การศึกษาย้อนหลังของอัตราการรอดชีวิตและปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีชนิดผ่าตัดไม่ได้หรือลุกลามด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ : Retrospective cohort analytical study

ธัชพล ศิริไชยบูลย์วัฒน์[1] , จิตรลดา จีงสมาน[2], ปริญญา ชำนาญ[3]

รับบทความ: 25 มีนาคม 2568 ปรับแก้บทความ: 30 เมษายน 2568 ตอบรับตีพิมพ์: 2 กรกฎาคม 2568

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: โรคมะเร็งทางเดินน้ำดีเป็นปัญหาที่สำคัญในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย โดยผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่อโรคลุกลาม การรักษาคือการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน แต่ผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองหรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ จึงมีการให้สูตรยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง FOLFOX ซึ่งยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในประเทศไทย งานวิจัยนี้ศึกษาผลการรักษาด้วย FOLFOX และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

วัสดุและวิธีการ: การศึกษาทบทวนข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีในระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดสูตรฟอลฟอก ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ.2566 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยตามปัจจัยพื้นฐาน ผลวิเคราะห์ทางชีวเคมี ภาพถ่ายทางรังสี และวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต Kaplan-Meier Curve รวมถึงศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคโดยใช้สถิติ Univarible and Multivariable Cox proportional hazard model

ผลการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 140 คน มีค่ามัธยฐานการติดตามการรักษาอยู่ที่ 14.52 เดือน ค่ามัธยฐานการรอดชีวิต (Median Overall Survival) คือ 6 เดือน (95%CI 5.3-6.77) และระยะเวลาปลอดโรค (Progression free survival) 3 เดือน (95%CI 2.6-3.4) จากการวิเคราะห์ข้อมูลหลายปัจจัย (Multivariate Analysis) พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่เคยผ่าตัดมาก่อน ภาวะมะเร็งที่มีการกระจายมากกว่าเท่ากับ 3 ตำแหน่ง ภาวะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรแพลตตินัม และผู้ป่วยที่มี ECOG 1 คะแนน (Adjusted hazard ratio 1.47 95% CI 1.03-2.1, p-value=0.033, 1.8 95% CI 1.23-2.64, p-value=0.002, 2.12 95% CI 1.33-3.38, p-value=0.002, 1.45 95% CI 1.02-2.06, p-value=0.038 ตามลำดับ)

สรุป: การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่สองฟอลฟอกในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลาม มีระยะเวลาการค่ามัธยฐานการรอดชีวิตเท่ากับ 6 เดือนซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ และพบว่าปัจจัยสามารถแก้ไขได้ที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคนั้นมีอยู่อย่างจำกัด แพทย์ควรให้ความสำคัญในการคัดกรองและการวินิจฉัยโรคก่อนที่โรคจะลุกลาม

คำสำคัญ: มะเร็งทางเดินน้ำดี, ยาเคมีบำบัด, ฟอลฟอก

[1] กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

[2] หน่วยมะเร็งวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

[3] กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบบทความ: นพ.ธัชพล ศิริไชยบูลย์วัฒน์ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี 34000. E-mail: top0216@gmail.com

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) เป็นมะเร็งที่พบได้เป็นอันดับที่ 2 ในกลุ่มมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี การพยากรณ์ของโรคนี้ โอกาสรอดชีวิตในช่วง 5 ปี คือ ประมาณร้อยละ 10 จากการเก็บข้อมูลในอดีตพบว่าโรคมะเร็งท่อน้ำดีพบได้ประมาณ 1-2 คนต่อ 100,000 ประชากรของยุโรปและอเมริกาเหนือ แต่ความชุกของโรคนี้กลับพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ถึง 80 คนต่อ 100,000 ประชากร[1] จากข้อมูลในประเทศไทย[2] พบว่า มีความชุกของโรคนี้พบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย เช่นจังหวัดขอนแก่น นครพนม และจังหวัดอุบลราชธานี ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคนั้นแตกต่างกันแต่ละภูมิภาค โดยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้สัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิ เช่น Opthistochris viverrini และ Chronicles sinensis[3] โดยผู้ป่วยส่วนมากที่เข้ารับการรักษาด้วยนั้นการผ่าตัดหรือการผ่าตัดและให้เคมีบำบัดเสริมนั้น แต่ยังมีผู้ป่วยบางส่วนที่มีภาวะโรคกลับเป็นซ้ำ โดยถ้าโรคของผู้ป่วยอยู่ในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้แล้วหรือระยะลุกลามอ้างอิงจาก NCCN[4] การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการให้ยาเคมีบำบัดสูตรซิสพาติน (Cisplatin) ร่วมกับยาเจมไซตาบีน (Gemcitabine) โดยมีการศึกษาทั้งในประเทศยุโรป-อเมริกา[5] และในประเทศไทย[6]

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาในสูตรยาเคมีบำบัดขนานแรกแล้วยังมีผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งที่มีโรคกลับเป็นซ้ำหรือมีภาวะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรก จึงมีการให้สูตรยาขนานที่สอง (Second Line chemotherapy) ด้วยสูตรยาฟอลฟอก (FOLFOX) โดยมีการศึกษาในต่างประเทศโดย Lamarca A. และคณะ[7] ที่ประเทศอังกฤษ ในปี 2021 เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX ร่วมกับการดูแลมาตรฐาน (Active Symptom Control; การใส่สายระบายทางเดินน้ำดี การให้ยาปฏิชีวนะ การให้ยาบรรเทาอาการปวด เป็นต้น) เทียบกับการดูแลมาตรฐานเพียงลำพัง พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิต อยู่ที่ 6.2 เดือน และ 5.3 เดือน ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยพยากรณ์โรคที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต คือการที่มีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 35 g/dL. ระยะที่โรคลุกลาม และการที่มีภาวะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรกสูตรแพลตตินัม (Platinum Resistance) ในปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์เรื่องผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลามด้วยสูตรยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ รวมถึงหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในบริบทของประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังถึงระยะเวลารอดชีวิตและปัจจัยที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีชนิดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะลุกลาม โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ย้อนหลังเป็นระยะเวลา 5 ปี โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผลตรวจจากห้องปฏิบัติการ ภาพถ่ายทางรังสี ทั้งนี้ไม่มีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการใดๆ เพิ่มเติมจากผู้ป่วย

ประชากรที่ศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษาในครั้งนี้คือผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 จนถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ.2566 ที่อายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะผ่าตัดไม่ได้หรือลุกลาม มีผลทางชิ้นเนื้อยืนยันและมีภาพถ่ายรังสีที่เข้าได้กับการการเป็นมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีในระลุกลามหรือผ่าตัดไม่ได้ร่วมกับมีผลทางรังสีที่เข้าได้กับโรคที่ลุกลามมากขึ้น

หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน และมีสภาวะก่อนเข้ารับยาเคมีบำบัดขนานรอง ECOG 0-1 คะแนน โดยผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นมะเร็งชนิดอื่นภายในระยะเวลา 2 ปีก่อนการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทางเดินน้ำดีหรือมีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลารอดชีวิตที่ไม่สมบูรณ์จะถูกคัดออกจากการศึกษา การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size) ในการศึกษาในครั้งนี้อ้างอิงจากการศึกษาของ Lamarca A. และคณะ[7] ที่ประเทศอังกฤษ ในปี 2021 โดยมีการรายงานถึงผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มมะเร็งท่อน้ำดีระยะผ่าตัดไม่ได้หรือระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรทางเลือก (Second line therapy) โดยพบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี หลังจากรับการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 74.1

ดังนั้นเพื่อการศึกษาถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในระยะผ่าตัดไม่ได้หรือในระยะลุกลาม จะต้องมีจำนวนผู้ป่วยอย่างน้อย 135 คน โดยประมาณการณ์ว่ามีข้อมูลสูญหายร้อยละ 10 ดังนั้นจึงต้องการขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 150 คน โดยมีประชากรที่ตรงกับเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) และมีข้อมูลครบเพียงพอที่จะสามารถวิจัย จำนวน 140 ราย ตามที่ได้คำนวณไว้ในข้างต้น เกิดการเสียหายของข้อมูลจำนวน 10 ราย คิดเป็น 7.14 % หลังจากนั้นจะใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างตามหลักการของตารางเลขสุ่ม Random number table จากเลขรหัสประจำตัวของผู้ป่วย (Hospital Number) เพื่อให้เป็นการปกปิดข้อมูลความลับของผู้ป่วย

การเก็บข้อมูล

ผู้ดำเนินงานวิจัยได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากข้อมูลที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก (Electronic medical record) ของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย International Classification of Diseases, 10th revision Clinical modification หรือ ICD-10-CM codes for Cholangiocarcinoma, Gallbladder cancer และ chemotherapy session ร่วมกับการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากหอผู้ป่วยในที่เป็นสถานที่ให้เคมีบำบัด โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ระหว่างช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561จนถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2566 หลังจากนั้นทำการเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบและบันทึกลงใน โปรแกรมไมโครซอฟต์เอกซ์เซล (Microsoft Excel) ที่ออกแบบไว้ ซึ่งข้อมูลที่จะทำการเก็บประกอบไปด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ECOG (Eastern cooperative oncology group) performance status ข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ ชนิดของมะเร็ง ผลพยาธิของชิ้นเนื้อ ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ระยะของโรค ประวัติการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน ตำแหน่งที่มะเร็งลุกลาม ประวัติการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง FOLFOX และผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ serum albumin ค่าระดับมะเร็ง CA19.9, CEA ในวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย และระดับวันที่ตัวโรคมีการกลับเป็นซ้ำ และภาพถ่ายรังสี ในด้านข้อมูลการติดตามการรักษา ได้แก่ วันที่เริ่มวินิจฉัยมะเร็งทางเดินน้ำดี วันที่เริ่มสูตรยาเคมีบำบัดสูตรรอง FOLFOX วันที่โรคกลับมาเป็นซ้ำมากขึ้น (Progression of disease) และวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยอ้างอิงจากข้อมูลทะเบียนการเสียชีวิตในระบบทะเบียนราษฎร์

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ดำเนินงานวิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 25 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะของประชากรในการศึกษาเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยความกว้างระหว่างควอไทล์ (Median and interquartile range) สำหรับตัวแปรในรูปแบบกลุ่ม (categorical data) ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous data) ที่มีการกระจายตัวแบบปกติและไม่ปกติ ตามลำดับ การวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีวิต (Overall Survival)

และระยะเวลาปลอดโรค (Progression free survival) ใช้ survival analysis: Kaplan-Meier estimator รายงานผลด้วยค่ามัธยฐาน (Median) และ 95% confidential interval และวิเคราะห์หาอัตราการเสียชีวิตโดยรวม อัตราการรอดชีวิตที่ 6 และ 12 เดือน รวมถึงอัตราการปลอดโรค และการวิเคราะห์ปัจจัยพยากรณ์โรคที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตโดยใช้ univariable และ multivariable cox regression analysis รายงานผลด้วยค่า hazard ratio, 95% confidential interval และ p-value โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

จากตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในภาพรวมจำนวน 140 คน เป็นเพศชายจำนวน 77 ราย (ร้อยละ 55) เพศหญิง 63 ราย (ร้อยละ 45) แบ่งตามอายุที่น้อยกว่า 60 ปี จำนวน 59 (ร้อยละ 49) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 จำนวน 71 (ร้อยละ 51) อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 60±10.257 ปี มีดัชนีมวลกายอยู่ที่ 20.03±3.72 แบ่งตาม Performance status ECOG 0 จำนวน 72 (ร้อยละ 51.4) ECOG1 จำนวน 68 (ร้อยละ 48.6)

โรคประจำตัวโดยภาพรวม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 50 ราย (ร้อยละ 35.7) โรคเบาหวาน 28 ราย (ร้อยละ 20) โรคไขมันในเลือดสูง 22 ราย (ร้อยละ 15.7) ระยะของโรคลุกลามในระยะใกล้เคียงภายในตับ (Locally Advanced) 6 ราย (ร้อยละ 4.2) ระยะลุกลามออกไปนอกทางเดินน้ำดี (Metastasis) 134 ราย (ร้อยละ 95.8) โดยตำแหน่งของมะเร็งแพร่กระจายได้ถูกจำแนกในตารางที่ 1 เมื่อนำปัจจัยโรคประจำตัวและปัจจัยเรื่องระยะมะเร็งของผู้ป่วยมาคำนวณออกมาเป็นดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson comorbidity index, CCI)[8] พบว่ามีค่าน้อยกว่า 4 อยู่ 6 ราย (ร้อยละ 4.28) กลุ่มที่ CCI มากกว่าหรือกับ 4 มีอยู่ 134 (ร้อยละ 95.7)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีในการศึกษาทั้งหมด 140 ราย

ลักษณะทางคลินิก	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (n=140)
เพศ	
ชาย	77 (55%)
หญิง	63 (45%)
อายุ	
อายุเฉลี่ย	60±10.257
น้อยกว่า60ปี	69 (49%)
มากกว่าเท่ากับ60 ปี	71(51%)
BMI	
BMI เฉลี่ย	20.03±3.72
น้อยว่า 18.5	50 (35.7%)
18.5-24.9	74 (52.8%)
25-29.9	15 (10.7%)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีในการศึกษาทั้งหมด 140 ราย (ต่อ)

ลักษณะทางคลินิก	**จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (n=140)**
มากกว่าเท่ากับ30	1 (0.7%)
ECOG score	
0	72 (51.4%)
1	68 (48.6%)
เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน	62 (44.3%)
ตำแหน่งของมะเร็งเมื่อแรกวินิจฉัย	
ภายในตับ	128 (91.4%)
ภายนอกตับ	12 (8.6%)
ระยะการลุกลาม	
ลุกลามภายในตับ (Locally Advanced)	6 (4.2%)
แพร่กระจายนอกตับ (Metastasis)	134 (95.8%)
Charson Comorbidity Score	
น้อยกว่า 4	6 (4.28%)
มากกว่าเท่ากับ 4	134 (95.7%)
การได้รับสูตรเคมีบำบัดสูตร ซิสพาตินและเจมไซตาบีน	134 (95.7%)
ระยะเวลาก่อนที่โรคกำเริบหลังได้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน	
น้อยกว่า 3 เดือน	49 (35.7%)
มากกว่าเท่ากับ 3 เดือน	90 (64.3%)
N/A	1 (0.7%)
การตอบสนองต่อยาเคมีแพลตตินัม	
ตอบสนองดี (Platinum Sensitive)	26 (18.6%)
ตอบสนองไม่ดี (Platinum Resistance)	114 (81.4%)
สูตรยาเคมีบำบัดขนานรอง	
FOLFOX4	105 (75%)
FOLFOX6	35 (25%)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ณ วันที่วินิจฉัย	
Baseline CA19-9	
ค่าเฉลี่ย (Median, Interquartile)	189.48 (30.65-4594.53)
น้อยกว่า 1000 U/mL	96 (68.6 %)
มากกว่าเท่ากับ 1000 U/mL	44 (31.4%)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีในการศึกษาทั้งหมด 140 ราย (ต่อ)

ลักษณะทางคลินิก	**จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (n=140)**
Baseline CEA	
ค่าเฉลี่ย (Median, Interquartile)	5 (2.27-27.39)
น้อยกว่า 5 ng/mL	60 (42.9 %)
มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ng/mL	57 (40.7%)
N/A	23 (16.4 %)
Baseline Albumin	
ค่าเฉลี่ย (Mean ± SD)	4.02 ± 0.59
น้อยกว่า 4 g/dL.	57 (40.71%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 4 g/dL.	83 (59.29%)
At Progression CA19-9 (ระดับ CA19-9 ณ วันที่โรคของผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำหลังจากยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน)	
ค่าเฉลี่ย (Median, Interquartile)	459.1 (45.65-5789.73)
น้อยกว่า 1000 U/mL	82 (58.57%)
มากกว่าเท่ากับ 1000 U/mL	53 (37.86%)
N/A	5 (3.57%)
ตำแหน่งการกระจายของโรคมะเร็งหลังยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน	
ต่อมน้ำเหลืองภายในช่องท้อง (Intraabdominal LN)	95
ต่อมน้ำเหลืองที่ไหปลาร้า (Supraclavicular LN)	3
ตับ (Liver)	58
ปอด (Lung)	54
ม้าม (Spleen)	7
เยื่อหุ้มหน้าท้อง (Peritoneal space)	29
กระดูก (Bone)	15
เยื่อหุ้มปอด (Pleura)	7
ต่อมหมวกไต (Adrenal gland)	8
รังไข่ (Ovary)	2
ลำไส้ใหญ่ (Colon)	2
กล้ามเนื้อ (Muscle)	1
ผนังหน้าท้อง (Abdominal wall)	1
ดวงตา (Orbit)	1

ในผู้ป่วยเหล่านี้มีผู้ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3 อยู่ 19 ราย (14%) ซึ่งแบ่งออกเป็น สูตรเคมีบำบัด cisplatin-gemcitabine 6 ราย, Carboplatin และ 5FU 4 ราย (21.05 %), FOLFIRI 2 ราย (10.53%), Capecitabine 2 ราย (10.53%), Leucovorin และ 5-FU 2 ราย (10.53%), TS-1 1 ราย (5.26%), FOLFOX4 1 ราย (5.26%) และ Carboplatin ร่วมกับ Paclitaxel 1 ราย (5.26%)

หมายเหตุ: ข้อมูลในตารางนำเสนอเป็น number (percentage) and mean (SD) สำหรับข้อมูลตัวแปรเชิงคุณภาพ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบปกติและไม่ปกติ นำเสนอเป็น mean (SD) และ median (interquartile range) ตามลำดับ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่ามะเร็ง CA19-9 เมื่อวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 189.48 (30.65-4594.53) IU/mL (Median, IOR) แบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่าต่ำกว่า 1000 U/mL จำนวน 96 (ร้อยละ 68.6) และค่าตั้งแต่ 1000 U/mL ขึ้นไป 44 (ร้อยละ 31.4) ค่ามะเร็ง CEA เมื่อวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย มีค่าเฉลี่ย 5 (2.27-27.39) ng/mL (Median, IOR) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ค่าต่ำกว่า 5 ng/mL จำนวน 60 (ร้อยละ 42.9) และค่าตั้งแต่ 5 ขึ้นไป 57 (ร้อยละ 40.7) ไม่มีค่าผลเลือด 23 (ร้อยละ 16.4) ค่าระดับโปรตีนไข่ขาว Albumin เมื่อวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 4.02 ±0.59 (Mean±SD) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ค่าต่ำกว่า 4 ng/mL จำนวน 57 (ร้อยละ 40.71) และค่าตั้งแต่ 4 ขึ้นไป 83 (ร้อยละ 59.29) และ พบว่า ค่ามะเร็ง CA19-9 เมื่อวันที่ผู้ป่วยมีโรคกลับมาเป็นซ้ำหลังจากได้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 459.1 (45.65-5789.73) U/mL (Median, IOR) แบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่าต่ำกว่า 1000 U/mL จำนวน 82 (ร้อยละ 58.57) และค่าตั้งแต่ 1000 U/mL ขึ้นไป 53 (ร้อยละ 37.86) ไม่มีค่าผลเลือด 5 (ร้อยละ 3.57)

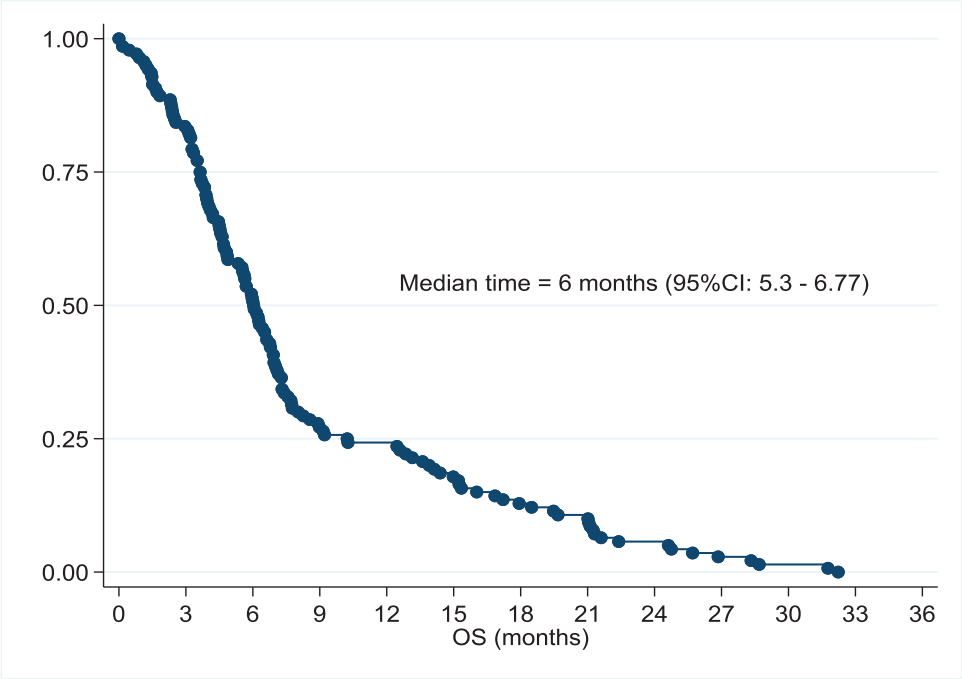
ในเรื่องของการรักษาก่อนหน้าและข้อมูลภาพรวมโรคมะเร็งของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน จำนวน 62 (ร้อยละ 44.3) ก้อนอยู่ภายในตับ 128 ราย (ร้อยละ 91.4) รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรก สูตรซิสพาติน (Cisplatin) และเจมไซตาบีน (Gemcitabine) จำนวน 134 ราย (ร้อยละ 95.7) สูตรอื่นๆ 6 ราย (ร้อยละ 4.3) แบ่งระยะเวลาการได้รับยาเคมีบำบัดขนานแรกน้อยกว่า 3 เดือน 49 (ร้อยละ 35.7) มากกว่าเท่ากับ 3 เดือน (ร้อยละ 64.3) แบ่งตามภาวการณ์ตอบสนองต่อยาสูตรแพลตตินัม (Platinum Response) ให้การตอบสนองดี 26 (ร้อยละ 18.6) ดื้อการตอบสนอง 114 (ร้อยละ 81.4)

ระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาการปลอดโรค

รูปที่ 1 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรรอง FOLFOX จากการวิเคราะห์ข้อมูลและติดตามผู้ป่วยจำนวน 140 รายพบว่า ณ เวลาสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 140 คน (ร้อยละ 100) โดยมีค่ามัธยฐานระยะเวลาในการติดตามผลการรักษา (Median follow-up time) 14.52 เดือน (9.23 - 25.03) พบว่า ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการรอดชีวิต (Median Overall Survival) 6 เดือน (95% Confidence interval [CI] 5.3-6.77) และจากตารางที่ 2 แสดงอัตราการเสียชีวิตสะสมของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรรอง FOLFOX แบ่งตามช่วงเวลา โดยที่ระยะเวลา 6 เดือนและ 12 เดือนมีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ 0.50 และ 0.24 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยระยะเวลาปลอดโรค (Median Progression free survival) เท่ากับ 3 เดือน (95% Confidence interval [CI] 2.6-3.4) ดังแสดงใน รูปที่ 2

ระยะเวลารอดชีวิต (Overall Survival)

รูปที่ 1 ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรรอง FOLFOX

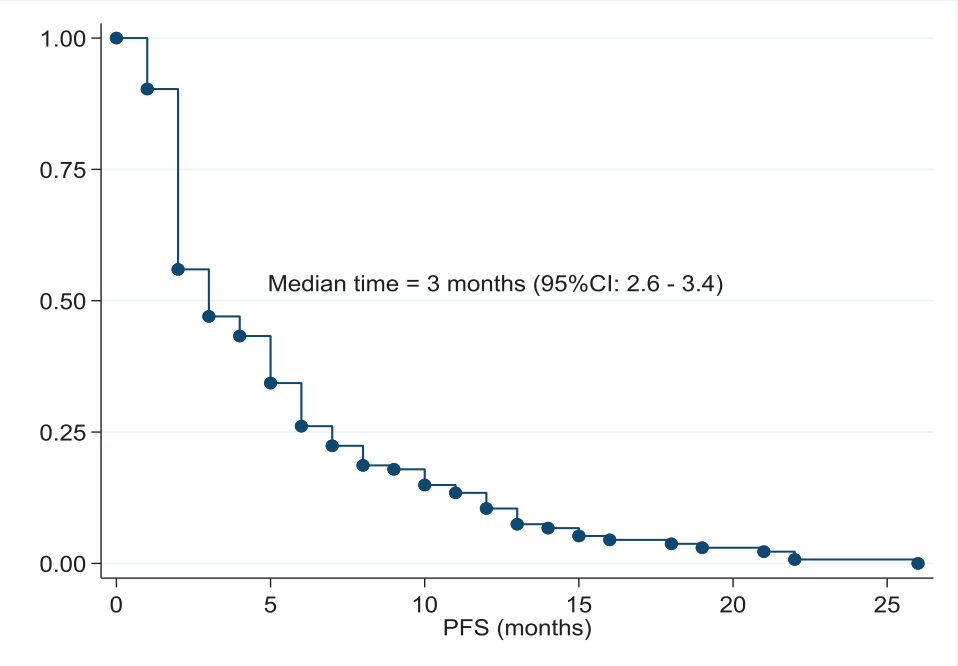


ตารางที่ 2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรรอง FOLFOX แบ่งตามช่วงเวลา

Kaplan-Meier Survival Function			
Time	Survival Function	Standard Error	95 Confidence Interval
At 6th month	0.5071	0.042	(0.42-0.58)
At 12th month	0.2429	0.036	(0.17-0.31)
At 18th month	0.1286	0.028	(0.07-0.18)
At 24th month	0.0571	0.019	(0.02-0.10)
At 30th month	0.0143	0.010	(0.002-0.04)

ระยะเวลาปลอดโรค (Progression free Survival)

รูปที่ 2 ระยะเวลาการปลอดโรคของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรรอง FOLFOX



ปัจจัยพยากรณ์โรค

จากการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังและติดตามข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคเชิงเดี่ยว (Univariate analysis) ของผู้ป่วยที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต พบว่า การที่ผู้ป่วยไม่เคยผ่าตัดมาก่อน ภาวะของมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่นตั้งแต่ 3 ที่ขึ้นไป ECOG status ที่มากกว่า 0 การไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพตตินัม (Platinum Response) ระดับมะเร็ง CA19-9 ณ วันแรกที่วินิจฉัย (Baseline CA19-9 level) ระดับมะเร็ง CA19-9 ณ วันที่โรคมีการกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน (At 1st progression CA19-9 level) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อได้ทำการวิเคราะห์ Multivariate Model Cox proportional hazard regression พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างเป็นอิสระกับการเสียชีวิตของผู้ป่วย มี 4 ปัจจัยดังนี้ การที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน ภาวะของมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่นตั้งแต่ 3 ที่ขึ้นไป ECOG status ที่มากกว่า 0 และการไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพตตินัม (Platinum Response) ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariable analysis) และการวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariable analysis)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิต (Prognostic factors)	Crude Hazard Ratio (95% CI)	p-value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	p-value
เพศ				
ผู้ชาย	Reference	1		
ผู้หญิง	1.03 (0.74 - 1.45)	0.855		
อายุ				
น้อยกว่า 60 ปี	Reference	1		
มากกว่าเท่ากับ 60 ปี	0.77 (0.55 - 1.08)	0.124		
BMI				
น้อยกว่า 18.5	Reference	1		
18.5-24.9	1.02 (0.71 - 1.47)	0.924		
มากกว่า 25	0.73 (0.41 - 1.29)	0.276		
ตำแหน่งของมะเร็งตั้งแต่วินิจฉัยครั้งแรก				
ภายในตับ	Reference	1		
ภายนอกตับ	1.28 (0.71 - 2.34)	0.413		
การผ่าตัดมาก่อน				
เคย	Reference	1	Reference	1
ไม่เคย	1.81 (1.28 - 2.55)	0.001	1.47 (1.03 - 2.1)	0.033*
จำนวนแห่งที่มะเร็งกระจายไป				
น้อยกว่า 3	Reference	1	Reference	1
ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป	1.87 (1.3 - 2.68)	0.001	1.8 (1.23 - 2.64)	0.002*
ECOG				
0	Reference	1	Reference	1
1	1.6 (1.14 - 2.25)	0.006	1.45 (1.02 - 2.06)	0.038*
Chalson Commorbidity Index (CCI)				
น้อยกว่า 4	Reference	1		
มากกว่าเท่ากับ 4	1.49 (0.65 - 3.38)	0.343		
สูตรยาเคมีบำบัดขนานแรก ซิสพาตินและเจมไซตาบีน				
ใช่	Reference	1		
ไม่ใช่	1.63 (0.71 - 3.72)	0.249		
ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดแพบตตินัมในสูตรมาตรฐาน (Duration of Platinum in 1st line Regimen)				

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariable analysis) และการวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariable analysis) (ต่อ)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิต (Prognostic factors)	Crude Hazard Ratio (95% CI)	p-value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	p-value
น้อยกว่า 3 เดือน	Reference	1		
มากกว่าเท่ากับ 3 เดือน	0.92 (0.65 - 1.3)	0.249		
การตอบสนองต่อแพลตตินัม (Platinum Response)				
ตอบสนองดี	Reference	1	Reference	1
ไม่ตอบสนอง	2.11 (1.34 - 3.3)	0.001	2.12 (1.33 - 3.38)	0.002*
Baseline CA19-9 level				
น้อยกว่า 1,000 IU/mL	Reference	1	Reference	1
ตั้งแต่ 1,000 IU/mL ขึ้นไป	1.81 (1.25 - 2.62)	0.002	1.47 (0.84 - 2.56)	0.179
Baseline CEA level				
น้อยกว่า 5 ng/mL	Reference	1		
ตั้งแต่ 5 ng/mL ขึ้นไป	1.06 (0.73 - 1.53)	0.762		
Baseline Albumin level				
น้อยกว่า 4 g/dL	Reference	1		
ตั้งแต่ 4 g/dL ขึ้นไป	1.08 (0.77 - 1.52)	0.662		
At 1st progression CA19-9 level				
น้อยกว่า 1000 IU/mL	Reference	1		
ตั้งแต่ 1000 IU/mL ขึ้นไป	1.79 (1.25 - 2.56)	0.001		

*p-value

โดยพบว่า ผู้ที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อนมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตเป็น 1.47 เท่า (Adjusted hazard ratio 1.47 95% CI1.03 – 2.1; p=0.033) ภาวะของมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่นตั้งแต่ 3 ที่ขึ้นไป จะมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตเป็น 1.8 เท่า (Adjusted hazard ratio 1.8 95% CI1.23 – 2.64; p=0.002) การที่ผู้ป่วยมี ECOG 1 คะแนนจะมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตเป็น 1.45 เท่า (Adjusted hazard ratio 1.45 95% CI1.02 – 2.06; p=0.038) การที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพลตตินัม (Platinum Resistance) จะมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตเป็น 2.12 เท่า (Adjusted hazard ratio 2.12 95% CI1.33 – 3.38; p=0.002) ตามตารางที่ 3

วิจารณ์

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) จากการศึกษาพบว่าระยะเวลารอดชีวิต (Median overall survival) อยู่ที่ 6 เดือน (95%CI มีค่า 5.3-6.77) โดยอัตราการเสียชีวิตที่ 6 และ 12 เดือน มีค่าเท่ากับ 0.51 (95%CI มีค่า0.42-0.58) และ 0.24 (95%CI มีค่า 0.17-0.31) ตามลำดับ ระยะเวลาปลอดโรค

(Median Progression free survival) อยู่ที่ 3 เดือน (95% CI มีค่า 2.6-3.4) และปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ การที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน ภาวะของมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่นตั้งแต่ 3 ที่ขึ้นไป ECOG status ที่มากกว่า 0 และการไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพตตินัม (Platinum Resistance)

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ในเรื่องเพศของประชากร อายุโดยเฉลี่ย BMI เฉลี่ย มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าในต่างประเทศโดย Lamarca A. และคณะ[7] แต่มีบางปัจจัยที่แตกต่างกันบ้าง เช่น การระยะของตัวโรคแรกเริ่ม โดยในต่างประเทศพบระยะลุกลามภายในตับ (Locally Advanced) ถึงประมาณ 17% แต่ในการศึกษาครั้งนี้พบอยู่ที่ 4.2% โดยในหัวข้อนี้สามารถอธิบายได้จากการที่ในต่างประเทศอาจจะสามารถให้การวินิจฉัยภาวะมะเร็งทางเดินน้ำดีได้รวดเร็วและแม่นยำกว่าในประเทศไทย

ระยะเวลาการรอดชีวิตในการศึกษาในครั้งนี้ มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ในต่างประเทศ Metanalysis ของ Digklia A. [9] โดยการรวบรวม 6 ผลการศึกษาของการให้ ฟอลฟอก (FOLFOX regimen) หลังจากที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานซิสพาตินร่วมกับเจมไซตาบีน พบว่าระยะเวลาการตาย (Median overall survival) และระยะเวลาปลอดโรค (Median progression free survival) อยู่ที่ 6.43 เดือน และ 3.03 เดือนตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Lamarca A. และคณะ[7] การศึกษา open-labeled randomized control trail ในผู้ป่วยจำนวน 162 คน พบว่าระยะเวลาการตายอยู่ที่ 6.2 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX ร่วมกับการดูแลรักษาบรรเทาอาการ (Active symptom control) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

เมื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มนี้อย่างเป็นอิสระ พบว่า การที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน ภาวะของมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่นตั้งแต่ 3 ที่ขึ้นไป ECOG status ที่มากกว่า 0 และการไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพตตินัม (Platinum Resistance) โดยผลของการไม่ตอบสนองต่อแพลตตินัม, ECOG ที่มากกว่า0, การที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อนนั้น สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ โดย Fornaro L. และคณะ[10] ได้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยใน Italy ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 ถึง 2013 ทั้งหมด 10 สถาบันโดยรวบรวมประชากรได้ทั้งสิ้น 357 ราย โดยอธิบายได้จากการที่มะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพตตินัมนั้น เป็นชนิดที่มีความรุนแรงและตัวโรคสามารถกลับเป็นซ้ำได้ไวกว่าชนิดที่ตอบสนองได้ดี จึงทำให้พยากรณ์ของโรคแย่ลง การที่เคยผ่าตัดมาก่อนนั้นอาจจะอธิบายผ่านการที่ช่วยลดภาวะก้อนมะเร็ง (tumor burden) ส่งผลให้จุดการแพร่กระจายมะเร็งลดลง (Metastasis foci) และสภาวะ ECOG score ที่ลดลงนั้นสัมพันธ์กับสภาวะร่างกายที่ลดลง ซึ่งล้วนทำให้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในอนาคต แต่อย่างไรก็ตามมีความขัดแย้งในด้านปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคจากการศึกษาดังกล่าว นั่นคือค่ามะเร็ง CA19-9 level ที่มากกว่า 152 U/mL. แต่ในการศึกษานี้ที่ผู้วิจัยทำการศึกษาในครั้งนี้นั้นไม่พบว่าตัวแปร CA19-9 level ที่สูงนั้นมีผลอย่างอิสระต่อการเสียชีวิต นั่นอาจเป็นเพราะระดับที่เกณฑ์ที่ตั้งไว้นั้นมีความแตกต่างกัน และการเก็บข้อมูลในการศึกษาในครั้งนี้มีเกี่ยวกับค่ามะเร็ง CA19-9 ข้อมูลสูญหาย อยู่ที่ 3.57% ซึ่งอาจส่งผลกระทบให้เกิดผลลัพธ์ดังกล่าวได้

ค่าระดับมะเร็ง CA19-9 และ CEA ที่ครั้งแรกที่วินิจฉัย และค่าระดับมะเร็ง CA19-9 ที่วันที่ตรวจพบโรคลุกลาม เมื่อได้นำข้อมูลมาแบ่งเป็นช่วงและวิเคราะห์ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตเชิงอิสระอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาผลการศึกษาของ Nora Schweitzer (11) และคณะ พบว่าค่าระดับมะเร็ง CEA ที่มากกว่า > 3 µg/L สัมพันธ์กับอัตราการตายเชิงอิสระ ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาวิจัยขึ้นในครั้งนี้ อาจเป็นเพราะผลจากกลุ่มข้อมูลมีการสูญหายของค่ามะเร็ง CEA สูงถึง 16.4% ซึ่งอาจทำให้ส่งผลถึงการวิเคราะห์ข้อมูลได้

จากการเก็บข้อมูลในครั้งนี้เทียบกับข้อมูลจาก Systematic Review ของ Lamarca A. และคณะ[12] พบว่าจำนวนประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีในระยะลุกลามและเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานรอง FOLFOX regimen นั้น มีจำนวนสูงที่สุดหากเทียบกับการศึกษา Retrospective อื่นๆ ใน Systematic Review การศึกษานี้สามารถอธิบายได้เนื่องจากแหล่งข้อมูล (Data resource) ที่ทำการศึกษาในครั้งนี้นั้น อยู่ในบริบทที่มีความชุกของโรคสูง ซึ่งถือว่าเป็นจุดแข็งในการศึกษาในครั้งนี้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานขนานรอง FOLFOX ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีที่เป็นหนึ่งในการศึกษาริเริ่มในประเทศไทย การคำนวณกลุ่มตัวอย่างอ้างอิงจากการศึกษาในต่างประเทศเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอในการสรุปผลการศึกษาที่แม่นยำมากยิ่งขึ้น และการหลักการทางสถิติและตัวแปรต่างๆ ทางสถิติที่เป็นมาตรฐานมาทำการวิจัยในครั้งนี้ โดยแสดงเป็นค่ากลางของข้อมูล ความสัมพันธ์เชิงสถิติ และ Survival Rate เมื่อผ่านไปตามช่วงเวลา นอกจากนั้นได้มีการวิเคราะห์เพิ่มเติมและแสดงถึงปัจจัยที่ส่งผลอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีข้อจำกัดหลายอย่าง ได้แก่ ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนั้นเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ทำให้อาจมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่ครบถ้วน และในบางปัจจัยไม่ได้มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถควบคุมผลที่เกิดขึ้นจากปัจจัยเหล่านั้นได้ และงานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลภายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์เพียงแห่งเดียว ซึ่งหากได้รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลอื่นๆ อาจจะทำให้เห็นผลการศึกษาที่ชัดเจนมากขึ้นหรือผลลัพธ์อื่นๆ ที่หลากหลายยิ่งขึ้น และจุดที่สามารถนำไปต่อยอดในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตโดยศึกษาที่ติดตามไปข้างหน้า (Prospective Cohort Study) และใช้ผลการศึกษาในวิจัยนี้เป็นแนวทางในการเก็บข้อมูลและวิจัยนั้น จะสามารถเก็บข้อมูลที่ขาดหายไปรวมถึงประเด็นอื่นๆที่สามารถต่อยอดได้ เช่น ผลทางห้องปฏิบัติการ การแพ้ยาเคมีบำบัด เพื่อทำให้ข้อมูลครบถ้วนและมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น การศึกษาในครั้งนี้สามารถนำข้อมูลเพื่อใช้ในการแจ้งพยากรณ์โรคกับผู้ป่วย ญาติ ทีมแพทย์อายุรกรรม แพทย์ศัลยกรรม รวมถึงสหวิชาชีพอื่นๆ ที่ได้มีส่วนในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX รวมถึงเกิดความตระหนักถึงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และวางแผนการแก้ไข เช่น การปรับปรุงสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (Improve ECOG performance status)

สรุปผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทางเดินน้ำดีระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะลุกลามโดยยาเคมีบำบัดขนานรองสูตรฟอลฟอก ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ มีระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาปลอดโรคอยู่ที่ 6 เดือน และ 3 เดือน ตามลำดับ ซึ่งมีผลการรักษาใกล้เคียงกับในต่างประเทศ แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์จากทีมแพทย์และสหวิชาชีพด้านต่างๆ ที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วย รวมถึงได้ตอบคำถามในแง่ช่องว่างทางความรู้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในบริบทของประเทศไทย และการศึกษาด้านปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ได้แก่ การที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน ภาวะของมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่นตั้งแต่ 3 ที่ขึ้นไป ECOG status ที่มากกว่า 0 และการไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแพตตินัม (Platinum Response) จะเห็นว่าเป็นปัจจัยที่สามารถแก้ไขได้เล็กน้อยเท่านั้น ดังนั้น ควรพิจารณามุ่งเน้นไปยังการทำการคัดกรองและส่งเสริมเพื่อการวินิจฉัยโรคนี้ก่อนที่จะเกิดภาวะลุกลามมาในระยะนี้ จึงจะสามารถส่งผลที่ดีและมีประโยชน์กับผู้ป่วยได้ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13(5):261-80.
2. The Cholangiocarcinoma Foundation of Thailand. Key Statistics. [homepage on the internet]. [updated 15 March 2019; cited 2024 10 January]. Available from: https://cca.in.th/wpth/home/
3. Shiao M-S, Chiablaem K, Charoensawan V, et al. Emergence of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: How High-Throughput Technologies Expedite the Solutions for a Rare Cancer Type. Frontiers in Genetics 2018;9:309.
4. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(7):694-704.
5. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. New England Journal of Medicine 2010;362 (14):1273-81.
6. Butthongkomvong K, Sirachainan E, Jhankumpha S, et al. Treatment Outcome of Palliative Chemotherapy in Inoperable Cholangiocarcinoma in Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(6):3565-8.
7. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/ metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/ gemcitabine (CisGem) chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 2019;37(15_ suppl):4003.
8. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. Psychother Psychosom 2022;91(1):8-35.
9. Digklia A, Arnold D, Voutsadakis IA. Second-line FOLFOX chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancers pretreated with cisplatin/ gemcitabine: a systematic review and meta-analysis. ESMO Gastrointestinal Oncology 2024;4(c):1-9.
10. Fornaro L, Cereda S, Aprile G, et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. Br J Cancer 2014;110 (9):2165-9.
11. Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. Liver Int 2019;39(5):914-23.
12. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 2014;25(12):2328-38.

Clinical outcomes of second-line chemotherapy and prognostic factor analysis in patients with unresectable or metastasis cholangiocarcinoma at Sunpasitthiprasong Hospital: Retrospective cohort analytical study

Tatchapol Siricahiboonwat[1], Jitalada Juengsamarn[2], Parinya Chamnan[3]

Received: March 25, 2025 Revised: April 30, 2025 Accepted: July 2, 2025

Abstract

Background: Cholangiocarcinoma is a significant health problem in the northeastern region of Thailand, where patients often present at advanced stages of the disease. The standard treatment is chemotherapy with a conventional regimen. However, some patients do not respond or experience recurrence, leading to the use of second-line chemotherapy with the FOLFOX regimen. There is currently limited data about effectiveness of FOLFOX in Thailand. This study aims to evaluate the outcomes of FOLFOX treatment and identify prognostic factors associated with survival in patients with unresectable cholangiocarcinoma.

Materials and Methods: This retrospective study reviewed medical records of patients with advanced, unresectable cholangiocarcinoma who received second-line chemotherapy with the FOLFOX regimen at Sunpasitthiprasong Hospital between January 1, 2018, and January 31, 2023. Data on patient demographics, biochemical analysis, and radiological imaging were collected. Overall survival was analyzed using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed using both univariate and multivariate Cox proportional hazards models.

Results: A total of 140 patients were included in the study, with a median follow-up time of 14.52 months. The median overall survival (OS) was 6 months (95% CI: 5.3-6.77), and the median progression-free survival (PFS) was 3 months (95% CI : 2.6-3.4). Multivariable analysis revealed that poor prognostic factors is no previous surgery, metastasis to three or more organs, platinum resistance based on 1st line regimen, and an ECOG performance status score of 1 (Adjusted hazard ratios: 1.47, 1.8, 2.12, and 1.45, respectively, with p-values of 0.033, 0.002, 0.002, and 0.038).

Conclusion: Treatment with second-line chemotherapy (FOLFOX) for patients with advanced cholangiocarcinoma results in a median survival time of 6 months, consistent with findings from international studies. Modifiable prognostic factors were limited, suggesting that early screening and diagnosis before the disease reaches an advanced stage are critical for improving patient outcomes.

Keywords: Cholangiocarcinoma, chemotherapy, FOLFOX

[1]Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital.

[2]Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital.

[3]Department of Social Medicine, Sunpassithiprasong Hospital.

Corresponding author: Tatchapol Sirichaiboonwat, MD. Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital, Tambon Nai Muang, Ampur Muang, Ubonratchathani 34000. Email: top0216@gmail.com