

ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัด

ชามา สุขพระคุณ¹

ณัฐธิดา อารีเปี่ยม²

ชิตชนก รุ่งเรือง²

บทคัดย่อ มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตทั่วโลกเพิ่มขึ้นทุกปี ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก ทางเลือกในการรักษาหลักในปัจจุบันคือการให้ยาเคมีบำบัด สูตรยาที่เลือกใช้ในการรักษาเป็นอันดับแรก คือ cisplatin หรือ carboplatin/gemcitabine โดยอาจให้ร่วมกับยาการรักษาแบบมุ่งเป้า อย่างไรก็ตามข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามในประเทศไทยยังมีอยู่จำกัด งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้าในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามในผู้ป่วยชาวไทย เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลจากประวัติเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ผลการวิจัย มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 67 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 62.69) มีอายุเฉลี่ย 63.07 ± 9.30 ปี ด้านประสิทธิผลพบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค (median progression free survival) เท่ากับ 9 เดือน (95% CI, 6.7-11.2) และค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอด (median overall survival) เท่ากับ 14 เดือน (95% CI, 11.0-16.9) ด้านความปลอดภัยของยา พบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา cisplatin/gemcitabine จำนวน 57 ราย จากผู้ให้ทั้งหมด 59 ราย โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้/อาเจียน 57 ราย (ร้อยละ 99.6) ท้องผูก 39 ราย (ร้อยละ 66.1) และท้องเสีย 33 ราย (ร้อยละ 55.9) โดยสรุป ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ส่วนค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรคใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา แต่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าในผู้ป่วยชาวไทย (วารสารโรคมะเร็ง 2567;44:83-94)

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค การมีชีวิตรอด เหตุการณ์การไม่พึงประสงค์

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย, ²คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Survival of Thai Metastasis Cholangiocarcinoma Patients Treated with Chemotherapy, Targeted Therapy or Immunotherapy

By Shama Sukprakun¹, Nutthada Areepium², Chidchanok Rungruang²

¹Department of Pharmacy, King Chulalongkorn Memorial Hospital

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract Cholangiocarcinoma is a type of cancer which incidence and mortality worldwide are increasing every year. The world's highest incidence of bile duct cancer is found in Thailand. Chemotherapy is the primary treatment choice at the moment. The first line treatment is the cisplatin/gemcitabine combination. Additionally, targeted therapy may be used. However, there is a lack of information regarding the efficacy and safety of chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy in Thai patients with advanced cholangiocarcinoma. The purpose of the research was to study the effectiveness and safety of using chemotherapy and/or targeted drugs in the treatment of advanced cholangiocarcinoma in Thai patients. This is a descriptive retrospective study that collected data from medical records of patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital, from January 1, 2015, to December 31, 2021. Sixty seven patients met the eligible criteria, most patients were male (62.69) with an average age of 63.07 ± 9.30 years. For effectiveness, the median progression-free survival was 9 months (95% CI, 6.7-11.2), and the median overall survival was 14 months (95% CI, 11.0-16.9). Adverse events for cisplatin/gemcitabine were reported in 57 out of 59 patients, and the most common adverse events were nausea/vomiting in 57 cases (99.6, constipation in 39 cases (66.1%), and diarrhea in 33 cases (55.9%). The median overall survival of cholangiocarcinoma patients receiving chemotherapy and/ or targeted therapy was higher when compared to previous studies. The median progression-free survival was comparable. However, Thai patients experienced more adverse events. (*Thai Cancer J* 2024;44:83-94)

Keywords: advanced cholangiocarcinoma, overall survival, progression-free survival, adverse events

บทนำ

โรคมะเร็งถือเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของการเสียชีวิตของประชากรในประเทศไทยตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันและยังมีแนวโน้มที่จะเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในอนาคต มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตทั่วโลกเพิ่มขึ้นทุกปีโดยเฉพาะในประเทศไทยในฝั่งตะวันออก¹ จากข้อมูล พบว่า ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก คิดเป็น 0.85 รายต่อประชากร 100,000 ราย โดยข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระบุว่ามะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่มีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่มากที่สุด ในปี พ.ศ. 2563 เป็นอันดับที่ 2 และ 5 ในผู้ชายและผู้หญิง ตามลำดับ มะเร็งท่อน้ำดีพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง คือ 135.4 ต่อ 100,000 ในเพศชาย และ 43.0 ต่อ 100,000 ในเพศหญิง และพบได้มากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย² สาเหตุของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในไทยส่วนใหญ่ เกิดจากการรับประทานปลาน้ำจืดที่มีเกล็ดแบบดิบ ทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะได้รับตัวอ่อนของพยาธิใบไม้ในตับ (metacercaria of *Opisthorchis viverrini*) ซึ่งสามารถเข้าไปเจริญเติบโตอยู่ภายในทางเดินท่อน้ำดี และเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้พัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีต่อไปได้ นอกจากนี้ยังพบว่า การรับประทานอาหารหมักดอง เช่น ปลาร้า ปลาเจ่า ปลาจ่อม และปลาต้ม ที่มีสาร N-Nitrosocompound และ Nitrosamines สูง อาจไปเร่งให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีเร็วขึ้นได้อีกเช่นกัน

มะเร็งท่อน้ำดี แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ และมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับหรือภายนอกตับ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมักจะมีอาการแสดงที่ไม่ชัดเจน อาการที่พบส่วนใหญ่มักใกล้เคียงกับโรคอื่น ๆ เช่น มะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ ที่ผู้ป่วยมักมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง ซึ่งเป็นอาการที่พบได้มากในโรคมะเร็งตับ จึงทำให้เกิดการวินิจฉัยได้ยาก และในโรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ ที่ผู้ป่วยจะมีอาการไม่สบายท้อง ปวดใต้ชายโครงขวา ปวดหลังและไหล่ มีไข้ เหนื่อยอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด หรือคลื่นไส้ ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ ทำให้ตรวจพบตัวโรคได้ล่าช้าและมะเร็งลุกลามไปมากแล้ว

การรักษามะเร็งท่อน้ำดี หากอยู่ในระยะที่ยังไม่แพร่กระจาย สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการผ่าตัดมะเร็งออกไป แต่สำหรับมะเร็งที่อยู่ในระยะแพร่กระจายแล้ว ทางเลือกในการรักษาหลัก ได้แก่ การแก้ไขทางเดินน้ำดีที่อุดตัน การใช้รังสีรักษา และการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งสูตรยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับ gemcitabine³ นอกจากนั้นอาจมีการให้ยารักษาแบบมุ่งเป้าร่วมด้วย อาทิ cetuximab, erlotinib เป็นต้น¹ อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้ายังคงไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยจากงานวิจัยทางคลินิก พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร gemcitabine มีระยะเวลาการรอดชีวิต 5 เดือน ในขณะที่ผลการศึกษา ABC-02 พบว่า สูตรยา gemcitabine/cisplatin เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตเป็น 8 เดือน⁴⁻⁵ และสำหรับการรักษาที่ให้ยามุ่งเป้าร่วมด้วยนั้น พบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น โดยการรักษาด้วย cetuximab ทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิต 10.6 เดือน และ erlotinib ทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิต 9.5 เดือน⁶ ขณะที่การให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับเคมีบำบัดก็ช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตขึ้นเช่นกัน จากงานวิจัย KEYNOTE-966 และ TOPAZ-1 พบว่าทั้ง pembrolizumab หรือ durvalumab ช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมประมาณ 1 เดือนกว่าเมื่อเทียบกับให้เฉพาะยาเคมีบำบัดเท่านั้น⁷⁻⁸ อย่างไรก็ตาม

ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามในเวชปฏิบัติอาจสั้นกว่าผลจากงานวิจัยทางคลินิกได้

ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยยังคงมีจำกัด คณะผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่ต้องการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า ที่ใช้เพื่อรักษามะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยในปัจจุบัน เพื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลการรักษาในต่างประเทศ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1) เพื่อศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า
- 2) เพื่อศึกษาระยะเวลาการปลอดจากการลุกลามของโรคของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า
- 3) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้าในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามชาวไทย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายชาวไทย และกลุ่มตัวอย่าง คือผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2562 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 โดยการศึกษาได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 0782/65 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือผู้ป่วยชาวไทยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยารักษาแบบมุ่งเป้าครั้งแรกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อไปรักษาที่สถานพยาบาลอื่น ๆ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้แบบบันทึกข้อมูลการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย รวบรวมจากเวชระเบียนบันทึกอิเล็กทรอนิกส์ผู้ป่วยแผนกโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัยครั้งนี้ คือ แบบบันทึกข้อมูล (case report) ประกอบด้วยข้อมูล 5 ส่วน ดังต่อไปนี้

- 1) ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (patient profile) เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย สิทธิการรักษาของผู้ป่วย โรคประจำตัว

- 2) ชนิดของมะเร็ง และระยะของโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า CEA, CA19-9 เป็นต้น
- 3) วันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง วันที่เริ่มเกิดการลุกลามของโรค วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือไม่ กลับมารับการตรวจติดตามที่โรงพยาบาล
- 4) สูตรยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า วันที่เริ่มได้รับยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า
- 5) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ สถิติเชิงพรรณนา โดยวิเคราะห์ข้อมูลที่เก็บได้จากเวชระเบียนผู้ป่วยด้วย โปรแกรม IBM SPSS Statistic Base 28.0 และข้อมูลเชิงพรรณนาจะถูกนำเสนอเป็นความถี่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

วิเคราะห์ค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค (median progression free survival) โดยใช้ Kaplan-Meier method กำหนดจุดเริ่มต้น (time origin) วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม กำหนดเหตุการณ์ที่ศึกษา (event) เป็นการเกิดการลุกลามของโรค หรือการเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม

วิเคราะห์ค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิตทั้งหมด (overall survival) โดยใช้ Kaplan-Meier method กำหนดจุดเริ่มต้น (time origin) เป็นวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม กำหนดเหตุการณ์ที่ศึกษา (event) เป็นการเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม

วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่าง Kaplan-Meier curve โดยใช้ two-tailed log-rank test

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าจำนวน 67 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 62.69) ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ (ร้อยละ 64.18) มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 63 ± 9.30 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคะแนนการประเมินสภาพร่างกายหรือ ECOG อยู่ที่ 0-1 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ร้อยละ 89.55) มีค่าเฉลี่ย BMI เท่ากับ 21.21 ± 3.35 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ ร้อยละ 58.21 ของกลุ่มตัวอย่างมีโรคประจำตัว โดยโรคที่พบบ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และเบาหวาน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะผู้ป่วย	ผู้ป่วย (N=67)
อายุ - ปี	
ค่ามัธยฐาน	63 ± 9.30
พิสัย	44 – 48

ลักษณะผู้ป่วย	ผู้ป่วย (N=67)
อายุ - จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
18 – 59 ปี	24 (64.18)
≥ 60 ปี	43 (35.82)
เพศ - จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
ชาย	42 (62.69)
หญิง	25 (37.31)
ECOG - จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
0 – 1	60 (89.55)
≥ 2	3 (4.48)
ไม่มีข้อมูล	4 (5.97)
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	55.6 ± 10.62
ส่วนสูงเฉลี่ย (เซนติเมตร)	161 ± 0.08
BMI เฉลี่ย	21.21 ± 3.35
มีโรคประจำตัว - จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	39 (58.21)
ความดันโลหิตสูง	21 (31.34)
ไขมันในโลหิตสูง	16 (23.88)
เบาหวาน	15 (22.39)
อื่นๆ	22 (32.83)

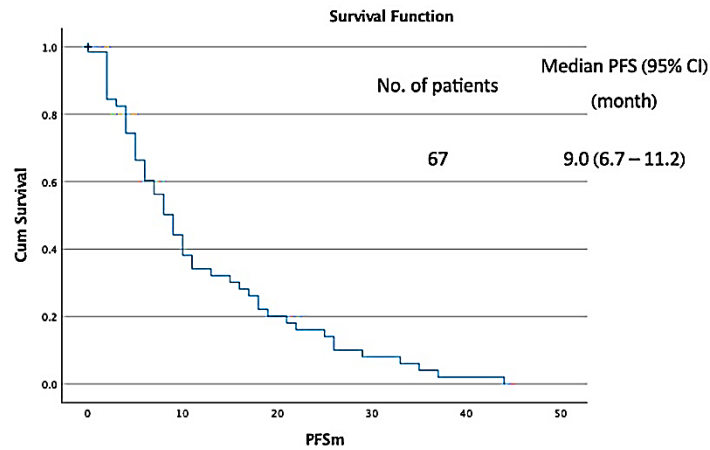
ข้อมูลสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วย 67 ราย พบว่ายาตัวเลือกแรกในการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่มีการใช้มากที่สุด ได้แก่ cisplatin/gemcitabine 37 ราย (ร้อยละ 55.22) carboplatin/gemcitabine 8 ราย (ร้อยละ 11.94) และ cisplatin/gemcitabine + durvalumab 7 ราย (ร้อยละ 10.45) ตามลำดับ

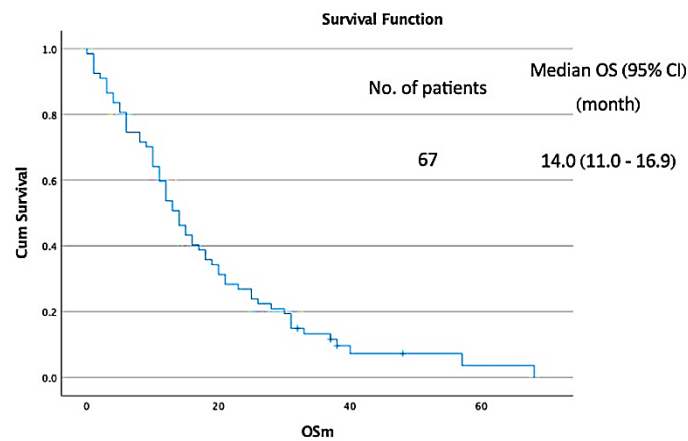
หลังจากโรคลุกลามแล้วมีผู้ป่วยที่ได้รับยาตัวเลือกอันดับสอง 37 ราย (ร้อยละ 55.22) โดยยาเคมีบำบัดสูตร capecitabine/oxaliplatin มีการใช้เป็นยาตัวเลือกอันดับสองมากที่สุด 16 ราย (ร้อยละ 43.24)

ข้อมูลประสิทธิภาพของยา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วย 67 ราย พบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค (median progression free survival) เท่ากับ 9 เดือน (95% CI, 6.7-11.2) ดังรูปที่ 1 และค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอด (median overall survival) เท่ากับ 14 เดือน (95% CI, 11-16.9) ดังรูปที่ 2

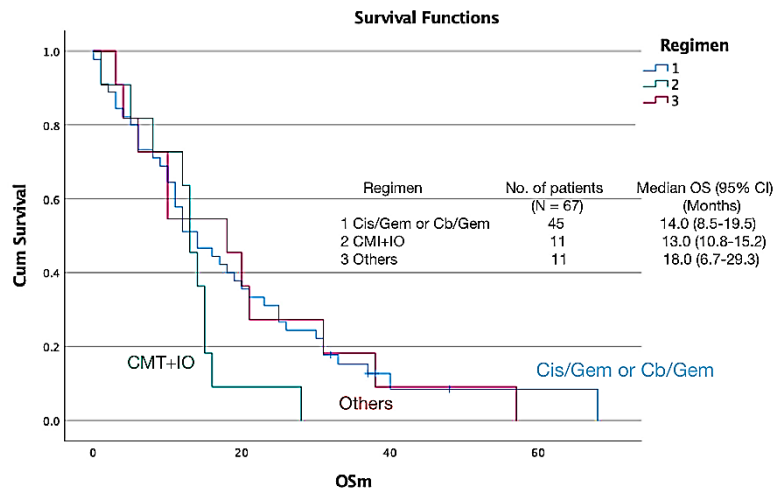


รูปที่ 1 กราฟแสดงค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรคของผู้ป่วยทั้งหมด



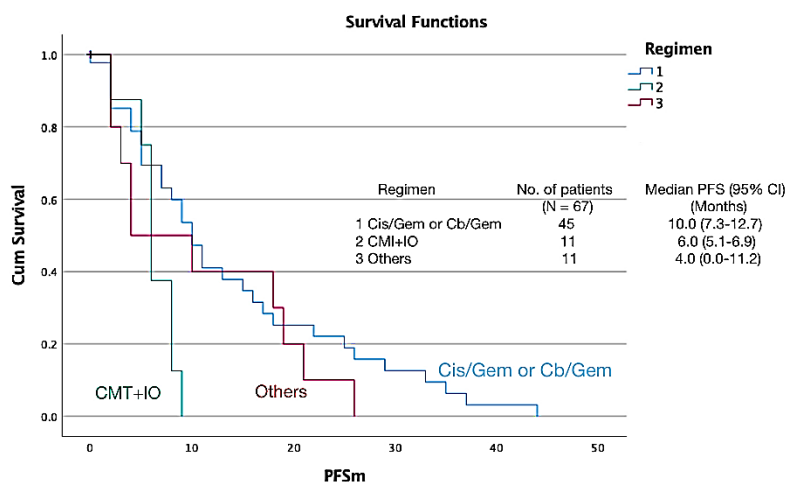
รูปที่ 2 กราฟแสดงค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยทั้งหมด

เมื่อพิจารณาตามสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับสูตรยามาตรฐาน คือ cisplatin/gemcitabine (Cis/Gem) หรือ carboplatin/gemcitabine (Cb/Gem) จำนวน 45 ราย สูตรยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัด ชนิดใดชนิดหนึ่งจาก 3 รายการคือ durvalumab pembrolizumab หรือ atezolizumab (CMT+IO) จำนวน 11 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรอื่น ๆ จำนวน 11 ราย ในการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรอื่น ๆ มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตสูงสุด เท่ากับ 18 เดือน (95% CI, 6.7-29.3) ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรมาตรฐาน Cis/Gem ซึ่งมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตเท่ากับ 14 เดือน (95% CI, 8.5-19.5) ใกล้เคียงกับผู้ที่ได้รับยามุ่งเป้าร่วมกับ Cis/Gem ซึ่งมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิต เท่ากับ 13 เดือน (95% CI, 10.8-15.2) โดยทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.306$) ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 กราฟเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่เลือกอันดับแรก เป็น Cis/Gem หรือ Cis/Gem CMT+IO และสูตรอื่น ๆ

เมื่อพิจารณาของค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรคของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่เลือกใช้ในการรักษาเป็นอันดับแรกได้แก่ cisplatin/gemcitabine หรือ carboplatin/gemcitabine ยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า (CMT+IO) และสูตรอื่น ๆ พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร Cis/Gem หรือ Cb/Gem มีค่าสูงสุดเท่ากับ 10 เดือน (95% CI, 7.3-12.7) ส่วนสูตรยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า มีค่า median PFS เท่ากับ 6 เดือน (95% CI, 5.1-6.9) และสูตรยาอื่น ๆ มีค่า median PFS เท่ากับ 4 เดือน (95% CI, 0.0-11.2) ตามลำดับ แต่ทั้งสามกลุ่มไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.063$) ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 กราฟเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรคของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่เลือกอันดับแรกเป็น Cis/Gem หรือ Cis/Gem CMT+IO และสูตรอื่น ๆ

ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin/gemcitabine

ในการศึกษานี้มีพบว่าสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับบ่อยที่สุดคือ cisplatin/gemcitabine โดยได้รับทั้งที่เป็นสูตรแรกและสูตรลำดับที่ 2 จากผู้ป่วยทั้งหมด 67 รายได้รับยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin/gemcitabine ร่วมในการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดี 59 ราย พบว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำนวน 57 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.6 แต่เนื่องจากข้อมูลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ระบุในเวชระเบียนมีไม่ครบถ้วน จึงไม่สามารถระบุเป็นระดับความรุนแรงได้ โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้/อาเจียน 57 ราย (ร้อยละ 96.6) ท้องผูก 39 ราย (ร้อยละ 66.1) ท้องเสีย 33 ราย (ร้อยละ 55.9) ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เป็นไปตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin/gemcitabine

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาสูตร cisplatin/gemcitabine	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N=59)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	57 (96.6)
คลื่นไส้/อาเจียน	57 (96.6)
ท้องผูก	39 (66.1)
ท้องเสีย	33 (55.9)
ปวด	24 (40.6)
เยื่อบุอักเสบ	17 (28.8)
มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังและ/หรือเล็บ	16 (27.1)
เม็ดเลือดขาวต่ำ	12 (20.3)
เหนื่อยล้า	6 (10.1)
ผมร่วน	5 (8.4)
เกล็ดเลือดต่ำ	5 (8.4)
ภาวะไตวายเฉียบพลัน	5 (8.4)
ภาวะไข้เม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia)	4 (6.7)
เบื่ออาหาร	3 (5.1)
มีการติดเชื้อ	3 (5.1)
ภาวะโลหิตจาง	2 (3.3)
ผื่น	2 (3.3)
อื่นๆ	7 (11.8)

วิจารณ์และสรุป

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 67 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 42 คน (ร้อยละ 62.69) และเพศหญิงจำนวน 25 คน (ร้อยละ 37.31) เป็นผู้สูงอายุโดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 63.07 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคะแนนการประเมินสภาพร่างกาย (ECOG) อยู่ในเกณฑ์ปกติ มีค่าเฉลี่ย BMI อยู่ในเกณฑ์ปกติ ประชากรมากกว่าครึ่งหนึ่งของทั้งหมดมีโรคประจำตัว โดยโรคที่พบบ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูงและเบาหวาน ตามลำดับ ซึ่งตรงกับการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมา¹ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดโรค เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในส่วนนี้มีในเวชระเบียนไม่เพียงพอ

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามชาวไทยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า ในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิตทั้งหมดสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการปลอดการลุกลามของโรคใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอื่น ๆ ต่อหลังจากที่เกิดการลุกลามของโรคและลักษณะผู้ป่วยที่แตกต่างระหว่างการศึกษา เช่น การศึกษา ABC-02 Phase III⁵ และ BT-22⁹ จะเป็นการศึกษาในผู้ป่วย Biliary tract cancer ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic cholangiocarcinoma และ gallbladder cancer หรือ ampullary cancer แต่การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic cholangiocarcinoma เท่านั้น และการศึกษา TCOG T1210¹⁰ และ BINGO⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า สูตร gemcitabine/oxaliplatin เป็นสูตรการรักษาหลัก แต่ในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า สูตร cisplatin/gemcitabine เป็นสูตรการรักษาหลัก ปัจจัยเหล่านี้อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าระยะเวลารอดชีวิตทั้งหมดและค่าระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดการลุกลามของโรค

สำหรับข้อมูลระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดการลุกลามของโรคซึ่งในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดเท่านั้นมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามุ่งเป้าหรือภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมด้วยซึ่งต่างจากการวิจัยในลักษณะที่เป็นการทดลองแบบสุ่มอาจเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อยและส่วนใหญ่ได้รับเฉพาะเคมีบำบัด มีส่วนน้อยที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม พบว่า ทุกกลุ่มไม่แตกต่างกันและใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา คือประมาณ 1 ปี

ด้านความปลอดภัย พบว่า มีผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา cisplatin/gemcitabine จำนวน 57 ราย (ร้อยละ 96.6) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่พบจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง (mild adverse reactions) สามารถทำนายและแก้ไขได้ โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้/อาเจียน ท้องผูกและท้องเสีย ซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้มากกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า เช่น คลื่นไส้/อาเจียน ในศึกษาก่อนหน้าเกิดขึ้นร้อยละ 68.3 ในขณะที่การศึกษานี้เกิดขึ้นร้อยละ 96.6 ท้องผูกเกิดร้อยละ 36.1 ในศึกษาก่อนหน้า แต่ในการศึกษานี้เกิดขึ้นร้อยละ 66.1 และท้องเสียเกิดร้อยละ 31.7 ซึ่งในการศึกษานี้เกิดขึ้นร้อยละ 55.9 เป็นต้น นอกจากนี้ในการศึกษา BT22 study⁹ พบว่า ยา cisplatin/gemcitabine ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบเลือด เช่น ภาวะเกล็ด

เลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น ซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อยและรุนแรง แต่เนื่องจากความไม่สมบูรณ์ของเวชระเบียน ทำให้การศึกษานี้ไม่สามารถเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบเลือดได้อย่างครบถ้วน จึงทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบข้อมูลกันได้

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดยามุ่งเป้าหรือภูมิคุ้มกันบำบัดมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา มีค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรคใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ในส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้น พบได้มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมาและส่วนใหญ่จะเป็นเหตุการณ์ไม่รุนแรง โดยสรุปการใช้ยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้าในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชาวไทยระยะลุกลามมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา แต่พบอัตราเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าในผู้ป่วยชาวไทย

ข้อจำกัดและข้อเสนอจากงานวิจัย

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงจำเป็นต้องคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาค่อนข้างมากเนื่องจากไม่สามารถเก็บข้อมูลของผู้ป่วยได้สมบูรณ์ เช่น ขาดค่าทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยขาดการติดต่อรหว่างการรักษา ขาดวันที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี จึงทำให้จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อย รวมถึงข้อมูลในเวชระเบียนไม่เพียงพอที่จะแบ่งระดับความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น นอกจากนี้การบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นระบบอิเล็กทรอนิกส์ในปัจจุบันในผู้ป่วยบางราย มีข้อมูลในอดีตที่ยังเป็นลายมือแพทย์อยู่ อาจมีข้อมูลบางส่วนตกหล่นและต้องใช้ความละเอียดรอบคอบในการเก็บข้อมูล การศึกษาต่อไปในอนาคตหรือต่อยอดจากการศึกษานี้ หากมีการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลผู้ป่วยได้อย่างครบถ้วนมากขึ้น นอกจากนี้ควรเก็บข้อมูลในกลุ่มประชากรที่มีความหลากหลาย จึงจะได้ข้อมูลที่แสดงถึงข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้าในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามชาวไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นิสิตเภสัชศาสตร์ฟิสิกส์ ตาเดอิน, นิสิตเภสัชศาสตร์จอมพล อภินันท์โน และนิสิตเภสัชศาสตร์ภาคย์ ภูมิวัฒน์ สำหรับความช่วยเหลือเก็บข้อมูลและตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:557-88.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ.2563 [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 26 พฤษภาคม 2567]. เข้าถึงได้จาก: https://www.nci.go.th/book/hosbased_2563/files/main.pdf.

3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี 2011 [อินเทอร์เน็ต]. 2554. [เข้าถึงเมื่อ 26 พฤษภาคม 2567]. เข้าถึงได้จาก: [https://www.nci.go.th/th/cpg/download %20Liver/01.pdf](https://www.nci.go.th/th/cpg/download%20Liver/01.pdf).
4. Weigt J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4:395-7.
5. Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomized, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:819-28.
6. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103:469-74.
7. Li-Tzong C, Jen-Shi C, Yee C, Chang-Sung T, Yan-Shen S, Chiun H, et al. KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of GEMOX with and without cetuximab in advanced biliary tract cancer (ABTC): The TCOG T1210 trial. Available from: http://www.https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4018. Accessed May 26, 2024.
8. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:1273-81.