

ปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้ป่วย ที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีชนิดลุกลาม

ฉัฐสุดา สุกthon ¹

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดี พบมากอันดับ 1 ของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ มีการศึกษาปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด เช่น gene expression แต่ไม่สามารถตรวจได้ใน รพ.ทั่วไป การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่สามารถตรวจได้และปัจจัยทำนายโรคที่ส่งผลต่อระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (Progression-free survival) โดยเป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม หรือระยะกระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 2559 - 2564 ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Pearson's chi square, exact probability, univariate and multivariate analyses, Cox's proportional hazard analysis และ Kaplan-Meier method โดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็ง ท่อน้ำดีจำนวน 56 ราย อายุเฉลี่ย 61.3 ปี เป็น intrahepatic ร้อยละ 73.2 เป็นระยะกระจาย ร้อยละ 80.4 ส่วนมากกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง (ร้อยละ 33.3) และตับ (ร้อยละ 22.7) มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดร้อยละ 55.4 ค่ามัธยฐานระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (median PFS) 6.5 เดือน เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยพยากรณ์ต่างๆ ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มไม่ตอบสนองพบว่าไม่แตกต่างกัน ปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (PFS) ได้แก่ ALT (p-value 0.016), CA19-9 (p-value 0.033) และ platelet lymphocyte ratio (p-value 0.032) เมื่อทำ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ CA19-9 (P-value 0.048) จากผลการศึกษาไม่พบปัจจัยที่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ส่งผลต่อระยะเวลาควบคุมโรคที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ CA19-9

คำสำคัญ : มะเร็งท่อน้ำดี เคมีบำบัด ปัจจัยทำนาย

¹ นายแพทย์ชำนาญการ (ด้านเวชกรรม สาขาอายุรกรรมทั่วไป และอายุรกรรมมะเร็งวิทยา) กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ

Corresponding author; Chatsuda Sookthon, E-mail: chatsuda.sook@gmail.com

Received: April 30, 2022; Revised June 12, 2022; Accepted June 13, 2022

Predictive factors for chemotherapy response in patients with advanced Cholangiocarcinoma receiving frontline chemotherapy

Chatsuda Sookthon¹

ABSTRACTS

Cholangiocarcinoma is the first and most common cancer in the northeastern region of Thailand and the leading cause of death. Factors predicting response to chemotherapy, such as gene expression, were studied, but could not be tested in general hospitals. We aim to investigate the predicting factors in Thai patients with advanced/metastatic cholangiocarcinoma who underwent chemotherapy in real practice and to determine the prognostic factors that affect progression-free survival. This study was a retrospective cohort study of advanced/metastatic cholangiocarcinoma patients with frontline chemotherapy treatment conducted from October 2017 to October 2021 by collecting data from medical records of Sisaket Hospital. Data were analyzed using descriptive statistics, Pearson's chi-square, univariate and multivariate analyses, exact probability, Cox's proportional hazard analysis, and the Kaplan-Meier method. Of 56 patients with cholangiocarcinoma, the median age was 61.3 years. The study found that 73.2% were intrahepatic cholangiocarcinoma and 80.4% were metastasis; most of which spread to intra-abdominal lymph nodes (33.3%) and liver (22.7%). Response to chemotherapy was 55.4%. Median progression-free survival (PSF) was 6.5 months. There was no difference in the chemotherapy-responsive group compared with the unresponsive group. In univariate analysis, ALT, CA19-9, and platelet lymphocyte ratio were significant prognostic factors for progression-free survival (PFS) while p-values were considered as 0.016, 0.033, and 0.032, respectively. However, only CA19-9 was an independent poor prognostic factor for PFS when using multivariate analysis (p-value= 0.048). These findings suggested no factors were found to predict response to chemotherapy. However, the most significant prognostic factor affecting the duration of disease control was CA19-9.

Key words: Cholangiocarcinoma, Chemotherapy, Predictive factor

¹ Medical Physician, Senior Professional Level, Diploma Thai Board of Medical Oncology, Department of Medical, Sisaket Hospital.

บทนำ (Introduction)

มะเร็งท่อน้ำดีในตับ (Cholangiocarcinoma, CCA) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับแรก แม้ว่าแนวโน้มอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งท่อน้ำดีจะมีแนวโน้มลดลง ประเทศไทยก็ยังเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก และมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยต่ำ¹ อัตราการเสียชีวิตของมะเร็งท่อน้ำดี คิดเป็น 10.8 ต่อ 100 คนปี (person-year) (95%CI : 10.1-11.7) ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด (median survival time) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง อยู่ที่ 4 เดือน และพบว่ามะเร็งระยะที่ 3 และระยะที่ 4 มีอัตราการเสียชีวิต 6.78 เท่าของระยะที่ 1 และ 2 (95% CI : 1.6-28.7)² ดังนั้นการมาพบแพทย์ตั้งแต่ระยะแรกๆ ที่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัดจะให้ผลการรักษาที่ดี โดยพบว่าในกลุ่มที่เป็น extrahepatic CCA มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด (median survival time) ที่ 15 เดือนหลังจากที่ผ่าตัด และการผ่าตัดที่ negative margin สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ถึง 56%³ ในกลุ่ม intrahepatic CCA ก็เช่นเดียวกัน พบว่า macroscopic classification เป็นตัวแปรอิสระที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตหลังการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴

ข้อมูลมะเร็งท่อน้ำดีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่าอัตราการเสียชีวิต

อยู่ที่ 16.9 ต่อ 100 person-months (95%CI : 14.1-20.1) The median survival time อยู่ที่ 4.3 เดือน (95%CI : 3.3-5.1) ตัวแปรอิสระซึ่งส่งผลกระทบต่อระยะเวลารอดชีวิต ได้แก่ advanced stage at diagnosis, การมีตัวตําเหลือง เมื่อแรกวินิจฉัย การที่มีค่า CEA สูง และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน จะมีการพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา (HR : 0.5, 95%CI : 0.3-0.7)⁵ จากข้อมูล รพ.ศรีสะเกษ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนมากมาพบแพทย์มีอาการ เช่น ปวดจุกแน่นท้อง ตัวตําเหลือง และเป็นระยะลุกลาม ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือมีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งปัจจุบันแนวทางการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในระยะลุกลาม คือการให้ยาเคมีบำบัด โดยเคมีบำบัดสูตรที่เป็นมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับได้แก่ Cisplatin และ Gemcitabine ข้อมูลจาก ABC 02 trial พบว่า ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด (median-overall survival) อยู่ที่ 11.7 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา cisplatin และ gemcitabine ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา gemcitabine เพียงตัวเดียว มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดอยู่ที่ 8.1 เดือน (hazard ratio, 0.64; 95% confidence interval, 0.52 to 0.80; P<0.001). ระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (progression free survival) อยู่ที่ 8 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ cisplatin-gemcitabine และ 5 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยา Gemcitabine (P<0.001)⁶ ได้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่จะทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย

มะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม โดยการใช้ gene expression, liquid biopsy แต่อย่างไรก็ตาม ในรพ.ทั่วไป ยังไม่สามารถทำได้ และสิ่งเหล่านี้ยังมีราคาสูงมาก ดังนั้นการพยายามหาปัจจัยที่สามารถตรวจได้และราคาไม่แพง เพื่อทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดจึงมีความสำคัญ เช่น การใช้อัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อ ลิมโฟไซต์ หรือ Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) ค่า NLR ที่สูงเกี่ยวข้องกับอัตราชีพรอดโดยรวม (overall survival) ในมะเร็งจำนวนมาก NLR ราคาไม่แพงและยังเป็นหนึ่งในปัจจัยที่นำมาคิดเป็นคะแนนในพยากรณ์โรคเพื่อตัดสินใจในการรักษาทางคลินิก⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR) อาจเป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่มีประสิทธิภาพในมะเร็ง หรืออัตราส่วนโมโนไซต์/แกรนูโลไซต์ต่อลิมโฟไซต์ ที่นำมาใช้ทำนายการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งตับ⁸ ในประเทศไต้หวันมีการศึกษาปัจจัยที่ใช้ในการพยากรณ์การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม พบว่า อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ (Monocyte to lymphocyte ratio: MLR) ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.28 เป็น predictive factor for tumor responsive⁹ นอกจากนี้อัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (Platelet to lymphocyte ratio: PLR) ก็มีการศึกษาว่าเป็นสามารถทำนายการพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตได้เช่นกัน^{10, 11}

ระดับซีรัม Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) และ carcinoembryonic antigen (CEA) ได้รับการศึกษามาอย่างยาวนานถึงความสัมพันธ์กับมะเร็งท่อน้ำดี โดยเฉพาะ CA19-9 นั้น จัดเป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่ดีที่สุดในการช่วยวินิจฉัยและติดตามผลการรักษามะเร็งตับอ่อนและมะเร็งท่อน้ำดี มีการศึกษาถึงระดับซีรัม CA19-9 ก่อนให้ยาเคมีบำบัด โดย CA19-9 ที่มากกว่า 37 U/ml มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ไม่ดี (ค่ามัธยฐานของ OS 8.7 เทียบกับ 12.4 เดือน, $p=0.003$) และพบว่าหลังจากเริ่มให้เคมีบำบัด การเพิ่มขึ้นของ CA 19-9 ที่มากกว่า 40 U/ml ส่งผลให้การรอดชีวิตที่เหลือลดลง (ค่ามัธยฐานของ OS 5.0 เทียบกับ 12.1 เดือน, $p<0.001$)¹² นอกจากนี้ยังมีการนำค่า CA19-9 มาทำนายการอยู่รอดที่ดีขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา gemcitabine (gemcitabine base chemotherapy) พบว่า ระดับ CA19-9 ที่ลดลง $\geq 50\%$ หลังจากทำเคมีบำบัด 2 รอบ อาจมีประโยชน์ทางคลินิก ในฐานะตัวบ่งชี้เบื้องต้นของการตอบสนองต่อเคมีบำบัดที่ใช้ Gemcitabine ได้ดีขึ้น¹³

จะเห็นได้ว่ามีการศึกษาปัจจัยที่ใช้ในการพยากรณ์โรคมะเร็งท่อน้ำดี และปัจจัยที่ใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาทั้งการรักษาด้วยการผ่าตัดและรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงปัจจัยที่ใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อ

ยาเคมีบำบัดยังมีน้อย ส่วนมากเป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและผลการรักษาแตกต่างกันออกไปในแต่ละการศึกษา แม้ปัจจุบันการศึกษา gene expression ของมะเร็งท่อน้ำดีมีเพิ่มมากขึ้น และมีแนวโน้มที่จะสามารถพยากรณ์การดำเนินของโรคและการตอบสนองของการรักษามะเร็งท่อน้ำดีได้ อย่างไรก็ตาม การตรวจ gene expression ดังกล่าวยังมีราคาแพงและไม่สามารถนำมาใช้ได้จริงในประเทศไทย โดยเฉพาะใน รพ.ทั่วไป ดังนั้น การวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาปัจจัยที่จะช่วยทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในต้นระยะลุกลามที่มีราคาไม่แพง และสามารถใช้งานจริง รวมทั้งปัจจัยการพยากรณ์โรค เพื่อประกอบการตัดสินใจในการให้การรักษาในผู้ป่วยให้เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์ (Objective)

1. ศึกษาปัจจัยทำนายต่างๆ ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด
2. ศึกษาปัจจัยพยากรณ์โรคที่ส่งผลต่อระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (progression free survival, PFS)

วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ (retrospective cohort study) โดยผู้ศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย (advanced/ metastasis cholangiocarcinoma) และได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดสูตรแรก ตั้งแต่ตุลาคม 2559 ถึงตุลาคม 2564

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามและมะเร็งท่อน้ำดีระยะกระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกทุกราย ตั้งแต่ตุลาคม 2559 ถึงตุลาคม 2564 โดยศึกษาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติโรคในครอบครัว ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ ระยะของมะเร็ง ตำแหน่งที่มีการกระจาย ระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา ได้แก่ ชนิดเคมีบำบัดที่ได้รับ ระยะเวลาที่ได้รับยา การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ผลการตรวจเลือด ได้แก่ ค่าเม็ดเลือดขาว ค่าการทำงานของตับ เป็นต้น

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) ได้แก่ ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัด และมีการประเมินการตอบสนองโดยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดไม่ครบ 1 รอบของการให้ยา

ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ

ใช้การเปรียบเทียบสัดส่วนสองค่า (compare two proportion) โดยอ้างอิงตัวเลขจากการศึกษาก่อนหน้านี้⁹ กำหนด power ที่ร้อยละ 80 Type I error ร้อยละ 5 ได้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 46 คน

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\alpha} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

P1 = 26.0% (proportion ของ albumin \leq 3.5)

P2 = 74% (proportion ของ albumin >3.5)

α = 0.05

power = 80%, r=1

ได้ n1=23, n2=23 ใช้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 23+23 = 46 คน การศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามและมะเร็งท่อน้ำดีระยะกระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกจำนวน 56 ราย ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาทั้งหมด

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติวิเคราะห์ตัวแปรเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ตำแหน่งที่เกิดมะเร็ง ระยะของมะเร็ง โรคประจำตัว

นำเสนอเป็นความถี่ และร้อยละ ตัวแปรเชิงปริมาณนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐานและพิสัย The Kaplan-Meier method ในการวิเคราะห์ survival การศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง โดยเริ่มตั้งแต่การให้ยาเคมีบำบัด จนถึงเมื่อมีการประเมินการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด และปัจจัยความเสี่ยงต่างๆ ใช้ Pearson's chi squared test, Exact probability หาค่าความสัมพันธ์ ระหว่างตัวแปรลักษณะทั่วไป ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา, Univariate and multivariate analyses, Cox's proportional hazard analysis ในการหาปัจจัยทำนาย

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลศรีสะเกษ เลขที่โครงการวิจัย 001/65E

ผลการวิจัย (Result)

การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามและมะเร็งท่อน้ำดีระยะกระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกจำนวน 56 ราย พบว่ามีค่ามัธยฐานระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (median PFS) อยู่ที่ 6.5 เดือน ข้อมูลลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย พบว่าส่วนมากเป็น

เพศชาย อายุต่ำสุด 34 ปี สูงสุด 78 ปี อายุเฉลี่ย 61.3 (SD=8.1) ปี มีโรคประจำตัวร้อยละ 32.1 ส่วนมากได้แก่ เบาหวาน และความดันโลหิตสูง มะเร็งท่อน้ำดีที่พบมากเป็นชนิด intrahepatic โดยพบได้ถึงร้อยละ 73.2 และส่วนมากเป็นระยะที่มีการกระจาย (ร้อยละ 80.4) ตำแหน่งที่พบว่ากระจายไปมากที่สุด ได้แก่ ต่อม้ำเหลืองในช่องท้อง (ร้อยละ 33.3) ตับ (ร้อยละ 22.7) เยื่อช่องท้อง (ร้อยละ 16.6) และปอด (ร้อยละ 15.2) ตามลำดับสถานะร่างกายของผู้ป่วย (Performance status) เมื่อประเมินโดยใช้ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83.9 มี ECOG 0-1 ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin-Gemcitabine ร้อยละ 80.4 โดยตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด (Partial response + stable disease) จำนวน 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.4 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ดังตารางที่ 1

ค่า CEA ก่อนเริ่มให้การรักษาเฉลี่ยอยู่ที่ 118.2 (SD=291.4) และค่า CA19-9 เฉลี่ยอยู่ที่ 17781.5 (SD=53891.1) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้ยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งสองที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรค (prognostic factor) โดยดูผลลัพธ์ระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ (PFS) ที่ 6 เดือน พบว่าไม่มีปัจจัยการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อดู PFS ที่ 12 เดือน พบว่าปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญได้แก่ ค่า ALT, CA19-9, และ platelet lymphocyte ratio (PLR) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ระยะลุกลามและระยะกระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด

characteristics	Total (N=56)	Tumor response		p-value
		Response (PR/SD)	Not response (PD)	
Age (Mean ± SD)	56	62.4(± 6.0)	59.96 (± 10.1)	0.269
Gender				0.932
male	40	22 (71.0%)	18 (72.0%)	
female	16	9 (29.0%)	7 (28.0%)	

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ระยะลุกลามและระยะกระจายที่ได้รับการยาเคมีบำบัด (ต่อ)

characteristics	Total (N=56)	Tumor response		p-value
		Response (PR/SD)	Not response (PD)	
BMI (Mean ± SD)	56	20.98 (± 4.6)	20.2 (7± 3.1)	0.514
malnutrition				0.406
no	37	19 (63.3%)	18 (78.3%)	
moderate	15	10 (33.3%)	5 (21.7%)	
severe	1	1 (3.4%)	0	
Cancer site				0.613
Intrahepatic	41	23 (74.2%)	18 (72.0%)	
Extrahepatic	14	7 (22.6%)	7 (28.0%)	
both	1	1 (3.2%)	0	
Tumor involvement				0.952
Locally advance	11	6 (19.4%)	5 (20.0%)	
metastasis	45	25 (80.6%)	20 (80.0%)	
ECOG				0.874
0	14	7 (25%)	7 (30.4%)	
1	33	19 (67.9%)	14 (60.9%)	
2	4	2 (7.1%)	2 (8.7%)	
Chemotherapy				0.563
Cisplatin+				
Gemcitabine	45	27 (87.1%)	18 (72.0%)	
Gemcitabine	3	1 (3.2%)	2 (8.0%)	
5FU	5	2 (6.5%)	3 (12.0%)	
other	3	1 (3.2%)	2 (8.0%)	

* PR= Partial response, SD= Stable disease, PD=Progressive disease

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดโดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา

Blood chemistry	Total (N=56)	Tumor response		p-value
		Response (PR/SD)	Not response (PD)	
Albumin				0.42
≤ 3.5	28	17 (54.8%)	11 (44.0%)	
> 3.5	28	14 (45.2%)	14 (56%)	
AST				0.877
< 40	24	13 (41.9%)	11 (44%)	
≥ 40	32	18 (58.1%)	14 (56.0%)	
ALT				0.689
< 35	33	19 (61.3%)	14 (56.0%)	
≥ 35	23	12 (38.7%)	11 (44%)	
ALP				0.446
≤ 120	13	6 (19.4%)	7 (28.0%)	
> 120	43	25 (80.6%)	18 (72.0%)	
Total bilirubin				0.674
≤ 1.2	44	25 (80.6%)	19 (76.0%)	
> 1.2	12	6 (19.4%)	6 (24.0%)	
CEA				0.653
≤ 5	8	5 (35.7%)	3 (27.3%)	
> 5	17	9 (64.3%)	8 (72.7%)	
CA19-9				0.636
≤ 35	20	11 (52.4%)	9 (45.0%)	
> 35	21	10 (47.6%)	11 (55.0%)	

* PR= Partial response, SD= Stable disease, PD=Progressive disease

† AST = Aspartate aminotransferase, ALT = Alanine aminotransferase, ALP = Alkaline phosphatase, CEA = carcinoembryonic antigen, CA19-9 = Carbohydrate antigen 19-9

ตารางที่ 3 แสดงผลวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่มีผลต่อ progression free survival ที่ 6 เดือน และ 12 เดือน

parameter	Hazard ratio	95%CI	p-value	Hazard ratio	95%CI	p-value
	6 month PFS			12 month PFS		
Age > 60	0.59	0.27 - 1.30	0.187	0.77	0.43 - 1.36	0.363
Female	1.18	0.51 - 2.74	0.698	0.96	0.50 - 1.81	0.891
malnutrition						
no						
moderate	0.75	0.78 - 2.05	0.580	0.68	0.34 - 1.35	0.265
severe	6.44	0.78 - 53.00	0.083	0.63	0.77 - 51.36	0.086
Tumor involvement						
Locally advance						
metastasis	1.31	0.45 - 3.81	0.624	1.95	0.87 - 4.39	0.105
Albumin > 3.5	1.44	0.65 - 3.16	0.370	1.61	0.91 - 2.88	0.104
AST \geq 40	1.26	0.56 - 2.80	0.576	1.83	1.00 - 3.35	0.051
ALT \geq 35	1.2	0.54 - 2.63	0.658	2.09	1.15 - 3.79	0.016
ALP > 120	0.96	0.38 - 2.42	0.938	0.82	0.43 - 1.58	0.553
Total bilirubin > 1.2	0.95	0.36 - 0.53	0.918	0.77	0.37 - 1.60	0.482
CEA > 5	1.31	0.25 - 6.79	0.744	2.19	0.79 - 6.08	0.134
CA19-9 > 35	1.60	0.62 - 4.13	0.333	2.09	1.06 - 4.12	0.033
NLR > 7.45	1.6	0.55 - 4.66	0.391	1.48	0.66 - 3.31	0.303
MLR > 0.28	0.69	0.32 - 1.52	0.364	1.10	0.61 - 1.97	0.758
PLR > 136.4	1.65	0.66 - 4.13	0.287	2.11	1.07 - 4.18	0.032

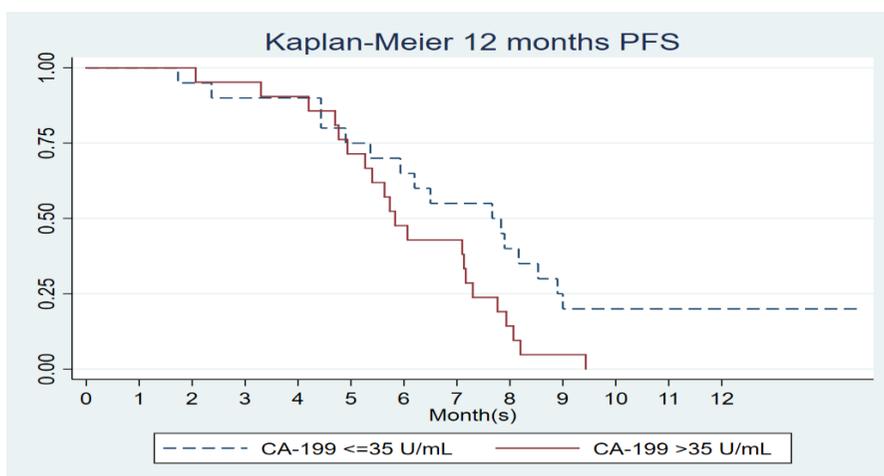
เมื่อนำปัจจัยต่าง ๆ มาวิเคราะห์ พบว่า ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญและอาจส่งผลต่อระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้ ได้แก่ ตัวโรคในระยะกระจาย โดยเพิ่มความเสี่ยง เป็น 2.2 เท่าเมื่อเทียบกับระยะลุกลาม และการที่มีค่า CA19-9 เริ่มต้นที่สูงกว่าปกติ เพิ่ม

ความเสี่ยง 3.45 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ ค่า CA19-9 ในระดับปกติ อย่างไรก็ตาม เมื่อทำ multivariate analysis พบว่าปัจจัย พยากรณ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงค่า CA19-9 เท่านั้น ดังตารางแสดงที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคด้วย multivariate analysis

Parameter	Hazard ratio	95%CI	p-value
Age > 60	1.35	0.50 - 3.62	0.551
Female	1.24	0.42 - 3.65	0.697
Metastasis	2.2	0.41 - 11.78	0.359
Alb > 3.5	2.06	0.75 - 5.61	0.16
AST \geq 40	0.78	0.23 - 2.70	0.697
ALT \geq 35	1.13	0.24 - 5.29	0.873
CA19-9 > 35	3.45	1.01 - 11.76	0.048
PLR > 136.4	1.41	0.46 - 4.33	0.541

ภาพที่ 1 แสดงค่ามัธยฐานระยะเวลาที่ควบคุมได้ (median PFS) ในกลุ่มที่ CA19-9 <35 และ CA19-9 \geq 35



อภิปรายและสรุปผลการวิจัย (Discussion and Conclusion)

การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะระยะลุกลามและมะเร็งท่อน้ำดีระยะกระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก พบว่า median PFS อยู่ที่ 6.5 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับวิจัยที่ทำในประเทศไต้หวัน⁹ พบว่า PFS อยู่ที่ 3.6 เดือน ซึ่งค่า PFS ที่มากกว่านั้น อาจมาจากผู้ป่วยในวิจัยนี้มีตำแหน่งการกระจายของมะเร็งไปที่ตับร้อยละ 22.7 เทียบกับการวิจัยที่ประเทศไต้หวันที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ตับถึงร้อยละ 41.5 ซึ่งตีบวายนับเป็นหนึ่งในสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของมะเร็งท่อน้ำดี

เมื่อศึกษาปัจจัยที่อาจจะส่งผลกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด พบว่าไม่มีปัจจัยแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา เช่นเดียวกับการศึกษาที่ได้หวน ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะการศึกษานี้ดูเฉพาะผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนที่จะให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจไม่ได้บ่งชี้การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ไม่ได้มีการเปรียบเทียบค่าเริ่มต้นและหลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัด ดังนั้น อาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการเปลี่ยนแปลงของการตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดปัจจัยการตอบสนองการรักษาได้หรือไม่ โดยเฉพาะค่า Liver function และระดับที่เปลี่ยนแปลงของ tumor marker ไม่ว่าจะเป็นค่า CA19-9 หรือ CEA

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายระดับ tumor marker อยู่ในเกณฑ์ปกติ แม้ว่าโรคจะเป็นระยะลุกลาม ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่สามารถนำ tumor marker มาเป็นตัวช่วยเพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษาได้

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรค พบว่า CA19-9 เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ส่งผลต่อ PFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งค่า CA19-9 ที่ปกติ มักจะบ่งถึงตัวโรคที่ยังไม่ลุกลามมากนัก มีหลายงานวิจัยที่ใช้ค่า CA19-9 เป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคและปัจจัยการทำนายการตอบสนองต่อการรักษา ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี¹⁴⁻¹⁶ ซึ่งในประเทศไทยโดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้ป่วยส่วนมากมักมาพบแพทย์เมื่อเป็นระยะลุกลามหรือระยะกระจายแล้ว ค่า CA19-9 มักจะเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย การตรวจ CA19-9 พบว่าได้ประโยชน์มาก และ CA19-9 สามารถสังตรวจได้ใน รพ. ทั่วไป ราคาไม่แพง จึงควรตรวจในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเพื่อดูแนวโน้มการพยากรณ์โรค และใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการเลือกการรักษา นอกจากนี้ยังมีการนำค่า CA19-9 มาใช้เพื่อวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี¹⁷⁻¹⁹ อย่างไรก็ตาม ค่า cut off level ยังคงแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จึงควรมีการศึกษาถึงค่า cut off level ที่เหมาะสมต่อไป

มีหลายงานวิจัยนำค่า NLR, MLR และ PLR มาใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีพ^{10, 20-22}

แต่ผลลัพธ์ที่ได้จากงานวิจัยนี้ ค้างกล่าวไว้ว่าไม่สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้ แตกต่างจากผลการวิจัยของไต้หวัน ที่พบว่า MLR เป็นปัจจัยที่สามารถนำมาทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้⁹ โดยงานวิจัยนี้ใช้ค่า cut point อ้างอิงจากงานวิจัยก่อนหน้า ซึ่งได้ค่า cut point จากการทำ ROC analysis⁹ นอกจากนี้มีการศึกษาค่า PLR ซึ่งพบว่าเป็น prognostic factor ในผู้ป่วย intrahepatic CCA ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด Cis/Gem¹¹ ได้ดีกว่าการใช้ค่า NLR or MLR นั้นอย่างไรก็ตาม ค่า cut point PLR, MRL นั้น ยังต้องการการศึกษาต่อเพราะมีความแตกต่างในแต่ละการศึกษา

สรุป ไม่พบปัจจัยที่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้ อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรค พบว่าปัจจัยการพยากรณ์ที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ CA19-9

ข้อจำกัดในการศึกษา การศึกษานี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วงระยะเวลา 5 ปี และผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์มีไม่มาก อาจทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วน และด้วยข้อจำกัดของลักษณะการศึกษา ผลการศึกษาอาจมีอคติจากปัจจัยก่อกวน ซึ่งผู้วิจัยได้ใช้สถิติ multivariate analysis เข้ามาช่วยลดปัจจัยก่อกวนดังกล่าว

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงระยะเวลาการรอดชีพ หาปัจจัยการทำนายการอัตราการรอดชีพ รวมถึงพัฒนาสร้างเครื่องมือเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยกลุ่มใดควรได้รับการรักษาด้วยวิธีการใด เช่น การให้ยาเคมีบำบัด การรักษาแบบประคับประคอง เพื่อประโยชน์สูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Kamsa-Ard S, Santong C, Kamsa-Ard S, Luvira V, Luvira V, Suwanrungruang K, et al. Decreasing trends in cholangiocarcinoma incidence and relative survival in Khon Kaen, Thailand: An updated, inclusive, population-based cancer registry analysis for 1989-2018. PLoS One. 2021; 16(2): e0246490.
2. Namjan A, Techasen A, Loilome W, Sa-Ngaimwibool P, Jusakul A. ARID1A alterations and their clinical significance in cholangiocarcinoma. PeerJ. 2020; 8: e10464.
3. Pattanathien P, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-Ard S. Survival rate of extrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(1): 321-4.

4. Sriputtha S, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-Ard S. **Survival rate of intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand.** Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(2): 1107-10.
5. Woradet S, Promthet S, Songserm N, Parkin DM. **Factors affecting survival time of cholangiocarcinoma patients: a prospective study in Northeast Thailand.** Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(3): 1623-7.
6. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. **Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer.** New England Journal of Medicine. 2010; 362(14): 1273-81.
7. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. **Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis.** JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014; 106(6).
8. Zhou D, Zhang Y, Xu L, Zhou Z, Huang J, Chen M. **A monocyte/granulocyte to lymphocyte ratio predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma.** Sci Rep-Uk. 2015; 5: 15263.
9. Wu C-E, Chou W-C, Hsieh C-H, Chang JW-C, Lin C-Y, Yeh C-N, et al. **Prognostic and predictive factors for Taiwanese patients with advanced biliary tract cancer undergoing frontline chemotherapy with gemcitabine and cisplatin: a real-world experience.** BMC Cancer. 2020; 20(1): 422.
10. Hu G, Liu Q, Ma JY, Liu CY. **Prognostic Significance of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Cholangiocarcinoma: A Meta-Analysis.** Biomed Res Int. 2018; 2018: 7375169.
11. Huh G, Ryu JK, Chun JW, Kim JS, Park N, Cho IR, et al. **High platelet-to-lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma receiving gemcitabine plus cisplatin.** BMC Cancer. 2020; 20(1): 907.
12. Hahn F, Müller L, Jungmann F, Mähringer-Kunz A, Tanyildizi Y, Düber C, et al. **Survival prediction for patients with non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing chemotherapy: a retrospective analysis comparing the tumor marker CA 19-9 with cross-sectional imaging.** J Cancer Res Clin. 2020; 146(7): 1883-90.
13. Lee BS, Lee SH, Son JH, Jang DK, Chung KH, Paik WH, et al. **Prognostic value of CA 19-9 kinetics during**

- gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(2): 493-500.
14. Lee BS, Lee SH, Son JH, Jang DK, Chung KH, Paik WH, et al. Prognostic value of CA 19-9 kinetics during gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma. *J Gastroen Hepatol.* 2016; 31(2): 493-500.
15. Grunnet M, Christensen IJ, Lassen U, Jensen LH, Lydolph M, Knox JJ, et al. Decline in CA19-9 during chemotherapy predicts survival in four independent cohorts of patients with inoperable bile duct cancer. *European Journal of Cancer.* 2015; 51(11): 1381-8.
16. Lee D-W, Im S-A, Kim YJ, Yang Y, Rhee J, Na II, et al. CA19-9 or CEA Decline after the First Cycle of Treatment Predicts Survival in Advanced Biliary Tract Cancer Patients Treated with S-1 and Cisplatin Chemotherapy. *Cancer Res Treat.* 2017; 49(3): 807-15.
17. Qin X-L, Wang Z-R, Shi J-S, Lu M, Wang L, He Q-R. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World J Gastroentero.* 2004;10(3):427-32.
18. Kim HS, Han Y, Kang JS, Kang YH, Lee M, Sohn HJ, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 as preoperative diagnostic biomarkers of extrahepatic bile duct cancer. *BJS Open.* 2021; 5(6).
19. Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, Pan Z, Wang T, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2015; 21: 3555-63.
20. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(6): e101119.
21. Dean A, Higgs D, Das A, Fennessy S, Rogers-Seeley M, McGarvey C, et al. The use of NLR, PLR and CA19.9 as prognostic markers for locally advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology.* 2018; 29: v36-v7.
22. Buettner S, Spolverato G, Kimbrough CW, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2018; 164(3): 411-8.

