

พันธุพิชา ฉันทศาสตร์ศรีศรี<sup>1</sup> และวรลักษณ์ วิชพัฒน์<sup>2</sup><sup>1</sup> แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสระบุรี<sup>2</sup> หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรีReceived: 20<sup>th</sup> April 2022Revised: 25<sup>th</sup> Oct 2022Accepted: 27<sup>th</sup> Nov 2022

## บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการรอคอยเพื่อวินิจฉัยจนเข้ารับการรักษา และปัจจัยพื้นฐานอื่นๆ กับอัตราการเสียชีวิต ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย 255 คนที่ได้รับการวินิจฉัยในโรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2562 โดยใช้การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังด้วยวิธี Cox with time varying covariates ข้อมูลถูกบันทึกจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประเทศของประเทศไทย ผลการศึกษาพบว่าประชากรในจังหวัดสระบุรีมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด 1.5 ต่อ 100 คน-เดือน และอัตราการเสียชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปี อยู่ที่ 58.8%, 91.3% และ 95% ตามลำดับ เมื่อนำปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอยมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวพบว่า การเสียชีวิตสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอคอยที่ยาวนานในทุกช่วงของการรับบริการ โดยโอกาสการเสียชีวิตสูงขึ้นเกือบ 3 เท่าเมื่อระยะเวลาการรอคอยเริ่มตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย นานกว่า 4 สัปดาห์ เทียบกับการรอคอยที่สั้นกว่า [HR 2.81 (95%CI 1.95-4.04)] นอกจากนั้นระยะเวลารอคอยทำหัตถการเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อที่นานกว่า 2 สัปดาห์ [HR 2.79 (95%CI 1.85-4.21)] ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษานานกว่า 4 สัปดาห์ [HR 1.50 (95%CI 1.11-2.02)] และระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนเริ่มรักษาที่นานกว่า 6 สัปดาห์ [HR 2.63 (95%CI 1.70-4.08)] เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยพหุตัวแปรพบว่าปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอยไม่ได้เพิ่มโอกาสการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาสัมพันธ์กับการเสียชีวิตมากที่สุด [adjusted HR 4.10 (95%CI 2.32-7.24)] เมื่อนำผู้ป่วย 172 คนที่ได้รับการรักษามาวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฉายแสง [HR 3.00 (95%CI 1.12-8.02)] โดยสรุปคือปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอยเพื่อรักษาและการวินิจฉัยมีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตแม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาอื่น ๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับการที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาด้วย systemic treatment จะเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดมากกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา

**คำสำคัญ :** มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก, มะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย, ระยะเวลาการรอคอย, อัตราการเสียชีวิต

**ผู้นิพนธ์ประสานงาน :** พญ. พันธุพิชา ฉันทศาสตร์ศรีศรี สำนักงานแพทย์ชั้น 3 ภาควิชาอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรี 18 ถนนเทศบาล 4 ตำบลปากเพรียว อำเภอเมือง จังหวัดสระบุรี 18000

**อีเมล :** panpicha.chn@gmail.com



## The association between waiting time to treatments and mortality in non-small cell lung cancer, Saraburi hospital

Panpicha Chantasartassamee<sup>1</sup> Voralak Vichapat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Resident in training, Department of medicine, Saraburi provincial hospital

<sup>2</sup> Division of medical oncology, Department of medicine, Saraburi provincial hospital

### Abstract

Lung cancer accounts for high mortality rate. The study aims to investigate the association between duration of diagnosis to treatments, other factors, and mortality among 255 patients diagnosed with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) from 1<sup>st</sup> January 2014 to 31<sup>st</sup> December 2019. This is a retrospective cohort study. Risks of dying from lung cancer were assess using Cox with time varying covariates. Patient data was obtained from electronic medical records and the National Cancer Registry of Thailand. The mortality rate of lung cancer in Saraburi province was 1.5 per 100 person-month and 1-year, 3-year, and 5-year mortality was 58.8%, 91.3% and 95% respectively. In univariate analysis, mortality of lung cancer is associated with longer waiting period for any services. The mortality rate is almost 3 times higher if the waiting time between the 1<sup>st</sup> visit and the diagnosis is more than 4 weeks, compared to shorter waiting time [HR 2.81 (95%CI 1.95-4.04)]. Longer waiting period for tissue diagnosis more than 2 weeks is also associated with higher mortality [HR 2.79 (95%CI 1.85-4.21)].

Furthermore, the waiting period between the diagnosis and the 1st treatment for more than 4 weeks and the waiting period between the 1<sup>st</sup> visit and the 1<sup>st</sup> treatment for more than 6 weeks are associated with higher mortality rate [HR 1.50 (95%CI 1.11-2.02) and HR 2.63 (95%CI 1.70-4.08) respectively]. In multivariate analysis, these timing factors do not reach statistical significance but patients who did not receive any systemic treatments demonstrate the strongest mortality rate [adjusted HR 4.10 (95%CI 2.32-7.24)]. Among 172 patients receiving treatments for lung cancer, those receiving external beam radiation therapy has higher mortality rate than others [HR 3.00 (95%CI 1.12-8.02)]. In conclusion, longer waiting period in any process show trends to impact mortality rate although did not reach statistical significance in multivariate analysis. The other cell types apart from adenocarcinoma and squamous cell carcinoma associate with higher mortality. Patients who did not receive systemic therapy have higher mortality rate than those who received it.

**Keywords :** Non-small cell lung cancer, Advanced stage CA lung, duration of diagnosis and treatment, mortality rate

**Corresponding author:** Dr. Panpicha Chantasartassamee , department of medicine, Saraburi provincial hospital, Saraburi province, Thailand 18000

**Email:** panpicha.chn@gmail.com

## บทนำ (Introduction)

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยมีอุบัติการณ์การเกิดโรค 22.7 คนต่อประชากรเพศชาย 100,000 คน และ 10.1 คนต่อประชากรเพศหญิง 100,000 คน ผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ส่วนใหญ่ตรวจพบตอนมะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย (56.5%)<sup>1</sup> ในปัจจุบัน การรักษาโรคมะเร็งปอดได้มีการพัฒนาไปมาก อย่างไรก็ตาม อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดตั้งแต่ พ.ศ. 2560 มีเพียง 22% เท่านั้น<sup>2</sup>

เป็นที่ทราบอยู่แล้วว่าระยะของโรคที่แพร่กระจายแล้วสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง<sup>3</sup> แต่ก็ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิตหรือไม่ อายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด<sup>4,5</sup> ผู้ป่วยที่สูงอายุอาจไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมกับโรคเนื่องจากมีภาวะเปราะบางและไม่มีการศึกษาที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ บางการศึกษาพบว่าประโยชน์จากการรักษาผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยสูงอายุจะได้รับผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่า<sup>6-8</sup> การสูบบุหรี่ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต<sup>9</sup> โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่สูบบุหรี่มากกว่า 20 pack-year จะสูงกว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่น้อยกว่า 20 pack-year แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma การสูบบุหรี่ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแรกเท่านั้น<sup>10</sup>

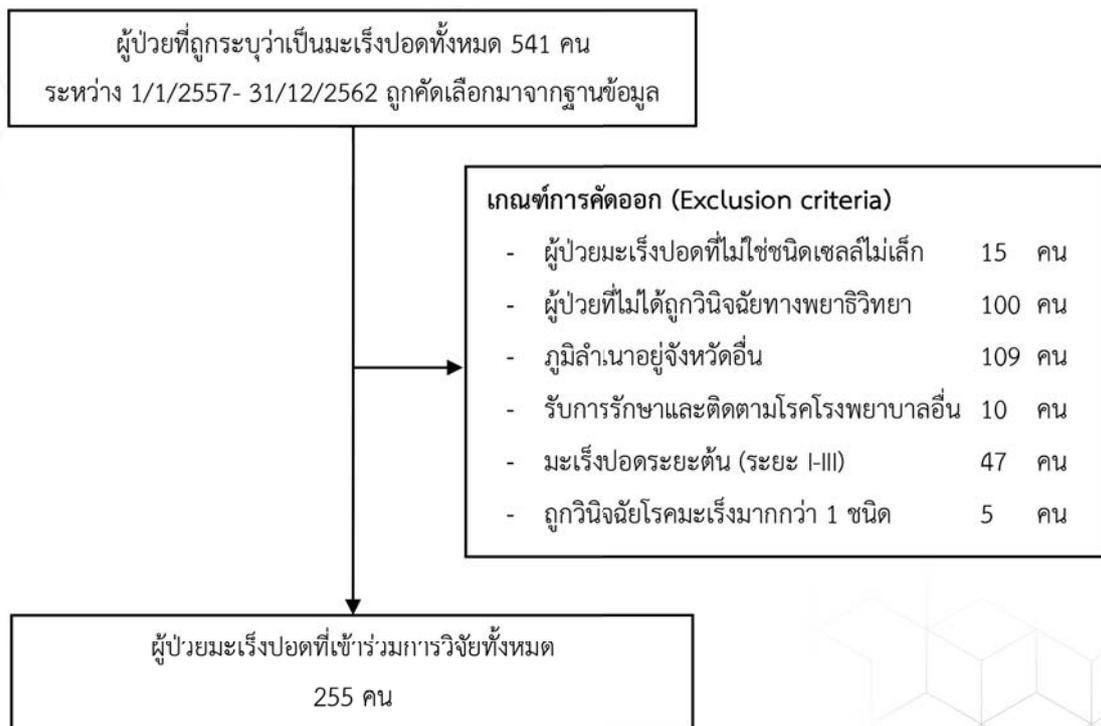
ชนิดของเซลล์มะเร็งปอดเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่บ่งบอกพยากรณ์โรค โดยมีการศึกษาว่าผู้ป่วยที่เซลล์มะเร็งปอด squamous cell carcinoma มีอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่าชนิด adenocarcinoma (94% และ 81% ตามลำดับ)<sup>11</sup> ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการกลายพันธุ์ของ EGFR (Epidermal growth factor receptor) พบได้น้อยในกลุ่มเซลล์ชนิด squamous cell carcinoma โดยพบว่าความชุกของการกลายพันธุ์อยู่ที่น้อยกว่า 18%<sup>12</sup> สำหรับการตรวจพบ EGFR exon 19 deletion หรือ exon 21 mutation สามารถรักษาด้วยยา tyrosine kinase inhibitor ได้ ซึ่งจะช่วยให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย<sup>13</sup> ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายแย่ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 3-4 สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง รวมถึงการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งที่เพิ่มขึ้น และการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ ก็สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นเช่นเดียวกัน<sup>14-17</sup> นอกจากนี้ เริ่มมีการศึกษาระยะเวลารอคอยในแต่ละขั้นตอนของการบริการทางการแพทย์เพิ่มขึ้น มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยเริ่มต้นรักษาช้าหลังวินิจฉัยจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเร็ว<sup>18,19</sup> แต่ในขณะเดียวกันบางการศึกษาพบว่าระยะเวลารอคอยไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต<sup>20,21</sup>

ทางคณะวิจัยได้เล็งเห็นถึงปัญหาดังกล่าวนี้ จึงได้จัดทำงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ 1 3 และ 5 ปี และศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ และระยะเวลารอคอย กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยปัจจัยระยะเวลารอคอยที่ถูกนำมาพิจารณาในการศึกษานี้ได้แก่ ระยะเวลารอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย ระยะเวลารอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสี ระยะเวลารอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ ระยะเวลารอคอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยา ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา และระยะเวลารอคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษา

### ขอบเขตงานวิจัยและตัวแปร (Study cohort and variables)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย (advanced stage) หรือผู้ป่วยที่โรคมะเร็งย้อนกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ทั้งหมด 541 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2562 ข้อมูลของผู้ป่วยถูกเลือกมาจากเวชระเบียน Electronic database ของโรงพยาบาลสระบุรี และข้อมูลทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข<sup>22</sup> โดยใช้รหัส ICD10 C330-C349

วิจัยฉบับนี้เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกดังต่อไปนี้ 1.) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจายตามระบบ 8<sup>th</sup> edition TNM โดย American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>23</sup> หรือผู้ป่วยที่โรคมะเร็งปอดกลับมาเป็นซ้ำที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ 2.) อายุมากกว่า 15 ปี 3.) ถูกวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กจากการตรวจชิ้นเนื้อหรือเซลล์วิทยา (Histopathology หรือ Cytology) 4.) มีหลักฐานของการแพร่กระจายจากรูปถ่ายทางรังสี เช่น X-ray, Computerized Tomography 5.) ผู้ป่วยอาศัยอยู่ในจังหวัดสระบุรี ถูกวินิจฉัยและได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี การเก็บข้อมูลจะมีเกณฑ์การคัดออกคือ 1.) ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอื่นคือ small cell lung cancer และ lung sarcoma 2.) ผู้ป่วยที่ไม่ได้ถูกวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา 3.) มะเร็งปอดระยะต้น (Stage I-III) 4.) ได้รับการรักษาและติดตามโรคที่โรงพยาบาลอื่น 5.) ถูกวินิจฉัยโรคมะเร็งมากกว่า 1 ชนิด (2 primary cancers) ภายใน 6 เดือน นับตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอด โดยการวินิจฉัยและประเมินระยะของโรคถูกประเมินโดยผู้วิจัยทั้งสองคนเพื่อเพิ่มความแม่นยำของข้อมูล



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงวิธีการคัดเลือกผู้ป่วย

ผู้วิจัยได้คัดเลือกข้อมูลพื้นฐานจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลสระบุรี ได้แก่ อายุ เพศ ที่อยู่อาศัย น้ำหนัก ส่วนสูง สภาพร่างกาย ประวัติการสูบบุหรี่ ภาวะโรคร่วม ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ EGFR mutation และ อวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย โดยวิธีการรักษา แบ่งเป็น ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า ภูมิคุ้มกันบำบัด รังสีรักษา และการรักษา ประคับประคองอาการ ช่วงระยะเวลาการรอดอยการระหว่างเข้ารับบริการที่ศึกษาในงานนี้ ได้แก่ 1.) ระยะเวลาการรอดอย ตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย ; 2.) ระยะเวลาการรอดอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพฉายรังสี ; 3.) ระยะเวลาการรอดอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ ; 4.) ระยะเวลาการรอดอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยา ; 5.) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย จนเริ่มรักษา ; 6.) ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนเริ่มรักษา สำหรับวันที่และสาเหตุของการเสียชีวิตได้มาจากบันทึก ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลสระบุรี ข้อมูลทะเบียนประชากรจากเทศบาลเมืองสระบุรี และข้อมูลทะเบียนมะเร็ง ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข

### การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical Analyses)

ข้อมูลแบบ Continuous variable และมีการกระจายตัวแบบ Parametric ผู้วิจัยใช้การวิเคราะห์โดยหาค่า Mean ( $\pm$ SD) แต่หากข้อมูลกระจายตัวแบบ Non-parametric จะแสดงผลด้วย median (IQR) สำหรับกรณีข้อมูลเป็น Categorical variable จะใช้ Chi-square test ในการหาความแตกต่างทางสถิติ ในส่วนของการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตวิเคราะห์จาก Cox hazard model with time varying-covariate<sup>24</sup> ทั้งตัวแปรเดี่ยว (Univariate analysis) และ พหุตัวแปร (Multivariate analysis) จะใช้วิธีการคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่ Multivariate model แบบ Backward regression เพื่อหา adjust hazard ratio ที่ดีที่สุด โดยตัวแปรที่คัดเลือกมาใน Multivariate model (ตารางที่ 2) ถูกจัดแบ่งด้วยอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัว ECOG morphology grade EGFR mutation อวัยวะที่แพร่กระจาย ประเภทการรักษา และระยะเวลาการรอดอยการวินิจฉัยและรักษา โดยข้อมูลเหล่านี้จะถูกรวบรวมและแสดงเป็น Kaplan-Meier curves โดยใช้โปรแกรม STATA version 14.2<sup>25</sup>

### จริยธรรมการวิจัย (Ethical Considerations)

ผู้วิจัยได้รับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นสากล (Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and The international conference on Harmonization in Good Clinical Practice, ICH-GCP) รหัสโครงการ SRBR63-044 ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลสระบุรี

### ผลการวิจัย (Results)

ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษามี 255 คน มีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 41.6 สัปดาห์ (95%CI 34.4-47) (Appendix 1) โดยอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดประมาณ 1.5% ต่อเดือน และอัตราการเสียชีวิตที่ 1, 3, และ 5 ปี อยู่ที่ 58.8%, 91.3%, และ 95% ตามลำดับ

### ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristics)

กลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของอายุอยู่ที่ 65 ปี (+11.4) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (63.5%) มีสภาพร่างกายที่แข็งแรง สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ECOG 0-2 (82.4%) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดมีประวัติสูบบุหรี่ (52.2%) โดยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นชนิด Adenocarcinoma 77.6%, Squamous cell carcinoma 11.4% และ ชนิดอื่น 11% และมีเพียง 14.5% ของผู้ป่วยกลุ่ม adenocarcinoma ที่ได้รับการตรวจ EGFR mutation ผู้ป่วยที่มี EGFR mutation (Exon19/21) ที่ตอบสนองต่อยามุ่งเป้า มีประมาณ 6.3% สำหรับชนิดของการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัด (53%) ยามุ่งเป้า (8.6%) ภูมิคุ้มกันบำบัด (0.8%) รังสีรักษา (5.1%) และไม่ได้รับการหรือรักษา ประคับประคองอาการ (32.5%) ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (n=255)

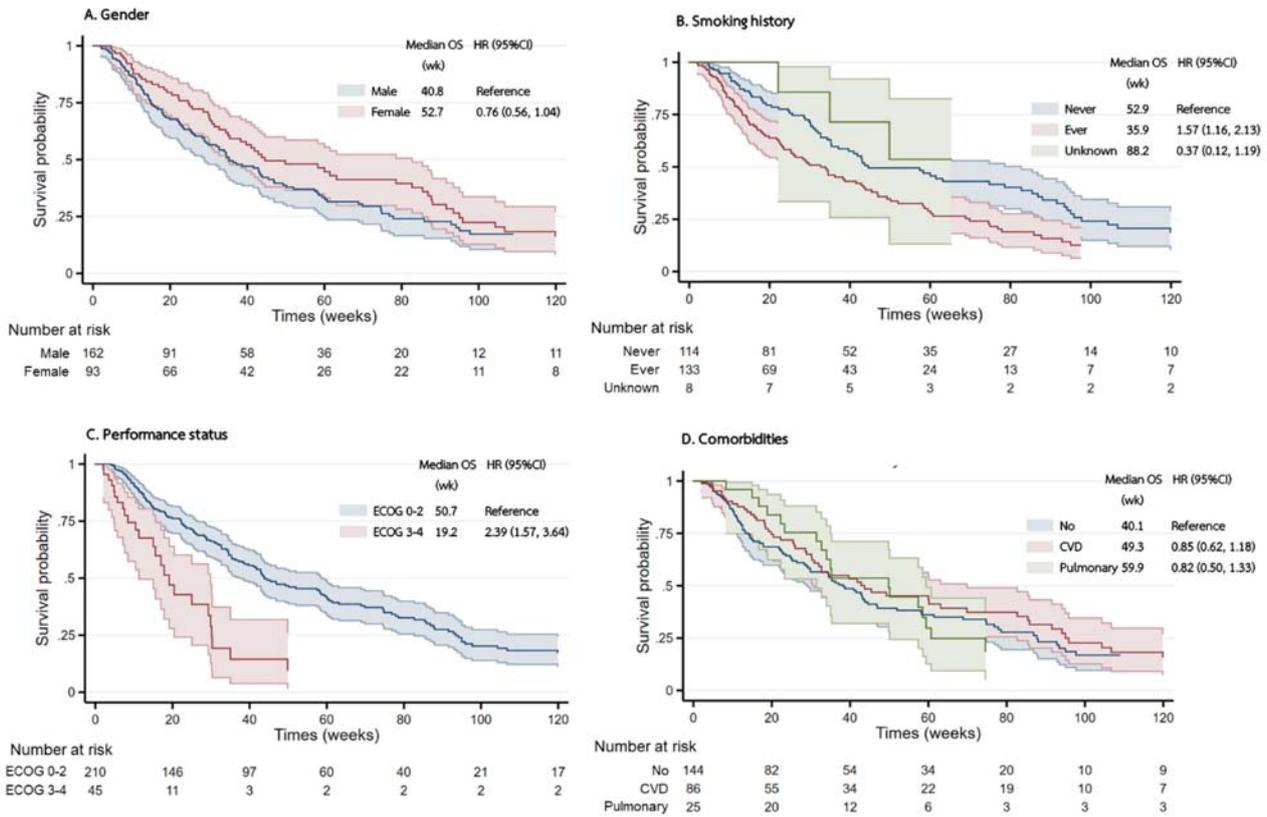
Variables	Categories	n (%)
Age, years	Mean ( $\pm$ SD)	65 ( $\pm$ 11.4)
	< 65 years	124 (48.6%)
	$\geq$ 65 years	151 (51.4%)
Sex	Male	162 (63.5%)
	Female	93 (36.5%)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	Mean (SD)	21.3 ( $\pm$ 4.1)
	< 18.5	66 (25.9%)
	18.5-22.9	112 (43.9%)
	> 22.9	77 (30.2%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	0-2	210 (82.4%)
	3-4	45 (17.6%)
History of smoking	Never smoke	114 (44.7%)
	Ever smoke	133 (52.2%)
	Unknown	8 (3.1%)
Co-morbidities	Pulmonary co-morbidities	144 (56.5%)
	CVD co-morbidities	86 (33.7%)
	No co-morbidities	25 (9.8%)
Morphology	Adenocarcinoma	198 (77.6%)
	Squamous cell	29 (11.4%)
	Others	28 (11%)
EGFR mutation	Exon 19 or 21	16 (6.3%)
	Exon 18 or 20 or No mutation	21 (8.2%)
	No EGFR examination	218 (85.5%)
Grade	Well to moderately differentiation	218 (85.5%)
	Poorly differentiation	37 (14.5%)
Metastatic organ	Brain	20 (7.8%)
	Visceral	159 (61.2%)
	Multiple	79 (31.0%)
Treatment	Chemotherapy	135 (53%)
	Targeted therapy	22 (8.6%)
	Immunotherapy	2 (0.8%)
	Radiotherapy	13 (5.1%)
	No treatment	83 (32.5%)

ตารางที่ 1 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (n=255)

Variables	Categories	n (%)
Time between 1 <sup>st</sup> visit & Imaging in weeks	Median (IQR: Q1-Q3)	3 (1-5.1)
	≤ 2 weeks	97 (38%)
	> 2 weeks	158 (62%)
Time between 1 <sup>st</sup> visit & procedure in weeks	Median (IQR: Q1-Q3)	3.6 (1.1-6.9)
	≤ 2 weeks	88 (34.5%)
	> 2 weeks	167 (65.5%)
Time between 1 <sup>st</sup> visit & tissue diagnosis in weeks	Median (IQR: Q1-Q3)	4.7 (2.3-8)
	≤ 4 weeks	111 (43.5%)
	> 4 weeks	144 (56.5%)
Time between procedure & tissue diagnosis in weeks	Median (IQR: Q1-Q3)	0.9 (0.7-1.3)
	≤ 2 weeks	228 (89.4%)
	> 2 weeks	27 (10.6%)
Time between tissue diagnosis & treatment in weeks	Median (IQR: Q1-Q3)	2.1 (1-4.1)
	≤ 4 weeks	125 (49.0%)
	> 4 weeks	130 (51.0%)
Time between 1 <sup>st</sup> visit & treatment	Median (IQR: Q1-Q3)	7.3 (4.6-11.9)
	≤ 6 weeks	62 (24.3%)
	> 6 weeks	193 (75.7%)

เมื่อนำตัวแปรต้นมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตด้วยวิธี Cox regression with time varying-covariate โดยแบ่งเป็นตัวแปรเดี่ยว univariate analysis (ตารางที่ 2) พบว่า อายุ เพศ โรคประจำตัว ภาวะที่มะเร็งแพร่กระจาย และการแบ่งตัวของมะเร็งไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ สภาพร่างกายของผู้ป่วยที่ย่ำแย่ (ECOG 3-4) (HR 2.39; 95%CI 1.57-3.64) ผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่มาก่อน (HR 1.57; 95%CI 1.16-2.13) ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ไม่ใช่ Adenocarcinoma [Squamous cell carcinoma (HR 2.22; 95%CI 1.42-3.46) และ Others type (HR 1.72; 95%CI 1.06-2.79)] การมี EGFR mutation ที่ไม่ตอบสนองต่อยามุงเป้า (HR 2.62; 95%CI 1.01-6.78) การไม่ได้ตรวจ EGFR mutation (HR 4.10; 95%CI 1.81-9.32) การรักษาด้วยการฉายรังสี (HR 2.12; 95%CI 1.13-3.98) และการไม่ได้เข้ารับการรักษา (HR 3.09; 95%CI 2.19-4.37)

เมื่อนำปัจจัยทั้งหมดที่กล่าวมาคำนวณแบบพหุตัวแปร Multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การไม่ได้เข้ารับการรักษา (HR 4.10; 95%CI 2.32-7.24) และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่นๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma (HR 2.00; 95%CI 1.11-3.61)



ภาพที่ 2 แสดง Kaplan-Meier survival estimates ของปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ (A) เพศ (B) ประวัติการสูบบุหรี่ (C) สภาพร่างกาย และ (D) ภาวะโรคร่วม ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย

### ปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอย (Waiting periods)

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษาอยู่ที่ 7.3 สัปดาห์ (4.6-11.9 สัปดาห์) โดยเมื่อแบ่งเป็นช่วงเวลา คือ 1.) ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัยอยู่ที่ 4.7 สัปดาห์ (2.3-8 สัปดาห์) ; 2.) ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสีอยู่ที่ 3 สัปดาห์ (1-5.1 สัปดาห์) ; 3.) ระยะเวลาการรอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ 3.6 สัปดาห์ (1.1-6.9 สัปดาห์) ; 4.) ระยะเวลาการรอคอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยา 0.9 สัปดาห์ (0.7-1.3 สัปดาห์) ; 5.) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา 2.1 สัปดาห์ (1-4.1 สัปดาห์)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (n=255) โดยใช้ Cox regression with time varying-covariate pattern ทั้งตัวแปรเดี่ยว (Univariate analysis) และพหุตัวแปร (Multivariate analysis)

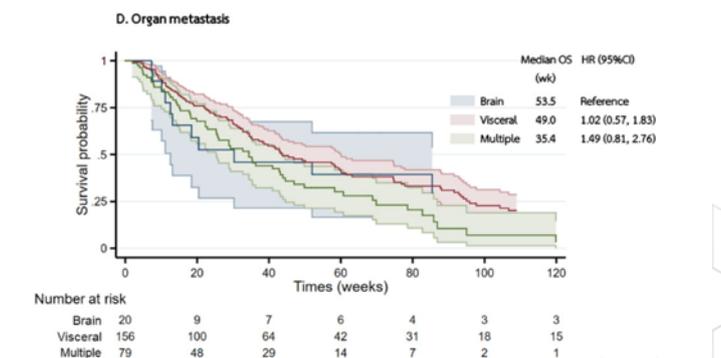
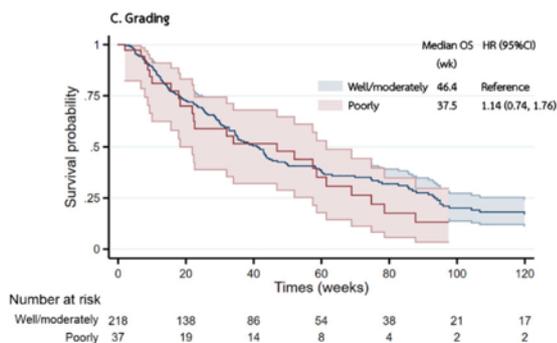
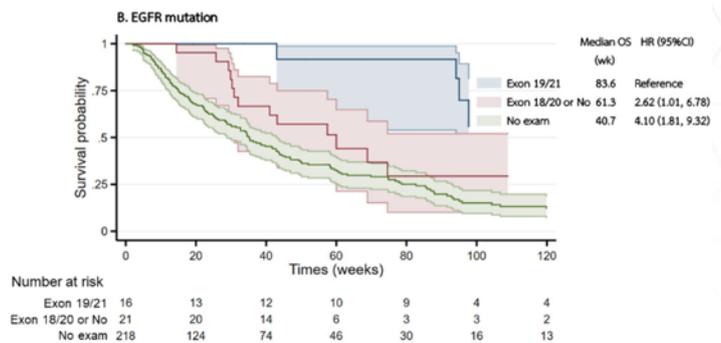
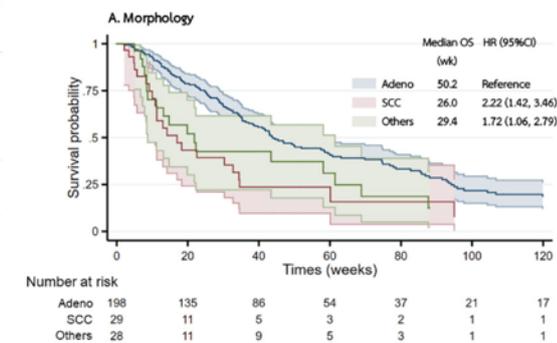
Variables	Alive/death (n = 255)	Time at risk (days)	Univariate		Multivariate	
			HR	95%CI	HR	95%CI
Age in years						
< 65 years	36/88	5,812	1.00	Ref	1.00	Ref
≥ 65 years	43/88	5,695	1.00	0.74-1.34	0.66	0.46-0.93
Sex						
Male	49/113	6,610	1.00	Ref	1.00	Ref
Female	30/63	4,897	0.76	0.56-1.04	0.68	0.42-1.11

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (n=255) โดยใช้ Cox regression with time varying-covariate pattern ทั้งตัวแปรเดี่ยว (Univariate analysis) และพหุตัวแปร (Multivariate analysis) (ต่อ)

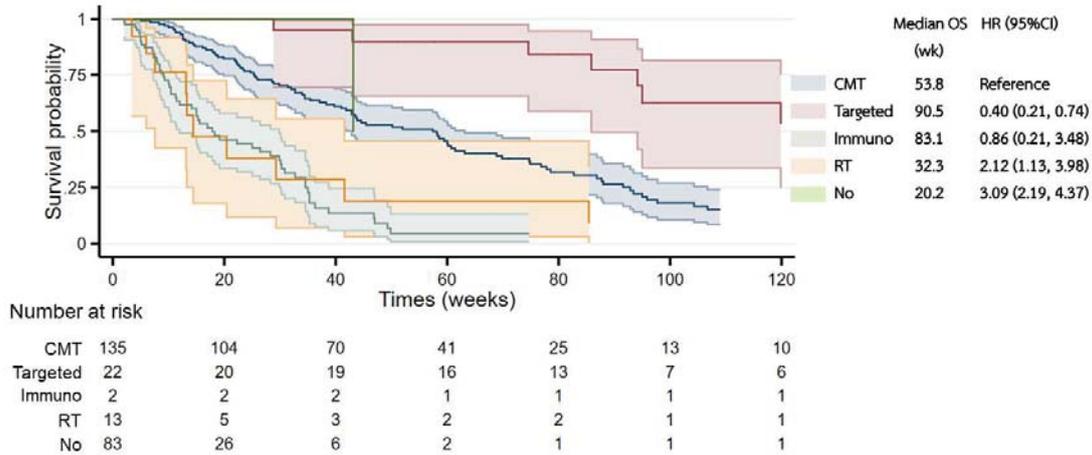
Variables	Alive/death (n = 255)	Time at risk (days)	Univariate		Multivariate	
			HR	95%CI	HR	95%CI
ECOG						
0-2	61/149	10,641	1.00	Ref	1.00	Ref
3-4	18/27	866	2.39	1.57-3.64	1.63	0.96-2.77
History of smoking						
Never smoke	37/77	6,031	1.00	Ref	1.00	Ref
Ever smoke	37/96	4,770	1.57	1.16-2.13	0.98	0.60-1.60
Unknown	5/3	705	0.37	0.12-1.19	0.36	0.10-1.25
Comorbidities						
No comorbidities	47/97	5,771	1.00	Ref	1.00	Ref
CVD comorbidities	27/59	4,239	0.85	0.62-1.18	0.94	0.65-1.36
Pulmonary comorbidities	5/20	1,497	0.82	0.50-1.33	0.67	0.39-1.18
Morphology						
Adenocarcinoma	64/134	9,930	1.00	Ref	1.00	Ref
Squamous cell	6/23	753	2.22	1.42-3.46	1.55	0.93-2.59
Others	9/19	824	1.72	1.06-2.79	2.00	1.11-3.61
EGFR mutation (Response to TKI)						
Exon 19 or 21 (Response)	10/6	1,337	1.00	Ref	1.00	Ref
Exon 18/20 & No mutation	6/15	1,288	2.62	1.01-6.78	1.63	0.53-4.99
No EGFR examination	63/155	8,881	4.10	1.81-9.32	2.01	0.74-5.41
Grade						
Well or Mod differentiation	66/152	10,120	1.00	Ref	1.00	Ref
Poorly differentiation	13/24	1,386	1.14	0.74-1.76	0.84	0.51-1.36
Organ metastasis						
Brain	7/13	1,070	1.00	Ref	1.00	Ref
Visceral	50/106	7,640	1.02	0.57-1.83	0.89	0.41-1.91
Multiple	22/57	2,795	1.49	0.81-2.76	1.56	0.72-3.39
Palliative treatment						
Chemotherapy	40/95	7,262	1.00	Ref	1.00	Ref
Targeted therapy	11/11	1,991	0.40	0.21-0.74	0.59	0.28-1.26
Immunotherapy	0/2	166	0.86	0.21-3.48	1.31	0.29-5.95
Radiotherapy	2/11	420	2.12	1.13-3.98	1.80	0.73-4.42
No treatment	26/57	1,667	3.09	2.19-4.37	4.10	2.32-7.24

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (n=255) โดยใช้ Cox regression with time varying-covariate pattern ทั้งตัวแปรเดี่ยว (Univariate analysis) และพหุตัวแปร (Multivariate analysis) (ต่อ)

Variables	Alive/death (n = 255)	Time at risk (days)	Univariate		Multivariate	
			HR	95%CI	HR	95%CI
Time between 1 <sup>st</sup> visit & Imaging						
≤ 2 weeks	47/50	3,959	1	Ref	1.00	Ref
> 2 weeks	32/126	7,548	1.31	0.94-1.82	1.22	0.84-1.79
Time between 1 <sup>st</sup> visit & Procedure						
≤ 2 weeks	61/27	3,933	1	Ref	1.00	Ref
> 2 weeks	18/149	7,574	2.79	1.85-4.21	1.56	0.82-2.96
Time between 1 <sup>st</sup> visit & tissue diagnosis						
≤ 4 weeks	74/37	5,035	1	Ref	1.00	Ref
> 4 weeks	5/139	6,471	2.81	1.95-4.04	1.40	0.76-2.59
Time between tissue diagnosis & treatment						
≤ 4 weeks	39/86	6,776	1	Ref	1.00	Ref
> 4 weeks	40/90	4,731	1.50	1.11-2.02	0.69	0.42-1.14
Time between 1 <sup>st</sup> visit & treatment						
≤ 6 weeks	39/23	3,296	1	Ref	1	Ref
> 6 weeks	60/153	8,211	2.63	1.70-4.08	1.20	0.64-2.27



เมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariate analysis พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาการรอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อที่มากกว่า 2 สัปดาห์ (HR 2.79; 95%CI 1.85-4.21) ระยะเวลาการรอคอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยาที่มากกว่า 4 สัปดาห์ (HR 2.81; 95%CI 1.95-4.04) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษาที่มากกว่า 4 สัปดาห์ (HR 1.5; 95%CI 1.11-2.02) และระยะเวลาการรอคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษาที่มากกว่า 6 สัปดาห์ (HR 2.63; 95%CI 1.70-4.08) อย่างไรก็ตามเมื่อคำนวณแบบ Multivariate analysis พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 4 แสดง Kaplan-Meier survival estimates ของชนิดการรักษา ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่จำเพาะต่อมะเร็ง 172 คน พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี (HR 3.00; 95%CI 1.12-8.02) สำหรับระยะเวลา รอคอยกับอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสีที่มากกว่า 2 สัปดาห์ (HR 1.1; 95%CI 0.66-1.82) ระยะเวลาการรอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อที่มากกว่า 2 สัปดาห์ (HR 1.86; 95%CI 0.81-4.29) ระยะเวลาการรอคอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยาที่มากกว่า 4 สัปดาห์ (HR 1.75; 95%CI 0.82-3.75) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษาที่มากกว่า 4 สัปดาห์ (HR 0.67; 95%CI 0.39-1.16) และระยะเวลาการรอคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษาที่มากกว่า 6 สัปดาห์ (HR 1.03; 95%CI 0.51-2.09) พบว่า ไม่มีความสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษา (n=172)

Variables	Alive/deat h (n = 172)	Time at risk (days)	Univariate		Multivariate	
			HR	95%CI	HR	95%CI
Age in years						
< 65 years	28/63	5319	1.00	Ref	1.00	Ref
≥ 65 years	25/56	4520	1.01	0.71-1.46	0.79	0.49-1.27
Sex						
Male	28/78	5635	1.00	Ref	1.00	Ref
Female	25/41	4204	0.69	0.47-1.01	0.43	0.22-0.84
ECOG						
0-2	51/113	9463	1.00	Ref	1.00	Ref
3-4	2/6	376	1.29	0.56-2.96	0.57	0.18-1.85



Variables	Alive/death h (n = 172)	Time at risk (days)	Univariate		Multivariate	
			HR	95%CI	HR	95%CI
History of smoking						
Never smoke	27/55	5194	1.00	Ref	1.00	Ref
Ever smoke	22/63	4031	1.52	1.05-2.18	0.77	0.39-1.49
Unknown	4/1	614	0.17	0.02-1.23	0.22	0.02-2.04
Comorbidities						
No comorbidities	32/62	4951	1.00	Ref	1.00	Ref
CVD comorbidities	16/41	3526	0.94	0.63-1.39	1.09	0.68-1.74
Pulmonary comorbidities	5/16	1362	0.97	0.55-1.70	0.73	0.38-1.40
Morphology						
Adenocarcinoma	44/95	8515	1.00	Ref	1.00	Ref
Squamous cell	3/11	572	1.69	0.91-3.17	0.94	0.44-1.98
Others	6/13	751	1.63	0.91-2.92	1.33	0.66-2.67
EGFR mutation (Response to TKI)						
Exon 19 or 21 (Response)	8/6	1292	1.00	Ref	1.00	Ref
Exon 18/20 & No mutation	6/13	1227	2.47	0.93-6.54	1.14	0.31-4.10
No EGFR examination	39/100	7321	3.36	1.47-7.69	1.88	0.64-5.55
Grade						
Well or Mod differentiation	46/103	8613	1.00	Ref	1.00	Ref
Poorly differentiation	7/16	1225	1.10	0.65-1.87	1.01	0.55-1.88
Organ metastasis						
Brain	5/10	1007	1.00	Ref	1.00	Ref
Visceral	32/72	6442	1.01	0.52-1.98	1.03	0.39-2.71
Multiple	16/37	2390	1.52	0.74-3.10	1.92	0.71-5.20
Systemic treatment						
Chemotherapy	40/95	7262	1.00	Ref	1.00	Ref
Targeted therapy	11/11	1991	0.38	0.20-0.72	0.57	0.26-1.26
Immunotherapy	0/2	166	0.84	0.21-3.41	1.21	0.26-5.57
Radiotherapy	2/11	420	2.11	1.12-3.95	3.00	1.12-8.02
Time between 1 <sup>st</sup> visit & Imaging						
≤ 2 weeks	26/29	3116	1.00	Ref	1.00	Ref
> 2 weeks	27/90	6724	1.46	0.96-2.23	1.10	0.66-1.82
Time between 1 <sup>st</sup> visit & Procedure						
≤ 2 weeks	43/16	3464	1.00	Ref	1.00	Ref
> 2 weeks	10/103	6374	3.37	1.99-5.71	1.86	0.81-4.29

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษา (n=172) (ต่อ)

Variables	Alive/death (n = 172)	Time at risk (days)	Univariate		Multivariate	
			HR	95%CI	HR	95%CI
Time between 1 <sup>st</sup> visit & tissue diagnosis						
≤ 4 weeks	52/25	4547	1.00	Ref	1.00	Ref
> 4 weeks	1/94	5292	3.11	1.99-4.84	1.75	0.82-3.75
Time between tissue diagnosis & treatment						
≤ 4 weeks	39/86	6776	1.00	Ref	1.00	Ref
> 4 weeks	14/33	3063	0.79	0.53-1.18	0.67	0.39-1.16
Time between 1 <sup>st</sup> visit & treatment						
≤ 6 weeks	39/23	3296	1.00	Ref	1.00	Ref
> 6 weeks	14/96	6543	1.99	1.26-3.13	1.03	0.51-2.09

### อภิปรายผลการวิจัย (Discussion)

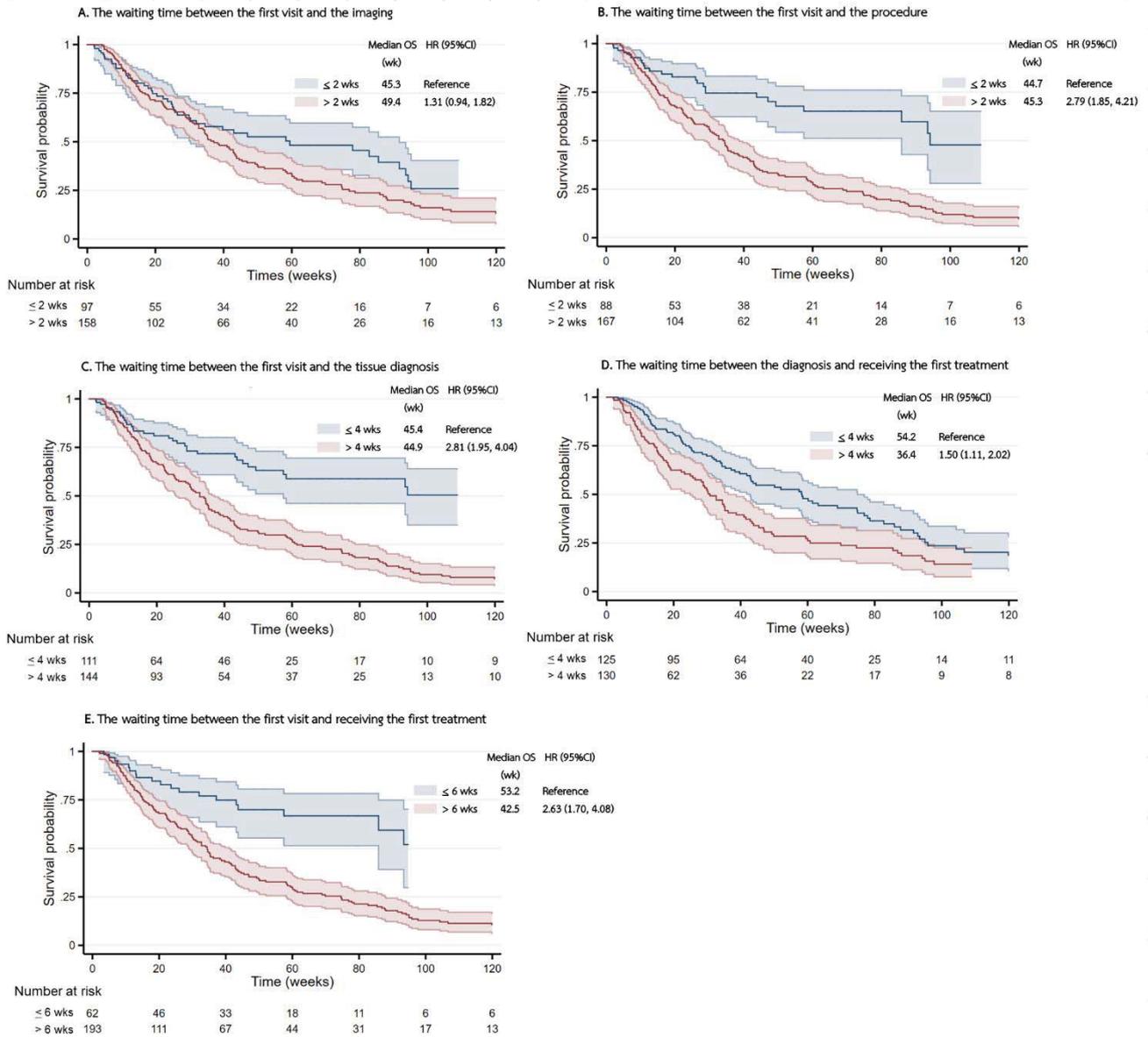
งานวิจัยนี้ต่อยอดมาจากงานวิจัยของ Vichapat V.<sup>1</sup> โดยศึกษาเพิ่มเติมเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลารอคอยเพื่อการวินิจฉัยและเข้ารับการรักษาต่อการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด ข้อมูลด้านปัจจัยพื้นฐานและข้อมูลเกี่ยวกับประวัติการเสียชีวิตของผู้ป่วยถูกรวบรวมมาจากการทบทวนประวัติจากเวชระเบียน Electronic database ของโรงพยาบาลสระบุรี และข้อมูลทะเบียนมะเร็ง ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นฐานข้อมูลของระบบทะเบียนมะเร็งระดับประเทศ หรือ National Cancer Registry โดยในส่วนของข้อมูลการเสียชีวิตที่ขาดหายไปผู้ร่วมวิจัยได้ทำเรื่องขอข้อมูลเพิ่มเติมจากทะเบียนประชากรจังหวัดสระบุรี จากการรวบรวมข้อมูลที่กล่าวมา ทำให้ความสมบูรณ์ของข้อมูลอยู่ในระดับสูง (level of completeness > 90%) ในการศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1, 3 และ 5 ปีไปในทิศทางเดียวกันกับข้อมูลระดับประเทศ<sup>2</sup>

ในการศึกษานี้พบว่า การที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาหรือการรักษาระดับประคองอาการเกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นสูงถึง 4.10 เท่า (95%CI 2.32-7.24) เทียบกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย systemic treatment ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาของ S.Y. Brule, et al.<sup>3</sup> ผลจากการวิเคราะห์ในงานศึกษานี้อาจจะถูกรบกวนด้วย classification bias เนื่องจากข้อจำกัดที่การศึกษานี้เป็น retrospective study ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มที่เปราะบาง เช่น สภาพร่างกายที่ย่ำแย่<sup>4</sup> หรือผู้สูงอายุ<sup>5,6</sup> ไม่ได้ถูก systematic allocation อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้พยายามกำจัดอคติดังกล่าวนี้ด้วยการทำ adjusted multivariate model และพบว่าปัจจัยนี้สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ทั้ง univariate และ multivariate analysis ข้อมูลดังกล่าวนี้ชี้แนะว่า ผู้ป่วย advanced stage NSCLC ควรได้รับการรักษาด้วย palliative treatment ไม่ว่าจะเป็น chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy และ radiotherapy ซึ่งจะสามารถลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ เมื่อเทียบกับไม่ได้รับการรักษาเลย

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่น ๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma มีการเสียชีวิตที่สูงกว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาชนิด Adenocarcinoma และ Squamous cell carcinoma มากกว่า 2 เท่า (95%CI 1.11-3.61) สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ของ R. Makitaro, et al. ที่กล่าวว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างกันจะนำไปสู่อัตราการเสียชีวิตที่แตกต่าง โดยผู้ป่วยกลุ่ม Adenocarcinoma และ Squamous cell carcinoma จะมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่เหลือ<sup>7</sup> ทั้งนี้อาจอธิบายได้ว่ากลุ่ม Adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma เป็นกลุ่มที่พบได้มากที่สุด ทำให้มีการศึกษาและพัฒนาการรักษาที่มากกว่า นำไปสู่การลดการเสียชีวิตของผู้ป่วย จึงกล่าวได้ว่า นอกจาก

## การวินิจฉัยมะเร็งปอดแล้ว

## ควรรบอกลักษณะทางพยาธิวิทยาด้วยเพื่อใช้พยากรณ์โรค



**ภาพที่ 5** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเสียชีวิตกับปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้รับการทำภาพถ่ายรังสี (A) ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้รับการทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ (B) ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้รับวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (C) ระยะเวลาที่เริ่มรักษาหลังจากได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (D) และระยะเวลาที่เริ่มรักษาหลังจากเข้ารับบริการ (E) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระจาย โรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย โรงพยาบาลสระบุรี

สำหรับปัจจัยพื้นฐานอื่น ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้นไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ F. Tas, et al.<sup>4,5</sup> ที่สรุปว่าอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสการรอดชีวิตที่ลดลง เพศไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Visbal AL, et al.<sup>28</sup> ซึ่งกล่าวว่าเพศชายสัมพันธ์กับโอกาสการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับเพศหญิง โดยเหตุผลส่วนหนึ่งมาจากเพศชายมีภาวะโรคร่วมมากกว่าเพศหญิง เมื่อพิจารณาจากผลงานวิจัยชิ้นนี้พบว่า ผู้ป่วยหญิงมีภาวะโรคร่วม 94.6% ส่วนผู้ป่วยชายมีภาวะโรคร่วม 87.7% ซึ่งมีความชุกไม่แตกต่างกัน ทำให้ผลการศึกษพบว่าเพศไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต สำหรับปัจจัยด้านประวัติการสูบบุหรี่ ในงานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คำนึงถึงงานวิจัยของ C.M. Tammemagi, et al.<sup>9</sup> ซึ่งพบว่าประวัติสูบบุหรี่ที่มากกว่า 20 packs-year สัมพันธ์กับการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับการไม่สูบบุหรี่ โดยสาเหตุที่งานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์อาจเกิด

จากจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยที่น้อย และการสูญบุหรืเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจส่งผลทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น เช่น โรคถุงลมโป่งพอง โรคหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ทั้งกลุ่มสูญบุหรืและไม่สูญบุหรืมีภาวะโรคร่วมที่ความชุกสูงโดยคิดเป็น 88.7% และ 93.0% ตามลำดับ ซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าอาจส่งผลให้ปัจจัยการสูญบุหรืไม่สัมพันธ์กับโอกาสการเสียชีวิต

ผลการศึกษานี้พบว่าปัจจัยสภาพร่างกายของผู้ป่วย ECOG 3-4 มีแนวโน้มที่จะเสียชีวิตสูงกว่า ECOG 1-2 ถึง 1.6 เท่าถึงแม้จะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ R. Salloum ที่พบว่า สภาพร่างกายของผู้ป่วย ECOG 3-4 มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า ECOG 1-2<sup>14</sup> นอกจากนี้ปัจจัยเรื่องโรคประจำตัวไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Islam KM, et al.<sup>29</sup> เช่นเดียวกับปัจจัยการแบ่งตัว (Grade) ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Travis WD, et al.<sup>30</sup> และอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจายที่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยก่อนหน้านี้<sup>16,17</sup>

เมื่อพิจารณาปัจจัยด้าน EGFR mutation ผลการศึกษาพบว่าไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ A.K. Vaid, et al. ทั้งนี้จะเห็นได้ว่า สัดส่วนการที่ผู้ป่วยไม่ได้ตรวจ EGFR mutation มีถึง 85.5% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา ทั้งนี้เนื่องจากช่วงระยะเวลาที่ศึกษาขณะนั้นมีผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มที่เข้าถึงการตรวจ เช่น สิทธิการรักษาข้าราชการ หรือ ชำระค่าใช้จ่ายเอง ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ EGFR mutation มีน้อย แต่อย่างไรก็ตามผลงานวิจัยนี้สอดคล้องกับ งานวิจัย IPASS trial และ OPTIMAL trial ซึ่งพบว่า การรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitors เมื่อเทียบกับ systemic chemotherapy ส่งผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบของผู้ป่วยที่นานขึ้นถึงแม้จะไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตก็ตาม<sup>31,32</sup>

สำหรับการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างการเสียชีวิตกับระยะเวลาการรอดคอย พบว่าในทุกช่วงระยะเวลาการรอดคอยที่ยาวนานมีแนวโน้มที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต ถึงแม้ข้อมูลจะไม่เพียงพอที่จะได้นัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาการรอดคอยเริ่มตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสี ระยะเวลาการรอดคอยทำหัตถการเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อ ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา และระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนเริ่มรักษา ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่สรุปว่า ระยะเวลาการรอดคอยการรักษานานไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต<sup>8,9</sup> ตรงข้ามกับอีกงานวิจัย<sup>10</sup> ที่พบว่าระยะเวลาการรอดคอยการรักษานานขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำลง ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการ การตรวจและสืบค้นเพิ่มเติมในขั้นตอนต่าง ๆ เพื่อนำมาซึ่งการวินิจฉัย อาจเลื่อนมาให้เร็วขึ้นกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการน้อย เพื่อที่จะให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วลดอาการของผู้ป่วยนำไปสู่การลดการเสียชีวิต ปัจจัยภายในเหล่านี้ทำให้ระยะเวลาการรอดคอยไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำกัดส่งผลให้ค่าความเชื่อมั่นกว้าง ผู้วิจัยมีความเห็นว่า ถึงแม้ปัจจัยด้านระยะเวลาการรอดคอยจะไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากผลการวิจัยสามารถบอกได้ว่า ช่วงระยะเวลาการรอดคอย การบริการและการรักษาที่นานขึ้น มีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น นอกจากนี้ระยะเวลาการรอดคอยที่นานขึ้นอาจมีผลในด้านอื่นที่ไม่ได้ศึกษาในงานวิจัยนี้ ได้แก่ ความกังวลของผู้ป่วย คุณภาพชีวิต และสภาพร่างกายของผู้ป่วยที่ย่ำแย่ลงทุกวัน

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา systemic treatment 172 คน พบว่า การรักษาแบบฉายรังสีสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีพบว่าคิดเป็นผู้ป่วยที่มี brain metastasis 8 คน (61.5%) multiple metastasis 3 คน (23.1%) และ Visceral metastasis 2 คน (15.4%) ตามลำดับ ซึ่งเป็นการกระจายโรคในตำแหน่งที่เป็น vital organs และจัดว่าเป็น high tumor burden<sup>11-13</sup> จากผลการศึกษานี้ของ S. Peters et al.<sup>14</sup> การมี brain metastasis ของผู้ป่วยมะเร็งปอดส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตลดลง ดังนั้นการรักษาด้วย brain radiation อาจเป็นเพียง multiplicative interaction effect ของการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง brain metastasis กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต



ถึงแม้งานวิจัยจะมีข้อจำกัดของ underreport ของข้อมูลวินิจฉัย เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายที่แพทย์สงสัยว่าเป็นมะเร็งปอด แต่ไม่ได้รับการทำหัตถการเพื่อวินิจฉัย หรือผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนได้ทำหัตถการ แต่ความแม่นยำของเกณฑ์การคัดเข้าในการระบุตัวตนผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดมีสูง ทำให้มีความเป็นไปได้น้อยที่จะนำผู้ป่วยที่เป็นโรคอื่นเข้ามาวิเคราะห์ในการศึกษา แม้ confounding factors และ interactive effect จะไม่สามารถถูกควบคุมได้จากการออกแบบงานวิจัยที่เป็น retrospective analysis แต่อย่างไรก็ตาม การทำวิจัยที่เกี่ยวกับเรื่องระยะเวลาการรอคอยเพื่อรับการรักษายังคงไม่สามารถทำการสุ่มได้เนื่องจากติดเงื่อนไขในแง่ของจริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ไม่ได้กล่าวถึงผลของระยะเวลารอคอยที่นานขึ้นต่อสภาพร่างกาย สภาพจิตใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งล้วนเป็นสิ่งสำคัญที่ควรคำนึงถึงในการรักษา ซึ่งอาจเป็นแนวทางสำหรับวิจัยต่อไป

## สรุปผล

ระยะเวลารอคอยเพื่อรักษาและการวินิจฉัยมีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตแม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาอื่น ๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับการที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาด้วย systemic treatment จะเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดมากกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา

## กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ขอขอบพระคุณ นายจิตติชัย บุญอบ ที่ช่วยคัดเลือกข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูล Thai Cancer Base และข้อมูลประวัติการเสียชีวิตของผู้ป่วยจาก National cancer registry ข้อมูลทะเบียนประชากรจากเทศบาลเมืองสระบุรี

## เอกสารอ้างอิง (References)

1. Vichapat, V. Prognostic Factors and Overall Survival of Advanced Stage NSCLC Patients in Saraburi Hospital. J Dept Med Ser 46, 182–9 (2021).
2. TCB Report Online. Thai population cancer database. National Cancer Institute <http://tcb.nci.go.th/CWEB/cwebBase.do?mode=initialApplication> (2020).
3. Brule, S. Y. et al. Palliative systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer: Investigating disparities between patients who are treated versus those who are not. Lung Cancer 97, 15–21 (2016).
4. Salloum, R. Survival among Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Poor Performance Status after First Line Chemotherapy. Lung Cancer 77, 1–12 (2012).
5. Venuta, F. et al. Lung cancer in elderly patients. Journal of Thoracic Disease 8, S908–S914 (2016).
6. Tas, F., Ciftci, R., Kilic, L. & Karabulut, S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. Oncology Letters 6, 1507–1513 (2013).
7. Cheng, T. Y. D. et al. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. Journal of Thoracic Oncology 11, 1653–1671 (2016).
8. Vinod, S. K., Chandra, A., Berthelsen, A. & Descallar, J. Does timeliness of care in Non-Small Cell Lung Cancer impact on survival? Lung Cancer 112, 16–24 (2017).
9. Labbé, C. et al. Wait times for diagnosis and treatment of lung cancer: A single-centre experience. Current Oncology 24, 367–373 (2017).

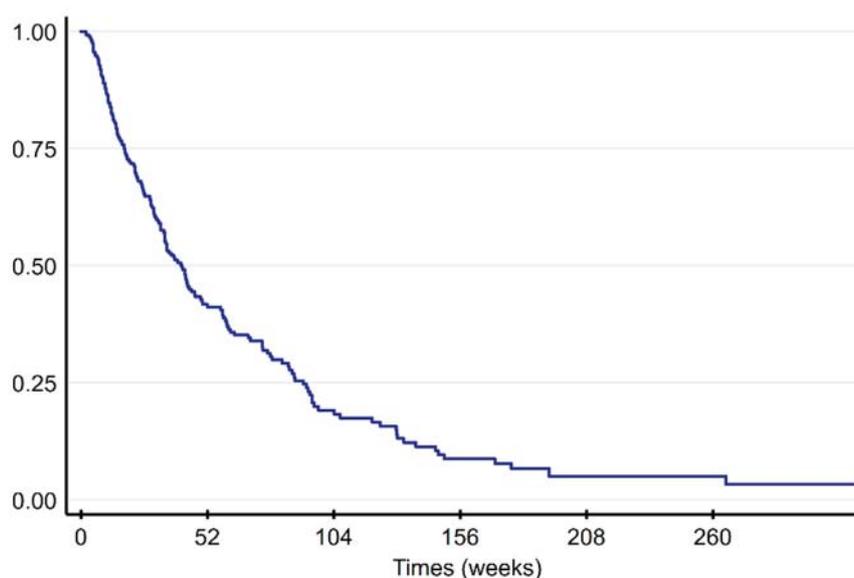
10. Tsai, C. H., Kung, P. T., Kuo, W. Y. & Tsai, W. C. Effect of time interval from diagnosis to treatment for non-small cell lung cancer on survival: A national cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 10, 1–10 (2020).
11. Owusu, C., Dijkland, S. A., Nieboer, D., van der Heide, A. & van der Rijt, C. C. D. Predictors of Mortality in Patients with Advanced Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 14, 1–20 (2022).
12. Obenauf, A. C. & Massagué, J. Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis. *Trends in Cancer* 1, 76–91 (2015).
13. Gómez, O. H. et al. “High Tumor Burden” in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Defining the Concept. *Cancer Management and Research* 13, 4665–4670 (2021).
14. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V. & Leigh, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treatment Reviews* 45, 139–162 (2016).
15. C. Owusu, S.A. Dijkland, D. Nieboer, A. van der Heide, C.C.D. van der Rijt, Predictors of Mortality in Patients with Advanced Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis, *Cancers*. 14 (2022) 1–20. <https://doi.org/10.3390/cancers14020328>.
16. A.C. Obenauf, J. Massagué, Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis, *Trends in Cancer*. 1 (2015) 76–91. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.009>.
17. O.H. Gómez, A.M. Paul, A.L.O. Granados, S.R. Martínez, D.P. Parente, P.R. Gracia, L.S. Cuervo-Arango, L. Vilà, “High Tumor Burden” in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Defining the Concept, *Cancer Management and Research*. 13 (2021) 4665–4670. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S302928>.
18. D.R. Gomez, K.P. Liao, S.G. Swisher, G.R. Blumenschein, J.J. Erasmus, T.A. Buchholz, S.H. Giordano, B.D. Smith, Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival, *Radiotherapy and Oncology*. 115 (2015) 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.010>.
19. V. Vichapat, Prognostic Factors and Overall Survival of Advanced Stage NSCLC Patients in Saraburi Hospital, *J Dept Med Ser*. 46 (2021) 182–9. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/251800>.
20. D. Ha, A.L. Ries, P. Montgrain, F. Vaida, S. Sheinkman, M.M. Fuster, Time to treatment and survival in veterans with lung cancer eligible for curative intent therapy, *Respiratory Medicine*. 141 (2018) 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.005>.
21. H. Bozcuk, C. Martin, Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre, *Lung Cancer*. 34 (2001) 243–252. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00247-1).
22. TCB Report Online, Thai population cancer database, National Cancer Institute. (2020). <http://tcb.nci.go.th/CWEB/cwebBase.do?mode=initialApplication> (accessed April 9, 2020).
23. P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley, R. Rami-Porta, H. Asamura, W.E.E. Eberhardt, A.G. Nicholson, P. Groome, A. Mitchell, V. Bolejack, D. Ball, D.G. Beer, R. Beyruti, F. Detterbeck, J. Edwards, F. Galateau-Sallé, D. Giroux, F. Gleeson, J. Huang, C. Kennedy, J. Kim, Y.T. Kim, L. Kingsbury, H. Kondo, M. Krasnik, K. Kubota, A. Lerut, G. Lyons, M. Marino, E.M. Marom, J. Van Meerbeeck, T. Nakano, A. Nowak, M. Peake, T. Rice, K. Rosenzweig, E. Ruffini, V. Rusch, N. Saijo, P. Van Schil, J.P. Sculier, L. Shemanski, K. Stratton, K. Suzuki, Y. Tachimori, C.F. Thomas, W. Travis, M.S. Tsao, A. Turrisi, J. Vansteenkiste, H. Watanabe, Y.L. Wu, P. Baas, J. Erasmus, S. Hasegawa, K. Inai, K. Kernstine, H. Kindler, L. Krug, K. Nackaerts, H. Pass, D. Rice, C. Falkson, P.L. Filosso, G. Giaccone, K. Kondo, M. Lucchi, M. Okumura, E. Blackstone, F. Abad Cavaco, E. Ansótegui Barrera, J. Abal Arca, I. Parente



- Lamelas, A. Arnau Obrer, R. Guijarro Jorge, G.K. Bascom, A.I. Blanco Orozco, M. González Castro, M.G. Blum, D. Chimondeguy, V. Cvijanovic, S. Defranchi, B. De Olaiz Navarro, I. Escobar Campuzano, I. Macía Vidueira, E. Fernández Araujo, F. Andreo García, K.M. Fong, G. Francisco Corral, S. Cerezo González, J. Freixinet Gilart, L. García Arangüena, S. García Barajas, P. Girard, T. Goksel, M.T. González Budiño, G. González Casaurrán, J.A. Gullón Blanco, J. Hernández Hernández, H. Hernández Rodríguez, J. Herrero Collantes, M. Iglesias Heras, J.M. Izquierdo Elena, E. Jakobsen, S. Kostas, P. León Atance, A. Núñez Ares, M. Liao, M. Losanovscky, R. Magaroles, L. De Esteban Júlvez, M. Mariñán Gorospe, B. McCaughan, R. Melchor Íñiguez, L. Miravet Sorribes, S. Naranjo Gozalo, C. Álvarez De Arriba, M. Núñez Delgado, J. Padilla Alarcón, J.C. Peñalver Cuesta, J.S. Park, M.J. Pavón Fernández, M. Rosenberg, J.S. Sánchez De Cos Escuin, A. Saura Vinuesa, T.E. Strand, M. Serra Mitjans, D. Subotic, S. Swisher, R. Terra, C. Thomas, K. Tournoy, M. Velasquez, Y.L. Wu, K. Yokoi, The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer, *Journal of Thoracic Oncology*. 11 (2016) 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
24. C. Ruhe, Estimating survival functions after stcox with time-varying coefficients, *Stata Journal*. 16 (2016) 867–879. <https://doi.org/10.1177/1536867x1601600404>.
25. StataCorp, *Stata Statistical Software: Release 14*, (2015).
26. S.Y. Brule, K. Al-Baimani, H. Jonker, T. Zhang, G. Nicholas, G. Goss, S.A. Laurie, P. Wheatley-Price, Palliative systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer: Investigating disparities between patients who are treated versus those who are not, *Lung Cancer*. 97 (2016) 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.007>.
27. T.Y.D. Cheng, S.M. Cramb, P.D. Baade, D.R. Youlden, C. Nwogu, M.E. Reid, The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics, *Journal of Thoracic Oncology*. 11 (2016) 1653–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.021>.
28. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, Edell ES, Wampfler JA, Molina JR, Yang P. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):209-15; discussion 215. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.11.021>.
29. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jul;24(7):1079-85. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0036>.
30. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? *Eur Respir J*. 2016 Mar;47(3):720-3. <https://doi.org/10.1183/13993003.00035-2016>.
31. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235>.

32. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X).
33. S.K. Vinod, A. Chandra, A. Berthelsen, J. Descallar, Does timeliness of care in Non-Small Cell Lung Cancer impact on survival?, *Lung Cancer.* 112 (2017) 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.032>.
34. C. Labbé, M. Anderson, S. Simard Msc, L. Tremblay, F. Laberge, R. Vaillancourt, Y. Lacasse, Wait times for diagnosis and treatment of lung cancer: A single-centre experience, *Current Oncology.* 24 (2017) 367–373. <https://doi.org/10.3747/co.24.3655>.
35. C.H. Tsai, P.T. Kung, W.Y. Kuo, W.C. Tsai, Effect of time interval from diagnosis to treatment for non-small cell lung cancer on survival: A national cohort study in Taiwan, *BMJ Open.* 10 (2020) 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034351>.
36. S. Peters, C. Bexelius, V. Munk, N. Leighl, The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer, *Cancer Treatment Reviews.* 45 (2016) 139–162. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.009>.

Appendix 1.



ภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล สระบุรี