

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งระดับ Hepatocellular Carcinoma หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด

นันทิพัฒน์ พัฒนโชติ*, ชิตเขต โตหมื่น** , ไพบุลย์ เพ็ญสุวรรณ***, ณรงค์ชัย สังฆา****,
วิฑู กล้วยทวี*****, พงษ์เดช สารการ*****

Factors Effecting to Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Surgery Treatment

Abstract

Objective : To investigate the factors affected to survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after receives surgical treatment.

Methods : A retrospective cohort study, data were collected from newly diagnosis of HCC and receives surgery at Roi Et Hospital during January 1, 2012 to December 31, 2015. All cases were follow-up the vital status until death or the end of study (March 31, 2016). All the variables of interest were retrieving from medical records and from cancer unit of Roi Et Hospital. The statistical analyses were used descriptive statistics, Kaplan Meier survival curves, Log-rank test and Cox proportional hazard model.

Result : Of 57 newly HCC diagnosis most of them were male 85.96%, mean age 63.77 years (+ SD=16.99). The total follow-up times were 1,103 person-months. The mortality rate was 3.44 per 100 person-months, median survival time of HCC after surgery was 15.8 months. The cumulative 3-, 6 months, 1-, 3 years survival rate were 89.47 %, 71.93 %, 64.64 % and 36.16 % respectively. After adjusted were found the factors affected to survival of HCC patient included metastasis of cancer (HR Adj. 1.72:95%CI; 1.10- 3.59), chemotherapy (HR Adj. 3.34:95%CI; 1.38- 8.07), supportive treatment (HR Adj. 2.30:95%CI; 1.16-4.59) and cancer stage III (HR Adj. 5.67:95%CI; 1.18-27.31).

Conclusion : Ours study found the factors effected to survival of HCC patients after receives surgical treatment were metastasis of cancer, chemotherapy, supportive treatment and cancer stage III

Nuntiput Putthanachote (Dr.PH)
Chitkhet Tomuen (M.D.)
Phaiboon Pensuwan (M.D.)
Narongchai Sangsa (M.D.)
Witooklabtawee,
Pongdech Sarakran (M.S.)

วารสารวิชาการแพทย์ ;30
เขต 11 2559 : 313 - 324
Reg Med J2016

Keywords : Hepatocellular carcinoma; survival; surgical treatment

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma (HCC) หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด

วิธีการศึกษา ศึกษาแบบ Retrospective Cohort study โดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC รายใหม่ หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดทุกราย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 และติดตามการมีชีวิตจนถึงวันที่ 31 มีนาคม 2559 โดยตัวแปรที่ศึกษาได้จากเวชระเบียนผู้ป่วยและจากหน่วยทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลร้อยเอ็ด การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์โดยใช้โค้งปลอดเหตุการณ์ของแคปลานและไมย์เออร์ ใช้สถิติ log-rank test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม และใช้สถิติ Cox proportional hazard model เพื่อหาความสัมพันธ์

ผลการศึกษา ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC รายใหม่จำนวน 57 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 85.96 อายุเฉลี่ย 63.77 ปี (\pm SD=16.99) มีระยะติดตาม 1,103 คน-เดือน อัตราตาย 3.44 ต่อ 100 คน-เดือน ผู้ป่วยหลังได้รับการผ่าตัดส่วนมากมีระยะรอดชีพ 15.8 เดือน โดยมีอัตราการรอดชีพ 3-, 6 เดือน 1-, 3 ปี ร้อยละ 89.47, 71.93, 64.64 และ 36.16 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ได้แก่ การแพร่กระจายของมะเร็ง (HR_{Adj} . 1.72;95%CI; 1.10-3.59) การรักษาด้วยเคมีบำบัด (HR_{Adj} . 3.34;95%CI; 1.38-8.07) การรักษาแบบประคับประคอง (HR_{Adj} . 2.30;95%CI; 1.16-4.59) และ Stage III (HR_{Adj} . 5.67;95%CI; 1.18-27.31)

สรุปผลการศึกษา จากการศึกษานี้พบว่า การแพร่กระจายของโรค การรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาแบบประคับประคอง และการเป็นโรคระยะที่ 3 เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด

คำรหัส : Hepatocellular Carcinoma; อัตราการรอดชีพ; การรักษาด้วยการผ่าตัด

O Original Articles

นิพนธ์ต้นฉบับ

*นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

**นายแพทย์ชำนาญการ หน่วยทะเบียนมะเร็ง โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

***นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

****นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

*****นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด 45000

*****ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยาและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

บทนำ

โรคมะเร็งตับ Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขในประเทศต่างๆ ทั่วโลก เป็นโรคที่มีความรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ในปี 2008 ทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งตับสูงถึง 696,000 คน¹ ซึ่งอุบัติการณ์ค่อนข้างสูงในประเทศที่กำลังพัฒนา² อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับในประเทศไทยติดอันดับ 1 ใน 5 ของโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตาย โดยอุบัติการณ์ในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง (ชาย ASRs = 30.3 ต่อประชากรแสนคน และเพศหญิง 13.1 ต่อประชากรแสนคน)³ ซึ่งสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งตับ HCC ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี⁴⁻⁶

เนื่องจากโรคมะเร็งตับ HCC เป็นโรคที่มีความรุนแรงมีอัตราการตายค่อนข้างสูง การรักษามีหลายวิธี การรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มระยะเวลารอดชีพของผู้ป่วยได้ จากการศึกษาที่ประเทศญี่ปุ่นพบว่าผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการผ่าตัดตัดมีอัตราการรอดชีพเฉลี่ยนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยอัตราการรอดชีพขึ้นอยู่กับระยะของโรค ธรรมชาติของโรค ระดับสารชีวเคมีที่บ่งชี้ภาวะมะเร็ง และจำนวนมะเร็งในตับ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตัดจะมีอัตราการตายที่ 90 วันอยู่ที่ร้อยละ 3.7⁷ การศึกษาที่ประเทศเยอรมนีพบว่าผู้ป่วย HCC หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดตัดมีระยะเวลารอดชีพยาวนานกว่าผู้ป่วยที่รักษาเฉพาะตำแหน่งหรือรักษาแบบประคับประคอง และยังพบ

ว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะที่ 4 มีระยะเวลาการรอดชีพน้อยกว่าระยะอื่นๆ อาจจะเป็นเนื่องมาจากระดับ bilirubin ที่สูง และระดับ albumin ต่ำ⁹ ส่วนการศึกษาที่ประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการวินิจฉัยส่วนมากมีอัตราการรอดชีพที่ 17.2 เดือน⁹

โรงพยาบาลร้อยเอ็ด เป็นโรงพยาบาลศูนย์เปิดให้บริการประชาชนภายในจังหวัดและจังหวัดใกล้เคียง ในแต่ละปีมีผู้ป่วยเข้ามาใช้บริการเป็นจำนวนมาก โรคมะเร็งตับ HCC เป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่เข้ามาใช้บริการ โดยในแต่ละปีมีผู้ป่วย HCC รายใหม่เข้ามาใช้บริการจำนวนมาก และผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด จากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจะเห็นว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีพและปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ในประเทศไทยมีค่อนข้างมีน้อยไม่สอดคล้องกับปัญหาที่เกิดขึ้น และที่สำคัญยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดฉบับในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดมาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดฉบับในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด เพื่อที่จะนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการพัฒนาและวางแผนในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา Retrospective Cohort study โดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยและข้อมูลจากหน่วยทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด

ประชากรศึกษา (Population of study) คือเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2557

กลุ่มตัวอย่าง (Subjects of study) คือเวชระเบียนของผู้ป่วย HCC รายใหม่จำนวน 57 ราย ที่เข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดฉบับในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2557 และดำเนินการทุกรายติดตามการมีชีวิตจนถึงวันที่ผู้ป่วย

เสียชีวิต หรือจนสิ้นสุดวันศึกษา (วันที่ 31 มีนาคม 2559) การพิจารณาอำนาจการทดสอบในการศึกษาค้นคว้านี้ได้ดัดแปลงจากสูตรการคำนวณหาขนาดตัวอย่างกรณีปัจจัย 2 ปัจจัยที่ศึกษาที่มีความสัมพันธ์กัน¹⁰ และงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดชีพผู้ป่วยโรคมะเร็งตับคือการผ่าตัด¹¹ ดังนั้นในการพิจารณาอำนาจการทดสอบที่ระดับความเชื่อมั่น ($\alpha=0.05$) ค่า ความเสี่ยงต่อการตายของ Resection margin (R1)(θ_1) มีค่าเท่ากับ 2.30 ความน่าจะเป็นของข้อมูลที่สมมุติ (ψ) เท่ากับ 0.99 ค่าความชุกของลักษณะ Resection margin (p) เท่ากับ 0.551 และค่าสหสัมพันธ์ (ρ) เท่ากับ 0.43 แทนค่าในสูตรจะได้อำนาจทดสอบเท่ากับ 0.999 ดังนั้นในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้จึงใช้ขนาดตัวอย่างจำนวน 57 รายที่มีอำนาจการทดสอบเท่ากับ 0.999 ซึ่งเพียงพอที่จะพบความแตกต่างที่มีอยู่จริงทางด้านการแพทย์ ด้วยขนาดความเสี่ยงต่อการตาย (Hazard ratio, HR) เท่ากับ 2.30

คุณสมบัติของกลุ่มตัวอย่าง (Criteria of cases) ผู้ป่วย HCC รายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นโดยแพทย์ จากลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ผลการตรวจสารชีวเคมีในเลือด และจากผลการตรวจ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (X-ray computerized tomography) หรือตรวจวินิจฉัยโรคด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging) โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 57 รายที่ได้รับการผ่าตัดจะมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันทุกราย โดยการวินิจฉัยจะยึดหลักการตาม The International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O 3rd)

การติดตามผู้ป่วย (Cases follow-up) ระยะเวลาการติดตามกลุ่มศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เริ่มจากวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยยืนยันการป่วยเป็น HCC จากนั้นติดตามไปเรื่อยๆจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิตหรือจนสิ้นสุดการศึกษาคือวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สามารถติดตามได้ หรือเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ HCC ให้พิจารณาเป็น censored โดยการยืนยันการตายได้จากการสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยและทะเบียนราษฎร

ตัวแปรที่สนใจศึกษา (Variables of interests) ตัวแปรที่สนใจในการศึกษาค้นคว้านี้ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การแพร่กระจายของมะเร็ง การรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาด้วยวิธีการประคับประคอง Histology grading, staging of diastases โดยตัวแปรทุกตัวจัดเป็นตัวแปรกลุ่ม

ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยครั้งนี้ได้รับอนุญาตให้ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและได้รับอนุมัติให้ใช้ข้อมูลจากหน่วยทะเบียนมะเร็ง จากผู้อำนวยการโรงพยาบาลร้อยเอ็ด เพื่อใช้ในการวิจัย หลังจากได้รับการอนุญาตผู้วิจัยได้ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปรที่สนใจศึกษาลงในแบบคัดลอกข้อมูลที่เตรียมไว้ และทำการบันทึกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์เพื่อเตรียมวิเคราะห์ข้อมูลในลำดับต่อไป

ข้อพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ได้รับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด เอกสารอ้างอิงเลขที่ 004/2560 การเก็บรวบรวมข้อมูลจะเป็นการใช้รหัสที่ไม่สามารถเชื่อมโยงถึงกลุ่มตัวอย่างได้ และการนำเสนอข้อมูลจะเป็นการนำเสนอภาพรวม เอกสารที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยที่เป็นความลับของผู้ป่วยจะดำเนินการทำลายทิ้งทั้งหมดเพื่อป้องกันการรั่วไหลของข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ สถิติเชิงพรรณนา ประกอบด้วย ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์โดยใช้โค้งปลอดเหตุการณ์ของแคปลานและไมย์เออร์ ใช้สถิติ Log-rank test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม และใช้สถิติ Cox proportional hazard model เพื่อหาความสัมพันธ์ โดยนำเสนอค่า Crude hazards ratios, Adjusted hazards ratios และช่วงเชื่อมั่นที่ 95% โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ p-value <0.005 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม STATA version 12.0

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษา

จากผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC ที่ศึกษาทั้งหมด 57 ราย ส่วนมากเป็นเพศชายร้อยละ 85.96 อายุเฉลี่ย 63.77 ปี (\pm SD=16.99) ส่วนมากมีสถานภาพสมรสคู่ร้อยละ 89.47 และประกอบอาชีพเกษตรกรรมร้อยละ 68.42 ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษา

ตัวแปร	จำนวน (n=57)	ร้อยละ (%)
เพศ		
ชาย	49	85.96
หญิง	8	14.04
อายุ		
< 60 ปี	33	57.89
≥ 60 ปี	24	42.11
Mean± SD	63.77±16.99	
Min: Max	37:99	
สถานภาพสมรส		
โสด	6	10.53
คู่	51	89.47

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มศึกษา (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน (n=57)	ร้อยละ (%)
อาชีพ		
เกษตรกรรม	39	68.42
ค้าขาย	2	3.51
รับจ้างทั่วไป	5	8.77
ไม่ได้ทำงาน/อื่นๆ	11	19.30

ลักษณะพยาธิวิทยาของผู้ป่วย

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยป่วยส่วนมากมีภาวะ Cancer extension ชนิด direct extension ร้อยละ 42.11 มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง ร้อยละ 5.26 และแพร่กระจายไปหลายอวัยวะร้อยละ 5.26 ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ส่วนมากร้อยละ 80.70 ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ ลักษณะทาง Histology

grading ผู้ป่วยส่วนมากร้อยละ 45.61 เป็น Grade can't be assessed ร้อยละ 31.58 เป็น Moderately differentiated ร้อยละ 19.30 เป็น Poorly differentiated และร้อยละ 3.51 เป็น Well differentiated ส่วนระยะของโรค HCC ส่วนมากเป็น Unknown stage ร้อยละ 68.42 ตามด้วย Stage IV ร้อยละ 19.30, Stage I ร้อยละ 8.77 และ Stage III ร้อยละ 3.51 ตามลำดับ ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะพยาธิวิทยาของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวน (n=57)	ร้อยละ (%)
Cancer extension		
Localized	8	14.04
Direct extension	24	42.11
Distant metastases	9	15.79
Not applicable	2	3.51
Not known	14	24.56
Cancer metastasis		
None	46	80.70
Brain	3	5.26
Multiple sites	3	5.26
Other	5	8.77

ตารางที่ 2 ลักษณะพยาธิวิทยาของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวน (n=57)	ร้อยละ (%)
Histology Grading		
Well differentiated	2	3.51
Moderately differentiated	18	31.58
Poorly differentiated	11	19.30
Grade can't be assessed	26	45.61
Stage of diseases		
Stage I	5	8.77
Stage III	2	3.51
Stage IV	11	19.30
Unknown Stage	39	68.42

NOS= Not otherwise specified

อัตราการรอดชีพและระยะปลอดเหตุการณ์

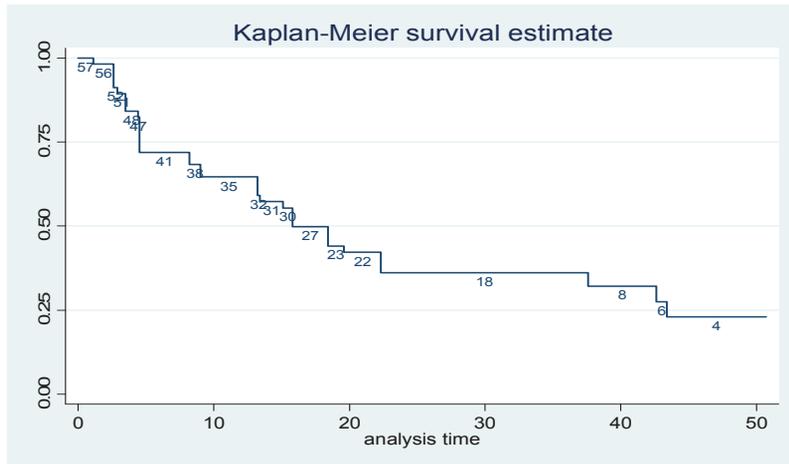
อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC รายใหม่จำนวน 57 ราย มีระยะติดตาม 1,103 คน-เดือน มีอัตราการตาย 3.44 ต่อ 100 คน-เดือน โดยมีอัตราการรอดชีพ 3-, 6 เดือน 1-, 3 ปี ร้อยละ 89.47, 71.93, 64.64 และ 36.16 ตามลำดับ ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 3 ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการผ่าตัดส่วนมากมีระยะรอดชีพ 15.8 เดือน

ข้อมูลดังแสดงในรูปภาพที่ 1 ปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการผ่าตัดที่แสดงในรูปที่ 2, 3 และ 4 แสดงถึงระยะรอดชีพส่วนมากของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งส่วนมากอยู่ที่ 4.5 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด 13.2 เดือน ผู้ป่วยมะเร็งตับทั้งระยะที่ 3 และ 4 ส่วนมากมีอายุเฉลี่ย 4.5 เดือน

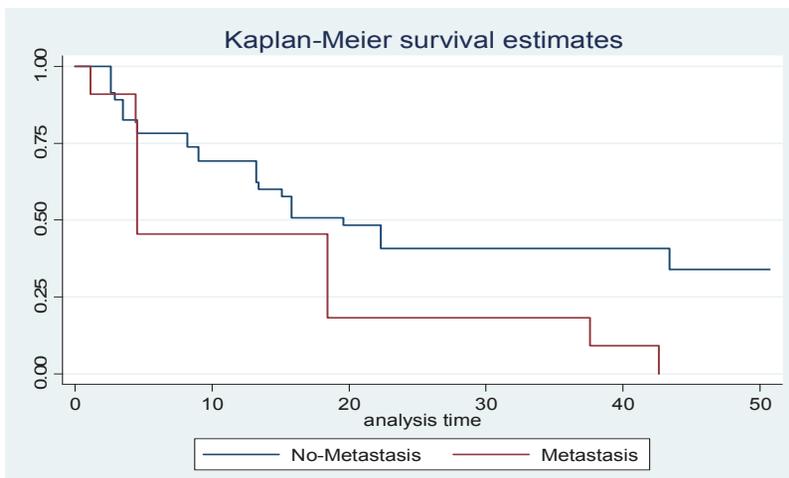
ตารางที่ 3 อัตราการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด

Survival time	Median time (Months)	95% CI	Survival rate (%)	95% CI
3 เดือน	2.6	1.1-NA	89.47	78.06-95.13
6 เดือน	4.5	3.5-4.5	71.93	58.33-81.76
1 ปี	9.0	8.2-NA	64.64	50.70-75.56
3 ปี	26.0	15.8-NA	36.17	23.59-48.86

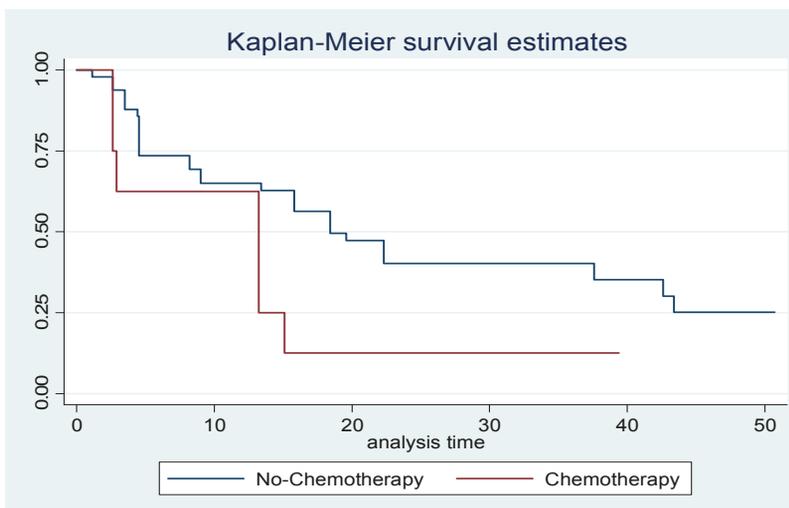
NA= Not acceptable



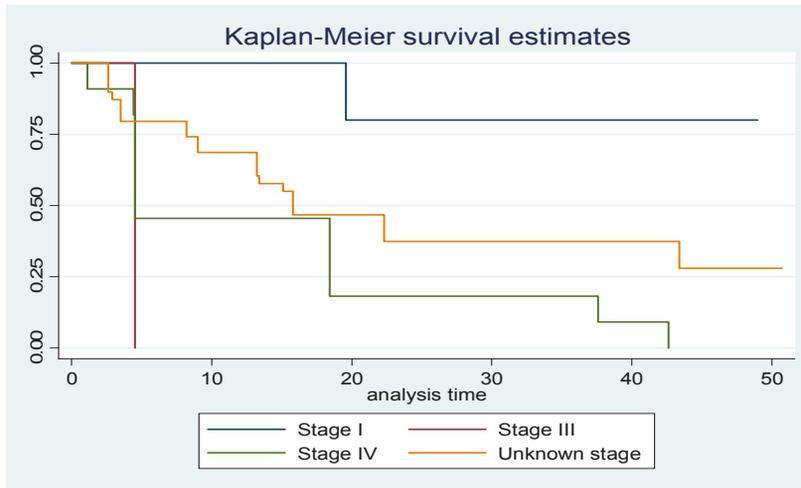
รูปที่ 1 แสดงระยะปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับ HCC หลังได้รับการผ่าตัด



รูปที่ 2 แสดงระยะปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับ HCC ที่มีการแพร่กระจายของโรค



รูปที่ 3 แสดงระยะปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับ HCC ที่ได้รับเคมีบำบัด



รูปที่ 4 แสดงระยะปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC ระยะต่างๆ

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการผ่าตัดด้วยการวิเคราะห์หัตถ์แปรเชิงเดี่ยว

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังการรักษาด้วยการผ่าตัด ด้วยการวิเคราะห์หัตถ์แปรเชิงเดี่ยว ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า การแพร่กระจายของมะเร็ง ($HR_{Crude} = 1.23$; 95%CI: 1.02-1.26) การรักษาด้วยเคมีบำบัด ($HR_{Crude} = 2.63$; 95%CI: 1.00-2.39) การรักษาแบบประคับประคอง ($HR_{Crude} = 2.63$; 95%CI: 1.34-5.15) ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะที่ 3 ($HR_{Crude} = 3.12$; 95%CI: 1.71-13.74) ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 3

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการผ่าตัดด้วยการวิเคราะห์หัตถ์แปรเชิงพหุ ด้วยสถิติ Cox proportional hazard regression

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังการรักษาด้วยการผ่าตัด ด้วยการวิเคราะห์หัตถ์แปรเชิงพหุ หลังปรับค่าด้วยเพศ และอายุ พบว่า การแพร่กระจายของมะเร็ง ($HR_{Adjusted} = 1.72$; 95%CI: 1.10-3.59) การรักษาด้วยเคมีบำบัด ($HR_{Adjusted} = 3.34$; 95%CI: 1.38-8.07) การรักษาแบบประคับประคอง ($HR_{Adjusted} = 2.30$; 95%CI: 1.16-4.59) ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะที่ 3 ($HR_{Adjusted} = 5.67$; 95%CI: 1.18-27.31) ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma ด้วยการวิเคราะห์หัตถ์แปรเชิงเดี่ยว

Variables	Median time (Months)	Person times	IR/100	HR_{Crude}	95%CI	p-value
Age						
<60	15.8	640	3.28	1		
≥60	18.4	463	3.67	1.10	0.54-1.97	0.916
Cancer Metastasis						
No	19.6	944	2.86	1		
Yes	4.5	159	6.92	1.23	1.02-1.26	0.018

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดียว (ต่อ)

Variables	Median time (Months)	Person times	IR/100	HR _{Crude}	95%CI	p-value
Chemotherapy						
No	18.4	1000	3.01	1		
Yes	13.2	102	6.84	2.32	1.00-5.39	0.049
Supportive treatment						
No	22.3	918	2.61	1		
Yes	8.2	185	7.56	2.63	1.34-5.15	0.005
Histology grading						
Well differentiated	2.6	56	3.84	1		
Moderately differentiated	15.8	383	2.61	0.91	0.45-1.79	0.767
Poorly differentiated	37.6	243	2.46	0.65	0.26-1.63	0.358
Grade can't be assessed	15.1	472	4.23	1.34	0.71-2.54	0.369
Staging of diseases						
Stage I	NA	188	0.5	1		
Stage III	4.5	90	2.22	3.12	1.71-13.74	0.002
Stage IV	4.5	159	6.92	1.95	0.95-4.04	0.068
Unknown Stage	15.8	746	3.21	0.82	0.42-1.59	0.557

IR= Incident rate; HR= Hazard Ratio; 95%CI= 95% confident interval

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ ด้วย Cox proportion hazard regressions

Variables	Crude HR	Adjusted HR	95%CI	p-value
Cancer Metastasis				0.010
No	1	1		
Yes	1.23	1.72	1.10-3.59	
Chemotherapy				0.007
No	1	1		
Yes	2.32	3.34	1.38-8.07	

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ Hepatocellular Carcinoma ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ ด้วย Cox proportion hazard regressions (ต่อ)

Variables	Crude HR	Adjusted HR	95%CI	p-value
Supportive treatment				0.017
No	1	1		
Yes	2.63	2.30	1.16-4.59	
Staging of diseases				0.002
Stage I	1	1		
Stage III	3.12	5.67	1.18-27.31	
Stage IV	1.95	1.63	0.77-3.42	
Unknown Stage	0.82	0.87	0.44-1.69	

***Adjusted for Age and Gender, IR= Incident rate; HR= Hazard Ratio, 95%CI= 95% confident interval and p-value from Partial likelihood ratio test.

อภิปรายผล

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดตับ ซึ่งผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยส่วนมากมีระยะรอดชีพ 15.8 เดือน โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพได้แก่ การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ (HR_{Adj.} 1.72) การรักษาด้วยเคมีบำบัด (HR_{Adj.} 3.34) การรักษาแบบประคับประคอง (HR_{Adj.} 2.30) และการเกิดโรคมะเร็งระยะที่ 3 (HR_{Adj.} 5.67) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ประเทศเยอรมนี พบว่าผู้ป่วย HCC หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดตับ มีระยะเวลารอดชีพยาวนานกว่าผู้ป่วยที่รักษาเฉพาะตำแหน่งหรือรักษาแบบประคับประคอง และยังพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะที่มีความรุนแรงของโรคสูง โดยเฉพาะระยะที่ 4 มีระยะเวลารอดชีพน้อยกว่าระยะอื่นๆ⁹ และยังสอดคล้องกับงานวิจัยในประเทศไทยที่พบว่าที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเป็นมะเร็งตับ HCC โดย ที่ได้รับการผ่าตัดมีระยะเวลารอดชีพนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรังสีรักษา โดยผู้ป่วย HCC ส่วนมากมีอายุ 17.2 เดือน⁹ แต่งานวิจัยครั้งนี้มีความแตกต่างจากงานวิจัยที่ผ่านมาในประเทศไทยหลายประเด็น เนื่องจากตัวแปรที่ทำการศึกษาไม่เหมือนกัน เช่นการศึกษาของ Leerapun A และคณะ

ที่พบว่า ผู้ป่วย HCC ส่วนมากมีระยะเวลารอดชีพ 20.1 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัย โดยมีอัตราการรอดชีพ 1 ปี 2 ปี และ 3 ปี ร้อยละ 55, 34 และ 31.3 ตามลำดับ โดยปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยได้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะ portal vein thrombosis และไม่ได้รับการรักษาใดๆ เลย¹² การศึกษาของ Somboon K และคณะ พบว่าผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือรังสีรักษามีระยะเวลารอดชีพยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง โดยระยะเวลารอดชีพเฉลี่ยของผู้ป่วย HCC หลังได้รับการวินิจฉัยอยู่ที่ 10.5 เดือน¹³ การศึกษาของ Khuhaprema T พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการผ่าตัดอัตราการรอดชีพ 1, 2, 3, 4 และ 5 ปี ร้อยละ 63.2, 28.6, 21.1, 14.5 และ 11.5 ตามลำดับ อัตราการรอดชีพ 1, 3 และ 5 ปี ของผู้ป่วยที่มีขนาดของมะเร็งที่ตบ้นน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ได้แก่ ร้อยละ 91.0, 57.0 และ 49.4 ส่วนมะเร็งขนาด 5-10 เซนติเมตร ได้แก่ ร้อยละ 57.5, 16.0 และ 9.0 ส่วนผู้ป่วยที่มีขนาดของมะเร็งมากกว่า 10 เซนติเมตร ได้แก่ ร้อยละ 52.2, 0 และ โดยขนาดของมะเร็งจะมีผลต่ออัตราการรอดชีพ ซึ่งการผ่าตัดจะได้ผลดีและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งน้อยกว่า 10 เซนติเมตร¹⁴

ซึ่งงานวิจัยครั้งนี้ยังมีความแตกต่างจากงานวิจัยที่ผ่านมาในต่างประเทศหลายประเทศเช่น การศึกษาที่ประเทศกรีซ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย HCC ได้แก่ BCLC staging, γ -glutamyl transferase levels, laparoscopic hepatectomy, UICC stage, Dindo-Clavien classification และ hospital stay โดยการทำการ Laparoscopic hepatectomy¹⁵ การศึกษาที่ประเทศญี่ปุ่น พบว่าผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการผ่าตัดด้วยมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับระยะของโรค ธรรมชาติของโรค ระดับสารชีวเคมีที่บ่งชี้ภาวะมะเร็ง จำนวนมะเร็งในตับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดด้วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันอยู่ที่ร้อยละ 3.7⁷ การศึกษาที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ได้แก่ การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ ระดับ albumin ในเลือด ระดับ Alpha Fetoprotein ในเลือดและการได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ¹⁶ ซึ่งสาเหตุสำคัญของความแตกต่างเนื่องมาจากตัวแปรที่สนใจมีความแตกต่างกัน

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า การแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ การรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาแบบประคับประคอง และการป่วยเป็นโรคมะเร็งระยะที่ 3 เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลร้อยเอ็ดทุกท่าน ที่ให้ความอนุเคราะห์และสนับสนุนข้อมูลเพื่อใช้ในการวิจัยจนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.

2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Feb 4;
3. Wiangnon S, Kamsa-ard S, Suwanrungruang K, Promthet S, Kamsa-ard S, Mahaweerawat S, et al. Trends in incidence of hepatocellular carcinoma, 1990-2009, Khon Kaen, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(3):1065–8.
4. Wang Q, Xu Y, Zhou W, Zhong L, Wen Z, Yu H, et al. The viral oncoprotein HBx of Hepatitis B virus promotes the growth of hepatocellular carcinoma through cooperating with the cellular oncoprotein RMP. *Int J Biol Sci*. 2014;10(10):1181–92.
5. Tian S, Hui X, Fan Z, Li Q, Zhang J, Yang X, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma proliferation and hepatitis B surface antigen secretion with interferon- λ 1 or PEG-interferon- λ 1. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2014 Aug;28(8):3528–39.
6. Damania P, Sen B, Dar SB, Kumar S, Kumari A, Gupta E, et al. Hepatitis B virus induces cell proliferation via HBx-induced microRNA-21 in hepatocellular carcinoma by targeting programmed cell death protein4 (PDCD4) and phosphatase and tensin homologue (PTEN). *PLoS One*. 2014;9(3):e91745.
7. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2016 Nov;65(5):938–43.
8. Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Malessa C, Schüle S, Zanow J, Settmacher U. Which factors affect the long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma UICC stage IV? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Dec;142(12):2593–601.
9. Wanich N, Vilaichone R-K, Chotivitayatarakorn P, Siramolpiwat S. High Prevalence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B

- Infection in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(6):2857–60.
10. Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis. *Stat Med*. 2000 Feb 29;19(4):441–52.
 11. Mao Z, Guo X, Su D, Wang L, Zhang T, Bai L. Prognostic Factors of Cholangiocarcinoma After Surgical Resection: A Retrospective Study of 293 Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2015;21:2375–81.
 12. Leerapun A, Thaikruea L, Pisespongsa P, Chitapanarux T, Praisontarangkul O-A, Thongsawat S. Clinical features and prognostic factors for liver cancer from a referral center in northern Thailand. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2013 May;96(5):531–7.
 13. Somboon K, Siramolpiwat S, Vilaichone R-K. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in the central region of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(8):3567–70.
 14. Khuaprema T. Resection of hepatocellular carcinoma: personal experience with 67 patients and long-term results. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 1999 Nov;82(11):1071–8.
 15. Sotiropoulos GC, Machairas N, Stamopoulos P, Kostakis ID, Dimitroulis D, Mantas D, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: initial experience in Greece. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2016 Dec;29(4):521–9.
 16. Tong MJ, Siripongsakun S, Stanford-Moore G, Hsu L, Chang PW, Blatt LM. Tumor factors associated with clinical outcomes in patients with hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;8(12):808–19.