

ความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาและปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี ระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัด

นิษฐา นิภาวงศ์ พ.บ., ว.ว.(อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา) กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีจัดเป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทย พบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ และมักพบในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะกระจายซึ่งไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้ สูตรยาเคมีบำบัดมีจำกัด ทำให้พบอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ การพยากรณ์โรคไม่ดี การศึกษานี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560-2564 มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกของการตอบสนองการรักษแบบได้ (disease control) และไม่ตอบสนอง (no response) และหาปัจจัยทางคลินิกทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดลุกลามที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปี พ.ศ. 2560-2564 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนาและ logistic regression

ผลการศึกษาพบผู้ป่วย 95 ราย มีการตอบสนองต่อการรักษาแบบ disease control 31 ราย (ร้อยละ 32.6) และ no response 64 ราย (ร้อยละ 67.4) ปัจจัยการพยากรณ์โรคของการตอบสนอง วิเคราะห์ด้วย univariate logistic regression พบ ECOG performance status (odd ratio 4.1 เทียบ ECOG 0 กับ ECOG 1-3), ระยะของโรค (odd ratio 6.0 เทียบระยะลุกลามเฉพาะที่กับระยะกระจาย) , ตำแหน่งของโรค (odd ratio 5.96 เทียบตำแหน่งโรคนอกตับกับตำแหน่งภายในตับ) เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression พบ ระยะของโรค (adjusted odd ratio 6.17) และ ตำแหน่งของโรค (adjusted odd ratio 6.48) เป็นปัจจัยที่พยากรณ์ถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

คำสำคัญ : มะเร็งท่อน้ำดี, เคมีบำบัด, ปัจจัยพยากรณ์, การตอบสนองต่อการรักษา

Prevalence And Predictive Factors of Advanced Cholangiocarcinoma Patient in Chemotherapy Treatment

Nistha Nipavong MD, Department of Internal Medicine, Udonthani Hospital

Abstract

Cholangiocarcinoma is one of the health problem in Thailand, commonly found in North-Eastern and Northern province, usually present with unresectable disease which need systemic chemotherapy for treatment. The poor prognosis of this cancer most present with late presentation with unresectable disease, the limited systemic chemotherapy regimen. The purpose of this study was to find incidence rate of disease control group in patients who received treatment in Udonthani hospital during year 2017-2021. In this retrospective cohort study, sampling were advanced cholangiocarcinoma patients who received chemotherapy treatment at Udonthani hospital during year 2017-2021. Data collected from medical records. Statistical analysis used descriptive and logistic regression.

Results show 95 patients had disease control 31 patients(32.6%) and 64 patients in no response group(67.4%). Predictive factors of disease control response evaluate by univariate logistic regression found ECOG performance status (odd ratio 4.1 for ECOG 0 vs ECOG 1-3), stage of disease (odd ratio 6.0 for locally advanced vs metastatic disease) and site of disease (odd ratio 5.96 compared extrahepatic vs intrahepatic); after evaluate with multivariable logistic regression found 2 factors; stage of disease (adjusted odd ratio 6.17 for locally advanced vs metastasis) and site of disease (adjusted odd ratio 6.48 for extrahepatic vs intrahepatic) were predictive factors for response to chemotherapy.

Keywords : cholangiocarcinoma, chemotherapy, predictive factor, response of treatment

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดี(cholangiocarcinoma) เป็นมะเร็งของเซลล์เยื่อบุน้ำดี เกิดขึ้นได้กับท่อน้ำดีทั้งส่วนในตับและ นอกตับอุบัติการณ์พบสูงสุดที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย 85 รายต่อประชากร 100,000 ราย¹ ส่วนใหญ่มักพบในระยะท้ายที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้ การรักษาในปัจจุบันยังได้ผลไม่ดีมาก และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) น้อยกว่าร้อยละ 5² การรักษา มะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามหรือผ่าตัดไม่ได้ ประกอบด้วยการให้ยาเคมีบำบัด หรือการให้การรักษาแบบประคับประคอง³โดยการให้เคมีบำบัดในระยะลุกลามนั้นจำเป็นต้องมีการประเมินผลตอบสนองต่อการรักษาร่วมกับประเมินผลข้างเคียง การประเมินการตอบสนองการรักษาโดยทั่วไปจะใช้ภาพรังสีวินิจฉัย เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เป็นการประเมินตามเกณฑ์ (response evaluation criteria in solid tumor; RECIST criteria)⁴ ได้เป็น 4 รูปแบบ คือ complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) และ progression of disease. ผู้ป่วยที่หลังได้รับเคมีบำบัดได้การตอบสนองในสามกลุ่มแรก (CR, PR หรือ SD) และไม่พบผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้ (toxicity) จะถือว่าได้รับประโยชน์ และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้⁵⁻⁶ เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาแบบได้ (Disease control) ปัจจุบันมีสูตรเคมีบำบัดหลายชนิดในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามหรือผ่าตัดไม่ได้ แต่ยังไม่มียาวิธีรักษาใดที่ดีที่สุด เนื่องจากแต่ละวิธีได้ผลการรักษาและพบภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างกัน โดยในต่างประเทศพบการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ disease control ตั้งแต่ 50-84% แตกต่างกันตามพื้นที่ ลักษณะผู้ป่วย และชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ⁷⁻⁹ จากการศึกษาของ Pavicevic et al¹⁰ พบมีความสัมพันธ์ระหว่างตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) กับการพยากรณ์โรคยังไม่มีข้อมูลศึกษาปัจจัยหรืออาการทางคลินิกในช่วงต้นของการรักษาที่จะพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรธานีเป็นโรงพยาบาลขนาดตติยภูมิ ให้การบริการรักษาโรคทั่วไปรวมถึงโรคมะเร็งด้วยวิธีการผ่าตัด เคมีบำบัดและประคับประคอง ปัจจุบันผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานีทั้งแบบให้ยาเคมี

บำบัดและ แบบประคับประคองมีจำนวนปีละ 80-100 คน โดยโรงพยาบาลอุดรธานีเริ่มทำการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดตั้งแต่ พ.ศ.2557 แต่ยังไม่มียาข้อมูลในแง่ความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดว่าเป็นอย่างไร จึงเป็นที่มาให้ผู้วิจัยทำการศึกษานี้ขึ้นเพื่อหาความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบได้ (disease control) ว่าเป็นอย่างไร และการหาปัจจัยทำนายในการศึกษานี้ นำปัจจัยที่นำมาศึกษาเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วย โดยอาศัยผลเลือดที่สามารถเจาะตรวจในโรงพยาบาลทั่วไปได้ โดยหากพบมีปัจจัยทางคลินิกเบื้องต้นใดที่ช่วยในการทำนาย ผลการรักษาได้ จะเป็นประโยชน์ในการนำมาดูแลทางคลินิกเพื่อประกอบการพิจารณา ในการให้ยาเคมีบำบัดได้ในโอกาสต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. วัตถุประสงค์หลัก (primary objectives) เพื่อหาความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบได้ (Disease control) ในโรงพยาบาลอุดรธานี
2. วัตถุประสงค์รอง (secondary objectives) เพื่อศึกษาหาปัจจัยทางคลินิกเบื้องต้นที่สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยตามแผนแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) เก็บข้อมูลหัตถุติภูมิจากเวชระเบียน ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปีพ.ศ. 2560-2564

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดลุกลามที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปีพ.ศ. 2560-2564 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์จากศูนย์คอมพิวเตอร์โรงพยาบาลอุดรธานี กลุ่มตัวอย่าง คือผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดลุกลามที่

เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปีพ.ศ. 2560-2564 ตามเกณฑ์คัดเข้าทุกรายและไม่อยู่ในเกณฑ์คัดออก คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยอ้างอิงความชุกจากข้อมูลงานวิจัยก่อนหน้านี้ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบได้ disease control คือ 84%⁸ โดยมีความผิดพลาดที่ยอมรับได้คือ 10 % กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95% $\alpha=0.05$ จะได้กลุ่มตัวอย่างที่ 52 คน โดยคำนวณกลุ่มตัวอย่างกรณีข้อมูลสูญหายหรือไม่ครบอีก 10% จะได้กลุ่มตัวอย่างที่ 58 คน รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปีพ.ศ. 2560-2564 มีผู้เข้าเกณฑ์ การวิจัยจำนวน 95 คน จึงใช้ข้อมูลดังกล่าวทั้ง 95 คน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้างานวิจัย (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดลุกลามที่มีผลชิ้นเนื้อหรือเซลล์ ยืนยันว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีที่มารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจนครบกระบวนการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงเวลาทำการเก็บข้อมูล
2. ไม่มีมะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับอ่อนเป็นโรคร่วม

เกณฑ์คัดเลือกรอกจากงานวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ที่ได้รับยาเคมีรักษามะเร็งท่อน้ำดีไม่ครบตามกระบวนการรักษา
2. ผู้ที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาตามนัด
3. ไม่สามารถติดตามเวชระเบียนของผู้ป่วยได้/ ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่สมบูรณ์

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดลุกลามที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปีพ.ศ. 2560-2564

โดยเป็นชุดข้อมูลเดิม¹¹ ที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างสารบ่งชี้มะเร็ง CA19-9 และการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี เก็บข้อมูลทุติยภูมิจากเวชระเบียน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย performance status ตาม ECOG¹² ข้อมูลโรคมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ตำแหน่งมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม สูตรยาเคมีที่ได้รับ การใส่ biliary

drainage การผ่าตัด ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมถึงระดับ CA19-9 ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดและการตอบสนองต่อการรักษาโดยประเมินตามเกณฑ์ RECIST criteria⁴ ได้เป็น 4 รูปแบบ คือ complete response(CR), partial response(PR), stable disease(SD) และ progression of disease ซึ่งจะแบ่งกลุ่มการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่ได้ Disease control คือกลุ่มที่ตอบสนอง (response) คือ กลุ่ม complete response, partial response, stable disease และกลุ่มไม่ตอบสนอง (no response) คือ กลุ่ม progression of disease ตาม RECIST criteria⁴ และได้ทำการเก็บข้อมูลปัจจัยพื้นฐานเพิ่มเติมได้แก่ โรคร่วม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แล้วนำชุดข้อมูลมาใช่วิธีทางสถิติเพื่อหาความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบได้ Disease control โดยดูจากภาพรังสี (radiologic response)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูลโดยแสดงข้อมูลแจกแจงแบบการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ข้อมูลต่อเนื่องที่แจกแจงแบบปกติ แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่แจกแจงไม่ปกติแสดงในรูปแบบค่ามัธยฐาน (median) และเปอร์เซ็นต์ไทล์ (percentile) ที่ 25 และ 75 (Interquartile range; IQR) และวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลแจกแจงโดยใช้สถิติ Chi square ข้อมูลต่อเนื่องที่แจกแจงแบบปกติโดยใช้ Independent t-test และข้อมูลต่อเนื่องที่แจกแจงแบบไม่ปกติโดยใช้ Rank-sum test สร้างตัวแปรทำนายด้วย univariable และ multivariable logistic regression นำเสนอด้วยค่า crude odd ratio (OR) และ adjusted odd ratio (ORadj) และช่วงความเชื่อมั่น (95% confident interval; 95%CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$

จริยธรรมการวิจัย

ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลอุดรธานี ใบรับรอง เลขที่ UDH REC 113/2567

ผลการศึกษา

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปี พ.ศ. 2560-2564 มีผู้เข้าเกณฑ์ การวิจัยจำนวน 95 คน จึงใช้ข้อมูลดังกล่าวทั้ง 95 คน พบการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามเกณฑ์ RECIST Criteria⁴ ได้แก่ Complete response 2 ราย, Partial response 4 ราย, Stable disease 25 ราย และ Progression of disease 64 ราย คิดเป็นความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่

ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ Disease control โดย กลุ่ม Disease control 31 ราย (ร้อยละ 32.63) และกลุ่ม No response 64 ราย (ร้อยละ 67.37) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำแนกตามการตอบสนอง 95 รายพบว่า อายุเฉลี่ยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม 64.31 ปี โดยกลุ่ม disease control อายุมากกว่าเล็กน้อย เป็นเพศชายร้อยละ 57.89 ECOG performance status ส่วนใหญ่เท่ากับ 1 ตำแหน่งของโรคเป็น intrahepatic มากกว่า extrahepatic มีการใส่ stent ร่วมด้วยร้อยละ 13.68 แสดงตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยแบ่งตาม Disease control จากการดูการตอบสนองต่อการรักษาจากภาพรังสี (N=95)

Variable	Radiological response n(%)		p-value
	Disease control (n=31)	No response (n=64)	
I. Patient characteristics			
Sex			0.641
Female	12(38.71)	28(43.75)	
Male	19(61.29)	36(56.25)	
Age (years) mean ± SD	65.39±8.56	63.80±10.58	0.473
Weight (kg.) mean ± SD	52.06± 8.15	54.94±10.35	0.231
BMI (kg/m ²) mean ± SD	20.58±3.87	21.65±3.43	0.219
ECOG performance status			0.079
0	8(25.81)	5(7.81)	
1	18(58.06)	41(64.06)	
2	5(16.13)	16(25.00)	
3	0(0)	2(3.13)	
Hypertension; Yes	0(0)	4(6.25)	0.155
Diabetes: Yes	0(0)	1(1.59)	0.481
Chronic kidney disease; Yes	1(3.23)	6(9.38)	0.282
Staging			<0.001
Locally advanced	18(58.06)	12(18.75)	
Metastasis	13(41.94)	52(81.25)	
Location of obstruction			0.023
Intrahepatic	26(83.87)	62(96.88)	
Extrahepatic	5(16.13)	2(3.13)	
Stent replacement; Yes	5(16.13)	8(12.50)	0.629
Surgery; Yes	6(19.35)	4(6.25)	0.051

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยแบ่งตาม Disease control จากการดูการตอบสนองต่อการรักษาจากภาพรังสี (N=95) (ต่อ)

Variable	Radiological response n(%)		p-value
	Disease control (n=31)	No response (n=64)	
II. Pre-treatment lab			
Hemoglobin (g/dL) mean $\pm$ SD	11.89 $\pm$ 1.58	11.28 $\pm$ 1.83	0.160
Platelet (cell/ μ L) mean $\pm$ SD	310,541 $\pm$ 87,123	327,666 $\pm$ 109,871	0.499
Total bilirubin (mg/dL)			
median [p25, p75]	0.7[0.5,1]	0.7[0.4,1.05]	0.741
Direct bilirubin (mg/dL)			
median [p25, p75]	0.4[0.2,0.8]	0.3[0.2,0.65]	0.279
Albumin (g/dL) mean $\pm$ SD	3.69 $\pm$ 0.55	3.65 $\pm$ 0.61	0.780
Creatinine (mg/dL) mean $\pm$ SD	0.76 $\pm$ 0.19	0.86 $\pm$ 0.28	0.114
INR mean $\pm$ SD	1.13 $\pm$ 0.21	1.15 $\pm$ 0.27	0.829
CA19-9 (IU/dL) median	397.04	67.6	0.546
[p25, p75]	[17.62,3698.65]	[6.92,4652.77]	

ปัจจัยการพยากรณ์โรคของการตอบสนองแบ่งกลุ่มตาม disease control ของผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัด วิเคราะห์ด้วยวิธี univariable logistic regression พบปัจจัยพยากรณ์ที่มีผลแตกต่างทางสถิติ ($p \leq 0.05$) คือ ECOG performance status (odd ratio 4.1 เทียบ ECOG 0 กับ ECOG 1-3), ระยะของโรค (stage) odd ratio 6.00 เทียบระยะกระจายกับระยะลุกลามเฉพาะที่, ตำแหน่งของโรค (location) odd ratio 5.96 เทียบตำแหน่งโรคอยู่นอกตับกับตำแหน่งโรคอยู่ภายในตับ, สำหรับการได้รับการผ่าตัดมาก่อน มีแนวโน้มเป็นปัจจัยพยากรณ์ odd ratio

0.27 อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างในทางสถิติ ($p = 0.063$) และเมื่อนำไปวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression: backward elimination approach พบปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัด 2 ปัจจัย คือ ระยะของโรค (adjusted odd ratio 6.17 เทียบระยะกระจายกับระยะลุกลามเฉพาะที่, p -value < 0.001) และ ตำแหน่งของโรค (adjusted odd ratio 6.48 เทียบตำแหน่งโรคในตับกับตำแหน่งโรคเกิดนอกตับ, $p = 0.045$)

ตารางที่ 2 ปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษา (crude odds ratio) โดยแบ่งกลุ่มตาม disease control ของผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัด (univariable logistic regression)

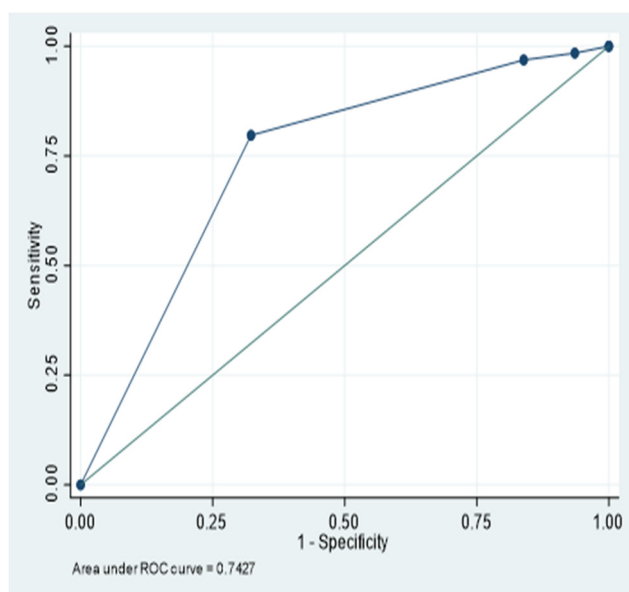
Predictive factors	Crude OR (95% CI)	p-value
ECOG performance status		
ECOG 0 vs. 1-3	4.10(1.22-13.86)	0.023
Stage		
(distance metastasis vs. locally advanced)	6.00(2.32-15.52)	<0.001
Location		
(intrahepatic vs. extrahepatic)	5.96(1.09-32.72)	0.040
Surgery	0.27(0.72-1.06)	0.063

ตารางที่ 3 ปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาโดยแบ่งกลุ่มตาม disease control ของผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัด (multivariable logistic regression: backward elimination approach)

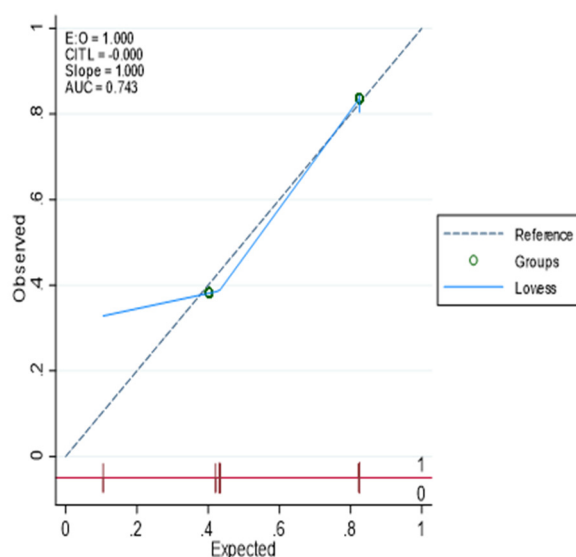
Predictive factors	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Stage (distance metastasis vs. locally advanced)	6.17 (2.32-16.44)	<0.001
Location (Intrahepatic vs. extrahepatic)	6.48 (1.04-40.32)	0.045

การแบ่งกลุ่มสามารถประเมินปัจจัยการตอบสนองต่อการรักษาด้วย area under ROC curve/(AUC) = 0.7427 (ภาพที่ 1) และเมื่อนำมาประเมิน calibration plot ได้ผล

เป็น AUC 0.743 (ภาพที่ 2) แสดง good agreement ระหว่างตัว prediction model และการตอบสนองต่อการรักษา



ภาพที่ 1 area under ROC curve



ภาพที่ 2 prediction model AUC

อภิปรายผล

จากผลการศึกษา พบความชุกของการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่น้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบได้ Disease control ที่ร้อยละ 32.63 ต่างจากการศึกษาที่เคยมีก่อนหน้านี้^{8-9,13} ซึ่งพบความชุกต่อการตอบสนองแบบ Disease control สูงถึงร้อยละ 80 โดยอาจอธิบายได้จากกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกันทางเชื้อชาติ ปัจจัยทางพันธุกรรม การควบคุมปัจจัยการรักษาอื่นและลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ทำการศึกษายกตัวอย่างในการศึกษาของ Valle et al⁹ ที่ศึกษาผลการรักษาคนไข้มะเร็งเรื้อรังที่น้ำดีด้วยสูตร Cisplatin และ Gemcitabine เทียบกับ Gemcitabine พบความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ stent สูงถึงร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 16.13 ในกลุ่มประชากรในการศึกษานี้

ปัจจัยการพยากรณ์โรคของการตอบสนองแบบ disease control ในการศึกษาก่อนหน้านี้ พบการมี poor performance status, ค่าเลือด LDH ที่สูง และอัตรา neutrophil to lymphocyte ratio ที่สูงสัมพันธ์กับปัจจัยพยากรณ์โรคที่เลว¹⁴ในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ได้แก่ 1) ECOG performance status 2) ระยะของโรค และ 3) ตำแหน่งของโรคเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญ สำหรับปัจจัยที่พยากรณ์การตอบสนอง ECOG performance status สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Suzuki et al¹⁴ อธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยที่สภาพร่างกายแข็งแรง ทำให้ได้รับการรักษาได้ต่อเนื่องและโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า ระยะของโรคในระยะกระจาย (metastasis) พบมีการพยากรณ์ต่อการตอบสนองแยกว่า อธิบายได้จากระยะของโรคเองที่มักจะมีจำนวนมะเร็ง (tumor burden) มากกว่าระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) รวมถึงหากมีการกระจายไปอวัยวะสำคัญอื่นย่อมทำให้การรักษาไม่ได้ผลดีหรือผู้ป่วยมักเกิดผลแทรกซ้อนอื่นร่วมทำให้ทำการรักษาต่อไม่ได้สำหรับตำแหน่งของโรคที่พบตำแหน่งในตับ intrahepatic มีปัจจัยพยากรณ์ต่อการตอบสนองดีกว่า (Odd ratio=5.96) อาจอธิบายจากลักษณะทางพันธุกรรมของมะเร็งแต่ละตำแหน่ง หรืออาจอธิบายจากโอกาสพบโรคได้ในระยะที่ไม่มาก อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อจำกัด

แม้ว่างานวิจัยนี้มีจุดเด่นคือเป็นการเก็บข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่น้ำดีที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทุกราย เป็นข้อมูลของคนไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นตามมาตรฐานที่ใช้ในประเทศไทยจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยพอสมควร แต่ยังมีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาย้อนหลัง เก็บข้อมูลในสถาบันเดียวและจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์มีจำนวนไม่มากทำให้ปัจจัยบางอย่างที่เคยมีความสัมพันธ์ต่อการรักษาในการศึกษาอื่น เช่น การใส่ stent มีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก จึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างในการศึกษาครั้งนี้

ประโยชน์ในการนำไปใช้

การนำปัจจัย predictive factor ที่ได้มาเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสม หากผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่น้ำดีที่จะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดระยะของโรคที่เป็น locally advanced การเลือกผู้ป่วยที่มี performance status ดี (ECOG 0) หรือการที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดด้วย น่าจะมีผลตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปัจจัย predictive factor ข้างต้น

สำหรับข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาที่ได้จากวิจัยนี้ ทำให้มีผลมากขึ้นในการพิจารณาการให้การรักษาแก่ผู้ป่วยในเวชปฏิบัติปัจจุบันและหากการรักษาในกลุ่มยาใหม่ที่ได้ประโยชน์และผู้ป่วยสามารถเข้าถึงอย่างกว้างขวางได้แล้ว ควรจะต้องมีการศึกษาปัจจัยทำนายในการศึกษาต่อไป

โอกาสพัฒนาในการใช้ต่อในงานประจำคือ นอกจากต้องมีข้อมูลพื้นฐานโดยเฉพาะระยะโรค ลักษณะพื้นฐานที่เหมาะสม การพัฒนาโอกาสที่จะพบผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกหรือลุกลามเฉพาะที่ในมากกว่าพบในระยะกระจาย ย่อมทำให้เกิดโอกาสการรักษาการตอบสนอง และโอกาสรอดชีวิตต่อผู้ป่วยต่อไปได้มากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิง ปิยรัตน์ ไรจน์สง่า ที่ปรึกษาในการทำวิจัยและคำนวณทางสถิติและแพทย์หญิงภัทราภรณ์ นิลกะกาญจน์ ที่ช่วยในการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marziani M, Andersen JB, Invernizzi P, 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;13:261-80
2. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma, a compact review of the literature. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2008;14:6458-66
3. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancer (Version 3.2022). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
5. Moris D, Palta M, Kim C, Allen PJ, Morse MA, Lidsky ME. Advances in the treatment of intrahepatic Cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2023 Mar;73(2):198-222. doi: 10.3322/caac.21759. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36260350.
6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701.
7. Rogers JE, Law L, Nguyen VD, Qiao W, Javle MM, Kaseb A, et al. Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Dec;5(6):408-13. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.072.
8. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 1;5(6):824-830. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0270.
9. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1273-81.
10. Pavicevic S, Reichelt S, Uluk D, Lurje I, Engelmann C, Modest DP, et al. Prognostic and Predictive Molecular Markers in Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1026. Published 2022 Feb 17. doi:10.3390/cancers14041026
11. Neelakan, P. Correlation of tumor marker CA 19-9 in cholangiocarcinoma patient after receiving chemotherapy, 2021. [Unpublished medicine resident master's thesis]; Mahidol university
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55. PMID: 7165009.

13. Taïeb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol.* 2002 Aug;13(8):1192-6. doi: 10.1093/annonc/mdf201. PMID: 12181241.

14. Suzuki Y, Kan M, Kimura G, Umemoto K, Watanabe K, Sasaki M, et al. Predictive factors of the treatment outcome in patients with advanced biliary tract cancer receiving gemcitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy. *J Gastroenterol* 54, 281–290 (2019).