

บทบาทของสัดส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลกับเม็ดเลือดขาว ชนิดลิมโฟไซต์ในการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลราชบุรี

The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Advance Colorectal Cancer in Ratchaburi Hospital

คณิต อุ่นโชคดี พ.บ.,
วว. อายูรศาสตร์มะเร็งวิทยา
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลราชบุรี
จังหวัดราชบุรี

Kanit Ounchokdee M.D.,
Dip., Thai Board of Medical Oncology
Division of Medicine
Ratchaburi Hospital
Ratchaburi

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: กระบวนการอักเสบมีบทบาทสำคัญในการดำเนินของโรคและการพยากรณ์โรคของมะเร็ง จากการศึกษาก่อนหน้านี้ได้สนับสนุนว่าค่าสัดส่วนระหว่างนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR) มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคในมะเร็งหลายชนิด ในการศึกษานี้ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่า NLR ก่อนการรักษากับผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย ในโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย จำนวน 222 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยในช่วง พ.ศ. 2560–2562 ที่โรงพยาบาลราชบุรี บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ, ECOG, เกรดของมะเร็ง, ระยะของมะเร็ง, ผลตรวจเม็ดเลือดสมบูรณ์, ผลตรวจทางเคมีในเลือด, และค่าชีวเคมีในเลือด ทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า NLR ก่อนการรักษากับระยะเวลาการรอดชีวิตและปลอดโรคกำเริบ

ผลการศึกษา: แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีค่า NLR ≥ 3 จำนวน 86 ราย (คิดเป็น ร้อยละ 38.7) และกลุ่มที่มีค่า NLR < 3 จำนวน 136 ราย (คิดเป็น ร้อยละ 60.3) โดยมีอายุเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มอยู่ที่ 62.33 ± 11.65 ปี จากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า NLR ≥ 3 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดโรคซ้ำ (HR 1.71; 95% CI 1.27–2.29; $p < .001$) และยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (HR 1.52; 95% CI 1.1–2.1; $p = .011$) ผู้ป่วยที่มีค่า NLR ≥ 3 มีระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดเกิดโรคกำเริบเฉลี่ย 8.22 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีค่า NLR < 3 มีระยะเวลาเฉลี่ย 13.1 เดือน ($p = .04$)

สรุป: การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าค่า NLR ก่อนการรักษามีความสัมพันธ์กับระยะเวลารอดชีวิตและปลอดโรคกำเริบในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ซึ่งค่า NLR นั้นสามารถตรวจวัดได้ง่าย อีกทั้งยังเหมาะสมสำหรับการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปที่มีทรัพยากรจำกัด

คำสำคัญ: มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก การวิเคราะห์เม็ตเลือดอย่างสมบูรณ์ สัดส่วนระหว่างนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์

วารสารแพทย์เขต 4-5 2568 ; 44(2) : 225-240.

Abstract

Objective: Cancer-associated inflammation has a critical role in the pathogenesis and prognosis of cancers. Previous studies of the microenvironment of cancer supported the relationship between inflammation and cancer. Evidences have shown that neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is related to prognosis in many cancers. This study investigated the relationship between pre-treatment NLR and clinical outcome in advance stage colon cancer patients in Ratchaburi Hospital.

Methods: A total of 222 patients with advance colon cancer diagnosed from 2017–2019 in Ratchaburi Hospital were included in this retrospective study. Completed demographic data including age, ECOG, tumor grade, tumor stage, complete blood count, blood chemistry, and serum biochemical profile were collected. We analyzed the association of pretreatment NLR with progression free survival (PFS).

Results: We defined two groups consisting of 86 patients with NLR ≥ 3 (38.7%) and 136 patients with NLR < 3 (60.3%). Mean age for both groups was 62.33 ± 11.65 years. In univariate analysis, the NLR ≥ 3 patients group were significantly associated with an higher incident of recurrence (HR 1.71; 95% CI 1.27–2.29; $p < .001$) and it remained significant in multivariate analysis (HR 1.52; 95% CI 1.1–2.1; $p = .011$). Patients with NLR ≥ 3 had median PFS 8.22 months and patients with NLR < 3 had median PFS 13.1 months ($p = .04$).

Conclusion: This study suggests that pre-treatment NLR may be associated with progression free survival in patients with advance colorectal cancer. NLR has the advantage of wide availability and economically clinical practice.

Keywords: colorectal cancer, complete blood count, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Received: Jan 05, 2025; Revised: Jan 19, 2025; Accepted; Mar 04, 2025

Reg 4-5 Med J 2025 ; 44(2) : 225-240.

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (colorectal cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตใน 5 อันดับแรกของประชากรโลก และเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พบว่ามีอุบัติการณ์ 8.2 คนต่อประชากรแสนคน^{1,2} จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2563 พบผู้ป่วยรายใหม่ จำนวน 459 ราย เมื่อจำแนกตามเพศ พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่พบมากเป็นลำดับที่ 1 ในประชากรชาย และพบมากเป็นลำดับที่ 2 ในประชากรหญิง โดยร้อยละ 42.1 ตรวจพบครั้งแรกในระยะแพร่กระจาย³ มะเร็งลำไส้ใหญ่ถ้าพบในระยะแรกจะสามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการผ่าตัด และการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำ แต่ถ้าตรวจพบในระยะแพร่กระจายไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เนื่องจากมีการกระจายของมะเร็งไปสู่อวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ปอด เป็นต้น การรักษาหลักในปัจจุบัน คือ ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า และยาภูมิคุ้มกันบำบัด โดยมีเป้าหมายเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) เพิ่มระยะเวลาปลอดจากการลุกลามของโรค (progression free survival) และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้นในร่างกาย (cancer-associated inflammation)⁴ โดยพบว่ากระบวนการอักเสบนั้นเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งตั้งแต่ในกระบวนการเกิดโรคมะเร็ง (carcinogenesis) การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (tumor growth) การลุกลามของเซลล์มะเร็ง (tumor invasion) และการกระจายของเซลล์มะเร็ง (tumor metastasis)⁵ โดยที่เซลล์มะเร็งนั้นมีความสามารถในการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

ร่างกายทั้งผ่านการสร้างโปรตีนไซโตไคน์ (cytokine) หรือเป็นกระบวนการโดยตรงจากเม็ดเลือดขาวของร่างกายที่กำจัดเซลล์มะเร็งซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอม⁶

การวิเคราะห์เม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ สามารถใช้ในการวิเคราะห์บอกปริมาณและสัดส่วนของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับกระบวนการอักเสบของร่างกาย เป็นที่ทราบกันว่าในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ที่ผลจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวโดยรวมแล้วทำให้เกิดกระบวนการอักเสบในร่างกายที่เพิ่มขึ้น (cancer-associated inflammation) ในปัจจุบันมีการพบความสัมพันธ์ของการอักเสบกับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B) หรือไวรัสตับอักเสบนีซี (hepatitis C) เรื้อรังสัมพันธ์กับโรคมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) ที่สัมพันธ์กับมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือโรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* กับมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) เป็นต้น^{5,6}

ชนิดของเม็ดเลือดขาวที่พบเป็นปริมาณมากที่สุดได้แก่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) และเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) โดยเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลนั้นจะถูกกระตุ้นจากเซลล์มะเร็งผ่านการทำงานของไซโตไคน์ ได้แก่ myeloid growth factors, tumor necrosis factor (TNF) alpha, IL-6, IL-10, granulocyte colony-stimulation factors, และ transforming growth factor beta เป็นต้น^{7,8} ทำให้มีการเพิ่มปริมาณของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในการหน้าที่เป็นด่านหน้าของร่างกายในการกำจัดเชื้อโรค สารพิษ และเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ

ตามมา มีหลักฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ในภาวะเกิดการไม่ทำงานของ STK11/LKB1 ซึ่งเป็นหนึ่งใน tumor suppressor gene จะทำให้มีระดับของ tumor-promoting cytokines และ neutrophil สูงขึ้น และพบว่าเมื่อทำการรักษาหนูที่ป่วยเป็นมะเร็งด้วย IL-6 antibody จะสามารถลดระดับของ tumor-associated neutrophil ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ ในอดีตเคยมี 2 การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ไต (renal cell carcinoma) และผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่สูงกว่าและการพบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ก้อนมะเร็ง (intratumoral neutrophils) จะสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่าและระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) ที่แย่งลง^{10,11}

สำหรับเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) มีส่วนสำคัญในกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง ได้แก่ การทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ร่างกายพบเซลล์ที่ผิดปกติ จะเกิดกระบวนการทำลายเซลล์มะเร็งผ่านระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) โดยเม็ดเลือดขาวแมคโครฟาจ (macrophages) มีการแปลงสภาพเม็ดเลือดขาวเป็น antigen-presenting cell (APC) เพื่อนำเสนอเซลล์มะเร็งผ่านไปยังการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immune system) ได้แก่ เม็ดเลือดขาวชนิดบีและทีลิมโฟไซต์ (B and T cell lymphocyte)¹² แต่เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีความสามารถในการหลบหนีระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ผ่านทาง regulatory T cell (Treg) มีผลทำให้เกิดการควบคุมปริมาณและการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ สัดส่วนเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์จึงลดลงในผู้ป่วยมะเร็ง¹³⁻¹⁵ จากข้อมูลดังกล่าวทำให้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) จะเพิ่มขึ้น และสัดส่วน

ของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) จะลดลง ในการตอบสนองของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของสัดส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลกับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (neutrophil-to-lymphocyte ratio หรือ NLR) ในกลุ่มประชากรที่มีสุขภาพดีมีข้อมูลของค่าสัดส่วนปกติเฉลี่ยที่ 1.65 ± 1.96 ¹⁶ สำหรับความสัมพันธ์กับการพยากรณ์ของโรคมะเร็ง ได้พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับของ NLR ที่สูงกว่าจะสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายตั้งแต่แรก, high histological grade^{17,18} มีหลายการศึกษาทำการหาค่า NLR อ้างอิงที่ใช้ในการพยากรณ์โรคโดยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้มีการคำนวณหาค่า NLR-cut off จาก receiver-operating characteristic (ROC) curve พบว่าค่า NLR cut off อยู่ระหว่าง 2-5 ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี NLR สูงกว่าจุดตัดดังกล่าวจะสัมพันธ์กับกับพยากรณ์โรคที่แย่งลง^{19,20} มีการศึกษาแบบ meta-analysis ถึงความสัมพันธ์ของ NLR กับพยากรณ์โรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้ตัวเล็ก (non-small cell lung cancer) ที่รวบรวมข้อมูลจาก 27 การศึกษา ประชากรรวม 4,298 คน ในช่วง ค.ศ. 2012-2019 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของ NLR ก่อนรักษาที่สูงกว่าจะสัมพันธ์กับระยะเวลาปลอดโรค (progression free survival หรือ PFS) ที่แย่งกว่า (HR = 1.45 [95% CI 1.28-1.66]) และมีระยะเวลารอดชีวิต (overall survival หรือ OS) ที่แย่งกว่า (HR = 1.63 [95% CI 1.43-1.84]) ใน subgroup analysis ก็พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ NLR ก่อนรักษาที่สูงกว่าจะสัมพันธ์กับ PFS และ OS ที่แย่งกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่มที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy), ยาพุ่งเป้า (targeted therapy), และภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy)²¹ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้มีการศึกษาที่หาความสัมพันธ์ของระดับค่า NLR กับพยากรณ์โรคของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และ 3 ในผู้ป่วย 372 คน

พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับของ NLR ที่สูง (มากกว่า 30) จะสัมพันธ์กับระยะเวลาของโรคกลับมาเป็นซ้ำ (time to recurrence หรือ TTR) ที่สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 2.38 [95% CI 1.57–3.6; $p < .001$]) และผลการศึกษายังพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับของ NLR ก่อนผ่าตัดที่สูงจะมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งใน univariate analysis (HR = 2.34 [95% CI 1.43–3.81; $p = .001$]) และใน multivariate analysis (HR = 1.85 [95% CI 1.11–3.08; $p = .018$]) ด้วยเช่นกัน²²

ในปัจจุบันนี้ยังไม่ได้มีการศึกษาที่แน่ชัดถึงความสัมพันธ์ของการตอบสนองของเม็ดเลือดขาวในกระบวนการอักเสบของร่างกายกับพยากรณ์โรคในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย จึงนำไปสู่ที่มาของการศึกษานี้ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย systemic therapy ในโรงพยาบาลราชบุรี เป็นการใช้ประโยชน์จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการวิเคราะห์เม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ และได้ทุกโรงพยาบาล สะดวก ราคาถูกเหมาะสมกับทรัพยากรที่จำกัดของประเทศ

วัตถุประสงค์

ศึกษาความสัมพันธ์ในการใช้ค่าสัดส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและลิมโฟไซด์ ก่อนการรักษากับพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลราชบุรี จากมัธยฐานการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (median progression free survival) และศึกษาหาปัจจัยอื่นของผู้ป่วยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวินิจฉัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง จากผลไปหาเหตุ (retrospective analytic research) ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลราชบุรี

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างเลือกจากผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลราชบุรีช่วงระหว่าง พ.ศ. 2560 ถึง พ.ศ. 2562 ได้จำนวนทั้งสิ้น 354 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรีที่เข้าเกณฑ์ในการนำมาวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 222 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

- ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี
- ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษานในโรงพยาบาลราชบุรี ในช่วงระหว่าง พ.ศ. 2560 ถึง พ.ศ. 2562
- ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลราชบุรีและมีการติดตามผลการรักษาต่อเนื่อง
- ผู้ป่วยมีการส่งตรวจวิเคราะห์เม็ดเลือดสมบูรณ์ (CBC) ทางห้องปฏิบัติการภายใน 1 เดือน ก่อนได้รับการรักษาน
- ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฉายรังสีมาก่อน

เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมการวิจัย

- ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในอดีตว่าเป็นโรคมะเร็งที่อวัยวะอื่นมาก่อน

- ผู้ป่วยที่ไม่มีการส่งตรวจวิเคราะห์เม็ดเลือดสมบูรณ์ (CBC) ทางห้องปฏิบัติการภายใน 1 เดือน ก่อนได้รับการรักษา
- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฉายรังสีมาก่อน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อภายใน 1 เดือน ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Window version 22.0 ดังต่อไปนี้

- ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ แสดงผลให้อยู่ในลักษณะของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ แสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐาน
- ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ
- มัธยฐานระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (median progression free survival)

ในการศึกษานี้ได้ทำการหาค่าจุดตัด (cut off) ของค่าสัดส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลกับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (neutrophil-to-lymphocyte ratio หรือ NLR) โดยอ้างอิงการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมาน (meta analysis) ในอดีตในจุดตัด NLR ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักพบว่ามีค่า ระหว่าง 2-5 โดยผู้ป่วยกลุ่มที่มี NLR สูงกว่าจุดตัดดังกล่าวจะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่ลง²⁰ จากการศึกษาในอดีตที่มีขนาดประชากรใกล้เคียงกับการศึกษานี้พบว่าจุดตัด NLR ประมาณ 3 น่าจะเป็นจุดตัดที่เหมาะสม²³

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม

การวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลราชบุรี เลขที่ RBHEC 054/65 วันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี จำนวน 222 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 62 ปี (62.33 ± 11.65) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่ม จะอยู่ในช่วงอายุ 51-64 ปี มีน้ำหนักตัวโดยเฉลี่ยที่ 54.69 กิโลกรัม (54.69 ± 12.18) มีขนาดของพื้นที่ผิวร่างกายเฉลี่ยคือ 1.56 ตารางเมตร (1.56 ± 0.19) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสมรรถภาพร่างกายในการทำกิจกรรมประจำวัน (ECOG) 0-1 ผู้ป่วย ร้อยละ 41 ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ส่วนอิกหรือร้อยละ 59 ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทวารหนัก จากข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีสัดส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลกับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (neutrophil-to-lymphocyte ratio หรือ NLR) เฉลี่ยเท่ากับ 2.41 โดยเมื่อจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีค่า NLR มากกว่าหรือเท่ากับ 3 (กลุ่ม A) กับกลุ่มที่มีค่าน้อยกว่า 3 (กลุ่ม B) จะพบว่าในกลุ่ม A จะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (น้อยกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร) และกลุ่มที่มีค่า CEA สูง (มากกว่า 20 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) มากกว่ากลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็ง จากข้อมูลในผู้ป่วยทั้งหมด 222 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 16.7, 77.5, และ 5.9 จะพบลักษณะชิ้นเนื้อมะเร็งเป็น Grade 1 (well differentiated), Grade 2 (moderate differentiated), และ Grade 3 (poor differentiated) ตามลำดับ ในการประเมินระยะจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor หรือ T stage) จากลักษณะของชิ้นเนื้อก่อนทำการรักษา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 0.5, 4.1, 76.6, และ 18.9 ได้รับการวินิจฉัยว่า

เป็นระยะ T1, T2, T3, และ T4 ตามลำดับ สำหรับระยะการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองพบว่าผู้ป่วย ร้อยละ 15.8, 59.9, และ 24.3 มีลักษณะการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองอยู่ในระยะ N0, N1, และ N2 ตามลำดับ เมื่อทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะมีสัดส่วนของ Tumor grade 2 มากที่สุดโดยผู้ป่วยกลุ่ม A จะมีสัดส่วนของ Tumor grade 1 น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม B อีกทั้ง ผู้ป่วยกลุ่ม A ยังมีจำนวนของผู้ป่วยที่ลักษณะของการลุกลามของมะเร็งที่มากกว่า ได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจพบระยะ T4 ที่มีความลึกของการลุกลามมากกว่าโดยพบ ร้อยละ 20.9 เมื่อเทียบกับร้อยละ 17.6 ในกลุ่ม B และสัดส่วนของระยะ N1 กับ N2 ที่พบ ร้อยละ 64 กับ 26.7 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม B ที่พบ ร้อยละ 57.4 กับ 22.8 เป็นต้น

ตารางที่ 3 แสดงถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (progression free survival) โดยการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) และการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้ independent t test และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่มีความต่อเนื่อง และทำการคัดเลือกข้อมูลไปวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรเพิ่มเติมในการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว พบว่าผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพร่างกายในการทำกิจวัตรประจำวัน (ECOG) 2-3 จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ HR 13.54 (4.02, 45.64); $p < .001$ และ 9.91 (1.01, 97.64); $p = .049$ ผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับของ CEA ก่อนการรักษา มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ไมโครกรัม/เดซิลิตร จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ CEA น้อยกว่า 20 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ที่ HR 1.67 (1.25, 2.23); $p < .001$ ผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือด (albumin) ก่อนรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัม/เดซิลิตร

จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าที่ HR 0.63 (0.46, 0.87); $p = .004$ และผู้ป่วยกลุ่มที่มีสัดส่วนของ NLR มากกว่าหรือเท่ากับ 3 กรัม/เดซิลิตร จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีสัดส่วน NLR น้อยกว่า 3 ที่ HR 1.71 (1.27, 2.29); $p < .001$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับปัจจัยอื่นที่นำมาวิเคราะห์ ได้แก่ เพศ, ช่วงอายุ, tumor location, และ tumor grade ไม่พบความแตกต่างกันในระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมาได้ทำการคัดเลือกข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว ไปทำการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) เพิ่มเติม โดยทำการเลือกตัวแปรที่พบว่ามีนัยสำคัญจากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว ($p < .05$) ได้แก่ ECOG, albumin, CEA, และ NLR ร่วมกับปัจจัยตัวแปรที่นำจะมีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, tumor location, และ tumor grade จากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรยังพบว่าผู้ป่วยที่มี ECOG 2 มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าที่ HR 9.91 (2.84, 34.53); $p < .001$ และผู้ป่วยกลุ่มที่มีสัดส่วนของ NLR มากกว่าหรือเท่ากับ 3 จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีสัดส่วน NLR น้อยกว่า 3 ที่ HR 1.52 (1.1, 2.1); $p = .011$ ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือด (albumin) ก่อนรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าที่ HR 0.65 (0.5, 0.84); $p = .001$

รูปที่ 1 แสดงระยะเวลามัธยฐานการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (median progression free survival) ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา 222 ราย เท่ากับ 11.38 เดือน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย กลุ่ม A (NLR ≥ 3) เท่ากับ 8.22 เดือน ซึ่งมีความแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม B (NLR < 3) ที่มีระยะเวลาเท่ากับ 13.1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .04$)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัด
ในโรงพยาบาลราชบุรีจำนวน 222 ราย

	Total (222 ราย) จำนวน (ร้อยละ)	NLR ≥3 (86 ราย) กลุ่ม A (ร้อยละ)	NLR <3 (136 ราย) กลุ่ม B (ร้อยละ)	p-value
Gender				
Male	132 (59.5)	52 (60.5)	80 (58.8)	.716
Female	90 (40.5)	34 (39.5)	56 (41.2)	
Age (years)	62.33 ± 11.65	61.92 ± 12.16	62.59 ± 11.35	.677
Age group				
0–50 years	38 (17.1)	17 (19.8)	21 (15.4)	
51–64 years	91 (41)	35 (40.7)	56 (41.2)	
≥65 years	93 (41.9)	34 (39.5)	59 (43.4)	
BW (Kg)	54.69 ± 12.18	51.17 ± 10.58	56.91 ± 12.62	.001*
BSA (Kg/m²)	1.56 ± 0.19	1.5 ± 0.18	1.59 ± 0.2	.001*
Tumor location				
Colon	91 (41)	36 (41.9)	55 (40.4)	
Rectum	131 (59)	50 (58.1)	81 (59.6)	
ECOG				
0	3 (1.4)	0 (0)	3 (2.2)	<.001*
1	174 (78.4)	57 (66.3)	117 (86)	
2	44 (19.8)	29 (33.7)	15 (11)	
3	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.7)	
NLR	2.41 (1.72, 4.43)	4.71 (3.85, 6.83)	1.82 (1.51, 2.24)	<.001*
Alb (g/dl)	3.8 (3.4, 4.1)	3.5 (3.1, 4)	4 (3.6, 4.2)	<.001*
Alb group (g/dl)				
<3.5	66 (29.7)	39 (45.3)	27 (19.9)	<.001*
≥3.5	156 (70.3)	47 (54.7)	109 (80.1)	
CEA (mg/dl)	13.2 (4.65, 65)	46.72 (8.57, 135.4)	7.44 (4.1, 35.15)	<.001*
CEA group(mg/dl)				
<20	120 (54.1)	29 (33.7)	91 (66.9)	<.001*
≥20	102 (45.9)	57 (66.3)	45 (33.1)	

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็ง

	Total (222 ราย) จำนวน (ร้อยละ)	NLR ≥3 (86 ราย) Group A (ร้อยละ)	NLR <3 (136 ราย) Group B (ร้อยละ)	p-value
Tumor location				.834
Colon	91 (41)	36 (41.9)	55 (40.4)	
Rectum	131 (59)	50 (58.1)	81 (59.6)	
Tumor grade				.272
1	37 (16.7)	10 (11.6)	27 (19.9)	
2	172 (77.5)	71 (82.6)	101 (74.3)	
3	13 (5.9)	5 (5.8)	8 (5.9)	
Tumor Depth (T)				.531
1	1 (0.5)	1 (1.2)	0 (0)	
2	9 (4.1)	4 (4.7)	5 (3.7)	
3	170 (76.6)	63 (73.3)	107 (78.7)	
4	42 (18.9)	18 (20.9)	24 (17.6)	
Lymph node metastasis (N)				.109
0	35 (15.8)	8 (9.3)	27 (19.9)	
1	133 (59.9)	55 (64)	78 (57.4)	
2	54 (24.3)	23 (26.7)	31 (22.8)	

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (progression free survival)

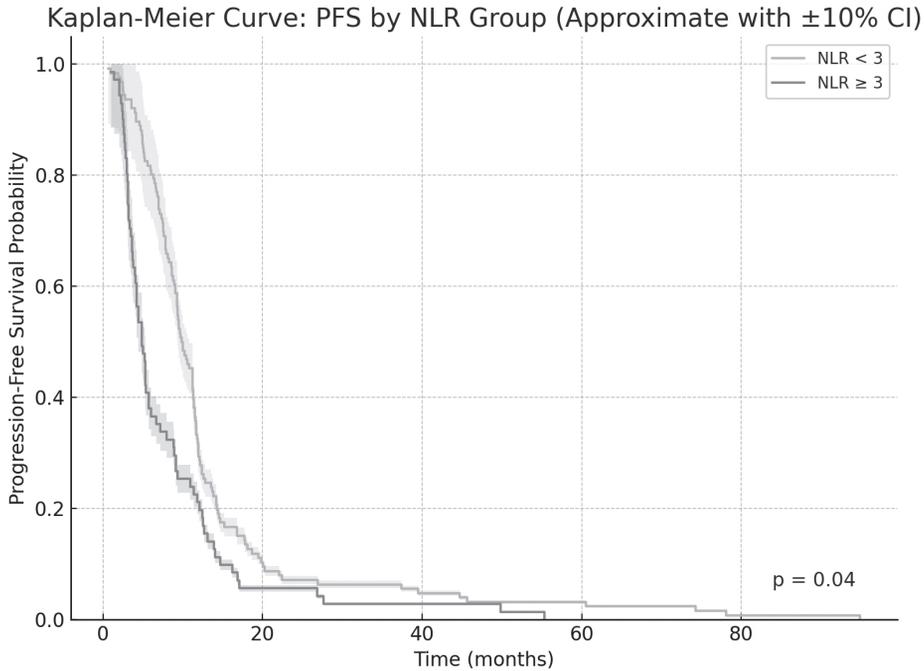
	Univariate HR (95% CI)	p-value	Multivariable Adjusted HR (95% CI)	p-value
Gender				
Male	Reference	1	Reference	1
Female	0.91 (0.69, 1.21)	.528	0.88 (0.66, 1.17)	.382
Age group				
0–50 years	Reference	1	Reference	1
51–64 years	0.88 (0.51, 1.54)	.662	0.88 (0.48, 1.61)	.688
≥65 years	0.63 (0.35, 1.12)	.116	0.63 (0.32, 1.26)	.191

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคมุ่งร้าย (progression free survival) (ต่อ)

	Univariate HR (95% CI)	p-value	Multivariable Adjusted HR (95% CI)	p-value
Tumor location				
Colon	Reference	1	Reference	1
Rectum	1.08 (0.81, 1.44)	.586	1.26 (0.94, 1.71)	.125
ECOG				
0	Reference	1	Reference	1
1	2.14 (0.68, 6.72)	.194	2 (0.63, 6.38)	.24
2	13.54 (4.02, 45.64)	<.001*	9.91 (2.84, 34.53)	<.001*
3	9.91 (1.01, 97.64)	.049*	8.68 (0.86, 87.8)	.067
Tumor grade				
1	Reference	1	Reference	1
2	1.13 (0.78, 1.65)	.52	0.94 (0.64, 1.4)	.774
3	1.92 (0.99, 3.74)	.054	1.4 (0.69, 2.84)	.358
Alb group				
<3.5	Reference	1	Reference	1
≥3.5	0.63 (0.46, 0.87)	.004*	0.65 (0.5, 0.84)	.001*
CEA group				
<20	Reference	1	Reference	1
≥20	1.67 (1.25, 2.23)	<.001*	1 (0, 1)	.277
NLR group				
NLR <3	Reference	1	Reference	1
NLR ≥3	1.71 (1.27, 2.29)	<.001*	1.52 (1.1, 2.1)	.011*

*มีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 1 แสดงระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (progression free survival)

วิจารณ์

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้น (cancer-associated inflammation) เป็นที่ทราบกันว่าเมื่อเกิดการอักเสบระดับของเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลจะสูงขึ้นและจากคุณสมบัติของมะเร็งที่มีความสามารถในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เราพบว่าจะมีระดับของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ลดลง การศึกษานี้จึงใช้คุณสมบัติดังกล่าวในสมมุติฐานถึงความสัมพันธ์ที่ว่าผู้ป่วยที่มีสัดส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลกับเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซด์ (neutrophil-to-lymphocyte ratio หรือ NLR) สูงจะมีพยากรณ์โรคมะเร็งที่ไม่ดี จากข้อมูลของการศึกษานี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของ NLR ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะกระจายของโรงพยาบาลราชบุรีเท่ากับ 2.41

ซึ่งมีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่าการศึกษาในอดีตที่เคยหาค่าเฉลี่ย NLR ในผู้ที่มีสุขภาพดีที่ 1.65 ± 1.96^{16} จึงน่าจะอธิบายถึงความสัมพันธ์ของภาวะการอักเสบในร่างกายที่เพิ่มขึ้นจากโรคมะเร็งจากการพบค่าเฉลี่ยของ NLR ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่เราศึกษา เมื่อทำการจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีค่าสัดส่วน NLR ก่อนการรักษา มะเร็งมากกว่าหรือเท่ากับ 3 (กลุ่ม A) กับกลุ่มที่มีค่าน้อยกว่า 3 (กลุ่ม B) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม มีสัดส่วนของผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง และส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยมะเร็งทวารหนัก (CA rectum) มากกว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่ (CA colon) ทั้ง 2 กลุ่ม ข้อมูลแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่ม A ที่มีสัดส่วนของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่สูงนั้นความสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งลำไส้และทวารหนักที่มีความลุกลามมากกว่า โดยพบความถี่ของการลุกลามของมะเร็งเป็นระยะ T4 มากกว่าผู้ป่วย

กลุ่ม B (ร้อยละ 20.9 เทียบกับ ร้อยละ 17.6) และพบระยะการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองระยะ N2 ที่มากกว่า (ร้อยละ 26.7 เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 22.8) ซึ่งการลุกลามของมะเร็งเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญมากในการพยากรณ์โรค การตรวจพบลักษณะการลุกลามที่มากกว่าจะสัมพันธ์กับระยะเวลาปลอดโรคและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่า ข้อมูลที่ได้ดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตในมะเร็งรังไข่และมะเร็งลำไส้^{17,18} เรายังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยกลุ่ม A ที่มีกระบวนการอักเสบของร่างกายที่มากกว่าจะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพร่างกายในการทำกิจวัตรประจำวันก่อนเริ่มการรักษาที่แย่กว่า (ECOG 2-3) แม้ว่าสมรรถภาพทางร่างกายของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ทั้งจากอาการของโรค ภาวะทางโภชนาการแรกเริ่มของผู้ป่วย แต่ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพทางร่างกายเดิมไม่ดีจะมีแนวโน้มที่จะต้องหยุดการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดก่อนเนื่องจากไม่สามารถทนกับภาวะข้างเคียงจากการรักษาได้ ทำให้ผลการรักษาอันนำไปสู่พยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยกลุ่ม A มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (น้อยกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร) ที่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม B ซึ่งระดับอัลบูมินนั้นเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถใช้ประเมินภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วยร่วมกับน้ำหนักตัวในเบื้องต้นได้ เราทราบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีแนวโน้มที่ไม่สามารถทนกับผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้เท่าที่ควร หรืออาจจะต้องเลื่อนการรักษาเพื่อทำการรักษาภาวะเม็ดเลือดต่ำ ทั้งนี้ทำให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะทุพโภชนาการไม่ดีเท่าที่ควร สำหรับค่า tumor marker ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก แม้ว่าในปัจจุบันไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยโรค แต่ก็ใช้ในการติดตามการรักษากันอย่างแพร่หลาย ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่มีระดับของ CEA ที่สูงจะสัมพันธ์กับขนาดของรอยโรคมะเร็งที่มากกว่า หรือในการติดตามผู้ป่วยที่โรคสงบถ้าพบว่าระดับของ CEA ที่เพิ่มขึ้น

ก็จะมีแนวโน้มที่โรคจะกำเริบ จากข้อมูลการศึกษาเราพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม A ที่มีระดับของ CEA สูง มากกว่าในผู้ป่วยกลุ่ม B อย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษานี้เราพบว่าระยะเวลามัธยฐานการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (median progression free survival) ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา 222 ราย เท่ากับ 11.38 เดือน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย กลุ่ม A (NLR ≥ 3) เท่ากับ 8.22 เดือน ซึ่งมีความแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม B (NLR < 3) ที่มีระยะเวลาเท่ากับ 13.1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .04$) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่ม A ที่มีสัดส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่สูงมีภาวะการอักเสบที่มากกว่าจะมีระยะเวลาปลอดโรคที่สั้นกว่า สนับสนุนสมมติฐานของเราในเรื่องของกระบวนการอักเสบจากมะเร็งที่น่าจะทำให้พยากรณ์โรคมะเร็งนั้นแย่ลง จากผลของการศึกษาของเรามีแนวโน้มเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับสัดส่วนของ NLR ที่สูงจะมีพยากรณ์โรคมะเร็งที่แย่กว่า เช่น ในมะเร็งหลอดอาหาร¹⁵ มะเร็งปอด²¹ และมะเร็งลำไส้^{22,23} เป็นต้น โดยเมื่อทำการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการมีชีวิตรอดและปลอดโรคกำเริบ (progression free survival) โดยการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) เราจะพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ดังกล่าว ได้แก่ ECOG 2-3, albumin ก่อนการรักษาที่น้อยกว่า 3.5, ค่า CEA ก่อนการรักษาที่มากกว่า 20, และสัดส่วน NLR ก่อนการรักษา มากกว่าหรือเท่ากับ 3 จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) เราพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ได้แก่ ECOG 2, albumin ก่อนการรักษาที่น้อยกว่า 3.5, และสัดส่วน NLR ก่อนการรักษา มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อมูลดังกล่าวทำให้เห็นว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะของการอักเสบในร่างกายที่มากกว่า จากสัดส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่มากจะมี

การพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้และทวารหนักที่แยกว่า
ภาวะการอักเสบดังกล่าวนั้นสัมพันธ์กับลักษณะ
การลุกลามของมะเร็งทางพยาธิวิทยาที่มากกว่า สำหรับ
ปัจจัยอื่นที่พบสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคคือ สภาพร่างกาย
ของผู้ป่วยก่อนการรักษาทั้งการประเมิน performance
status จาก ECOG และภาวะทางโภชนาการของ
ผู้ป่วย จากข้อมูลดังกล่าวทำให้เราทราบว่าสภาพร่างกาย
ของผู้ป่วยก่อนรักษารวมถึงการดูแลผู้ป่วยทางด้าน
โภชนาการนั้นมีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคมะเร็ง
ลำไส้และทวารหนัก

จุดเด่นของการศึกษานี้ ได้แก่ เรามีเก็บข้อมูล
จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกรายภายในระยะเวลา
เวลา 1 เดือนก่อนได้รับการรักษา เนื่องจากกระบวนการ
อักเสบในร่างกายของผู้ป่วยอาจจะมียาหลายปัจจัย
ที่รบกวนการแปลผล ได้แก่ ภาวะของการติดเชื้อ
การได้รับเลือดและสารประกอบของเลือด เป็นต้น
เรามีการวิเคราะห์หาจุดตัดของ NLR จากการศึกษา
แบบการวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta analysis) ในอดีต²⁰
ทำให้ได้ค่า NLR ที่เหมาะสมและใกล้เคียงกับขนาด
ของประชากรของเราที่ศึกษา การศึกษานี้ได้กำหนดว่า
จะใช้ข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยา
เคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี ซึ่งมีการติดตาม มีการ
บันทึกเวชระเบียนและมีการติดตามผลการรักษาอย่าง
ละเอียด ทำให้เก็บข้อมูลได้ถูกต้องและครบถ้วน และ
การศึกษาของเราเป็นการศึกษาที่ไม่ต้องใช้งบประมาณ
มาก ใช้ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากผู้ป่วย
ทุกรายที่จำเป็นต้องตรวจอยู่แล้ว

สำหรับข้อจำกัดของการศึกษานี้ ในปัจจุบัน
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเราใช้ tumor marker
เช่น CEA กันอย่างแพร่หลายร่วมกับการประเมิน
อาการของผู้ป่วย ทำให้การใช้ NLR ไม่ได้ได้รับความนิยม
ในปัจจุบัน แต่การผลการศึกษาที่น่าจะมีประโยชน์
ในสถาบันที่ไม่สามารถตรวจ CEA ได้เช่น โรงพยาบาล
ชุมชน อันเป็นการลดข้อจำกัดดังกล่าวในการใช้ผลตรวจ

ในห้องปฏิบัติการที่สามารถทำได้ทุกสถาบันอยู่แล้ว
เนื่องจากข้อมูลเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเก็บข้อมูล
ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะกระจาย
ทุกรายในโรงพยาบาลราชบุรี ทำให้จำนวนของผู้ป่วย
ทั้ง 2 กลุ่ม ที่นำมาเปรียบเทียบไม่เท่ากัน ข้อมูลทั้งหมดนั้น
อยู่เพียงในโรงพยาบาลราชบุรี และข้อมูลที่เรา
ได้จำกัดอยู่ในระยะเวลาของการมีชีวิตรอดและปลอด
โรคกำเริบ (progression free survival) ที่เป็นช่วง
เวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจนถึงเวลาที่โรค
กำเริบหลังจากได้ยาเคมีบำบัดสูตรแรกเท่านั้น ข้อมูล
ของการเสียชีวิตของผู้ป่วยถูกจำกัดจากการเข้าถึงข้อมูล
วันเสียชีวิตจากทะเบียนราษฎร เนื่องจากผู้ป่วย
ที่เข้ามารักษาตัวที่โรงพยาบาลราชบุรีมาจาก
หลายจังหวัด ดังนั้นมีผู้ป่วยจำนวนไม่มากที่ทราบ
วันเสียชีวิตจากข้อมูลในโรงพยาบาล ทำให้ไม่สามารถ
นำข้อมูลมาวิเคราะห์หาระยะเวลาการรอดชีวิต
(overall survival) ได้ แต่อย่างไรก็ตามระยะเวลา
การปลอดโรคกำเริบ (progression free survival)
เป็นข้อมูลหนึ่งที่สำคัญในพยากรณ์โรคได้เช่นกัน ยังมี
อีกหลายปัจจัยที่น่าจะส่งผลถึงกระบวนการอักเสบของ
ร่างกายผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาเช่น โรคประจำตัว
เดิมของผู้ป่วย ยา หรือ การติดเชื้อ เป็นต้น ซึ่ง
ในการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย
ที่อาจจะมียาระดับเม็ดเลือดขาวเดิมในเลือดเช่น
โรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย การติดเชื้อที่มีมาก่อน
การรักษา การใช้ยา และ สภาพร่างกายของผู้ป่วย
 เป็นต้น ข้อมูลดังกล่าวน่าจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการ
คำนวณค่า NLR ซึ่งจะทำให้ข้อมูลมีความคลาดเคลื่อน
น้อยลง สำหรับการศึกษาต่อไปที่น่าสนใจในอนาคต
ได้แก่การศึกษาติดตามความสัมพันธ์ของระดับ NLR
ก่อนการรักษามะเร็งลำไส้และหลังการรักษาเพื่อดู
แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงว่าในกลุ่มโรคมะเร็งที่ตอบสนอง
ต่อการรักษาดี กระบวนการอักเสบของร่างกายจะลดลง
หรือไม่ หรือศึกษาเพิ่มเติมในการใช้ค่า NLR ในกลุ่ม

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ระดับ CEA ไม่สูงซึ่งไม่สามารถใช้ tumor marker ดังกล่าวติดตามการรักษาผู้ป่วยว่าในกลุ่มที่ ระดับ NLR ลดลงหลังการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดว่าการพยากรณ์โรครยังคงดีกว่ากลุ่มที่ระดับ NLR ไม่ลดลงหลังการรักษาหรือไม่ เพื่อจะได้เพิ่มทางเลือกการติดตามการรักษาผู้ป่วยต่อไป

สรุป

การอักเสบของร่างกายจากโรคมะเร็ง และภาวะทุพโภชนาการ จะส่งผลต่อการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่แยกว่าเราสามารถใช้อยุทธศาสตร์การตรวจทางห้องปฏิบัติการวิเคราะห์เม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ และได้ทุกโรงพยาบาลสะดวก ราคาถูก เหมาะสมกับทรัพยากรที่จำกัดของประเทศ

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. กรุงเทพมหานคร: โฆษิตการพิมพ์; 2558.
2. คณะกรรมการจัดทำแผนป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ National cancer control programs (พ.ศ. 2556–2560). กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์; 2556.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563 (Hospital-base cancer registry 2020). กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์; 2564.

4. Sylman JL, Mitrugno A, Atallah M, et al. The Predictive Value of Inflammation Related Peripheral Blood Measurements in Cancer Staging and Prognosis. *Front Oncol* 2018;8:78. doi: 10.3389/fonc.2018.00078.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6971):860–7. doi: 10.1038/nature01322.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436–44. doi: 10.1038/nature07205.
7. Bellone G, Turletti A, Artusio E, et al. Tumor-associated transforming growth factor-beta and interleukin-10 contribute to a systemic Th2 immune phenotype in pancreatic carcinoma patients. *Am J Pathol* 1999;155:537–47. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65149-8.
8. Dumitru CA, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2013;23(3):141–8. doi: 10.1016/j.semcan.2013.02.005.
9. Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment. *Cancer Res* 2016;76(5):999–1008. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1439.

10. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, et al. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognosis factor in localized renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4709–17. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9498.
11. He JR, Shen GP, Ren ZF, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognosis factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2012;34(12):1769–76. doi: 10.1002/hed.22008.
12. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest* 2007;117(5):1155–66. doi: 10.1172/JCI31422.
13. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21(2):137–48. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
14. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 2010;140(6):833–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
15. Feng JF, Huang Y, Liu JS. Combination of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Therapy* 2013;6:1605–12. doi: 10.2147/OTT.S52501.
16. Forget P, Khalifa C, Defour J, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10(1):1–4. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
17. Wang Y, Liu P, Xu Y, et al. Preoperative neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis in serous ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(2):255–62. doi: 10.1007/s00280-014-2622-6.
18. Caputo D, Caricato M, Coppola A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and derived neutrophil to lymphocyte ration (d-NLR) predict non-responders and postoperative complications in patients undergoing radical surgery after neo-adjuvant radio-chemotherapy for rectal adenocarcinoma. *Cancer Invest* 2016;34(9):440–51. doi: 10.1080/07357907.2016.1229332.
19. Hayama T, Ozawa T, Tsukamoto M, et al. Predicting overall survival using preoperative nutritional and inflammation status for colorectal cancer. *In Vivo* 2022;36(1):450–7. doi: 10.21873/invivo.12724.
20. Misiewicz A, Dymicka-Piekarska V. Fashionable, but What is their real clinical usefulness? NLR, LMR, and PLR as a Promising Indicator in Colorectal Cancer Prognosis: A Systematic Review. *J Inflamm Res* 2023;16:69–81. doi: 10.2147/JIR.S391932.

21. Zimu W, Ping Z, Yanling LV, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(3):214–26. doi: 10.21037/tlcr.2019.06.10
22. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109(2):385–400. doi: 10.1038/bjc.2013.346.
23. Ming-Sheng F, Mei-Ling D, Xun-Quan C, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and CEA as the potential prognosis biomarkers for colorectal cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2022;2022:3109165. doi: 10.1155/2022/3109165.