

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

การศึกษาเพื่อหาประสิทธิภาพของการใช้ยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel  
ตามหลังการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานขนานแรก carboplatin  
ร่วมกับ gemcitabine เปรียบเทียบกับสูตรยา carboplatin ร่วมกับ paclitaxel  
ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม

The Efficacy of the second Line Docetaxel in Previously Treated with  
Standard First Line Combination Carboplatin and Gemcitabine versus  
Carboplatin and Paclitaxel in Patients Diagnosed with Advanced Stage  
Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), A Retrospective Study

เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์, พ.บ.\*

Chalermchai Lertanansit, M.D.\*

\*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

\*Department of medicine, Surin hospital, Surin Province, Thailand, 32000

corresponding author, Email address: chalermchai@cpird.in.th

Received: 21 Sep 2022. Revised: 12 Oct 2022. Accepted: 16 Nov 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ยาเคมีบำบัดมีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามในประเทศไทย ซึ่งตามมาตรฐานสากลการใช้ยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 และขนานที่ 2 ได้ประโยชน์ในแง่ของการตอบสนอง ระยะเวลาในการควบคุมโรค และระยะเวลาการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย โดยขนานที่ 1 สูตรยาที่นิยมใช้คือ Carboplatin ร่วมกับ paclitaxel หรือการใช้ยา carboplatin ร่วมกับ gemcitabine และยาเคมีบำบัดขนานที่สองคือยาสูตร docetaxel ทางผู้วิจัยจึงต้องการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด docetaxel ที่ใช้เป็นขนานที่สอง เปรียบเทียบระหว่างการให้ตามหลังยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 ทั้งสองสูตร ในบริบทของโรงพยาบาลสุรินทร์ ซึ่งแตกต่างจากบริบทของการศึกษาก่อนหน้านี้
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม ที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ.2562 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2565 ในโรงพยาบาลสุรินทร์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด docetaxel และระยะเวลาควบคุมโรค
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ศึกษาทั้งสิ้น 49 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 สูตร carboplatin ร่วมกับ gemcitabine 30 ราย (ร้อยละ 61.2) และได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 สูตร carboplatin ร่วมกับ paclitaxel 19 ราย (ร้อยละ 38.8) เป็นเพศชายร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 42.1 (p-value=0.88) เป็นมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 76.7 เทียบกับร้อยละ 84.2 (p-value=0.52) ระยะเวลาในการควบคุมโรคหลังจากใช้ยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 คือ 7.7 เดือน เทียบกับ 8.0 เดือน (p-value=0.71) อัตราการตอบสนองของยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel เมื่อใช้ตามหลังยาขนานที่ 1

- แต่ละสูตรในข้างต้นร้อยละ 36.6 เทียบกับร้อยละ 21.1 (p-value=0.24), ระยะเวลาในการควบคุมโรคหลังใช้ยาสูตร docetaxel 5.3 เทียบกับ 4.7 เดือน (p-value=0.77) และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 3 ต่อร้อยละ 36.6 เทียบกับร้อยละ 47.3 (p-value=0.45) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 carboplatin ร่วมกับ gemcitabine และกลุ่มที่รักษาด้วยยา carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ตามลำดับ
- สรุป** : ถึงแม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การใช้ยา docetaxel ตามหลังยาขนานที่ 1 carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine มีอัตราการตอบสนองที่ดีกว่าใช้ตามหลังสูตรยา Carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel ถึงร้อยละ 15.5 ซึ่งถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ
- คำสำคัญ** : มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก docetaxel การตอบสนอง ระยะเวลาควบคุมโรค

## ABSTRACT

- Background** : Cytotoxic chemotherapy is still the primary treatment for patients diagnosed with advanced-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in Thailand. International guidelines recommended the regimen in first- and second-line treatment, based on clinical data proving their efficacy in response rate, progression-free survival, and overall survival. In Thailand, the famous regimen of the 1<sup>st</sup> line treatment is a combination of carboplatin and either gemcitabine or paclitaxel. The 2<sup>nd</sup> line will always be docetaxel. We will compare the efficacy of the 2<sup>nd</sup> line docetaxel in previously treated between the 1st line regimens.
- Methods** : A retrospective cohort study was conducted in Surin hospital between June 2019 and February 2020. All medical records of 49 patients were reviewed for demographic data, the efficacy of the 1<sup>st</sup> line treatment, and the outcome of the 2<sup>nd</sup> line docetaxel. Kaplan-Meier method was used for survival time analysis.
- Results** : Forty-nine eligible patients received 1<sup>st</sup> line of combination carboplatin and gemcitabine (CG) 61.2% or carboplatin and paclitaxel (CP) 38.8%. Demographic characteristics were well-balance in both groups; male 40% vs 42.1% (p-value=0.88), adenocarcinoma 76.7% vs 84.2% (p-value=0.52), median progressive free survival on the 1st line treatment 7.7 vs 8.0. Months (p-value=0.71) in CG and CP, respectively. The response rate of the 2<sup>nd</sup> line docetaxel was 36.6% vs. 21.1% (p-value=0.24), and median progression-free survival on the 2<sup>nd</sup> line was 5.3 vs. 4.7 months (p-value=0.77) in CG and CP, respectively. They were going on to receive the 3<sup>rd</sup> line treatment of 36.6% vs. 47.3% (p-value=0.45) in CG and CP, respectively.
- Conclusions** : The response rate of 2<sup>nd</sup> line docetaxel in previously treated advanced stage NSCLC was higher after the 1<sup>st</sup> line treated with a combination of carboplatin and gemcitabine with a 15.5% increase in overall response rate. Although it's not met statistically significant, it has clinically significant.
- Keywords** : non-small cell lung cancer, docetaxel, response rate, progression-free survival, carboplatin, paclitaxel, gemcitabine.

## หลักการและเหตุผล

การรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามมีการพัฒนาไปไกลมาก ทำให้อัตราการมีชีวิตร่วมไปถึงคุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ<sup>(1,2)</sup> แต่ในบริบทประเทศไทยเกินกว่าครึ่งหนึ่งเป็นคนที่มะเร็งปอดระยะลุกลามที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนส์ (actionable mutation) ที่จะนำไปสู่การรักษาด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) ยาเคมีบำบัด (cytotoxic chemotherapy) จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาคนไข้กลุ่มนี้ เนื่องจากยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ยังมีราคาแพงเข้าถึงยาก และไม่ได้อยู่ในสิทธิ์การรักษาหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (universal coverage) แต่อย่างไรก็ตามมาตรฐานสากลการใช้ยาเคมีบำบัดนั้นได้รับการรับรองว่ามีประโยชน์ชัดเจนกรณีที่ใช้เป็นยาขนานที่ 1 และขนานที่ 2 (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line chemotherapy regimen) ในแง่ของการตอบสนอง (response rate) ระยะเวลาในการควบคุมโรค (progression free survival) รวมไปถึงระยะเวลากำหนด (overall survival) แต่การใช้ยาเคมีบำบัดสูตรลำดับที่หนึ่งที่เป็นมาตรฐานนั้นมีการเลือกใช้ที่หลากหลายตามความถนัดและคุ้นชินของแพทย์ผู้รักษา แต่สูตรที่นิยมใช้มากที่สุดสองสูตรแรกคือการใช้ยา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel หรือการใช้ยา carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine และสูตรยาที่เป็นมาตรฐานให้ใช้เป็นยาขนานที่สองคือยาสูตร docetaxel

แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดแบบไปข้างหน้า (prospective randomized controlled trial) ที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่สองคือยา docetaxel นั้น เมื่อนำมาให้ตามหลังจากยาเคมีบำบัดขนานที่หนึ่ง สูตรใดจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่ากัน มีเพียงการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดเล็กที่ข้อมูลยังมีความขัดแย้งกันตามแต่ละบริบท

ทางผู้วิจัยจึงต้องการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด docetaxel ที่ใช้เป็นขนานที่สอง เมื่อใช้ตามหลังสูตรมาตรฐานขนานแรกแรก คือการใช้สูตรยา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel เปรียบเทียบกับการใช้ยา

ขนานแรกสูตรยา carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine ในคนที่มะเร็งปอดระยะลุกลามที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนส์ที่จะนำไปสู่การรักษาด้วยยามุ่งเป้า และไม่สามารถเข้าถึงยาภูมิคุ้มกันบำบัดได้ ซึ่งเป็นประชากรส่วนใหญ่ในคลินิกมะเร็งตามบริบทของโรงพยาบาลสุรินทร์ ซึ่งแตกต่างจากบริบทของการศึกษาก่อนหน้านี้

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามในแง่การตอบสนอง (overall response rate) ระยะเวลาในการคุมโรค (progression free survival) เป็นผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) และระยะในการมีชีวิตรอด (overall survival) เป็นผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนานแรกแรกคือการใช้ยา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel หรือการใช้ยาขนานแรกสูตรยา carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine

## วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ pilot retrospective cohort study

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ.2562 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2565 ในโรงพยาบาลสุรินทร์

เกณฑ์คัดเข้า ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดระยะลุกลาม คือเป็นมะเร็งระยะที่ IV ตามการแบ่งระยะมะเร็งด้วยระบบ TMN และได้ผ่านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 เป็นยาสูตร carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel หรือยา carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine และขนานที่ 2 เป็นยา docetaxel อย่างน้อย 2 รอบการรักษา และมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดังกล่าว โดยแพทย์ผู้รักษา

**เกณฑ์คัดออก** ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีมะเร็งปอดร่วมกับมะเร็งชนิดอื่น (double primary cancer) มีการรักษาด้วยยาชนิดอื่นก่อนรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 และ 2 ตาม inclusion criteria เช่น ยา gefitinib หรือ erlotinib เป็นต้น รวมไปถึงผู้ป่วยที่ไม่มีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

**เกณฑ์การให้เลิกการศึกษา :** ไม่มี

## การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชทะเบียนโดยค้นหาผู้ป่วยที่มารักษาที่คลินิกมะเร็ง โรงพยาบาลสุรินทร์ มีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) และมีคุณสมบัติเข้าได้ตามข้อกำหนดของโครงการวิจัย ย้อนหลัง 3 ปี เพื่อค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้วสองสูตรแล้วยังมีชีวิตอยู่ จากนั้นทำการแยกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มดังที่กล่าวข้างต้น เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรกด้วยยา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel และกลุ่มที่รักษาด้วยยาขนานแรกสูตรยา carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine

การวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลจะใช้เป็นการแสดงผลแบบกลุ่ม ไม่เจาะจง อาสาสมัครเฉพาะราย โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง การตอบสนองของยาเคมีบำบัด ระยะเวลาควบคุมโรค การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองของคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยโรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่หนังสือรับรอง 42/2565

## การสังเกตและวัด

การวัดผล ได้แก่ การตอบสนอง และระยะควบคุมโรคของยาขนานที่สอง docetaxel ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม โดยการประเมินด้วย CT scan ตาม RECIST criteria version 1.1 โดยประเมิน 2-4 เดือนหลังจากให้ยาเคมีบำบัด

### ตัวแปรการศึกษา

**ตัวแปรต้น** ได้แก่ เพศ อายุ ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง การได้รับการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 1

**ตัวแปรตาม** ได้แก่ การตอบสนองของยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel

## การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างได้หรือไม่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สาม โดยรายงานเป็น mean (SD) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติ และรายงานเป็น median (IQR) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงไม่ปกติ สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานเป็นร้อยละหรือความถี่โดยผลลัพธ์ของข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ chi-square test และการมีนัยสำคัญทางสถิติใช้ค่า p-value <0.05 ใช้โปรแกรม Stata ในการประมวลผลข้อมูล

## ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชทะเบียนระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ.2562 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2565 ในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 49 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 สูตร carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine 30 ราย (ร้อยละ 61.2) และได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 สูตร carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel 19 ราย (ร้อยละ 38.8) เป็นเพศชาย ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 42.1 (p-value=0.88) มีค่ากลางของอายุ 60 ปี (50-71) เทียบกับ 66 ปี (60-70) (p-value=0.27) น้ำหนักเฉลี่ย 49.6 กิโลกรัม (10.8) เทียบกับ 47.2 กิโลกรัม (9.7) (p-value=0.43) ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 76.7 เทียบกับร้อยละ 84.2 (p-value=0.52) ผู้ป่วยทั้งทั้งสองกลุ่มมีโรคหลอดเลือดการกระจายไปที่สมองร้อยละ 13.3 เทียบกับร้อยละ 15.7 และหลอดเลือดการกระจายไปที่ตับร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 10.5 ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine และกลุ่มที่รักษาด้วยยา carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่ากลางจำนวนรอบที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่เท่ากันคือ 6 รอบ รวมไปถึงอัตราการตอบสนองและระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้จากการให้ยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม (n = 49)

|                                                                 | The first line<br>CG (30) | The first line<br>CP (19) | p-value |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| Gender, (%)                                                     |                           |                           |         |
| - Female                                                        | 60.0%                     | 57.9%                     | 0.88    |
| Age, median (IQR)                                               | 60(50-71%)                | 66(60-70%)                | 0.27    |
| Body Weight (kg), Mean ( $\pm$ SD)                              | 49.6(10.8%)               | 47.2(9.7%)                | 0.43    |
| Histopathology, (%)                                             |                           |                           |         |
| - Adenocarcinoma                                                | 76.7%                     | 84.2%                     | 0.52    |
| - Squamous cell carcinoma                                       | 23.3%                     | 15.8%                     |         |
| Metastasis site, n (%)                                          |                           |                           |         |
| - Brain metastasis                                              | 4(13.3%)                  | 3(15.7%)                  | 0.56    |
| - liver metastasis                                              | 3(10.0%)                  | 2(10.5%)                  |         |
| - pleural metastasis                                            | 15(50.0%)                 | 14(73.6%)                 |         |
| - bone metastasis                                               | 5(16.6%)                  | 1(5.2%)                   |         |
| Number of cycles of 1L regimen <sup>†</sup> ,<br>Mean (min-max) | 6(2-6%)                   | 6(5-6%)                   | 1.0     |
| Response of 1L, (%)                                             |                           |                           |         |
| - Partial response                                              | 63.3%                     | 73.7%                     |         |
| - Stable disease                                                | 20.0%                     | 21.0%                     | 0.45    |
| PFS1 <sup>‡</sup> (month), median (IQR)                         | 7.7(1.8-15.7)             | 8(3.1-11.8)               | 0.71    |

\*CG คือยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine, CP คือยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel

<sup>†</sup> Number of cycles of 1L regimen คือจำนวนรอบของการให้ยาเคมีบำบัดขนานที่ 1

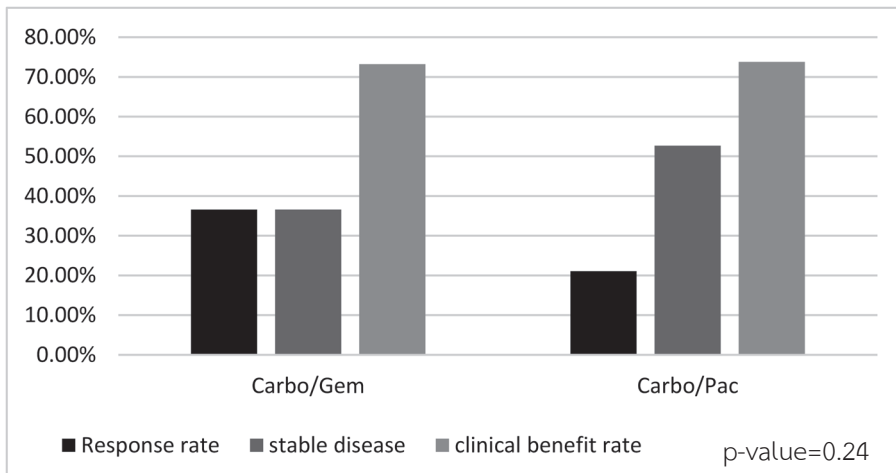
<sup>‡</sup> Progression free survival 1 (PFS1) คือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาขนานที่ 1 จนถึงเมื่อมีหลักฐานว่าโรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังหรือระหว่างได้รับยาขนานที่ 1

## อัตราการตอบสนองต่อการรักษาและระยะ

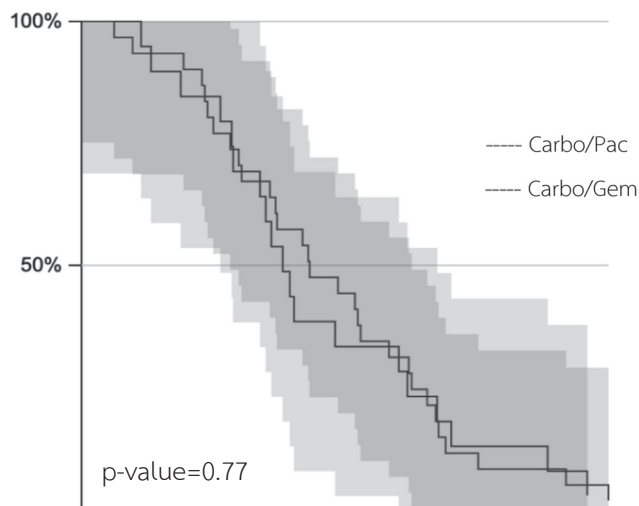
### ควบคุมโรค (primary endpoint)

ผู้ป่วยมะเร็งเล็กปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม ที่ได้รับการรักษาของยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel เมื่อใช้ตามหลังยาขนานที่หนึ่ง carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine มีอัตราการตอบสนอง (response rate) ร้อยละ 36.6 เทียบกับใช้ตามหลังยาเคมีบำบัดขนาน

ที่หนึ่ง carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel ที่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 21.1 (p-value=0.24) (แผนภูมิที่ 1) และค่ากลางระยะเวลาในการควบคุมโรคได้หลังใช้ยาสูตร docetaxel 5.3 เทียบกับ 4.7 เดือน (p-value=0.77) ตามลำดับ (แผนภูมิที่ 1 และตารางที่ 2)



แผนภูมิที่ 1 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่สองด้วย docetaxel ตามหลังการให้ยาขนานแรกแบบต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม

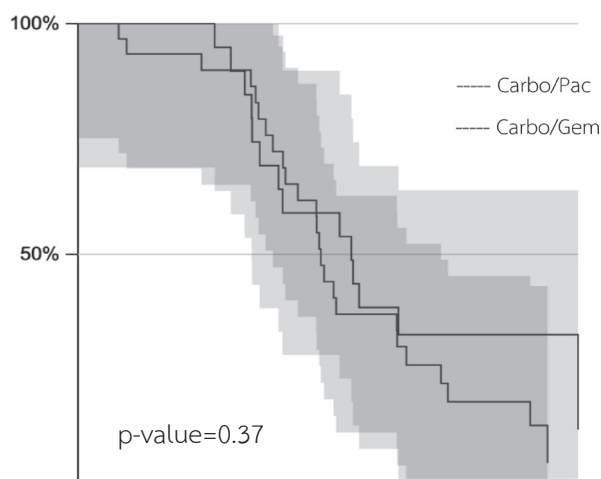


แผนภูมิที่ 2 แสดงค่ากลางระยะเวลาควบคุมโรค (progression free survival) หลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel

## ระยะเวลาการรอดชีวิตรวม (secondary endpoint)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel มีค่ากลาง ระยะการรอดชีวิตรวม 19.9 เดือน เมื่อใช้ตามหลังยาขนานที่หนึ่ง carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine เปรียบเทียบกับใช้ตามหลังยาเคมีบำบัดขนานที่หนึ่ง carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel ที่มีค่ากลางระยะการรอดชีวิตรวม 22.6 เดือน (p-value=0.36) (แผนภูมิที่ 3)

และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 3 ต่อร้อยละ 36.6 เทียบกับร้อยละ 47.3 (p-value=0.45) ตามลำดับ ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อยา ยามุ่งเป้า (targeted therapy) 6 ราย (ร้อยละ 30) และ ณ วันสุดท้ายที่รวบรวมข้อมูลมีคนที่ยังมีชีวิตและได้รับการรักษาด้วยยาขนานที่สามอย่างต่อเนื่องอยู่ 10 ราย (ร้อยละ 20.4)



แผนภูมิที่ 3 แสดงค่ากลางระยะเวลาการรอดชีวิตรวม (overall survival)

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดขนานที่สอง docetaxel (the second line docetaxel (2L))

|                                             | The first line<br>CG* (30) | The first line<br>CP* (19) | p-value |
|---------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Number of cycles of 2L, mean (min-max)      | 6(1-6)                     | 6(2-6)                     | 1.0     |
| Response of 2L, (%)                         |                            |                            |         |
| - Partial response rate                     | 36.6%                      | 21.1%                      | 0.24    |
| - Stable disease rate                       | 36.6%                      | 52.7%                      |         |
| - Clinical benefit rate                     | 73.2%                      | 73.8%                      |         |
| PFS2 <sup>†</sup> (month), median (IQR)     | 5.3(0.7-12.4)              | 4.7(1.4-11.9)              | 0.77    |
| Number patient of 3L <sup>‡</sup> , --n (%) | 11(36.7%)                  | 9(47.3%)                   | 0.45    |
| - Chemotherapy, (n)                         | 7                          | 7                          |         |
| - Targeted therapy, (n)                     | 4                          | 2                          |         |
| OS (month) <sup>§</sup> , median (IQR)      | 19.9(14.9-26.3)            | 22.6(14.4-29.8)            | 0.37    |

\*CG คือยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine, CP คือยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel

<sup>†</sup> progression free survival 2 (PFS2) คือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยา docetaxel จนถึงเมื่อมีหลักฐานว่าโรคกลับมาเพิ่มขึ้นหลังหรือระหว่างได้รับยา docetaxel

<sup>‡</sup> Number patient of 3L คือจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาต่อด้วยยาเคมีขนานที่ 3

<sup>§</sup> overall survival (OS) คือระยะเวลาที่ตั้งแต่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดระยะลุกลามจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต

## วิจารณ์

ตามที่ทราบกันว่ายาเคมีบำบัด docetaxel และ paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มเดียวกันหมายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต่อเซลล์มะเร็งเหมือนกันคือเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับระยะแบ่งตัวของเซลล์ (cell cycle phase specific) ออกฤทธิ์ที่ระยะที่มีการแบ่งนิวเคลียส และแบ่งไซโทพลาสซึม (M phase) โดยที่ยาทั้งสองชนิดจะทำให้สายของ

ไมโครทิวบูลส์ยาวขึ้นจนผิดปกติ (microtubule stabilizer) สุดท้ายทำให้เกิดการแบ่งเซลล์ในระยะไมโทติกเสียไป (mitotic arrest) และเซลล์มะเร็งตาย<sup>(3, 4)</sup> แต่อย่างไรก็ตามยา docetaxel ก็มีโครงสร้างที่แตกต่างจากยา paclitaxel ในตำแหน่ง 3 บน lateral chain และอีก 10 ตำแหน่งบน taxane ring โดยกลไกการหลักของการดื้อยา docetaxel และ Paclitaxel ในการรักษามะเร็ง



ปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก คือมีการแสดงออกของ long non-coding RNAs (lncRNAs) ซึ่งทำให้เกิดการผลัดออกของยาผ่านทาง MDR1 มากขึ้น<sup>(5, 6)</sup> ซึ่งพบทั้งในการใช้ยา docetaxel และ paclitaxel ประกอบกับทฤษฎีพื้นฐานในการรักษามะเร็งตาม Goldie-Coldman hypothesis<sup>(7)</sup> พบว่ามะเร็งก้อนหนึ่งนั้นมีการกลายพันธุ์ที่หลากหลายทำให้เกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัดที่เรารักษา โดยเฉพาะเมื่อเราใช้ยาเคมีชนิดใดไปแล้ว จึงเป็นที่มาของการศึกษาที่ว่าหากเราใช้ยา paclitaxel ในการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามขนานที่ 1 เมื่อเข้าสู่การรักษาด้วยยา docetaxel ในขนานที่สองจะให้ผลเช่นไร ในเมื่อยาทั้งสองชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์และกลไกการดื้อยาที่คล้ายคลึงกัน

จากผลการศึกษาพบว่า หากใช้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานขนานที่ 1 carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel การตอบสนองของยา docetaxel มีเพียงร้อยละ 21.1 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อใช้ตามหลังสูตรมาตรฐานที่ 1 carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine ถึงร้อยละ 15.5 รวมไปถึงระยะเวลาในการควบคุมโรคหลังใช้ยาสูตร docetaxel เพิ่มขึ้น 0.6 เดือนเมื่อใช้ยา docetaxel ตามหลัง ยาเคมีบำบัดขนานที่ 1 สูตร carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine ถึงแม้ยังไม่มีความแตกต่างกันสถิติ เนื่องจากประชากรศึกษาจำนวนน้อยเกินไป แต่ระยะการตอบสนองที่ต่างกันมากถึงร้อยละ 15.5 ก็เป็นการทดสอบความเป็นไปได้ของทฤษฎีข้างต้น และมีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าลำดับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่น่าจะได้ประโยชน์ต่อคนไข้มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามมากที่สุดคือ เริ่มต้นด้วยยาขนานที่ 1 คือสูตรยา carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine และตามด้วยยาขนานที่ 2 คือสูตรยา docetaxel แต่อย่างไรก็ตามเป็นเพียงการศึกษานำร่องแบบย้อนหลัง ซึ่งมี bias ค่อนข้างมาก แต่ก็เป็นสัญญาณที่ดีในการนำไปศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial ต่อไป

ในการศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์หาค่ากลางการรอดชีวิตรอด (median overall survival) พบว่าไม่ต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากเป็นเพราะว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานที่ 3 ต่อ ร้อยละ 36.6 เทียบกับร้อยละ 47.3 (p-value=0.45) ซึ่งในจำนวนนี้

มีผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) 6 ราย (ร้อยละ 30) ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่มีผลต่อการรอดชีวิตผู้ป่วยอย่างมาก ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างในแง่ของค่ากลางการรอดชีวิต

## ข้อจำกัด

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังอาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน นอกจากนี้ด้วยข้อจำกัดของการศึกษา ผลการศึกษาอาจมีอคติจาก ปัจจัยก่อนวงการเปรียบเทียบกับการศึกษาที่คัดเลือกคนที่มีความใกล้เคียงกันกับประชากรศึกษา อาจจะทำให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลลดน้อยลง

## ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้หลังจากนี้ควรทำแบบไปข้างหน้า และเป็น multicenters และการปกปิดการประเมินผลการตอบสนองของยา เพื่อลดอคติของแพทย์ผู้รักษา และเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ใกล้เคียงกันเพื่อมาเปรียบเทียบผลลัพธ์ได้ โดยมีอคติน้อยที่สุดและผลลัพธ์ที่ได้สามารถนำไปสู่การวางแผนหรือนโยบายระดับประเทศต่อไป

## สรุป

ถึงแม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การใช้ยา docetaxel ตามหลังยาขนานที่ 1 carboplatin ร่วมกับยา gemcitabine มีอัตราการตอบสนองที่ดีกว่า ใช้ตามหลังสูตรยา Carboplatin ร่วมกับยา paclitaxel ถึงร้อยละ 15.5



## เอกสารอ้างอิง

1. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(7):883-93. doi: 10.6004/jnccn.2017.0117.
2. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v119-v133. doi: 10.1093/annonc/mdw270.
3. Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu Rev Med* 1997; 48:353-74. doi: 10.1146/annurev.med.48.1.353.
4. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014;25(18):2677-81. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916.
5. Maloney SM, Hoover CA, Morejon-Lasso LV, Prosperi JR. Mechanisms of Taxane Resistance. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3323. doi: 10.3390/cancers12113323.
6. Galletti E, Magnani M, Renzulli ML, Botta M. Paclitaxel and docetaxel resistance: molecular mechanisms and development of new generation taxanes. *ChemMedChem* 2007; 2(7):920-42. doi: 10.1002/cmdc.200600308.
7. Woodhouse JR, Ferry DR. The genetic basis of resistance to cancer chemotherapy. *Ann Med* 1995;27(2):157-67. doi: 10.3109/07853899509031953.