ รอด/เสียชีวิต	จำนวนเดือน ที่ติดตาม (person-month)	Univariate		Multivariate	
			HR	95% CI	HR	95% CI
โรคประจำตัว						
ไม่มี	29/64	2,771	1.00	Reference	1.00	Reference
มี	17/35	2,073	0.77	0.51, 1.18	0.90	0.58, 1.39
ECOG status						
0-2	44/82	4,324	1.00	Reference	1.00	Reference
3-4	2/17	520	1.72	1.01, 2.91	2.29	1.31, 4.01
ชนิด morphology						
Adenocarcinoma	39/67	3,763	1.00	Reference	1.00	Reference
Squamous cell และอื่นๆ	7/32	1,081	1.61	1.05, 2.46	1.24	0.74, 2.09
ลักษณะการแบ่งตัว (grade)						
Well differentiated (grade1-2)	4/12	624	1.00	Reference	1.00	Reference
Poorly differentiated (grade 3)	4/14	334	2.32	1.06, 5.10	2.47	1.03, 5.89
ไม่ระบุ หรือไม่ทราบ	38/73	3,886	0.99	0.53, 1.83	1.31	0.67, 2.55
จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจาย						
1 อวัยวะ	13/26	1,264	1.00	Reference	1.00	Reference
2 อวัยวะขึ้นไป	33/73	3,580	0.98	0.63, 1.54	0.94	0.57, 1.53
วิธีการรักษา						
รับ systemic palliative chemotherapy	35/86	3,961	1.00	Reference	1.00	Reference
รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้า TKI	10/5	742	0.30	0.12, 0.74	0.32	0.12, 0.86
รักษาตามอาการ BSC	0/9	141	3.04	1.51, 6.10	4.77	2.07, 10.9

HR= Hazard Ratios, TKI= Targeted therapy, BSC= Best supportive care

เมื่อจำแนกตามวิธีการรักษา ซึ่งประกอบไปด้วย เคมีบำบัด ยามุ่งเป้า และรักษาตามอาการพบว่า การที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าลดโอกาสในการเสียชีวิตได้ราวร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (ตารางที่ 2) เมื่อคิดอัตราการรอดชีวิต ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้ามีอัตราการรอดชีวิต 1 ปี 100% รองลงมาคือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อัตราการรอดชีวิต 1 ปี ที่ 76.8% (68.3%, 83.4%) ในขณะที่ผู้ป่วยที่รักษาตามอาการ มีอัตราการรอดชีวิตน้อยสุดโดย 1 ปีอยู่ที่ 33.3% (7.8%, 62.2%) อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี และ 5 ปี: ยามุ่งเป้า 92.8% (59.1%,

98.9%) และ 58.0% (22.1%, 82.2%), เคมีบำบัด 46.2% (36.2%, 55.6%) และ 26.2% (17.1%, 36.2%), รักษาตามอาการ 22.2% (3.3%, 51.3%) และ ไม่มีผู้รอดชีวิต] เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ในรูป Kaplan-Meier curve ก็พบว่า การรักษาด้วยยามุ่งเป้ามี survival probability สูงสุด (รูปที่ 2B)

วิจารณ์

การศึกษานี้แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอดระยะกระจายในโรงพยาบาลสระบุรี โดยตั้ง

ข้อมูลมาจากเวชระเบียน electronic database และ Thai Cancer Base¹⁰ ซึ่งเป็น cohort population-based data ซึ่งรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของคนไข้โรคมะเร็งทุกชนิดในระดับประเทศ เมื่อนำสองฐานข้อมูลมารวมกัน level of completeness ของข้อมูลมีสูงถึง 95.5% และสาเหตุที่ข้อมูลไม่สมบูรณ์นั้นเกิดมาจากความซ้ำซ้อน (duplication of data, n=13) ผู้ป่วยทุกคนที่ถูกรวบรวมและนำเข้ามามีการศึกษาได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายจากการตรวจชิ้นเนื้อ หรือเซลล์วิทยา ร่วมกันกับภาพถ่ายทางรังสี chest X-ray หรือ CT scan

การศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีของผู้ป่วยมะเร็งปอดโรงพยาบาลสระบุรี ใกล้เคียงกันกับอัตราการรอดชีวิตในภาพรวมของประเทศ อยู่ที่ 76.6% (95% CI = 68.8, 82.6) และ 81.3% ตามลำดับ⁵ ซึ่งอาจจะแปลได้ว่า มาตรฐานการวินิจฉัย และการรักษาในโรงพยาบาลเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับภาพรวมของประเทศ และเมื่อมาดูอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของโรงพยาบาลสระบุรีจะอยู่ที่ 27.7% ใกล้เคียงกันกับข้อมูลของ SEER database ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ประมาณ 24%¹³ อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดที่ลดลงอาจเกิดจากการแนวโน้มการสูบบุหรี่ที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ประกอบกับมีการพัฒนาวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับตัวโรคได้ดีขึ้นภายในช่วงระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา⁶⁻⁸

ในงานวิจัยนี้ไม่มี under report หรือ overreport ของข้อมูลการเสียชีวิต ไม่มีผู้ป่วยถูกระบุว่าหายไปจากการศึกษานี้ (lost to follow up) ผู้ป่วยทุกรายถูกติดตามโดยการส่งรายชื่อ และเลขบัตรประจำตัวประชาชนไปสอบถามสถานะที่ทะเบียนราษฎร์ประจำจังหวัด อัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าภาพรวมของประเทศ อาจจะสะท้อนถึงปัจจัยบางประการที่จำเพาะกับบริบทของจังหวัดสระบุรี

งานวิจัยนี้พบว่าการที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาสูงถึง 3 เท่า นอกจากนั้นพบวาระยะเวลาการรอคอยระหว่างการมาโรงพยาบาลครั้งแรกและพบแพทย์เฉพาะทางที่นานขึ้น จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต [multivariate HR 1.02 (95% CI=1.002, 1.030)] ก่อนหน้านั้นเคยมีการศึกษา systemic review ในแง่ของการวินิจฉัยและรักษาที่ล่าช้า ส่งผลต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งปอด งานตีพิมพ์ดังกล่าวได้แบ่งระยะเวลาการรอคอยที่เกิดจากปัจจัยของตัวผู้ป่วยเอง และปัจจัยทางฝั่งแพทย์ผู้รักษา โดยพบว่าปัจจัยของความล่าช้าที่เกิดจากการวินิจฉัยและรักษาโดยแพทย์ ส่งผลต่อการพยากรณ์ของโรคที่แย่ลงเมื่อเทียบกับปัจจัยที่เกิดจากความล่าช้าของทางฝั่งผู้ป่วยเอง¹⁴ ในงานวิจัยนี้ศึกษาเฉพาะปัจจัยที่เกิดจากแพทย์และผลจากการศึกษาสนับสนุนผลงานจาก systemic review ดังกล่าว อย่างไรก็ตามควรจะต้องมีการศึกษาในรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับระยะเวลาการรอคอยระหว่างการรอตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ระยะเวลาการรอคอยด้วยรังสีรักษา ผ่าตัด รวมถึงศึกษาปัจจัยที่

เกิดจากตัวผู้ป่วยเอง

เมื่อนำวิธีการรักษามะเร็งที่เพิ่มเติมพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการรักษาตามอาการ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้ามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงที่สุด รองลงมาเป็นเคมีบำบัด ผลจากงานวิจัยนี้เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับข้อมูลจากงานวิจัยของ Rapp¹⁵ และ Langer¹⁶ ซึ่งพบว่า การรักษาด้วย systemic chemotherapy ช่วยทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ systemic chemotherapy นอกจากนั้นแล้ว ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยามุ่งเป้าในการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ตรวจพบความผิดปกติของ gene ชนิด EGFR exon 19 deletion และ L858R exon 21 mutation ไม่ว่าจะใช้เป็นการรักษาลำดับแรก (first line) หรือลำดับหลัง (later line) จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผลจากการศึกษานี้สนับสนุนงานวิจัยจาก Mok¹⁷ และ Fukuoka¹⁸ ซึ่งพบอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้นในกลุ่มคนไข้ที่มีความผิดปกติของ gene ดังกล่าวและรักษาด้วยยามุ่งเป้า เทียบกับกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่รับยาเคมีบำบัด ในประเทศไทยในช่วงก่อนปี พ.ศ.2564 ผู้ป่วยที่เข้าถึงยามุ่งเป้ายังถูกจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นสิทธิข้าราชการ และร่วมชำระเงินเอง ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มเช่นสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า และสิทธิประกันสังคมขาดโอกาสในการรับยา

ปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดในงานวิจัยนี้ประกอบไปด้วย ECOG 3-4, poorly differentiation (grade³) และผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่ ปัจจัยเหล่านี้ถูกรายงานว่าสัมพันธ์กับการเสียชีวิตเช่นเดียวกันกับในงานวิจัยอื่น¹⁹⁻²¹ ผลจากงานวิจัยนี้ไม่พบว่าน้ำหนักตัวของคนไข้ หรือประวัติน้ำหนักลดสัมพันธ์กันกับอัตราการเสียชีวิต แตกต่างจากงานวิจัยของ Yang²² ซึ่งพบว่าประวัติน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญ > 5% สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น สาเหตุที่ไม่พบความสัมพันธ์ในงานวิจัยนี้ อาจจะเนื่องมาจาก จำนวนผู้ป่วยใน cohort น้อย และงานวิจัยเป็นแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลที่ถูกรวบรวมมาจาก electronic data ในแต่ละ visit นั้นไม่ครบ เพื่อความ completeness ของข้อมูล ได้มีการสอบถามจากผู้ป่วยและญาติย้อนหลังซึ่งอาจทำให้มี recall bias ส่งผลให้ข้อมูลมีความคลาดเคลื่อนได้

TNM staging ถูกใช้เพื่อพิจารณาวิธีการรักษาโรค และใช้ในการพยากรณ์โรค โดยผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะสุดท้าย มีการทำนายโรคที่แย่กว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย^{13,21} และในการศึกษานี้ได้นำ burden of disease (นับจากจำนวนอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย) มาวิเคราะห์แต่ไม่พบความสัมพันธ์กันกับอัตราการเสียชีวิต แตกต่างจากข้อมูลที่ศึกษาโดย Nichols²³ ซึ่งพบว่า high tumor burden สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ดังนั้นการประเมินตัวโรคก่อนที่จะเริ่มการรักษาจึงมีความสำคัญ การประเมินโรคที่ซ้ำอาจนำไปสู่

stage migration และส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี งานวิจัยต่อไปควรมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการรอคอยในการประเมินตัวโรค การเพิ่มขึ้นของ tumor burden และอัตราการเสียชีวิต

สรุป

งานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กันกับการเสียชีวิต และอัตราการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งปอด เป็นครั้งแรกในโรงพยาบาลสระบุรี ข้อมูลนี้แสดงอัตราการรอดชีวิตเป็นภาพรวมของจังหวัด

เนื่องจากโรงพยาบาลสระบุรีเป็น referral center การศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา และระยะเวลาในการรอคอยที่ยาวนานควรจะนำไปศึกษาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณนายจิตติชัย บุญอบ ที่ช่วยดึงข้อมูลคนไข้จาก Thai Cancer Base และเวชระเบียนของโรงพยาบาลสระบุรี

References

1. Globocan. Lung Fact Sheet. Int Agency Res Cancer 2018; 876.
2. Virani S, Bilheem S, Chansaard W, Chitapanarux I, Daoprasert K, Khuanchana S, et al. National and subnational population-based incidence of cancer in Thailand: assessing cancers with the highest burdens. Cancers (Basel)2017; 9:108.
3. National Cancer Institute. Hospital cancer registration B.E.2561. National Cancer Institute, Department of Medical Services. The Ministry of Public Health; 2019.
4. CancerTomorrow.IARC.[Internet]2018.[cited 2019 Nov 20]. Available from: http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=900&cancers=15&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&print=0.
5. Globocan. Thailand Cancer Fact Sheet. Int Agency Res Cancer2018; 957.
6. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ1995; 311: 899–909.
7. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009; 374: 1432–40.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med2002; 346: 92–8.
9. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. Diagn Interv Radiol2019; 25: 270–9.
10. TCB Report Online. Thai population cancer database. National Cancer Institute <http://tcb.nci.go.th/CWEB/cwebBase.do?mode=initialApplication>; 2020.
11. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 14; 2015.
12. Ruhe C. Estimating survival functions after stcox with time-varying coefficients. The Stata Journal2016; 16: 867–79.
13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society;2020.
14. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. Acta Oncol2002; 41: 147–52.
15. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer - Report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol1988; 6: 633–41.
16. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O' Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. J Clin Oncol1995; 13: 1860–70.
17. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DJ, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med2009; 361: 947–57.
18. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non - small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol2011; 29: 2866–74.
19. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. J Thorac Oncol2010; 5: 620–30.

20. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 3–9.
21. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584–94.
22. Yang R, Cheung MC, Pedroso FE, Byrne MM, Koniaris LG, Zimmers TA, et al. Obesity and weight loss at presentation of lung cancer are associated with opposite effects on survival. *J Surg Res* 2011; 170: e75-83.
23. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1552–7.