ลำปางเวชสาร
LAMPANG MEDICAL JOURNAL

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพ ความทนต่อยาและผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้สูงอายุโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะสุดท้ายในโรงพยาบาลลำปาง

อมร ตามไท พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ

Received: 18 April 2021
Revised: 12 June 2021
Accepted: 20 June 2021

คำสำคัญ:
มะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็ก, ระยะสุดท้าย, ผู้สูงอายุ, ยาเคมีบำบัดสูตรแรก, การรอดชีวิต

ติดต่อบทความ:
นพ.อมร ตามไท
กลุ่มงานอายุรกรรม รพ.ลำปาง
280 ถ.พหลโยธิน ต.หัวเวียง
อ.เมืองลำปาง จ.ลำปาง 52000
โทรศัพท์ 0-5423-7400 ต่อ 8754
Email: amornohm@yahoo.com

ภูมิหลัง: มะเร็งปอดที่พบบ่อยที่สุดคือ ชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC) และเกินกึ่งหนึ่งของผู้ป่วยพบในช่วงอายุ 65 ปีขึ้นไป เคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในระยะที่แพร่กระจายแล้ว (advanced stage) แต่มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่เลือกการดูแลแบบประคับประคองทำให้ระยะเวลารอดชีวิตสั้นลง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความทนต่อยาและผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดสูตรแรกในการรักษาผู้สูงอายุที่เป็น advanced NSCLC และเปรียบเทียบการรอดชีวิตระหว่างเคมีบำบัดกับการดูแลแบบประคับประคอง

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษา retrospective cohort study ในผู้ป่วย advanced NSCLC อายุ 60 ปีขึ้นไปใน รพ.ลำปาง ตั้งแต่ 1 ม.ค.2560 ถึง 30 เม.ย.2563 กลุ่มเคมีบำบัดได้รับยาสูตรแรก คือ carboplatin-paclitaxel ประเมินสภาวะร่างกาย (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) การตอบสนองของเคมีบำบัด จำนวนรอบที่ได้ยาและค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต (median overall survival) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มและหาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตด้วย Cox regression analysis

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 90 ราย ได้รับเคมีบำบัด 55 ราย (ร้อยละ 61.1) และดูแลประคับประคอง 35 ราย (ร้อยละ 38.9) ร้อยละ 76 ของกลุ่มเคมีบำบัดมี ECOG PS 1 และกลุ่มประคับประคองมี ECOG PS 3–4 ร้อยละ 31.4 ($p<0.001$) ผู้ป่วยได้รับยาสูตรแรกเฉลี่ย 4 รอบ (พิสัย 1–6) โดย 28 ราย ได้ยาครบ 6 รอบ มี overall response rate ร้อยละ 21.8 และ clinical benefit rate ร้อยละ 58.2 ผู้ป่วย 21 รายได้รับยาสูตรที่ 2 และ 9 รายได้รับยาสูตรที่ 3 เพิ่มเติม ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ โลหิตจางและอ่อนเพลีย (ร้อยละ 40 และ 33 ตามลำดับ) ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบของยาสูตรแรก 140 วัน, ค่า median overall survival ของกลุ่มเคมีบำบัด 256 วันและกลุ่มประคับประคอง 49 วัน เคมีบำบัดลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตร้อยละ 63 (HR 0.37, 95%CI 0.23–0.57, $p<0.001$) ปัจจัยที่ลดอัตราตายคือ ระดับแอลบูมินในเลือด >3.5 ก./ดล. (HR 0.45, 95%CI 0.22–0.92, $p=0.030$) ปัจจัยที่เพิ่มอัตราตายคือ เพศชาย (HR 2.43, 95%CI 1.10–5.35, $p=0.028$)

สรุป: การรักษา advanced NSCLC ในผู้สูงอายุด้วยเคมีบำบัดมีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่าการดูแลแบบประคับประคอง โดยยาสูตรแรกมีอัตราการตอบสนองที่ดีและมีผลข้างเคียงที่ยอมรับได้

ลำปางเวชสาร
LAMPANG MEDICAL JOURNAL

Original Article

Efficacy, Tolerability and Side Effects of First-line Chemotherapy in Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Lampang Hospital

Amorn Tamtai M.D.

Departments of Internal Medicine, Lampang Hospital, Lampang, Thailand

Lampang Med J 2021; 42(1):21-32

Received: 18 April 2021
Revised: 12 June 2021
Accepted: 20 June 2021

Keywords:
non-small cell lung cancer, advanced stage, elderly, first-line chemotherapy, overall survival

Abstract

Background: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of malignant lung tumor and usually diagnosed in patients aged ≥65 years. Chemotherapy is the standard of care for advanced stage in fit patients. Those who accepted palliative treatment get poor survivorship.

Objective: To determine the efficacy, tolerability and side effects of the first-line regimen for treating advanced NSCLC in the elderly patients, and to compare the survival between chemotherapy and supportive treatment.

Material and method: A retrospective cohort study was conducted among the patients aged ≥60 years diagnosed with advanced NSCLC at Lampang Hospital between 1 January 2017 and 30 April 2020. The chemotherapy group received first-line (platinum-based) regimen. Clinical data included the Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), response rate, number of cycles and median overall survival. Data were compared between chemotherapy and supportive care group. Factors related with survival were analyzed using Cox regression analysis.

Results: 90 patients were enrolled, 55 received chemotherapy (61.1%) and 35 received supportive care (38.9%). 76% of patients in chemotherapy group had ECOG PS 1 and 31.4% in supportive care group had ECOG PS 3–4 ($p<0.001$). The average course was 4 cycles (range 1–6) and 28 cases (51%) completed the 6^{th} cycle. The overall response rate was 21.8% and the clinical benefit rate was 58.2%. Twenty-one patients received the second-line regimen and nine received the third-line regimen. The most common side effects were anemia (40%) and asthenia (33%). The median progression free survival of the first-line chemotherapy was 140 days. The median overall survival was 256 days in chemotherapy group and 49 days in BSC group. Chemotherapy was associated with 63% reduction the hazard of death (HR 0.37, 95%CI 0.23–0.57, $p<0.001$). Factors related with decreased and increased mortality were serum albumin >3.5 g/dl (HR 0.45, 95%CI 0.22–0.92, $p=0.030$) and male (HR 2.43, 95%CI 1.10–5.35, $p=0.028$) respectively.

Conclusions: Chemotherapy provided better survival than supportive care among elderly patients with advanced NSCLC. The first-line regimen had good response rate and acceptable side effects.

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุสำคัญลำดับที่ 2 ของการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทย[1] โดยมากกว่าร้อยละ 50 พบในช่วงอายุ 65 ปีขึ้นไป ชนิดของมะเร็งปอดที่พบบ่อยที่สุดคือ ชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC) โดยพบได้ร้อยละ 80–85 การวินิจฉัยโรคมักพบในระยะที่แพร่กระจายแล้ว การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นการรักษาหลักที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพ[2] และคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ปฏิเสธการรักษาหรือมีร่างกายไม่แข็งแรง จึงต้องให้การดูแลแบบประคับประคอง (best supportive care) ซึ่งมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตที่ 21 สัปดาห์และมีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปีเพียงร้อยละ 14 เท่านั้น[3]

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาแน่ชัดในผู้สูงอายุที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะสุดท้าย (advanced NSCLC) เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะถูกคัดออกจากงานวิจัยต่างๆ[4] เนื่องจากมีโรคประจำตัวเรื้อรัง การทำงานของไตและตับลดลง ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดที่รุนแรง การรักษาในปัจจุบันจึงยังคงอ้างอิงตามอายุและสภาวะร่างกายเป็นหลัก[5] ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ในประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบการรอดชีพระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกับการดูแลแบบประคับประคองในผู้สูงอายุโรค advanced NSCLC รวมทั้งประสิทธิภาพ ความทนต่อยาและผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดสูตรแรก (first-line regimen)

การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความทนต่อยาและผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดสูตรแรกในการรักษาผู้สูงอายุที่เป็น advanced NSCLC รวมทั้งเปรียบเทียบการรอดชีวิตระหว่างเคมีบำบัดกับการดูแลแบบประคับประคอง เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางให้คำแนะนำที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยและญาติในการตัดสินใจเลือกการรักษาต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วย advanced NSCLC อายุ 60 ปีขึ้นไปที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันและได้รับการรักษาใน รพ.ลำปาง ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึง 30 เมษายน พ.ศ.2563 โดยมีเกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแบบมุ่งเป้าที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง (targeted therapy) หรือภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดและกลุ่มที่ดูแลแบบประคับประคองตามการตัดสินใจร่วมกันของแพทย์และผู้ป่วย กลุ่มเคมีบำบัดได้รับยาสูตรแรก คือ carboplatin-paclitaxel ขนาดปกติ (carboplatin AUC 5, paclitaxel 175 มก./ตร.ม.) หรือขนาดที่ปรับลดลง (carboplatin AUC 4, paclitaxel 150 มก./ตร.ม.) ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 6 รอบ (cycle) ถ้าโรคลุกลามมากขึ้นและผู้ป่วยมีสภาวะร่างกายดี จะได้รับยาสูตรที่ 2 คือ docetaxel หรือ pemetrexed หากโรคยังคงลุกลามก็จะได้รับยาสูตรที่ 3 (cisplatin-etoposide, carboplatin-etoposide, carboplatin-gemcitabine, gemcitabine หรือ pemetrexed) ส่วนกลุ่มที่ดูแลแบบประคับประคองได้รับยาเพื่อรักษาตามอาการ เช่น ยาแก้ปวด ยาแก้ไอ เป็นต้น

ประเมินสภาวะร่างกายผู้ป่วยตามเกณฑ์ Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)[6] บันทึกผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดตามเกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0[7] คำนวณอัตราการตอบสนองของยาเคมีบำบัดสูตรแรก ตามเกณฑ์ Response Evaluation Criteria Solid Tumors (RECIST) version 1.1[8] ทั้งแบบ overall response rate (complete response และ partial response) และแบบ clinical benefit rate (complete response, partial response และ stable disease)

ประเมินความทนต่อยาของยาเคมีบำบัดสูตรแรกจากจำนวนรอบของยาที่ได้รับและการหยุดยาด้วยเหตุผลใดๆ ประเมินระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ของกลุ่มเคมีบำบัดโดยนับจากวันแรกที่ได้รับยาเคมีบำบัดจนถึงวันที่โรคลุกลามหรือเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม ระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยจนถึงวันที่เสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตามหรือจนถึงวันสุดท้ายที่บันทึกว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ โดยถือว่าวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ.2564 เป็นวันสิ้นสุด (cut-off date) ในการเก็บข้อมูลของการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลจำแนกประเภท และ t-test สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่อง วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทั้งตัวแปรเดี่ยวและ

พหุตัวแปรด้วย Cox proportional hazards regression analysis วิเคราะห์การรอดชีวิตด้วย Kaplan-Meier analysis และความแตกต่างของอัตราการรอดชีพด้วย log-rank test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p<0.05 โครงร่างวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย รพ.ลำปาง คำนวณตัวอย่างจากการศึกษานำร่องในผู้ป่วย 30 รายพบว่า ผู้สูงอายุที่ดูแลแบบประคับประคองมีอัตราการรอดชีวิตเป็น 0.4 เท่าของกลุ่มที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด (hazard ratio [HR] 0.4) ผู้วิจัยคาดว่าการได้รับยาเคมีบำบัดจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 60 ของการดูแลแบบประคับประคอง คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 90 ราย

ผลการศึกษา

ผู้สูงอายุที่เป็น advanced NSCLC ในช่วงเวลาที่ศึกษามี 111 ราย คัดออก 21 ราย (รักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า 20 รายและภูมิคุ้มกันบำบัด 1 ราย) คงเหลือผู้ป่วย 90 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด 55 ราย (ร้อยละ 61.1) และดูแลประคับประคอง 35 ราย (ร้อยละ 38.9) ระยะเวลาติดตามการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่ามัธยฐาน 6.2 เดือน (พิสัยควอไทล์ 1.9, 12.6 เดือน, ต่ำสุด 0.3 เดือน, สูงสุด 35.8 เดือน)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญยกเว้นสภาวะร่างกาย โดยร้อยละ 76 ของผู้ป่วยกลุ่มเคมีบำบัดมีสภาวะร่างกาย ECOG PS 1 โดยไม่มี ECOG PS 3–4 เลย ในขณะที่กลุ่มดูแลประคับประคองมี ECOG PS 3–4 ถึงร้อยละ 31.4 (p<0.001, ตารางที่ 1) สาเหตุที่ผู้ป่วย 24 รายที่มี ECOG PS 1–2 เลือกที่การดูแลแบบประคับประคอง เนื่องจากกังวลกับผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดที่อาจทำให้ร่างกายทรุดลงเร็วหรือเสียชีวิตได้และความเชื่อในคำบอกเล่าของญาติที่เลือกรักษาด้วยยาสมุนไพรพื้นบ้านแทน

มะเร็งที่พบส่วนใหญ่เป็นชนิด adenocarcinoma subtype อวัยวะที่มีการกระจายไปของมะเร็ง การได้รับรังสีร่วมรักษาและอัตราตายก็ไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยกลุ่มเคมีบำบัดทุกรายได้รับยาสูตรแรก เฉลี่ย 4 รอบ (พิสัย 1–6) โดยร้อยละ 71 (39 ราย) ได้รับยาขนาดปกติ การตอบสนองต่อเคมีบำบัดสูตรแรกพบว่ามี overall response rate ร้อยละ 21.8 และ clinical benefit rate ร้อยละ 58.2 มีผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 38.2) ได้รับยาสูตรที่ 2 (docetaxel 20 ราย และ pemetrexed 1 ราย) และ 9 ราย (ร้อยละ 16.4) ได้รับยาสูตรที่ 3 เพิ่มเติม (ตารางที่ 3)

ผลการศึกษาหลักพบว่า ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต (median overall survival) ของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดคือ 256 วัน และกลุ่มดูแลประคับประคองคือ 49 วัน (แผนภูมิที่ 1) ยาเคมีบำบัดลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตร้อยละ 63 (HR 0.37, 95%CI 0.23–0.57, p<0.001) เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วย ECOG PS 1–2 พบว่า ยาเคมีบำบัดลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตร้อยละ 55 (HR 0.45, 95%CI 0.27–0.74, p=0.002) และ median overall survival ของกลุ่มเคมีบำบัดยาวนานกว่ากลุ่มดูแลประคับประคอง (262 *vs* 31 วันใน ECOG PS 1 และ 199 *vs* 78 วันใน ECOG PS 2 ตามลำดับ) ในขณะที่ผู้ป่วย ECOG PS 0 ที่ได้รับเคมีบำบัดและ ECOG PS 3–4 ที่ดูแลประคับประคองมี median overall survival 411 และ 60 วันตามลำดับ

ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกคือ 140 วัน (แผนภูมิที่ 2)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกมี 28 ราย (ร้อยละ 51) ที่ได้รับยาครบ 6 รอบ ผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 16) ต้องหยุดการรักษาหลังได้ยารอบที่ 4 เพราะโรคลุกลามมากขึ้นและ 8 ราย (ร้อยละ 14) ที่ขอหยุดยาเคมีบำบัดเนื่องจากอ่อนเพลียมาก ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัดสูตรแรกที่พบบ่อยที่สุดคือ โลหิตจาง รองลงมาคือ อ่อนเพลียและปวดเมื่อยร่างกาย (ร้อยละ 40, 33 และ 18 ตามลำดับ, ตารางที่ 4)

เมื่อวิเคราะห์ด้วย regression analysis พบว่า ปัจจัยที่ลดอัตราการตายของผู้สูงอายุที่เป็น advanced NSCLC คือ การได้รับยาเคมีบำบัด (HR 0.24, 95%CI 0.11–0.52, p<0.001) และระดับแอลบูมินในเลือด >3.5 ก./ดล. (HR 0.45, 95%CI 0.22–0.92, p=0.030) ปัจจัยที่เพิ่มอัตราการตายคือ เพศชาย (HR 2.43, 95%CI 1.10–5.35, p=0.028) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดและกลุ่มที่ดูแลแบบประคับประคอง (n=90)

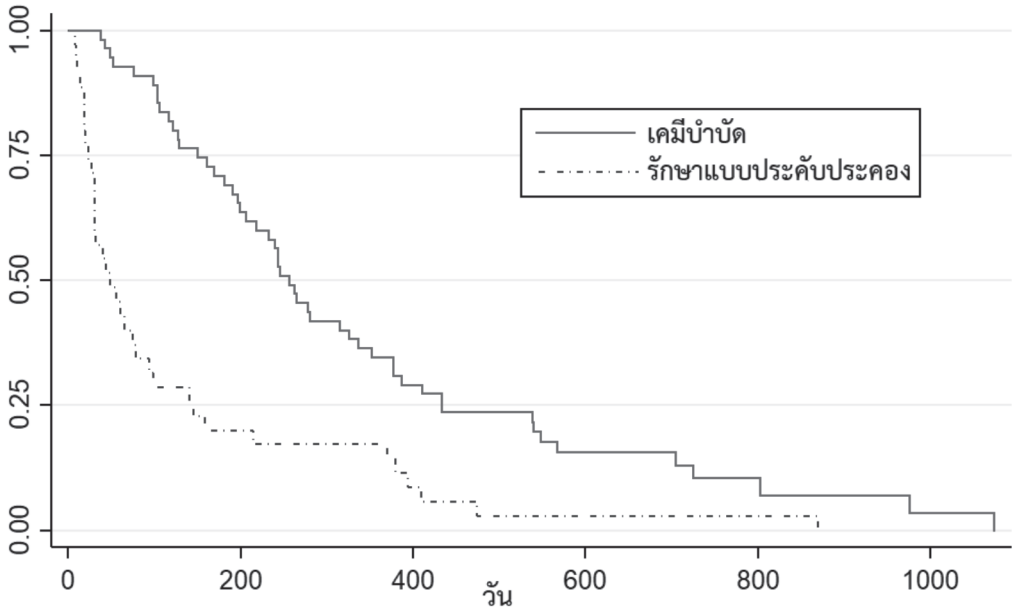
ข้อมูล		เคมีบำบัด (n=55) ราย (ร้อยละ)	ดูแลประคับประคอง (n=35) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
เพศ	ชาย	37 (67.3)	22 (62.9)	0.667
	หญิง	18 (32.7)	13 (37.1)	
อายุ (ปี)	mean ± SD	69.0 ± 5.2	71.5 ± 6.2	0.068
	พิสัย	61 – 81	60 – 86	
การสูบบุหรี่				
ยังสูบบุหรี่		5 (9.1)	4 (11.4)	0.719
เลิกสูบบุหรี่แล้ว		31 (56.4)	18 (51.4)	0.647
ไม่เคยสูบบุหรี่		16 (29.1)	13 (37.2)	0.426
ไม่ทราบประวัติ		3 (5.4)	0 (0)	0.160
โรคประจำตัว				
ความดันโลหิตสูง		19 (34.5)	13 (37.1)	0.802
ไขมันในเลือดสูง		6 (10.9)	6 (17.1)	0.396
ถุงลมโป่งพอง		6 (10.9)	4 (11.4)	0.939
เบาหวาน		2 (3.6)	3 (8.6)	0.319
หลอดเลือดหัวใจ		2 (3.6)	3 (8.6)	0.319
ไตวายเรื้อรัง		2 (3.6)	1 (2.9)	0.841
หลอดเลือดสมอง		2 (3.6)	0 (0)	0.254
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.) mean ± SD		18.9 ± 2.8	18.6 ± 4.2	0.206
hemoglobin (ก./ดล.) mean ± SD		11.5 ± 1.5	11 ± 2	0.219
serum albumin (ก./ดล.) mean ± SD		3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.7	0.720
serum creatinine (มก./ดล.) mean ± SD		0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.4	0.355
สภาวะร่างกาย (ECOG PS)				
0		1 (1.8)	0 (0)	**<0.001**
1		42 (76.4)	12 (34.3)	
2		12 (21.8)	12 (34.3)	
3		0 (0)	8 (22.8)	
4		0 (0)	3 (8.6)	

ตารางที่ 2 ชนิดของเซลล์มะเร็ง อวัยวะที่แพร่กระจาย รังสีร่วมรักษาและการเสียชีวิต เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดและกลุ่มที่ดูแลแบบประคับประคอง (n=90)

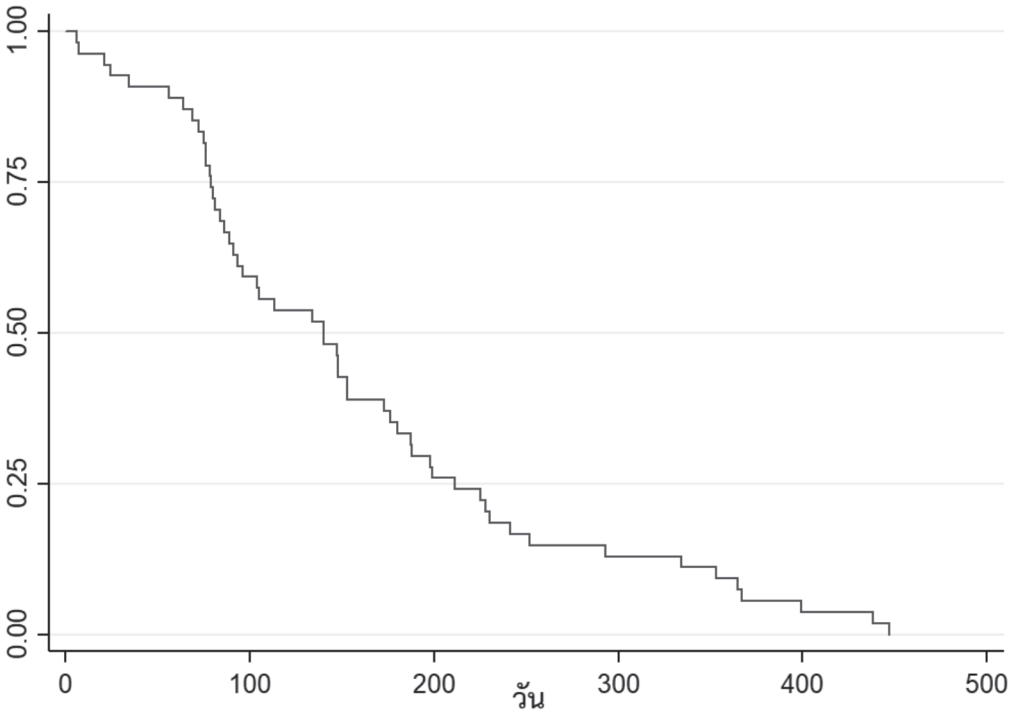
ข้อมูล	เคมีบำบัด (n=55) ราย (ร้อยละ)	ดูแลประคับประคอง (n=35) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
ชนิดของเซลล์มะเร็ง			
Adenocarcinoma	42 (76.4)	32 (91.4)	0.068
Squamous cell carcinoma	10 (18.2)	3 (8.6)	0.206
Large cell carcinoma	1 (1.8)	0 (0)	0.422
Adenosquamous carcinoma	1 (1.8)	0 (0)	0.422
Not otherwise Specified	1 (1.8)	0 (0)	0.422
อวัยวะที่แพร่กระจาย			
ต่อมน้ำเหลือง	20 (36.4)	9 (25.7)	0.292
กระดูก	14 (25.4)	6 (17.1)	0.355
สมอง	4 (7.3)	7 (20)	0.072
ตับ	6 (10.9)	2 (5.7)	0.399
ต่อมหมวกไต	4 (7.3)	4 (11.4)	0.499
เยื่อหุ้มหัวใจ	2 (3.6)	2 (5.7)	0.641
อวัยวะที่ได้รับรังสีรักษา			
สมอง	5 (9.1)	4 (11.4)	0.719
ปอด	2 (3.6)	0 (0)	0.254
กระดูก	5 (9.1)	0 (0)	0.066
การเสียชีวิต	51 (92.7)	35 (100)	0.103

ตารางที่ 3 การตอบสนองต่อเคมีบำบัดสูตรแรก จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2–3 จำแนกตามชื่อยา

เคมีบำบัด	ราย (ร้อยละ)
สูตรแรก (n=55)	
Carboplatin-Paclitaxel: การตอบสนอง	
complete response	0 (0)
partial response	12 (21.8)
stable disease	20 (36.4)
progressive disease	10 (18.2)
not evaluated	13 (23.6)
สูตรที่ 2 (n=21)	
Docetaxel	20 (95.2)
Pemetrexed	1 (4.8)
สูตรที่ 3 (n=9)	
Cisplatin-Etoposide	1 (11.1)
Carboplatin-Etoposide	4 (44.5)
Carboplatin-Gemcitabine	1 (11.1)
Gemcitabine	2 (22.2)
Pemetrexed	1 (11.1)



แผนภูมิที่ 1 ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย (overall survival) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



แผนภูมิที่ 2 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงของเคมีบำบัดสูตรแรกตามเกณฑ์ CTCAE เปรียบเทียบระหว่างขนาดยาที่ให้

ผลข้างเคียง	ขนาดยาปกติ (n=39) ราย (ร้อยละ)	ขนาดยาที่ปรับลดลง (n=16) ราย (ร้อยละ)
โลหิตจาง		
ระดับ 1–2	14 (36.9)	4 (25)
ระดับ 3–4	2 (5.13)	2 (12.5)
อ่อนเพลีย		
ระดับ 1–2	5 (12.8)	3 (18.8)
ระดับ 3–4	7 (17.9)	3 (18.8)
ปวดเมื่อยร่างกาย		
ระดับ 1–2	7 (17.9)	3 (18.8)
คลื่นไส้		
ระดับ 1–2	5 (12.8)	4 (25)
ปลายประสาทอักเสบ		
ระดับ 1–2	6 (15.4)	1 (6.2)
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ		
ระดับ 1–2	3 (7.7)	1 (6.2)
ปอดอักเสบ		
ระดับ 3–4	2 (5.1)	2 (12.5)

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้สูงอายุที่เป็น advanced NSCLC เมื่อวิเคราะห์ด้วย Cox regression analysis

ตัวแปร	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	ค่า p	HR (95% CI)	ค่า p
อายุ	1.01 (0.97–1.05)	0.676	1.02 (0.96–1.08)	0.432
เพศชาย	0.90 (0.57–1.42)	0.661	2.43 (1.10–5.35)	**0.028**
ดัชนีมวลกาย ≥23 กก./ตร.ม.	0.60 (0.31–1.17)	0.132	0.59 (0.21–1.71)	0.336
สภาวะร่างกาย				
ECOG PS 1	1.40 (1.19–10.25)	0.735	0.68 (0.01–38.93)	0.853
ECOG PS 2	1.92 (0.25–14.37)	0.523	0.70 (0.01–45.83)	0.865
ECOG PS 3	8.39 (1.01–69.73)	0.049	0.67 (0.01–41.41)	0.851
ECOG PS 4	6.95 (0.70–68.78)	0.097	0.73 (0.01–71.60)	0.895
ประวัติการสูบบุหรี่				
ยังสูบบุหรี่	0.96 (0.44–2.05)	0.909	0.62 (0.20–1.94)	0.407
เลิกบุหรี่แล้ว	0.66 (0.41–1.07)	0.095	0.53 (0.23–1.21)	0.133
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	1.41 (0.57–3.50)	0.461	2.14 (0.51–9.04)	0.298
ความดันโลหิตสูง	1.04 (0.67–1.64)	0.845	0.91 (0.45–1.86)	0.803
ไขมันในเลือดสูง	1.30 (0.70–2.41)	0.398	1.88 (0.68–5.19)	0.222
ไตวายเรื้อรัง	0.36 (0.11–1.17)	0.090	0.62 (0.07–5.08)	0.653
ถุงลมโป่งพอง	0.97 (0.49–1.95)	0.944	1.43 (0.52–3.94)	0.487
โลหิตจาง Hb <10 ก./ดล.	0.88 (0.75–1.02)	0.093	1.10 (0.91–1.33)	0.323
serum albumin >3.5 ก./ดล.	0.51 (0.34–0.77)	0.001	0.45 (0.22–0.92)	**0.030**
การได้รับเคมีบำบัด	0.36 (0.23–0.57)	<0.001	0.24 (0.11–0.52)	**<0.001**
ชนิดของเซลล์มะเร็ง				
adenocarcinoma	1.51 (0.87–2.62)	0.142	0.43 (0.50–4.04)	0.461
squamous cell carcinoma	0.59 (0.32–1.08)	0.091	0.29 (0.03–2.63)	0.272
อวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย				
สมอง	1.07 (0.53–2.14)	0.848	0.93 (0.08–10.93)	0.952
ตับ	0.95 (0.45–1.98)	0.896	0.99 (0.39–2.50)	0.978
อวัยวะที่ได้รับรังสีรักษา				
สมอง	0.83 (0.38–1.80)	0.633	1.09 (0.09–13.55)	0.945
ปอด	0.66 (0.16–2.70)	0.563	0.27 (0.03–2.67)	0.265

วิจารณ์

ประเทศไทยมีสัดส่วนประชากรผู้สูงอายุคิดเป็นร้อยละ 18 ของประชากรทั้งหมดในปี พ.ศ. 2561 และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 ในปี พ.ศ.2581[9] ในขณะที่มากกว่ากึ่งหนึ่งของมะเร็งปอดพบในช่วงอายุ 65 ปีขึ้นไป ดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่จะพบผู้สูงอายุป่วยเป็นมะเร็งปอดมากขึ้น โดยเฉพาะในระยะสุดท้ายที่จำเป็นต้องตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษา[10] งานวิจัยนี้เลือกศึกษาในผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไปเพื่อให้สอดคล้องกับนิยามของผู้สูงอายุตามพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ.2546 ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย advanced NSCLC กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่ากลุ่มที่ดูแลแบบประคับประคอง (256 วันและ 49 วันตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Davidoff และคณะ[11] ในผู้ป่วย advanced NSCLC อายุ 66 ปีขึ้นไป 21,285 รายในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามี median overall survival 7.1 เดือน และ 2.5 เดือนตามลำดับ โดยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีเพียงร้อยละ 67 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรแรกเป็นยากลุ่มแพลทินัม (platinum-based regimen) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยกลุ่มเคมีบำบัดทุกรายได้รับยากลุ่มแพลทินัม (platinum-based regimen) สูตร carboplatin-paclitaxel ในขณะที่อภิษฎา สุเทพวานนท์ และรชตะ ปาระดี[12] ศึกษาผลการรักษา advanced NSCLC ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป 208 ราย ด้วยยาเคมีบำบัดหรือยาออกฤทธิ์พุ่งเป้า ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 61 ราย (ร้อยละ 29.3) ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกเป็น carboplatin-paclitaxel พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาออกฤทธิ์พุ่งเป้ามี median overall survival สูงกว่ากลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง (9.9 *vs* 4.4 เดือน) ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยนี้ที่คัดผู้ป่วยที่ได้รับยาพุ่งเป้าออกเนื่องจากเป็นยาที่มีอัตราการตอบสนองที่สูงและมีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย

สภาวะร่างกายผู้ป่วยเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีรายงานว่ามีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต Koyi และคณะ[13] ศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดอายุ 70 ปีขึ้นไปในประเทศสวีเดน 1,059 ราย ร้อยละ 50.8 เป็นชนิด NSCLC และผู้ป่วย 164 รายได้รับยากลุ่มแพลทินัมเป็นยาสูตรแรก พบว่า ECOG PS มีผลต่อ median overall survival อย่างมีนัยสำคัญและอายุไม่มีผลต่อการรอดชีวิต ในขณะที่อภิษฎา สุเทพวานนท์ และรชตะ ปาระดี[12] พบว่า ECOG PS สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตโดย ECOG PS 3 ลดอัตราการรอดชีวิต 3.1 เท่าและ ECOG PS 4 ลดอัตราการรอดชีวิต 12.7 เท่าเมื่อเทียบกับ ECOG PS 0 แต่งานวิจัยนี้ไม่พบว่า ECOG PS มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วย ECOG PS 3–4 มีเพียง 11 ราย (ร้อยละ 12) เท่านั้น

งานวิจัยนี้พบว่าเพศชายเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเป็น 2.4 เท่าและระดับแอลบูมินในเลือด >3.5 ก./ดล. เพิ่มอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 55 สอดคล้องการศึกษาของ Kim และคณะ[14] ที่พบว่า เพศชายเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเป็น 2.2 เท่า และการศึกษาของ Ikeda และคณะ[15] ที่ใช้ระดับแอลบูมินในเลือดในการตัดสินใจเลือกการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการดูแลประคับประคองในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่อายุ 75 ปีขึ้นไปและมี ECOG PS ≥2

ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตรแรกของงานวิจัยนี้มี overall response rate ร้อยละ 21.8, median overall survival 256 วัน (8.5 เดือน) และ median progression free survival 140 วัน (4.7 เดือน) ซึ่งไม่ต่างจากรายงานของ Schiller และคณะ[16] ที่พบว่าสูตร carboplatin-paclitaxel (ขนาดยา carboplatin AUC 6 และ paclitaxel 225 มก./ตร.ม. ทุก 3 สัปดาห์) มี overall response rate ร้อยละ 17, median overall survival 8.1 เดือน และ median progression free survival 3.1 เดือน จะเห็นได้ว่าแม้ขนาดยาเคมีบำบัดสูตรแรกในงานวิจัยนี้จะน้อยกว่าแต่ประสิทธิภาพก็ไม่ด้อยกว่าการศึกษาของ Schiller และคณะ

ความทนต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรกของงานวิจัยนี้พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 51 ที่ได้รับยาครบ 6 รอบ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Koyi และคณะ[13] ที่มีผู้ป่วยร้อยละ 52.8 ได้รับยาครบตามจำนวนรอบ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยร้อยละ 16 ที่ต้องหยุดการรักษาเพราะมะเร็งลุกลามมากขึ้น และร้อยละ 14 ที่ผู้ป่วยขอหยุดยาเอง ในขณะที่การศึกษาของ Koyi และคณะพบเพียงร้อยละ 3.5 และ 2.2 ตามลำดับ ในรายที่โรคลุกลามหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก มีผู้ป่วยร้อยละ 38.2 และ 16.4 ของงานวิจัยนี้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมในสูตรที่ 2 และ 3 ตามลำดับ ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Koyi และคณะที่พบร้อยละ 31.4 และ 13.9 ตามลำดับ

ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดสูตรแรกที่พบบ่อยที่สุดคือ โลหิตจาง โดยพบร้อยละ 40 สูงกว่าการศึกษาของ Quoix และคณะ[17] ที่พบร้อยละ 4.4 และการศึกษาของ Schiller และคณะ[16] ที่พบร้อยละ 4.3 ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบได้ร้อยละ 7.3 น้อยกว่าการศึกษาของ Quoix และคณะ[17] ที่พบร้อยละ 12.4 เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ carboplatin AUC 6 ซึ่งมีขนาดยาสูงกว่า carboplatin AUC 5 ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ แต่

ภาวะปลายประสาทอักเสบและอาการคลื่นไส้ในงานวิจัยนี้พบได้มากกว่า เนื่องจากให้ยา paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ ในขณะที่ Quoix และคณะให้ยา paclitaxel สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 3 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Schiller และคณะ[16] งานวิจัยนี้ก็พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้น้อยกว่า แต่พบปลายประสาทอักเสบและคลื่นไส้มากกว่าเช่นกัน

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ได้แก่ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้เก็บข้อมูลบางอย่างได้ไม่ครบถ้วน จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มากนักโดยเฉพาะ ECOG PS 3–4 มีเพียง 11 รายเท่านั้นโดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเลือกเคมีบำบัดเลย ทำให้การวิเคราะห์ผลอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่เปรียบเทียบการรอดชีพระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรแรกเป็นยากลุ่มแพลทินัม carboplatin-paclitaxel กับการดูแลแบบประคับประคองในผู้สูงอายุโรค advanced NSCLC ผลการศึกษาจะช่วยให้แพทย์สามารถให้คำแนะนำที่เหมาะสมในการตัดสินใจเลือกการรักษาเพื่อให้มีการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น

สรุป

ผู้สูงอายุที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะสุดท้าย การได้รับยาเคมีบำบัดมีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่าการดูแลแบบประคับประคอง โดยยาสูตรแรกมีอัตราการตอบสนองที่ดีและมีผลข้างเคียงที่ยอมรับได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นพ.ยศภัทร ญาติภักดี, นพ.ณัฐวุฒิ กมลรัตน์ และนพ.พงศธรณ์ กลิ่นขจร ที่ช่วยเก็บข้อมูล, นพ.ประกาศิต คูสุวรรณ ที่ช่วยวิเคราะห์ทางสถิติ และน.ส.แสงนุรีย์ แมดเมือง ที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข, กรมการแพทย์, คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ National Cancer Control Programme พ.ศ.2561–2565. นนทบุรี:กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
2. Santos FN, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. JAMA Oncol. 2016;2(12):1645–6.
3. Gridelli C. The ELVIS Trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist. 2001;6 Suppl 1:4–7.
4. Sacher AG, Le LW, Leighl NB, Coate LE. Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer in phase III clinical trials: are the elderly excluded from practice-changing trials in advanced non-small cell lung cancer?. J Thorac Oncol. 2013;8(3):366–8.
5. Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE : Lung cancer in the elderly. J Clin Oncol. 2007;25(14) :1898–907.
6. 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;5(6):649–55.
7. National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
8. 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):228–47.
9. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, กองยุทธศาสตร์และแผนงาน. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2560. นนทบุรี:กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
10. Takayuki N, Keiko T, Junji U, Yoshiko K, Nobuyo T, Tadaaki Y, et al. Advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients: patient features and therapeutic management. Biomed Res Int. 2018:8202971.

11. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2191–7.
12. Sutepvarnon A, Paradee R. Treatment outcome of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with supportive care and supportive care plus chemotherapy or targeted therapy. Vajira Med J. 2015;59(1):1–10.
13. Koyi H, Hillerdal G, Andersson O, Kolbeck KG, Liv P, Branden E. Chemotherapy treatment of elderly patients (≥70 years) with non-small cell lung cancer: a seven-year retrospective study of real-life clinical practice at Karolinska University Hospital, Sweden. Lung Cancer Int. 2015:317868.
14. Kim SW, Kim MY, Lee YP, Ryu YJ, Lee SJ, Lee JH, et al. Clinical features and prognostic factors in elderly koreans with advanced non-small-cell lung cancer in a tertiary referral hospital. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2013;75(2):52–8.
15. Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. BMC Cancer. 2017;17(1):797.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92–8.
17. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavole A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9796):1079–88.