นิพนธ์ต้นฉบับ

การเปรียบเทียบผลการรักษาและอัตราการรอดชีพ ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด กับการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก ในมะเร็งรังไข่และท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะกระจายโดยใช้คะแนนโพรเพนซิตี้

สุนารี พิชญ์ชัยประเสริฐ, พ.บ.
กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

Received: *February 22, 2022* **Revised:** *March 23, 2022* **Accepted:** *May 9, 2022*

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: มะเร็งรังไข่พบมากเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านม แต่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับ 1 ในมะเร็งนรีเวช และเป็นระยะกระจายเพราะมาพบแพทย์ช้า ทำให้เป็นซ้ำสูง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษาและการรอดชีพเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy; NACT) กับการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก (primary surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง ระยะกระจาย

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ Therapeutic research รูปแบบ Retrospective cohort design ที่กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง ระยะ 3-4 ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 และสามารถติดตามการรักษาถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยและแบ่ง 2 กลุ่มคือ กลุ่ม NACT และกลุ่ม primary surgery บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ระยะของโรค ECOG ระดับค่ามะเร็ง CA125 แรกวินิจฉัย ชนิดเซลล์มะเร็ง ระดับความรุนแรงของเซลล์มะเร็ง น้ำในช่องท้อง ชนิดยาเคมีบำบัด แล้วมาประเมินผลการรักษาโดยใช้ Multivariable binary risk regression และ Propensity score analysis แบบ Covariable modeling

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 220 ราย เป็นกลุ่ม NACT 87 ราย และ primary surgery 133 ราย พบว่า กลุ่ม NACT มีอายุเฉลี่ย 56.8 ปี มากกว่ากลุ่ม primary surgery (52.7 ปี) ค่าคะแนนเฉลี่ย propensity score ของกลุ่ม NACT คือ 0.6±0.3 เป็น 2 เท่าของกลุ่ม primary surgery (0.3±0.2) กลุ่ม NACT มี complete remission น้อยกว่ากลุ่ม primary surgery (ร้อยละ 37.9 vs 68.4) แต่มี partial หรือ stable และ dead สูงกว่า แต่หลังจากปรับด้วย propensity score แล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่ NACT มีแนวโน้มที่จะ remission สูงกว่า และการเสียชีวิตไม่ต่างกันทางสถิติ

สรุป: การรักษามะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ระยะกระจายสามารถทำได้ทั้ง NACT หรือ primary surgery เนื่องจากหลังจากที่ปรับด้วย propensity score แล้ว complete remission, partial or stable และ dead ไม่แตกต่างกันทางสถิติ

คำสำคัญ: มะเร็งรังไข่, ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด, ผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก, การยุบหมดของโรค, คะแนนโพรเพนซิตี้

Thaiclinicaltrials.org number, TCTR20220225007

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the Outcome and Survival between Neoadjuvant Chemotherapy and Primary Surgery in Advanced Stage Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer and Peritoneal Cancer: Propensity Score Methods

Sunaree Pitchaiprasert, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Surin Hospital, Surin Province

ABSTRACT

BACKGROUND: Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy, but is the most common cause of death in this form of malignancy. This was because almost all cases were in an advanced stage on the first visit and had delayed hospitalization due to the late symptoms.

OBJECTIVES: The aim was to compare the treatment outcome and survival between neoadjuvant chemotherapy (NACT) and primary surgery in advanced stage ovarian cancer, fallopian tube cancer, and peritoneal cancer.

METHODS: This study was therapeutic research with a retrospective cohort design of Stages III-IV ovarian cancer, fallopian tube cancer, and peritoneal cancer. The participants underwent treatment at the Oncologic Gynecology Unit, Surin Hospital, Thailand from January 1, 2011 to April 30, 2021 with a follow-up to November 30, 2021. The patients were classified into two groups: the NACT group and primary surgery group. The data of the baseline characteristics, stage, ECOG, CA125 level on the first diagnosis, cell type cancer, tumor grade, ascites, and chemotherapy regimen were collected. The data were analysed with multivariable binary risk regression, propensity score analysis, and covariate modeling.

RESULTS: A total of 220 patients consisted of 87 patients in the NACT group and 133 patients in the primary surgery group. The NACT group had a mean age of 56.8 years, which was greater than that of the primary surgery group (52.7 years.). The mean propensity score of the NACT group was 0.6±0.3, and the primary surgery group was 0.3±0.2. The NACT group had complete remission that was less than the primary surgery group (37.9% vs 68.4%), but also had partial or stable remissions and more deaths than the primary surgery group. There were no significant differences after adjusting the propensity score, and the NACT group tended to display more complete remission.

CONCLUSIONS: Treatment of advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer, and peritoneal cancer was provided to both the NACT or primary surgery groups because after adjusting the propensity score, there were no significant differences in the complete, partial, or stable remissions and deaths.

KEYWORDS: ovarian carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, surgery, remission, propensity score

บทนำ

มะเร็งรังไข่พบมากเป็นอันดับ 2 ของมะเร็งนรีเวช รองจากมะเร็งเต้านม ข้อมูลในไทยพบมากเป็นอันดับ 3 ของมะเร็งนรีเวช รองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งปากมดลูก[1] แต่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับ 1 ในบรรดามะเร็งนรีเวช ซึ่งอุบัติการณ์ของมะเร็งรังไข่พบ 5.2 ต่อประชากรสตรี 100,000 คนต่อปี [2] ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย ตรวจพบว่าเป็นมะเร็งรังไข่ระยะที่ 3-4 ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค[2] พบว่าส่วนใหญ่มาพบแพทย์ช้าและเป็นระยะกระจาย ทำให้ผลการรักษาไม่ดี รวมถึงมักไม่หายขาดและเกิดเป็นซ้ำสูง อัตราตายสูง คุณภาพชีวิตไม่ดี[3] จึงได้ศึกษาเปรียบเทียบดูผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดกับการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก

แม้จะเป็นมะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจายการผ่าตัดหลักแต่แรก[3] ยังคงเป็นส่วนสำคัญของการรักษาโดยมีจุดมุ่งหมายของการผ่าตัดคือ การกำจัดโรคขนาดเล็กทั้งหมด เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตสูงสุด[4] มีความพยายามที่จะพัฒนาการรักษาให้เหลือเซลล์มะเร็งน้อยที่สุดโดยมุ่งเน้นเปรียบเทียบการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรกกับวิธีการรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดและตามด้วยการผ่าตัดเพื่อนำก้อนมะเร็งที่เหลือออกตามมาทีหลัง[5,6] และยังมีการทดลองที่กำลังดำเนินการอยู่เพื่อรอวิเคราะห์การรอดชีวิต[7-9] ผลลัพธ์ได้ถูกนำมาวิเคราะห์แบบรวม Pooled analysis[10] และ Cochrane review[11] พบว่ายังคงมีผลลัพธ์ที่เท่ากัน อีกทั้งยังพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตสั้นลงพบใน CHORUS และ EORTC 55971[5,6] อาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นซึ่งมีสมรรถภาพร่างกายที่แย่และอยู่ในระยะของโรคที่มากเมื่อเทียบกับการทดลองอื่นๆ การศึกษาเชิงสังเกตที่ตรวจสอบผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 65 ปีในฐานข้อมูล SEER-Medicare มีค่ามัธยฐาน ผู้รอดชีวิตที่คล้ายกับผู้เข้าร่วมการทดลอง EORTC และ CHORUS[12] นอกจากนี้เกือบร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่อยู่ในการทดลอง CHORUS[5,6] ได้รับ carboplatin ตัวเดียวแทนที่จะเป็น Carboplatin และ Paclitaxel ทั้งในกลุ่มที่ผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก และกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ซึ่งการทดลองเหล่านี้มีแนวโน้มพยากรณ์โรคที่แย่ลง

แม้ว่าการทดลองในปัจจุบันจะแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดไม่ด้อยกว่า แต่ก็ไม่มีแนวทางที่ชัดเจนเกี่ยวกับการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย[13] ในการวิเคราะห์ของ EORTC[14] แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีขนาดเนื้องอกเล็ก คือ น้อยกว่า ≤45 มม. มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ผ่าตัดหลักตั้งแต่แรกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดซึ่งมีแนวโน้มว่าอาจเกิด selection bias ได้ และมีการศึกษาย้อนหลังโดยใช้คะแนนโพรเพนซิตี้มาจับคู่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก และกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด serous พบว่า อย่างน้อยร้อยละ 41 ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นกลุ่มให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดไม่ด้อยไปกว่าการผ่าตัดหลัก (ในกลุ่มผ่าตัดหลักมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 38 เดือน ขณะที่กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด 35 เดือน (p=0.39)[15]

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาดูผลการรักษาเปรียบและอัตราการรอดชีพเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดกับการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะกระจาย

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ Therapeutic research แบบ Retrospective cohort study โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดสุรินทร์ เลขที่ 19/2564

นิยามของยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด 3-6 cycle โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ มีได้ 2 สูตร คือ Carboplatin plus Paclitaxel หรือ Single Carboplatin

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ระยะ 3-4 จากการประเมินด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่แผนกสูตินรีเวช หน่วยมะเร็งนรีเวช โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยแบ่งคนไข้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy; NACT) และกลุ่มที่ผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก

(primary surgery)

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ระยะ 3-4 ที่ได้รับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 และสามารถติดตามการรักษาเพื่อดูระยะเวลาการรอดชีพถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ได้

เกณฑ์คัดออกการศึกษา (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องที่มีสมรรถภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอจะรักษาด้วยการผ่าตัดหรือยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาไม่ครบ หรือผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาแต่แรก หรือผู้ป่วยที่ผ่าตัดเข้าไปแต่ผ่าต่อไม่ได้ต้องปิดหน้าท้องแล้วมาให้ยาเคมีบำบัดก่อน

ตัวแปรต้น ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy; NACT) กับการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก (primary surgery)

ตัวแปรตาม การตอบสนองต่อการรักษา (outcome) และ ระยะเวลาการรอดชีพ (survival)

Outcome: complete remission หรือ partial และ persistent หรือ dead

Survival: อัตราการรอดชีพโดยวัดผลหลังให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัดครบ 6 cycle

การคำนวณขนาดศึกษา จากการทำ pilot เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดกับการผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก ในมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะกระจาย 3-4 ภายใต้สมมติฐานว่า กลุ่ม NACT มี remission ร้อยละ 33 เมื่อเทียบกับกลุ่ม primary surgery มี remission ร้อยละ 53 กำหนดการทดสอบเป็น two-sided กำหนดระดับนัยสำคัญหรือความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.80 กำหนดให้กลุ่ม NACT เป็น 0.65 เท่า หรือร้อยละ 65 ของกลุ่ม primary surgery คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้ 87 ราย ในกลุ่ม NACT และ 133 ราย ในกลุ่ม primary surgery

จากนั้นรวบรวมประวัติผู้ป่วยโดยนำข้อมูลจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาลสุรินทร์ ศูนย์มะเร็งและแผนกมะเร็งนรีเวช ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา เก็บข้อมูลพื้นฐาน ระยะของโรคมะเร็งตาม FIGO2019 สภาวะร่างกายของผู้ป่วยตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ระดับค่ามะเร็ง CA125 แรกวินิจฉัย ชนิดเซลล์ชิ้นเนื้อ ระดับความรุนแรงของเซลล์ชิ้นเนื้อ น้ำในช่องท้อง ชนิดยาเคมีบำบัด แล้วมาประเมินผลลัพธ์หลังการรักษาโดยดูการตอบสนองต่อการรักษาและดูอัตรารอดชีพโดยนับจากวันที่เริ่มวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 กรณีที่ยังมีชีวิต ซึ่งประเมินการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ RECIST version 1.0 โดยใช้แบบบันทึกจากโปรแกรม REDCap แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

การวัดผล ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษา คือ ยุบหมด (complete remission) หรือยุบบางส่วน (partial response) และไม่ยุบหรือกระจายเพิ่มขึ้น (persistent) หรือตายโดยจะประเมินผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ระยะ 3-4 หลังรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดตามหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ครบ 6 ครั้ง ด้วยการตรวจภายใน ตรวจร่างกาย และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT whole abdomen) และดูอัตรารอดชีพ

การวิเคราะห์ข้อมูล

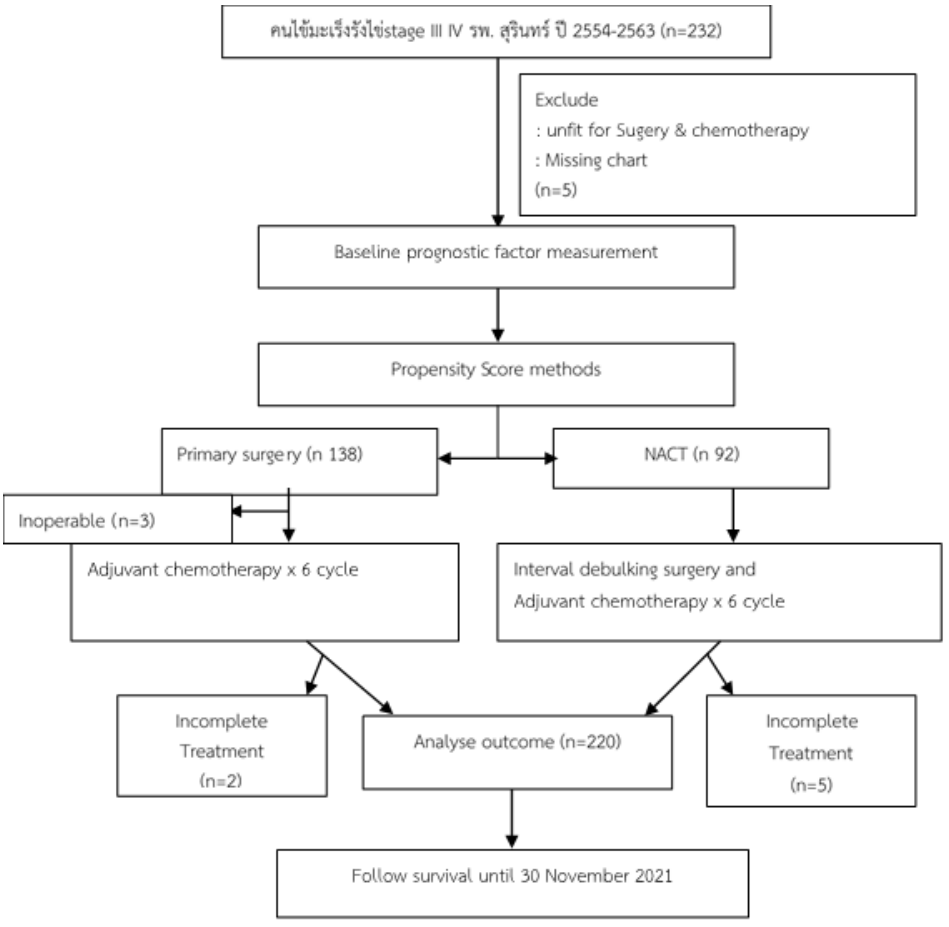
ข้อมูลลักษณะทางคลินิก วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ (percent,%)

ข้อมูลผลลัพธ์การรักษา คำนวณโดยใช้ Multivariable binary risk regression และ Propensity score analysis แบบ Covariable modeling โดยถือว่ามีนัยสำคัญเมื่อ $p<0.05$ เพื่อลด confounding by indication ที่เกิดใน Retrospective study ให้ใกล้เคียง Randomized controlled trial ซึ่งมีแนวโน้มการรักษาไม่เท่ากันแต่แรก

การหาระยะเวลาการรอดชีพ คำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier model และ Cox proportional hazards regression model โดยนับระยะเวลาจากวันที่เริ่มวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 กรณีที่ยังมีชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ STATA/SE 15.1

ผลการศึกษา



รูปที่ 1 Study flow diagram

จากการทบทวนเวชระเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 220 ราย เป็นกลุ่ม NACT 87 ราย และกลุ่มที่ primary surgery 133 ราย โดยพบว่า กลุ่ม NACT มักเป็นมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง (ร้อยละ 8.1) และท่อนำไข่ (ร้อยละ 1.1) มากกว่าและเป็น stage IV มากกว่า (ร้อยละ 24.1 vs 13.5) มีอายุเฉลี่ยมากกว่า คือ 56.8±13.2 ปี สภาวะร่างกายที่แย่กว่า ECOG2-3 (ร้อยละ 67.8 vs 16.5) มีระดับค่า CA125 ในเลือดเฉลี่ยสูงกว่า คือ 2139.5±2365.5 U/ml มี Ascites (ร้อยละ 78.2 vs 33.8) ชนิดเซลล์มะเร็งมักเป็นชนิด serous มากกว่า (ร้อยละ 73.5 vs 36.1) และเซลล์แบ่งตัวแย่กว่า poor differentiate (ร้อยละ 85 vs 59.4) และได้ยาเคมีบำบัดตัวเดียวมากกว่า คือ single carboplatin (ร้อยละ 13.8 vs 2.3) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ชนิดเซลล์มะเร็งมักเป็นชนิด mucinous และ clear cell มากกว่าร้อยละ 17.3 และ 15.8 ตามลำดับ อีกทั้งยังพบ Granulosa cell ซึ่งเป็น Sex cord tumor, Dysgerminoma และ Yolk sac tumor ซึ่งเป็น germ cell tumor มากกว่า ส่งผลให้ได้ยาเคมีบำบัดสูตรรวม คือ Carboplatin plus Paclitaxel และ BEP มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Patient Characteristics

	NACT (n=87)	Primary surgery (n=133)	*p*-value
	n (%)	n (%)	
Stage			
III	66 (75.9)	115 (86.5)	0.04
IV	21 (24.1)	18 (13.5)	
Age (ปี) , mean±SD	56.8±13.2	52.7±13.4	0.02
Performance status			
High 0-1	28 (32.2)	111 (83.5)	<0.001
Low 2-3	59 (67.8)	22 (16.5)	
Serum CA 125 at entry (U/ml), mean±SD	2139.5±2365.5	961.4±1455.2	<0.001
Serum CA 125 <35	7 (8.1)	28 (21.1)	0.01
Serum CA 125 ≥35	80 (91.9)	105 (78.9)	
Ascites			
No	19 (21.8)	88 (66.2)	<0.001
Yes	68 (78.2)	45 (33.8)	
Final diagnosis			
Ovary	79 (90.8)	131 (98.5)	
Fallopian tube	1 (1.1)	0 (0.0)	0.02
Peritoneum	7 (8.1)	2 (1.5)	
Histopathology of tumor			
Serous	64 (73.5)	48 (36.1)	
Mucinous	6 (6.9)	23 (17.3)	
Clear cell	10 (11.5)	21 (15.8)	<0.001
Endometrioid	6 (6.9)	10 (7.5)	
Granulosa cell	0 (0.0)	9 (6.8)	
Germ cell tumor	0 (0.0)	8 (15.0)	
Other	1 (1.2)	14 (1.5)	
Histologic grade			
Well differentiated	12 (13.8)	43 (32.3)	
Moderately differentiated	1 (1.2)	11 (8.3)	<0.001
Poorly differentiated	74 (85.0)	79 (59.4)	
Chemotherapy regimen			
No	0 (0.0)	3 (2.2)	
Carboplatin plus Paclitaxel	73 (83.9)	115 (86.5)	0.001
Single Carboplatin	12 (13.8)	3 (2.3)	
BEP	2 (2.3)	12 (9.0)	

Include Dysgerminoma and Yolk sac tumor

ตารางที่ 2 Derivation of propensity score (for the likeliness of choosing neoadjuvant chemotherapy) equation from pre-treatment covariates under Propensity score method

Pre-treatment covariates	Coefficient	95% Confidence Interval	*p*-value
Stage IV	0.28	-0.56-1.13	0.51
Age (year)	-0.01	-0.04-0.02	0.40
Low Performance status(ECOG2-3)	1.92	1.16-2.68	<0.001
Ascites	1.21	0.50-1.93	0.001

เนื่องจากข้อมูลทั้งสองกลุ่มต่างกันมาก จึงได้นำตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลต่อการเลือกการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายมาวิเคราะห์ พบว่าปัจจัยที่ทำให้เลือก NACT คือ คนไข้เป็น stage IV อายุที่มากกว่า low ECOG 2-3 และการมี ascites จึงได้คำนวณ propensity score แบบ covariable modeling โดยนำปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกวิธีการรักษามาคำนวณ ประกอบด้วยอายุ ระยะของโรค สภาวะร่างกาย และ ascites (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 Propensity score and Outcome

after complete 6 cycle chemotherapy	NACT (n=87) n (%)	Primary surgery (n=133) n (%)	*p*-value
Propensity score (mean±SD)	0.6±0.3	0.3±0.2	<0.001
Outcome			
Complete remission	33 (37.9)	91 (68.4)	<0.001
Partial or Stable	41 (47.2)	36 (27.1)	
Dead	13 (14.9)	6 (4.5)	

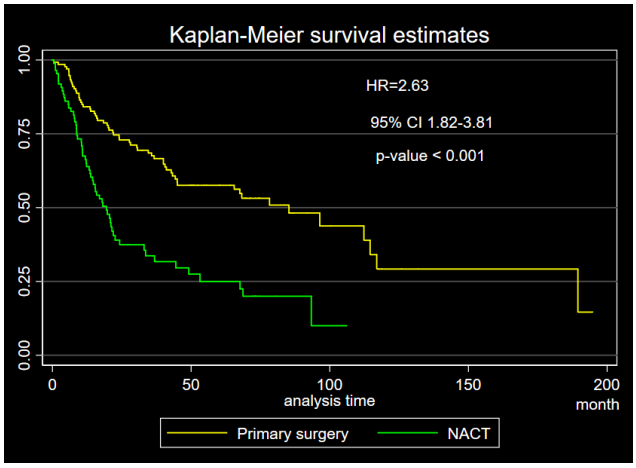
ค่าคะแนนเฉลี่ย propensity score ของกลุ่ม NACT คือ 0.6±0.3 เป็น 2 เท่าของ กลุ่ม primary surgery คือ 0.2±0.2 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการรักษาพบว่า ในกลุ่ม NACT มี complete remission ลดลงครึ่งหนึ่งของกลุ่ม primary surgery (ร้อยละ 37.9 vs 68.4) แต่มี partial หรือ stable สูงกว่า (ร้อยละ 47.2 vs 27.1) และ dead เป็น 3.5 เท่า (ร้อยละ 14.9 vs 4.5) ของกลุ่ม primary surgery อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 4 Outcome after adjusted by Propensity score method

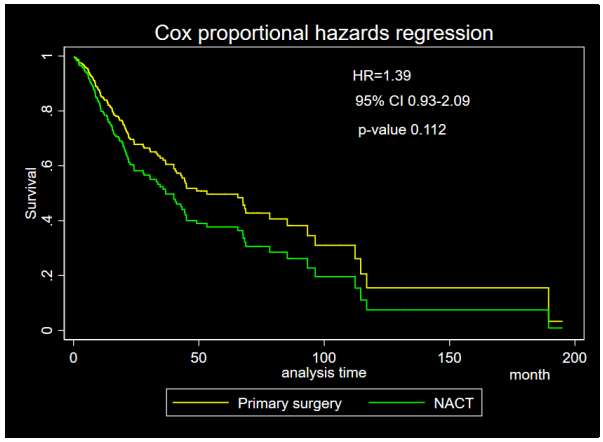
	NACT	Primary surgery	*p*-value
Remission	57.4	55.7	0.79
Partial or Stable	30.9	37.7	0.33
Dead	11.7	6.6	0.27

หลังวิเคราะห์ผลการศึกษาโดยนำ propensity score มาปรับพบว่า ในกลุ่ม NACT และกลุ่ม primary surgery มีผลการรักษาไม่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะเลือกวิธีการรักษาแบบใด และดูเหมือนว่ากลุ่ม NACT จะมีแนวโน้มมี remission สูงกว่า (ตารางที่ 4)

อัตราการรอดชีพกลุ่ม NACT มี survival แย่กว่ากลุ่ม primary surgery โดยที่ กลุ่ม NACT มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่ม primary surgery 2.6 เท่า (HR 2.63, 95%CI 1.82-3.81) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) (รูปที่ 2) แต่หลังจากปรับด้วย propensity score พบว่า กลุ่ม NACT มีอัตราตายไม่แตกต่างกับ primary surgery (p=0.11) (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 ระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยโดยแบ่ง 2 กลุ่มคือ Primary surgery และ NACT



รูปที่ 3 ระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม หลังจากปรับด้วย Propensity score

อภิปรายผล

มะเร็งรังไข่พบบ่อยเป็นอันดับต้นของประเทศไทย ขณะที่มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องพบน้อยมากแต่มักมาพบแพทย์หรือตรวจพบเมื่อมะเร็งอยู่ในระยะกระจายหรือระยะท้ายแล้ว[2] และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ในบรรดามะเร็งนรีเวช[1] การรักษาหลักตามแนวทางการรักษาปัจจุบันคือ การผ่าตัดหลักแต่แรก ตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด[3,4] แต่เนื่องจากประสบปัญหาบ่อย คือ ผ่าตัดเข้าไปแล้วผ่าไม่ได้เนื่องจากก้อนติดแน่นมากกับลำไส้ หรืออวัยวะข้างเคียงทำได้เพียงการนำชิ้นเนื้อเล็กออกมาส่งตรวจแล้วไปให้การรักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด แล้วค่อยมาผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัดตามหลัง ส่งผลให้คนไข้ต้องเจ็บตัวผ่าตัด 2 รอบ หรือสภาพร่างกายอ่อนแอมาก อายุมากไม่พร้อมผ่าตัด หรือมี ascites มาก ผ่าเข้าไปอาจปิดหน้าท้องไม่ได้จากการมี ascites รั่ว หรือผนังหน้าท้องรั่วร่วมกับลำไส้เลื่อน (wound dehiscent and bowel evisceration) จึงได้มีการศึกษาให้ NACT แล้วค่อยไปผ่าตัด คนไข้จะได้เจ็บตัวรอบเดียว[5-8] จุดประสงค์เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต และเพิ่มอัตราการรอดชีพ[4-6] เพราะหลังจากให้ยาเคมีบำบัดจะทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงหรือการกระจายตามเยื่อบุช่องท้องและต่อมน้ำเหลืองหรือ น้ำในท้อง ascites ลดขนาดลงจนถึงยุบหมดเลย ทำให้สามารถผ่าตัดได้หมดเกลี้ยงหรือ complete cytoreductive surgery ซึ่งยาเคมีบำบัดที่ใช้ มีได้ 2 สูตร คือ Carboplatin plus Paclitaxel หรือ single carboplatin ขึ้นกับความแข็งแรง ความพร้อมของสภาวะร่างกายคนไข้ [5,6] ซึ่งจากการศึกษาพบว่ากลุ่ม NACT มีแนวโน้มดีกว่าทั้งผลการรักษาและอัตราการรอดชีพดีขึ้นกว่าเดิม

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ากลุ่ม NACT ไม่ด้อยกว่ากลุ่ม primary surgery แต่ก็ไม่มีแนวทางที่ชัดเจนเกี่ยวกับการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย[13] แต่ในการศึกษานี้พบว่า primary surgery ผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ NACT แต่อาจเป็นเพราะ confounding by indication ซึ่งมีแนวโน้มทิศทางการรักษาไม่เท่ากันแต่แรก เป็นจุดด้อยของ retrospective study จึงได้นำ propensity score มาปรับ confounding by indication นั้นให้เหมือน randomized controlled trial เพราะในความเป็นจริงเราไม่สามารถทำ RCT ในคนไข้มะเร็งได้เพราะขัดจริยธรรมการแพทย์ แต่หลังจากปรับด้วย propensity score พบว่า ไม่ต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม และดูเหมือนว่ากลุ่มที่ NACT จะมีแนวโน้ม remission สูงกว่าและอัตราการรอดชีวิตดีกว่าเดิม

จากการศึกษาสรุปได้ว่า ไม่ว่าจะเลือกวิธีการรักษาใดผ่าตัดหลักแต่แรก หรือให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด มีผลลัพธ์การรักษาไม่แตกต่างกัน ขึ้นกับดุลพินิจของผู้รักษา ประสบการณ์การผ่าตัด และบริบทสภาวะคนไข้ หรือการมี ascites รวมถึงการคุยกับคนไข้ และการให้คนไข้เลือกวิธีรักษาแต่การให้ NACT ก่อนค่อยไปผ่าตัดมีแนวโน้มดีกว่าเพราะมีเวลาให้คนไข้ฟื้นฟูสภาพร่างกายก่อนผ่าตัด ทำให้มะเร็งมีขนาดเล็กลง ผ่าตัดง่ายขึ้น บาดเจ็บต่ออวัยวะข้างเคียงลดลง เสียเลือดลดลง มีโอกาส

ผ่าตัดได้หมด คนไข้เจ็บตัวผ่าตัดครั้งเดียว และคนไข้พึงพอใจมากกว่า

คาดว่าในการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์สามารถเลือกแนวทางการรักษาที่มีผลให้คนไข้ตอบสนองการรักษาดีที่สุด เหมาะกับคนไข้ในแต่ละรายที่สุด รวมถึงมีคุณภาพชีวิตที่ดี ไม่ต้องเจ็บตัวผ่าตัดหลายรอบ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น และข้อเด่นของการศึกษานี้มีจำนวนคนไข้มากพอและใกล้เคียงกับความเป็นจริงคือมีหลากหลายชนิดและความชุกตามแบบภูมิภาคซึ่งเป็นข้อมูลที่สามารถนำไปใช้ได้ใกล้เคียงความเป็นจริง มีการใช้สถิติที่ดีเหมาะกับงานวิจัย ลด bias และข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือเป็นแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างไม่ครบหรือสูญหายบ้าง และการรักษามะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องระยะกระจาย สามารถทำได้ทั้งให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด และผ่าตัดหลักตั้งแต่แรก แต่การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดมีแนวโน้มที่จะ remission สูงกว่าและลดอัตราตายลงกว่าเดิม

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ขอบคุณ ศ. ดร. นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่เป็นทั้งแรงบันดาลใจ ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลและปรับแก้ไขนิพนธ์ต้นฉบับ ขอบคุณศูนย์แพทยศาสตร์ศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์ ศูนย์มะเร็ง และแผนกสูตินรีเวช โรงพยาบาลสุรินทร์ที่อนุเคราะห์ทรัพยากรเพื่องานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer [Internet]. 2015[cited 2021 Jan 2];136(5):E359-86. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210
2. Jittithaworn S.. Ovarian cancer [internet]. 2020 [cited 2021 Sep 15]. Available from: https://www.rama.mahidol.ac.th/cancer_center/th/knowledge/gyne/ovary 3.Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment ofovarian carcinoma.Natl Cancer InstMonogr 1975;42:101-4.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J ClinOncol2002;20:1248-59.
5. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgeryfor newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised,controlled, non-inferiority trial. Lancet 2015;386(9990):249-57.
6. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. New England Journal of Medicine 2010;363:943-53.
7. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Chiantera V, Margariti PA, Gallotta V, et al. Phase III SCORPION trial (ID number: NCT01461850) in epithelial ovarian cancer patients with high tumor load receiving PDS versus NACT: An interim analysis on peri-operative outcome. Gynecologic Oncology 2015;138(S1):1-4.
8. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfrontdebulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvantchemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phaseIIIrandomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. EurJCancer. 2016;64:22-31.
9. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovariancancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). Int J Gynecol Cancer2019;29:1327-31.
10. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advancedtubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC55971 and CHORUS trials. Lancet Oncol 2018;19:1680-7.
11. Coleridge SL, Bryant A, Lyons TJ, Goodall RJ, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database Syst Rev [internet] 2019 [cited 2021 Sep 11]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822157/pdf/CD005343.pdf
12. Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, Weiss NS, Flum DR, Goff BA. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. GynecolOncol 2011;123:461-6.
13. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for

newly diagnosed,advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society ofClinical Oncology Clinical Practice Guideline. GynecolOncol 2016;143:3-15.

14. vanMeurs HS, Tajik P, Hof MHP, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvantchemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of theEuropeanOrganisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomisedtrial. Eur J Cancer 2013;49:3191-201.
15. Russell B, Hawarden A, Gee M, Edmondson RJ. Propensity score matchingconfirms that primary surgery or neoadjuvant chemotherapy result in equivalentsurvival within a comprehensive cohort of patients with high-grade serousovarian cancer. GynecolOncol2021;160(1):24-31.