

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 40 ฉบับที่ 3

กันยายน - ธันวาคม 2563

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
- ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้ออกในทรวงอก โดยการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก
- การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

บทพิเคราะห์วิชาการ (Review Articles)

- การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ด้วยการรักษาทั้งร่างกาย
- การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3

Vol.40 No.3

September - December 2020

ISSN 0125 - 2238 (Print)

ISSN 2730 - 2237 (Online)



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการที่ปรึกษา

นพ.ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธุ์

ดร.สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญญากาศกุล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

Dr.Malcolm Moore

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุปัติ

นพ.วีรวุฒิ อิมสำราญ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

นพ.ประติรพ ปุณโณทก

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวราศัย

ดร.รจนา ชุมหับฉิมจิต

ผศ.ดร. พัชรินทร์ พูลทวี

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ดร.นภัสสร ฉันทธารังศิริ

ดร.สีใส ยี่สุนแสง

รศ.นพ.อดิศักดิ์ นารณธนะรุ่ง

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล

ผู้จัดการ

นพ. ภาวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชну สุบรรณชัย

บรรณาธิการ

นพ.ธนะรัตน์ อิมสุวรรณศรี

ดร.ศุภีพร แสงกระจ่าง

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์

ดร.สุชานุช อ่อนดี

นพ.เอกภพ แสงอริยวนิช

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Advising Editor

Thiravud Khuaprema

Editor

Thanarath Imsuwansri

Assistant Editors

Nuntana Meesiripan

Suleeporn Sangrajrang

Suchanuch Ondee

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Ekapob Sangariyavanich

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Malcolm Moore

Khon Kaen University

Attasit Srisubat

Department of Medical Services

Weerawut Imsamran

Department of Medical Services

Somchai Thanasitthichai

Institute of Medical Research and Technology Assessment

Pratirop Poonotoke

National Cancer Institute

Arkorn Chaiwerawattana

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

Chatchai Ekpanyaskul

Srinakharinwirot University

Jintana Sirivarasai

Mahidol University

Rodjana Chunhabundit

Mahidol University

Patcharin Poonthawe

Burapha University

Vilasinee Hirunpanich Sato

Mahidol University

Naphatsorn Chanthathamrongsiri

Burapha University

Seesai Yeesoonsang

Department of Disease Control

Adisak Nartthanarung

Chulabhorn Royal Academy

Pichet Sampatanukul

Chulalongkorn Hospital

Manager

Phuwasit Wararatrueangwut

National Cancer Institute

Assistant Managers

Ratchanoo Subannajui

National Cancer Institute



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



วัตถุประสงค์	เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับ โรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
สำนักงาน	สำนักงานวารสาร โรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424 โทรสาร 0-202-6800 ต่อ 1414
เว็บไซต์เผยแพร่	https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ โดย เผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)
กำหนดการตีพิมพ์	กำหนดออกทุก 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ (มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน- ธันวาคม)
การส่งต้นฉบับ	บรรณาธิการวารสาร โรคมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424 E – mail: thaicancerj@gmail.com



สารบัญ

Content

ปีที่ 40 ฉบับที่ 3

กันยายน-ธันวาคม 2563

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ที่มาเข้ารับการรักษา
ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 119

ครองกมล สีหพันธ์

- ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้ออกในทรวงอก
โดยการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก 131

พลกฤต คำรินทร์

- การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษา
เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 142

สุชานุช อ่อนดี , กฤติกา บุญมาก , ปิยาภรณ์ บัวกลาง , อติสร เกษภูปิยะวงศ์

บทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

- การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ด้วยการรักษาทั้งร่างกาย 154

กัญญาลักษณ์ พ่อคำ , กานดา วีระพัฒนานันท์

- การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก
(non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3 168

ภัสสร อัครนิธิชนยศ , ภูริดา ทองกิจปรีชา , ชีรยุทธ ปิ่นแก้ว , ฉันทนา นัยนิรันดร์

- ดัชนีผู้นิพนธ์ 177

- ดัชนีชื่อเรื่อง 180

ผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล

รองศาสตราจารย์

บทคัดย่อ การศึกษาย้อนหลังระยะเวลา 10 ปีในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยทั้งหมด 236 ราย ประกอบด้วย เพศชาย 117 ราย เพศหญิง 119 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย $52.7 \text{ ปี} \pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 16.5 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 88.6 มาเข้ารับการรักษาด้วยประวัติมีก้อนขึ้นตามร่างกายโดยไม่มีอาการปวด ตำแหน่งของรอยโรคพบมากที่สุดที่แขนขา (ร้อยละ 52.1) ผู้ป่วยร้อยละ 87.3 เป็นมะเร็งเฉพาะที่ ร้อยละ 80.5 มีก้อนขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร ในด้านผลทางพยาธิวิทยาของก้อน ชนิดที่พบบ่อยที่สุดสามอันดับแรก ได้แก่ leiomyosarcoma (ร้อยละ 16.1) liposarcoma (ร้อยละ 14.4) และ dermatofibrosarcoma protuberans (ร้อยละ 14.4) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดร้อยละ 91.1 ใช้รังสีรักษาร้อยละ 30.1 และเคมีบำบัดร้อยละ 12.3 ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการรอดชีพโดยรวมที่ 3 ปี และ 5 ปี ร้อยละ 68.9 และ 60.7 ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเฉพาะที่ พบอัตราการรอดชีพที่ 3 ปี และ 5 ปี ร้อยละ 73.0 และ 64.2 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย พบอัตราการรอดชีพที่ 3 ปี ร้อยละ 39 จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 60 ปี ($OR=2.42$, $P<0.01$) ขนาดก้อน >5 ซม. ($OR=2.34$, $P=0.02$) การพบโรคมะเร็งแพร่กระจาย ($OR=3.60$, $P=0.002$) หรือมีการได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ($OR=0.35$, $P=0.02$) ผลจากการศึกษาครั้งนี้ จึงยืนยันถึงความสำคัญของปัจจัยต่าง ๆ ทั้งปัจจัยทางด้านผู้ป่วย การตรวจพบมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มต้น และการผ่าตัดเพื่อนำมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนออกจากร่างกาย จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยได้ (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:119-130)

คำสำคัญ: มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน การรักษา การพยากรณ์โรค

ภาควิชาอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล จ.นครราชสีมา 30000

วันที่รับบทความ 10/8/2563, วันที่แก้ไข 14/9/2563, วันที่ตอบรับบทความ 22/10/2563

Treatment Outcomes and Prognostic Factors for Patients with Soft-tissue Sarcoma at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

by **Khrongkamol Sihaban**

Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima

Abstract This 10-year retrospective study aimed to evaluate the outcomes and prognostic factors for patients with soft-tissue sarcoma at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. An analysis of 236 patients who underwent treatment was conducted with 117 males and 119 females having a mean age of 52.7 years (standard deviation 16.5 years). Of these, 88.6 percent presented with a painless mass, and most tumors (52.1%) were located at the extremities. In terms of stage, 87.3 percent of the patients showed localized cancer. The tumors were over 5 cm. in size in 80.5% of cases. The three most common pathologies were leiomyosarcoma (16.1%), liposarcoma (14.4%), and dermatofibrosarcoma protuberans (14.4%). The treatments for soft-tissue sarcoma comprised surgery (91.1%), radiation (30.1%), and chemotherapy (12.3%). The overall 3-year and 5-years survival rates were 68.9% and 60.7%, respectively. For localized cancer, the 3-year and 5-year survival rates were 73% and 64.2%, respectively. The metastatic cancer patients had a 3-year survival rate of 39%. The factors that significantly affect survival outcomes were age greater than 60 years (OR=2.42, $P<0.01$), tumor size larger than 5 cm. (OR=2.34, $P=0.02$), early stage of the cancer (OR=3.60, $P=0.02$), and surgical treatment (OR=0.35, $P=0.02$). These results reaffirm the importance of patient status, early detection of cancer, and curative surgery, which are improving survival outcomes. (*Thai Cancer J* 2020;40:119-130)

Keywords: soft-tissue sarcoma, treatment, prognosis

บทนำ

มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรงที่ประกอบไปด้วยเซลล์มะเร็งหลากหลายกลุ่มที่มีต้นกำเนิดจาก primitive mesenchyme โดยที่เนื้องอกเหล่านี้ อาจเกิดจากกล้ามเนื้อ connective tissue, supportive tissue และ vascular tissue¹ มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนนี้เป็นโรคมะเร็งที่พบน้อย เพียงประมาณร้อยละ 1 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด²⁻⁴ ในปี ค.ศ. 2018 ประเทศสหรัฐอเมริกา พบผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนรายใหม่ 13,040 รายต่อปี⁴ และประมาณการเสียชีวิต 5150 รายต่อปี ส่วนในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ประมาณ 4-5 รายต่อ

แสนประชากรต่อปี⁵ มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนพบได้หลายส่วนของร่างกาย พบมากที่สุดที่แขนขา (ร้อยละ 43) ช่องท้อง (ร้อยละ 19) โปรงหลังช่องท้อง (ร้อยละ 15) ลำตัว (ร้อยละ 10) และศีรษะและลำคอ (ร้อยละ 9)⁶ โดยชนิดของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ ได้แก่ undifferentiated sarcoma, GIST, liposarcoma และ leiomyosarcoma^{1,7} อาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมารับการรักษา คือ การพบว่ามีก้อนขึ้นตามร่างกายโดยไม่มีอาการปวดก้อนมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนมักจะเจริญเติบโตอยู่ที่อวัยวะเฉพาะที่ อุบัติการณ์การแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นในช่วงแรกของการวินิจฉัยมักพบน้อย^{1,8} จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ปัจจัยที่มี

ผลต่ออัตราการรอดชีพนั้นจะขึ้นกับอวัยวะต้นกำเนิด ผลทางพยาธิวิทยา อายุผู้ป่วย ขนาดก้อน ขอบแผลของการผ่าตัด⁹⁻¹⁷ ซึ่งมีอัตราการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 อยู่ที่ร้อยละ 90, 81, 56 และ 16 ตามลำดับ¹⁷ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน จึงควรรักษาร่วมกันด้วยสหสาขาวิชาชีพ เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี^{17,18}

สำหรับข้อมูลอุบัติการณ์ในประเทศไทย มีรายงานการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช ในปี พ.ศ. 2549 พบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มาเข้ารับรักษาในระยะเวลา 10 ปี (ช่วงปี พ.ศ. 2535 – 2545) ทั้งสิ้นจำนวน 104 ราย¹⁹ และรายงานข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2561 โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข มีการรายงานการเกิดมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและข้อต่อ ในเพศชาย 7 รายในผู้ป่วยชายทั้งหมด 1246 ราย และในเพศหญิง 6 รายในผู้ป่วยหญิงทั้งหมด 1726 ราย²⁰ ส่วนในสถาบันอื่นยังไม่มีรายงานข้อมูลอย่างชัดเจน ข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในประเทศไทยยังมีการศึกษาวิจัยน้อย ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงทำการรวบรวมและศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน โดยมีจุดประสงค์เพื่อแสดงผลการรักษา โดยประเมินเป็นอัตราการรอดชีพ และศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อพยากรณ์โรค เพื่อที่จะได้เป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนาข้อมูล และคุณภาพของการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในประเทศไทยให้ดียิ่งขึ้น

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive study โดยศึกษาในผู้ป่วยที่

ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ที่มารักษาที่โรงพยาบาลมหาราชธานินทร์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษา ได้แก่ เป็นผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มีผลยืนยันทางพยาธิวิทยา มีอายุมากกว่า 15 ปี ได้รับการวินิจฉัย และรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชธานินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 สำหรับผู้ป่วยที่มีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ไม่พบผลยืนยันทางพยาธิวิทยา หรือไม่มาติดตามการรักษาภายใน 28 วัน จะถูกคัดออกจากการศึกษานี้

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองของคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชธานินทร์ ใบรับรองเลขที่ 066/2020

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยตามรหัสโรค (ICD 10) ตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษาข้างต้น โดยเก็บข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ อาการแสดงของโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยาและรายละเอียดเกี่ยวกับโรค ได้แก่ ชนิดของโรค ตำแหน่งตั้งต้น และขนาดของก้อนมะเร็ง รวมถึงวิธีการรักษา ทั้งการผ่าตัด การฉายรังสีรักษา และการให้ยาเคมีบำบัด ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย ระยะเวลาที่โรคกลับมาเป็นซ้ำ วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยอ้างอิงจากข้อมูลทางทะเบียนราษฎร์ และวันที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาล่าสุด โดยบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา

วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยใช้ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ และใช้ค่ากลาง (median) ค่าระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range, IQR) สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ สำหรับข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ สำหรับการหาระยะเวลารอดชีพ ใช้วิธีคำนวณโดย Kaplan-Meier model ซึ่งระยะเวลารอดชีพนี้ จะนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ไปจนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือมาติดตามการรักษาล่าสุด ส่วนการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรค ใช้การวิเคราะห์แบบถดถอย (logistic regression analysis) โดยการหาค่า odds ratio (OR) และ 95 % confidence interval (CI) และถือว่ามีความสำคัญ เมื่อ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 เป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน 341 ราย ได้คัดออกจากการศึกษา 105 ราย จำแนกเป็น ไม่พบผลตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาอย่างเป็นทางการ 12 ราย เป็นการส่งตรวจชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้น 8 ราย ผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาหลังได้รับการผ่าตัด 70 ราย และได้รับการส่งต่อไปรักษาโรงพยาบาลอื่น 15 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษารั้งนี้จำนวน

236 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 117 ราย (ร้อยละ 49.6) เพศหญิง 119 ราย (ร้อยละ 50.4) มีอายุเฉลี่ย 52.7 ปี $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 16.4 ปี อาการแสดงที่ทำให้มาพบแพทย์มากที่สุด ได้แก่ ก้อน 209 ราย (ร้อยละ 88.6) ตำแหน่งที่พบมากที่สุดอยู่ที่แขนและขา 123 ราย (ร้อยละ 52.1) ขนาดของก้อนมะเร็งที่พบมีมากกว่า 5 เซนติเมตร 190 ราย (ร้อยละ 80.5) โดยมีผลพยาธิวิทยา เป็น leiomyosarcoma 38 ราย (ร้อยละ 16.1) liposarcoma 34 ราย (ร้อยละ 14.4) และ dermatofibrosarcoma protuberans 34 ราย (ร้อยละ 14.4) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของมะเร็งระยะเฉพาะที่มากกว่ามาด้วยระยะแพร่กระจาย 206 ราย (ร้อยละ 87.3) การศึกษานี้ไม่สามารถที่จะระบุระยะของโรคได้อย่างชัดเจน เนื่องจากในผลตรวจทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 65.7) ไม่บันทึกระดับความรุนแรงของโรคไว้ ในด้านการรักษา ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด 215 ราย (ร้อยละ 91.1) โดยผลการผ่าตัดมีขอบเขตของการผ่าตัดครบสมบูรณ์ 90 ราย (ร้อยละ 37.2) ได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีรักษา 71 ราย (ร้อยละ 30.1) และได้รับการรักษาเสริมด้วยการให้ยาเคมีบำบัด 29 ราย (ร้อยละ 12.3) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

จากข้อมูลในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลาเข้ารักษาและติดตาม (median follow up time) 46 เดือน (พิสัย 2-145 เดือน) มีผู้ป่วยรอดชีพเมื่อสิ้นสุดการศึกษา 134 ราย (ร้อยละ 56.78) ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนเฉพาะที่มีอัตราการรอดชีพที่ 3 ปี ร้อยละ 73.0 และ 5 ปี ร้อยละ 64.2 ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย มีอัตราการรอดชีพที่ 3 ปี ร้อยละ 39 และไม่พบการรอดชีพที่ 5 ปี

(รูปที่ 1) และพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพโดยรวม (overall survival) ที่ 3 และ 5 ปี ร้อยละ 68.9 และ 60.7 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานลักษณะทางคลินิก และพยาธิวิทยาของผู้ป่วย

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	117 (49.6)
หญิง	119 (50.4)
อายุ (ปี)	
อายุเฉลี่ย	52.7 ± 16.4
≥ 60	82 (34.7)
< 60	154 (65.3)
อาการและอาการแสดง	
ก่อนที่ไม่มีอาการปวด	209 (88.6)
ปวด	13 (5.5)
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	9 (3.8)
แผลเรื้อรัง	5 (2.1)
ตำแหน่งตั้งต้นของมะเร็ง	
แขน	34 (14.4)
ขา	89 (37.7)
ศีรษะและลำคอ	25 (10.6)
ลำตัวและแผ่นหลัง	48 (20.3)
โพรงหลังช่องท้อง	24 (10.2)
อวัยวะสืบพันธุ์	4 (1.7)
ในช่องท้อง	11 (4.7)
ปอด	1 (0.4)
ขนาดของก้อนมะเร็ง	
< 5 ซม.	46 (19.5)
≥ 5 ซม.	190 (80.5)
ผลทางพยาธิวิทยา	
Leiomyosarcoma	38 (16.1)
Liposarcoma	34 (14.4)
Dermatofibrosarcoma protuberans	34 (14.4)
Synovial sarcoma	25 (10.6)

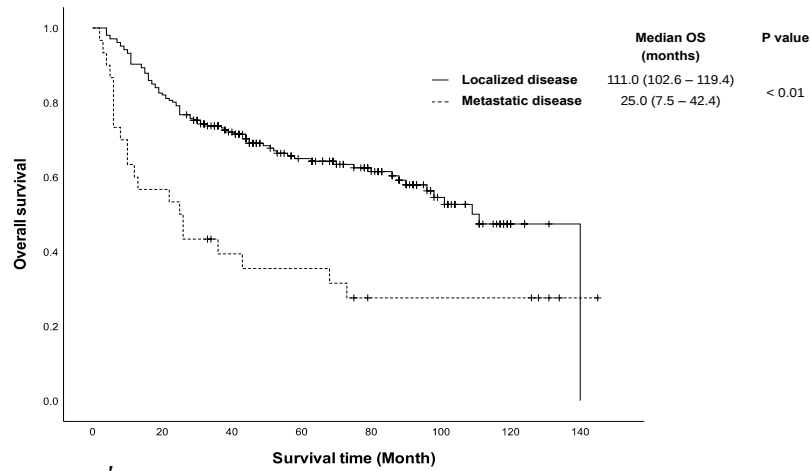
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานลักษณะทางคลินิก และพยาธิวิทยาของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
Malignant peripheral nerve sheath tumor	24 (10.2)
Myofibrosarcoma	22 (9.3)
Rhabdomyosarcoma	4 (1.7)
อื่น ๆ	55 (23.3)
อาการแสดง	
มะเร็งเฉพาะที่	206 (87.3)
มะเร็งระยะแพร่กระจาย	30 (12.7)
วิธีการรักษา	
การรักษาด้วยการผ่าตัด	215 (91.1)
การรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาเสริมหลังการผ่าตัด	71 (30.1)
การผ่าตัด	
การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด	29 (12.3)
ขอบเขตของก้อนมะเร็งจากการผ่าตัด	
ครบสมบูรณ์ (free margin)	80 (37.2)
ชิดขอบแผล (closed margin)	65 (30.2)
ไม่ครบสมบูรณ์ (not free margin)	70 (32.6)
Tumor grade	
Low	31 (13.1)
Intermediate	12 (5.1)
High	38 (6.1)
ไม่มีการลงข้อมูล	155 (65.7)

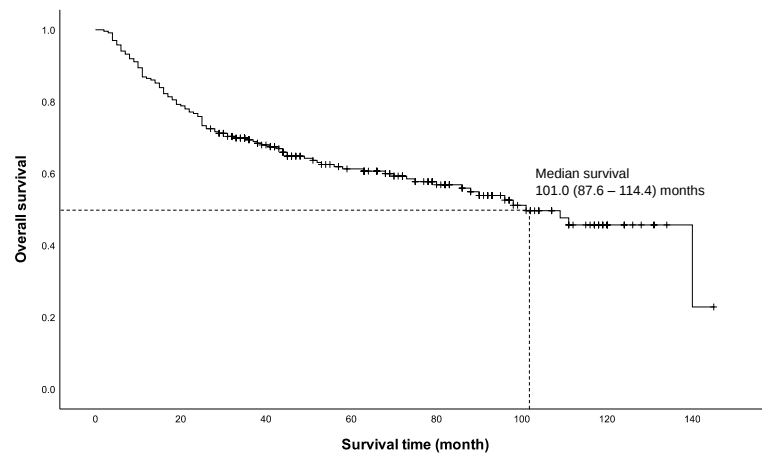
จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 60 ปี (OR= 2.42, $P < 0.01$) ขนาดก้อน > 5 ซม. (OR = 2.34, $P = 0.02$) การพบโรคระยะแพร่กระจาย (OR = 3.60, $P = 0.002$) หรือมีการได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด (OR 0.35, $P = 0.02$) สำหรับผลทางพยาธิวิทยาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็น dermatofibrosarcoma protuberans มีระยะเวลารอดชีพนานที่สุด รองลงมาคือ กลุ่มที่เป็น synovial sarcoma, angiosarcoma และ myofibrosarcoma โดยมีค่ามัธยฐาน

การรอดชีวิตอยู่ที่ 140 เดือน 111 เดือน และ 101 เดือน ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ระยะเวลาการรอดชีวิต

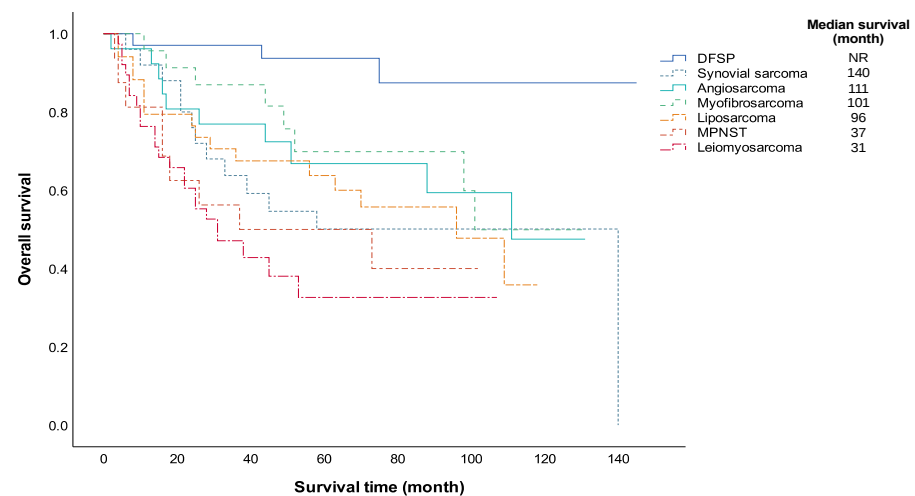
สั้นที่สุดคือ กลุ่ม leiomyosarcoma พบค่ามัธยฐานการรอดชีวิตอยู่ที่ 31 เดือน ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย แบ่งตามระยะโรค



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย จำแนกตามชนิดของผลพยาธิวิทยา

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

ปัจจัย	เสียชีวิต (ร้อยละ)	OR (95% CI)	P
เพศ			
ชาย	50/117 (42.7)	1.04 (0.62-1.74)	0.88
หญิง	52/119 (43.7)	*	
อายุ (ปี)			
< 60	55/154 (35.7)	*	
> 60	47/82 (57.3)	2.42 (1.40-4.18)	< 0.01
ตำแหน่งตั้งต้นของมะเร็ง			
แขนและขา	51/123 (41.5)	*	
ศีรษะและลำคอ	11/25 (44.0)	1.11 (0.47-2.64)	0.82
ลำตัวและหลัง	15/48 (31.2)	1.64 (0.32-1.30)	0.22
โพรงหลังช่องท้อง	12/24 (50.0)	1.41 (0.59-3.39)	0.44
ขนาดของก้อนมะเร็ง			
< 5 ซม.	13/46 (28.3)	*	
> 5 ซม.	89/190 (46.8)	2.34 (1.11-4.51)	0.02
อาการแสดง			
มะเร็งเฉพาะที่	81/206 (39.3)	*	
มะเร็งระยะแพร่กระจาย	21/30 (70.0)	3.6 (1.57-8.25)	0.002
วิธีการรักษา**			
การผ่าตัด	88/215 (40.9)	0.35 (0.13-0.89)	0.02
รังสีรักษาเสริมหลังการผ่าตัด	31/71 (43.7)	1.03 (0.59-1.80)	0.93
เคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด	14/29 (48.3)	1.26 (0.58-2.75)	0.56
ขอบเขตของก้อนมะเร็งจากการผ่าตัด			
ครบสมบูรณ์	35/80 (43.8)	*	
ชิดขอบแผล	28/70 (40.0)	0.86 (0.45-1.64)	0.64
ไม่ครบสมบูรณ์	25/65 (38.5)	0.80 (0.41-1.57)	0.52

* กำหนดให้เป็นปัจจัยอ้างอิง ** เปรียบเทียบระหว่างการได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

OR=odds ratio, CI=confidence interval

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย เป็นระยะเวลา 10 ปี มีข้อมูลผู้ป่วยจำนวนถึง 236 ราย ซึ่งถือเป็นรายงานการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามากกว่าการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้¹⁹ จากผลการศึกษาครั้งนี้ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะแพร่กระจาย มีอัตราการรอดชีพที่น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะเฉพาะที่ โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเฉพาะที่ มีอัตราการรอดชีพที่ 3 ปี และ 5 ปี ร้อยละ 73.0 และ 64.2 ตามลำดับ มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 111 เดือน และในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย มีอัตราการรอดชีพที่ 3 ปี ร้อยละ 39.0 ไม่พบการรอดชีพที่ 5 ปี และมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 25 เดือน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลการศึกษาจาก SEER database²³ พบว่าผลของอัตราการรอดชีพสอดคล้องกัน ซึ่งผลจากการศึกษาของ SEER database นั้น ผู้ป่วยทุกระยะมีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปี ร้อยละ 64.7 กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเฉพาะที่ มีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 80 ระยะลุกลามเฉพาะที่ มีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปี ร้อยละ 57 และระยะแพร่กระจาย มีอัตราการรอดชีพ ที่ 5 ปี ร้อยละ 16 สำหรับข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยของ ปิยะ เกียรติเสวี และคณะ¹⁹ พบว่าอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนทุกระยะ ที่ 3 ปีนั้น พบร้อยละ 74.2 แต่เมื่อเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ พบว่าจะมีอัตราการรอดชีพที่น้อยกว่า อาจมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย เช่น กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุน้อยกว่า (52.7 ปี เทียบกับ 44.5 ปี) มีการผ่าตัดที่ได้ขอบเขตครบสมบูรณ์

น้อยกว่า (ร้อยละ 37.2 เทียบกับ 61.5) หรืออาจมีผลพยาธิของก้อนมีความรุนแรงมากกว่าก็เป็นได้ จึงทำให้การดำเนินโรคไม่ดีเท่าการศึกษาที่ผ่านมา

ในส่วน of ปัจจัยเกี่ยวกับตัวโรคและผู้ป่วยที่อาจส่งผลต่ออัตราการรอดชีพ จากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนพบว่า ผู้ป่วยที่มีขนาดก้อน <5 ซม. มีผลทางพยาธิวิทยาที่มีความรุนแรงน้อย การพบโรคมะเร็งระยะเฉพาะที่และมีขอบเขตการผ่าตัดที่ครบสมบูรณ์ จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีและมีอัตราการรอดชีพสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเหล่านี้^{9-16, 21, 22} ซึ่งในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี 2.42 เท่า (OR=2.42, $P<0.01$) ผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็ง >5 ซม. มีโอกาสเสียชีวิต มากกว่า 2.34 เท่า (OR=2.34, $P=0.02$) การตรวจพบตัวโรคครั้งแรกเป็นระยะแพร่กระจาย จะมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า 3.60 เท่า (OR=3.60, $P=0.002$) ยกเว้นปัจจัยเรื่องตำแหน่งตั้งต้นของก้อนมะเร็ง ผลของขอบเขตการผ่าตัด ซึ่งในการศึกษานี้ไม่พบว่าทำให้มีโอกาเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ทั้งนี้อาจมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในครั้งนี้มีจำนวนไม่มากพอ

เมื่อพิจารณาการรอดชีพโดยรวม จำแนกตามผลทางพยาธิวิทยาพบว่า กลุ่มผู้ป่วย dermatofibrosarcoma protuberans มีพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด มีอัตราการรอดชีพสูง และกลุ่ม leiomyosarcoma และ liposarcoma มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีอัตราการรอดชีพต่ำ สาเหตุอาจมาจากลักษณะการดำเนินโรคที่มีความแตกต่างกัน

กล่าวคือ ในกลุ่มของ dermatofibrosarcoma protuberans มีการดำเนินโรคที่ช้า มีศักยภาพในการแพร่กระจายน้อย จึงมีพยากรณ์โรคที่ดีแตกต่างจากในกลุ่มของ leiomyosarcoma และ liposarcoma บางชนิด จะมีความสามารถในการแพร่กระจายมาก จึงมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้า²¹ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีกลุ่มประชากรในการศึกษาที่น้อย ความแตกต่างที่เกิดขึ้นจึงไม่สามารถแสดงถึงความแตกต่างกันได้ทางสถิติ

สำหรับปัจจัยด้านการรักษามะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและรักษาเสริมด้วยรังสีรักษานั้น มีโอกาสเกิดการกลับมาเป็นซ้ำเฉพาะที่ของโรคลดลง และเพิ่มอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมากขึ้น^{10-16, 24} แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดนั้น ไม่พบว่าสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพให้แก่ผู้ป่วยได้²⁵⁻³¹ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน กล่าวคือ ในด้านการรักษาด้วยการผ่าตัด พบว่าได้ประโยชน์ในการลดโอกาสการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ ($OR=0.35$, $P=0.02$) แต่ในการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาและการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดนั้น พบว่าไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้ แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลในเรื่องการกลับเป็นซ้ำของโรค จึงไม่สามารถแสดงประโยชน์ที่อาจได้จากการรักษาเสริมเหล่านี้ได้อย่างครบถ้วน เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

สรุป

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในโรงพยาบาลมหาราชธานาสยามระยะเวลา 10 ปี พบว่า มีอัตราการรอดชีพโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ 3 ปีและ 5 ปี ร้อยละ 73.0 และ 64.2 ตามลำดับ โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า 2.42 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ($OR=2.42$, $P<0.01$) ผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมากกว่า 5 ซม. มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า 2.34 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีก้อนน้อยกว่า 5 ซม. ($OR=2.34$, $P=0.02$) การตรวจพบตัวโรคครั้งแรกเป็นระยะแพร่กระจาย มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า 3.60 เท่า ($OR=3.60$, $P=0.002$) และการได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ลดโอกาสเสียชีวิตลง โดยมีค่า $OR=0.35$ ($P=0.02$) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ ดังนั้นจากผลการศึกษาในครั้งนี้ จึงเป็นการยืนยันถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วย ทั้งในด้านปัจจัยของตัวผู้ป่วย ปัจจัยทางชิ้นเนื้อ และประโยชน์ของการรักษาแต่ละวิธี จึงจำเป็นต้องมีการดูแลรักษาที่เหมาะสม เพื่อที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพที่สูงขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.พาวุฒิ เมฆวิชัย, นพ.สมชาย อินทศิริพงษ์, พญ.นพนันท์ เฉลิมโรจน์, นพ.จิรวัฒน์ ธเนศธาดา และเจ้าหน้าที่ธุรการ กลุ่มงานอายุรกรรม รพ.มหาราชธานาสยาม ที่ให้คำปรึกษาและช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977;40:1562-70.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-27.
3. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW, Enzinger FM, Weiss SW. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2014.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
5. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49:684-95.
6. Pisters PWT, Weiss M, Maki R, Raut CP. Soft tissue sarcomas. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen K, Hoskins WJ, editors. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, Medical, Surgical and Radiation Oncology*. 13th ed. UBM Medica LLC; 2010.
7. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914-26.
8. Singer S, Maki R, O' Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *De Vita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.1533-77.
9. Amin MB, Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017.
10. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97:2530-43.
11. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay JY, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer* 2014;120:3361-9.
12. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679-89.
13. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 2003;237:218-26.
14. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:96-104.
15. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients

- from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000;36:710-6.
16. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;73:1652-9.
 17. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29 (Suppl 4):iv51-iv67.
 18. Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. *Br J Surg* 1997;84:1692-6.
 19. Kiatisevi P, Asavamongkolkul A, Phimolsarnti R, Waikakul S, Benjaras samerote S. The outcomes and prognostic factors of patients with soft-tissue sarcoma. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:334-42.
 20. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2561 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข หน้า 27-8
 21. Springer S, Tap WD, Crago AM, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *De Vita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.p.1384-474.
 22. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002;20:791-6.
 23. SEER. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [internet]. Bethesda: National Cancer Institute ; 2019 [updated 2020 Apr 9; cited 2020 Apr 30]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/.
 24. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010;251:506-11.
 25. Antman KH. Adjuvant therapy of sarcomas of soft tissue. *Semin Oncol* 1997;24:556-60.
 26. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma in adults. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):Cd001419.
 27. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997; 350(9092):1647-54.
 28. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncol* 2003;65 (Suppl 2):80-4.
 29. Petrioli R, Coratti A, Correale P, D'Aniello C, Grimaldi L, Tanzini G, et al. Adjuvant epirubicin with or without Ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:468-73.
 30. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised

- controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:1045-54.
31. LeCesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. Ann Oncol 2014; 25:2425-32.

ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้องอก ในทรวงอกโดยการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก

พลกฤต คำรินทร์

บทคัดย่อ การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (FNA) เป็นวิธีการหนึ่งที่แพทย์นิยมใช้สำหรับตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นในต่งหรือก้อนเนื้อในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายรวมทั้งอวัยวะในช่องทรวงอก เนื่องจากทำได้ง่าย ผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อนภายหลังการทำหัตถการน้อย การเก็บชิ้นเนื้อทำได้โดยใช้เข็มปราศจากเชื้อขนาดเล็กแทงไปยังรอยโรคที่ปอดซึ่งอาจนำร่องด้วยการเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นเสียงสะท้อน แล้วเจาะดูดเซลล์มาป้ายบนแผ่นสไลด์เพื่อส่งตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา อย่างไรก็ตามพบว่าสไลด์ FNA มีจำนวนไม่แน่นอน ตั้งแต่ 1 ถึง 16 สไลด์ต่อราย ซึ่งปริมาณสไลด์ที่ต่างกันอาจส่งผลต่อการวินิจฉัยของพยาธิแพทย์ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์ FNA และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้องอกในทรวงอก โดยศึกษาแบบย้อนหลังจากข้อมูลผู้ป่วยของสถาบันโรคทรวงอก จำนวน 3782 ราย ที่มารับการตรวจระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง 2562 ผลการศึกษาพบว่า การส่งสไลด์จำนวนมากขึ้นมีแนวโน้มในการได้ผลวินิจฉัยเพิ่มขึ้น ทั้งนี้จำนวนสไลด์ตั้งแต่ 4 แผ่นขึ้นไป มีอัตราการใช้ผลการวินิจฉัยสูงกว่าการไม่ได้ผลการวินิจฉัย ($P < 0.001$) ขณะที่จำนวนการส่งมากกว่า 6 สไลด์ไม่พบความแตกต่างของผลการวินิจฉัย โดยสรุปผลการวินิจฉัย FNA มีความสัมพันธ์กับปริมาณสไลด์ซึ่งปริมาณที่ควรเตรียม อาจอยู่ระหว่าง 4-6 สไลด์ต่อครั้ง ขณะเดียวกันการส่งมากกว่า 6 สไลด์ขึ้นไป อาจถือว่าเกินความจำเป็น (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:131-141)

คำสำคัญ: การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก สไลด์ FNA การตรวจวินิจฉัยชิ้นเนื้อ ก้อนเนื้อที่ปอด

กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาค สถาบันโรคทรวงอก นนทบุรี

วันที่รับบทความ 11/8/2563, วันที่แก้ไข 21/9/2563, วันที่ตอบรับบทความ 4/11/2563

Correlation between Number of Slides and Cytological Diagnosis of Intrathoracic Tumor by Fine-needle Aspiration

by **Ponlakrit Khamrin**

Anatomical Pathology Department, Central Chest Institute, Nonthaburi

Abstract Fine-needle aspiration (FNA) is the most widely used method of screening and diagnosing lesions in several organs, including intra-thoracic lesions. Overall, it is safe, fast, and minimally invasive. The FNA technique uses a sterile fine needle attached to an empty syringe. The needle is inserted into the intrathoracic lesion by ultrasound- or CT-guidance. Then the syringe is drawn in and out to create suction. The cells or fluid are aspirated from the lesion into the needle and syringe. The contents of the syringe are smeared onto a clean glass slide for processing and evaluation. However, the number of FNA slides may vary from 1 to 16, which could affect cytological findings. This study aimed to evaluate the correlation between the number of FNA slides and the cytological diagnosis of intra-thoracic tumor. A retrospective review of intra-thoracic FNA was performed for 3782 patients at the Central Chest Institute of Thailand between 2011 and 2019. The number of slides correlated significantly with cytological diagnoses ($P < 0.001$). The higher number of slides submitted tends to increase the vulnerable diagnosis. Four to six slides is an appropriate number for cytological evaluation. In conclusion, the success of FNA diagnosis correlates with the number of slides submitted. The desirable number of slides ranges between 4 to 6 per case. More than 6 is considered unnecessary. (*Thai Cancer J* 2020;40:131-141)

Keywords: fine needle aspiration, FNA slides, cytologic examination, lung tumor

บทนำ

ปัจจุบันการตรวจก้อนชิ้นเนื้อที่มีความผิดปกติหรือสงสัยมะเร็งในเบื้องต้น มีการใช้เครื่องมือที่มีขนาดเล็กลงอย่างการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (fine needle aspiration: FNA)¹ เนื่องจากมีข้อดีในหลายด้าน อาทิ การเจาะรบกวนต่อก้อนมะเร็งน้อย ผู้ป่วยเจ็บตัวน้อย ลดความเสี่ยงต่อการดมยาสลบ ผลจากการตรวจเนื้อเยื่อนั้นไม่กระทบต่อแผนการรักษาในขั้นตอนต่อไปหากผลการตรวจเนื้อเยื่อพบว่าเป็นเนื้อมะเร็ง มีความแม่นยำสูง² อีกทั้งสามารถทำได้ในหลากหลายอวัยวะ เช่น คอ³ เต้านม⁴ ต่อมไทรอยด์⁵ รวมทั้งอวัยวะในช่องทรวงอก^{6,7} เป็นต้น วิธีการตรวจด้วย FNA สามารถทำได้โดยการใช้เข็มเล็กขนาด 22G⁸ ซึ่งอาจนำร่องด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

(CT)^{9,10} หรือคลื่นเสียงสะท้อน (ultrasound)¹¹⁻¹³ แทะเข้าไปในก้อนเนื้อแล้วดูดเอาเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบของก้อนเนื้อป้ายลงบนสไลด์แก้วแช่ใน 95% แอลกอฮอล์แล้วส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยากายวิภาคและตรวจประเมินลักษณะของเซลล์ภายใต้กล้องจุลทรรศน์โดยพยาธิแพทย์

อย่างไรก็ตามพบว่า การส่งตรวจ FNA ของอวัยวะในช่องทรวงอกของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่สถาบันโรคทรวงอกแต่ละรายมีจำนวนการส่งสไลด์ที่หลากหลาย ซึ่งอาจขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนเนื้อ ความยากในการเข้าถึงก้อนนั้น ๆ หรือปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจสามารถควบคุมได้จากแพทย์ผู้ทำหัตถการ เช่น ความแม่นยำในการเจาะดูดโดยกะประมาณให้ปลายเข็มอยู่ตรง

กลางก้อนพอดีหรือหากเป็นก้อนขนาดใหญ่ อาจจะมี tissue necrosis อยู่ตรงกลาง จำเป็นต้อง หลีกเลี่ยงการเจาะเข้าไปในบริเวณนั้น นอกจากนี้ ในระหว่างที่ทำการเจาะดูดเซลล์โดยการขยับ ปลายเข็มขึ้น ๆ ลง ๆ หรือเปลี่ยนระนาบการเจาะ ซึ่งอาจทำได้ 3-20 ครั้งนั้น ควรหลีกเลี่ยงการแทง ถูกเส้นเลือดซึ่งจะทำให้ได้น้ำเลือดและผลมักไม่สามารถวินิจฉัยได้¹⁴ การเลือกใช้เครื่องมือนำทาง โดยเฉพาะก้อนในอวัยวะในช่องทรวงอกซึ่งไม่สามารถมองเห็นจากภายนอกและไม่สามารถจับ คลำก้อนให้อยู่หนึ่งได้ เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ แพทย์ผู้ทำการเจาะสามารถควบคุมได้ว่า จะสามารถเตรียมสไลด์ได้จำนวนมากหรือน้อย เพียงใด และจำนวนสไลด์ที่เตรียมได้นี้อาจเป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลต่อการวินิจฉัย FNA

จากข้อมูลการส่งตรวจ FNA ภายใน สถาบันโรคทรวงอก พบว่ามีจำนวนการส่งสไลด์ FNA แตกต่างกันตั้งแต่ 1 สไลด์ต่อรายไปจนถึงมากที่สุด 16 สไลด์ต่อราย เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำสำหรับจำนวนการส่งสไลด์ FNA ใน อวัยวะช่องทรวงอกอย่างชัดเจน มีเพียงคำแนะนำทางเทคนิคในการเตรียมสไลด์ซึ่งส่วนใหญ่แสดง วิธีการเตรียมจำนวนเพียง 2 สไลด์¹⁵ สำหรับทำ dry smear (ใช้สีย้อม Wright's stain แบบเดียวกับการย้อมใน hematologic smear) และ wet smear (ใช้สีย้อม Papanicolaou หรือ H&E stain) เท่านั้น^{14,15} ซึ่งโดยสมมุติฐานแล้วการส่งสไลด์ปริมาณยิ่งมาก น่าจะยิ่งเพิ่มโอกาสในการตรวจพบเซลล์ที่ ผิดปกติหรือเซลล์มะเร็ง แต่ในทางปฏิบัติกลับ พบว่าสมมุติฐานนี้อาจไม่เป็นจริงเสมอไป การส่ง สไลด์ในปริมาณมาก ๆ บางครั้งไม่ได้ช่วยให้ พยาธิแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยได้มากขึ้นหรือ

ยังคงไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึง มีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวนสไลด์ที่ส่งตรวจ FNA กับผลเซลล์วิทยา เพื่อเป็นข้อมูลให้กับแพทย์ในการพิจารณาเตรียม สไลด์ FNA ในจำนวนที่เหมาะสมไม่น้อยและไม่ มากเกินไป ช่วยเพิ่มโอกาสในการได้รับผลการ วินิจฉัย เพื่อประโยชน์สูงสุดต่อการตรวจรักษา ผู้ป่วย และลดการทำหัตถการซ้ำจากการไม่ได้ผล การวินิจฉัย อีกทั้งยังใช้การวิเคราะห์ทางสถิติช่วยให้แพทย์ผู้ทำหัตถการสามารถพิจารณาลดจำนวน การส่งสไลด์ FNA ที่มากเกินไปจนเป็นอีกด้วย

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยที่ส่ง ตรวจการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (FNA) ภายในกลุ่ม งานพยาธิวิทยากายวิภาค สถาบันโรคทรวงอก และมีผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา จำนวน 3782 ราย โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากผู้ป่วยที่ เข้ามาใช้บริการระหว่างปี พ.ศ. 2554-2562 ลักษณะข้อมูลตัวอย่างประกอบไปด้วย เพศ อายุ ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาและจำนวนสไลด์ FNA ที่ส่งตรวจในแต่ละครั้ง งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย เกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก กระทรวง สาธารณสุข เลขที่ REC No. 124/2563

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยได้รวบรวมผลการวินิจฉัยเซลล์ วิทยาของผู้ป่วยโดยแบ่งกลุ่มตามจำนวนสไลด์ที่ ส่งตรวจตั้งแต่ 1 สไลด์ไปจนถึงมากกว่า 10 สไลด์ต่อรายและผลที่ได้ ซึ่งได้แก่ 1. ไม่สามารถ วินิจฉัยได้ (nondiagnosis/ negative/ unsatisfactory) 2. ผลการตรวจไม่ใช่มะเร็ง (benign)

3.ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้ออกในทรวงอก
สงสัยการเป็นมะเร็ง suspicious for malignancy
และ 4.พบเซลล์มะเร็ง positive for malignancy

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 16.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูล และใช้ Fisher's Exact Test เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของจำนวนสไลด์ FNA ต่อผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยา ซึ่งโดยทั่วไปมักจะใช้สถิติไคสแควร์ในการทดสอบ แต่ในการศึกษานี้พบว่า มีกลุ่มประชากรย่อยบางกลุ่มที่มีค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 ตัวอย่างเช่น จำนวนผู้ป่วยที่ส่งสไลด์เพียง 1 แผ่นสไลด์แล้วได้ผลเป็น positive for malignancy มีเพียง 3 ราย ซึ่งน้อยกว่า 5 (ตามนัยทางสถิติไคสแควร์กลุ่มประชากรที่มีค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 จะทำให้ความน่าเชื่อถือลดลง และไม่ควรมีเกิน 20% ของกลุ่มประชากรทั้งหมด) ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้การทดสอบทางสถิติของฟิชเชอร์ซึ่งใช้สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีขนาดเล็ก มีความน่าเชื่อถือมากกว่าการใช้สถิติไคสแควร์ที่ใช้สำหรับการคำนวณประชากรที่มีขนาดใหญ่ที่มีค่าคาดหวังมากกว่า 5 ขึ้นไป

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้สังเกตว่าเมื่อเพิ่มจำนวนสไลด์มากขึ้นแนวโน้มของการไม่ได้ผลการวินิจฉัยจะลดลง ขณะที่การได้ผลการวินิจฉัยเริ่มมีจำนวนเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นสิ่งที่แพทย์ต้องการ ดังนั้นการใช้อัตราส่วนระหว่างการได้ผลการวินิจฉัยต่อการไม่ได้ผลการวินิจฉัย (diagnostic vs nondiagnostic ratio) ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างผลรวมร้อยละของ benign, suspicious และ positive for malignancy หารด้วยร้อยละของ nondiagnosis

คำนวณออกมาเป็นสูตร

Diagnostic vs Nondiagnostic ratio

$$= \frac{[\%Benign + \%Suspicious + \%Positive \text{ for malignancy}]}{\% \text{ Nondiagnosis}}$$

โดยการคำนวณจากสูตรข้างต้น อัตราส่วนที่มากกว่า 1 ขึ้นไปแสดงถึงความน่าจะเป็นที่จะได้รับผลการวินิจฉัยมากกว่าไม่ได้รับผลการวินิจฉัย ดังนั้นจึงสามารถใช้ประโยชน์ในการประมาณจำนวนสไลด์ขั้นต่ำได้

จากนั้นผู้วิจัยได้ใช้การทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติโดยเปรียบเทียบจำนวนสไลด์ตั้งแต่ 1 สไลด์เปรียบเทียบกับจำนวนการส่งสไลด์ที่มากกว่าขึ้นไป เพื่อประเมินหาจำนวนสไลด์ที่มากที่สุดที่เพียงพอต่อการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาและกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.01$

ผลการศึกษา

จากการศึกษากลุ่มตัวอย่างจำนวน 3782 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 2324 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.44 มีอายุอยู่ในช่วง 60-80 ปี คิดเป็นร้อยละ 48.22 อายุโดยเฉลี่ย 59.7 ปี จำนวนสไลด์ต่อรายน้อยที่สุด 1 สไลด์ คิดเป็นร้อยละ 2 จำนวนสไลด์ต่อรายมากที่สุด 16 สไลด์ คิดเป็นร้อยละ 0.02

จำนวนสไลด์ที่ส่งความถี่สูงสุดคือ 6 สไลด์ต่อราย คิดเป็นร้อยละ 24 สำหรับผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาแบ่งตามกลุ่ม ได้แก่ non-diagnostic/unsatisfactory/negative, benign, suspicious for malignancy และ positive for malignancy พบร้อยละ 46.14, 8.22, 15.42 และ 30.22 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) โดยสัดส่วนในกลุ่มต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนการส่งสไลด์แล้วพบว่า การส่งสไลด์ในปริมาณมากขึ้นจะทำให้ได้ผลการ

วินิจฉัยเพิ่มขึ้นตามลำดับ ซึ่งจะเห็นความแตกต่างได้อย่างชัดเจนโดยเฉพาะกลุ่ม nondiagnosis มีสัดส่วนลดลงอย่างมากในช่วงการส่งสไลด์จำนวน 1-3 สไลด์ และกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น benign และ suspicious for malignancy เริ่มมีสัดส่วนค่อนข้างคงที่เมื่อมีการส่งจำนวนตั้งแต่ 2 สไลด์ขึ้นไป และในกลุ่ม positive for malignancy มีสัดส่วนเพิ่มมากขึ้นตามจำนวนการส่งสไลด์ซึ่งแปรผกผันกับกลุ่ม nondiagnosis (ตารางที่ 2)

จากการวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าจำนวนสไลด์มีความสัมพันธ์กับผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา โดยพบว่าจำนวนสไลด์ตั้งแต่ 1 ถึง 6 สไลด์ได้ผลการวินิจฉัยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ขณะที่การส่งตั้งแต่ 6 สไลด์ขึ้นไปไม่พบความแตกต่างของผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา ($P=0.531$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

จากแนวคิดเรื่องอัตราการใช้ผลการวินิจฉัย (diagnostic vs nondiagnostic ratio) ซึ่งค่า > 1 ขึ้นไปแสดงถึงความน่าจะเป็นที่จะได้ผลการวินิจฉัยมากกว่าไม่ได้ผลการวินิจฉัย และผู้วิจัยใช้ประโยชน์ในการประมาณจำนวนสไลด์ FNA ขั้นต่ำนั้น จะเห็นว่าเริ่มมีค่า > 1 ตั้งแต่การส่งสไลด์จำนวน 4 แผ่นสไลด์ขึ้นไป (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 3782 ราย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	2324 (61.44)
หญิง	1458 (38.56)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 3782 ราย (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
<20	27 (0.71)
20-40	371 (9.80)
40-60	1410 (37.28)
60-80	1824 (48.22)
>80	150 (3.96)
ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา	
Nondiagnosis/Unsatisfactory/Negative	1745 (46.14)
Benign	311 (8.22)
Suspicious for malignancy	583 (15.42)
Positive for malignancy	1143 (30.22)
จำนวนสไลด์ส่งตรวจ FNA	
1	77 (2.03)
2	219 (5.79)
3	742 (19.62)
4	825 (21.81)
5	666 (17.61)
6	897 (23.72)
7	143 (3.78)
8	124 (3.28)
9	33 (0.87)
≥ 10	56 (1.48)
จำนวนมากที่สุด	16 สไลด์
จำนวนส่งโดยเฉลี่ย	5 สไลด์
จำนวนความถี่สูงสุดที่ส่ง	6 สไลด์

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนร้อยละของผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาเปรียบเทียบกับจำนวนการส่งสไลด์ FNA

ผลการวินิจฉัย	จำนวนการส่งสไลด์ FNA ต่อราย (ร้อยละ)										
ทางเซลล์วิทยา	1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥10	รวม
Nondiagnostic	69	142	435	374	303	309	55	40	7	11	1745
/Unsatisfactory	(89.61)	(64.84)	(58.63)	(45.33)	(45.50)	(34.45)	(38.46)	(32.26)	(21.21)	(19.64)	(46.13)
/Negative											
Benign	2	22	52	85	47	69	13	11	3	7	311
	(2.60)	(10.05)	(7.01)	(10.30)	(7.06)	(7.69)	(9.09)	(8.87)	(9.09)	(12.50)	(8.22)
Suspicious for	3	35	92	138	109	143	29	14	3	17	583
malignancy	(3.90)	(15.98)	(12.40)	(16.73)	(16.37)	(15.94)	(20.28)	(11.29)	(9.09)	(30.36)	(15.42)
Positive for	3	20	163	228	207	376	46	59	20	21	1143
Malignancy	(3.90)	(9.13)	(21.97)	(27.64)	(31.08)	(41.92)	(32.17)	(47.58)	(60.61)	(37.50)	(30.22)
รวม	77	219	742	825	666	897	143	124	33	56	3782
	(2.03)	(5.79)	(19.61)	(21.81)	(17.60)	(23.71)	(3.78)	(3.27)	(0.87)	(1.48)	(100)

ตารางที่ 3 แสดงผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาเปรียบเทียบกับจำนวนสไลด์ FNA

จำนวนการส่งสไลด์ FNA ต่อราย	ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา จำนวน (ร้อยละ)				รวม	P
	Nondiagnostic	Benign	Suspicious	Positive for		
	/Unsatisfactory/ Negative		for malignancy	malignancy		
1 Slide เทียบกับ 2 Slides	69 (89.61)	2 (2.60)	3 (3.90)	3 (3.90)	77 (100)	<0.001
	142 (64.84)	22 (10.05)	35 (15.98)	20 (9.13)	219 (100)	
2 Slides เทียบกับ 3-≥10 Slides	142 (64.84)	22 (10.05)	35 (15.98)	20 (9.13)	219 (100)	<0.001
	1534 (44.00)	287 (8.23)	545 (15.63)	1120 (32.12)	3486 (100)	
1-2 Slide เทียบกับ 3 Slides	211 (71.28)	24 (8.10)	38 (12.83)	23 (7.77)	296 (100)	<0.001
	435 (58.63)	52 (7.01)	92 (12.40)	163 (21.97)	742 (100)	
3 Slides เทียบกับ 4-≥10 Slides	435 (58.63)	52 (7.01)	92 (12.40)	163 (21.97)	742 (100)	<0.001
	1099 (40.05)	235 (8.56)	453 (16.50)	957 (34.87)	2744 (100)	
1-3 Slide เทียบกับ 4 Slides	646 (62.23)	76 (7.32)	130 (12.52)	186 (17.91)	1038 (100)	<0.001
	374 (45.33)	85 (10.30)	138 (16.73)	228 (27.64)	825 (100)	
4 Slides เทียบกับ 5-≥10 Slides	374 (45.33)	85 (10.30)	138 (16.73)	228 (27.64)	825 (100)	<0.001
	725 (37.78)	150 (7.81)	315 (16.41)	729 (37.98)	1919 (100)	
1-4 Slide เทียบกับ 5 Slides	1020 (54.75)	161 (8.64)	268 (14.38)	414 (22.22)	1863 (100)	<0.001
	303 (45.50)	47 (7.06)	109 (16.37)	207 (31.08)	666 (100)	

ตารางที่ 3 แสดงผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาเปรียบเทียบกับจำนวนสไลด์ FNA (ต่อ)

ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา จำนวน (ร้อยละ)						
จำนวนการส่งสไลด์ FNA ต่อราย	Nondiagnostic /Unsatisfactory/ Negative	Benign	Suspicious for malignancy	Positive for malignancy	รวม	P
5 Slides เทียบกับ 6-≥10 Slides	303 (45.50)	47 (7.06)	109 (16.37)	207 (31.08)	666 (100)	<0.001
	422 (33.67)	103 (8.22)	206 (16.44)	522 (41.66)	1253 (100)	
1-5 Slide เทียบกับ 6 Slides	1323 (52.31)	208 (8.22)	377 (14.90)	621 (24.55)	2529 (100)	<0.001
	309 (34.44)	69 (7.69)	143 (15.94)	376 (41.91)	897 (100)	
6 Slides เทียบกับ 7-≥10 Slides	309 (34.44)	69 (7.69)	143 (15.94)	376 (41.91)	897 (100)	0.531
	113 (31.74)	34 (9.55)	63 (17.69)	146 (41.01)	356 (100)	
1-6 Slide เทียบกับ 7 Slides	1632 (47.63)	277 (8.08)	520 (15.17)	997 (29.10)	3426 (100)	0.130
	55 (38.46)	13 (9.09)	29 (20.28)	46 (32.17)	143 (100)	
7 Slides เทียบกับ 8 ≥10 Slides	55 (38.46)	13 (9.09)	29 (20.28)	46 (32.17)	143 (100)	0.030
	58 (27.23)	21 (9.85)	34 (15.96)	100 (46.94)	213 (100)	
1-7 Slide เทียบกับ 8 Slides	1687 (47.26)	290 (8.12)	549 (15.38)	1043 (29.22)	3569 (100)	<0.001
	40 (32.26)	11 (8.87)	14 (11.29)	59 (47.58)	124 (100)	
8 Slides เทียบกับ 9-≥10 Slides	40 (32.26)	11 (8.87)	14 (11.29)	59 (47.58)	124 (100)	0.067
	18 (20.22)	10 (11.23)	20 (22.47)	41 (46.06)	89 (100)	
1-8 Slide เทียบกับ 9 Slides	1727 (46.76)	301 (8.15)	563 (15.24)	1102 (29.84)	3693 (100)	0.002
	7 (21.21)	3 (9.09)	3 (9.09)	20 (60.61)	33 (100)	
9 Slides เทียบกับ ≥10 Slides	7 (21.21)	3 (9.09)	3 (9.09)	20 (60.61)	33 (100)	0.072
	11 (19.64)	7 (12.50)	17 (30.36)	21 (37.50)	56 (100)	

วิจารณ์และสรุป

จากข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการตรวจ FNA ภายในสถาบันโรคทรวงอก จำนวน 3782 ราย พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง และมีอายุเฉลี่ย 59.7 ปี สอดคล้องกับการรายงานของพรสุดาและนิลทิศา¹⁶ ที่รายงานจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปอดของโรงพยาบาลรามารับดีในปี พ.ศ. 2557 พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชายและมีอายุระหว่าง 50-70 ปี จากผลการศึกษาย้อนหลังระหว่างปี พ.ศ. 2554-2562 พบว่ามีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย FNA ในกลุ่ม nondiagnostic/unsatisfactory ถึงร้อยละ 46.14 หรือเกือบครึ่งของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด แต่เนื่องจากการศึกษานี้ยังไม่ได้วิเคราะห์ถึงเทคนิคการเจาะว่าใช้เครื่องช่วยนำ

ตารางที่ 4 แสดงอัตราการใช้ผลการวินิจฉัย (diagnostic vs nondiagnostic ratio) เปรียบเทียบกับจำนวนสไลด์ FNA

จำนวนสไลด์ FNA	อัตราผลการวินิจฉัย
1	0.115
2	0.542
3	0.705
4	1.205
5	1.198
6	1.902
7	1.600
8	2.100
9	3.714
≥10	4.090

ทางชนิดใด จำนวนที่ราย ซึ่งในการศึกษาของ Eltoum IA et al¹² พบว่า หากใช้เทคนิคการเจาะ

ดูดด้วยเข็มเล็กที่ใช้กลั่นเสียงสะท้อนนำทาง (EUS-FNA) จะให้ผลเป็น nondiagnosis อยู่ร้อยละ 9.5 และเมื่อติดตามการรักษาพบว่าในกลุ่มนี้มีเซลล์ที่ผิดปกติ (atypical) ร้อยละ 51 สงสัยมะเร็ง (suspicious for malignancy) ร้อยละ 31 ไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย ร้อยละ 10 และผิดพลาดทางเทคนิคร้อยละ 6 ซึ่งเป็นส่วนที่น่าสนใจศึกษาต่อไป แต่เนื่องจากสถาบันโรคทรวงอกยังไม่มีหน่วยบริการในการรักษาโรคมะเร็งโดยเฉพาะ หากสงสัยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยบางส่วนจะได้รับการส่งต่อไปยังสถาบันเฉพาะทาง เช่น สถาบันมะเร็งแห่งชาติ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ หรือ โรงเรียนแพทย์ ในสังกัดของมหาวิทยาลัยต่าง ๆ เป็นต้น จึงทำให้ยากต่อการติดตามและรวบรวม ผลการวินิจฉัยสุดท้าย

จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าจำนวนสไลด์ FNA มีความสัมพันธ์กับผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยา ($P < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัย พบว่าการส่งสไลด์จำนวนมากกว่า 1 สไลด์ช่วยลดการได้ผลที่เป็น nondiagnostic/unsatisfactory ลงได้ ทำให้ค่า diagnostic vs nondiagnostic ratio เพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงการส่งจำนวน 1-4 สไลด์ ดังนั้นในความเห็นของผู้วิจัย การเตรียมสไลด์เพียง 2 สไลด์เพื่อย้อม dry smear และ wet smear ตามคำแนะนำเชิงเทคนิคนั้น^{14,17} อาจไม่เพียงพอสำหรับการทำ FNA ในอวัยวะในช่องทรวงอก ซึ่งจากอัตราการได้ผลการวินิจฉัยแสดงให้เห็นว่าปริมาณขั้นต่ำควรอยู่ที่ 4 สไลด์ขึ้นไป อย่างไรก็ตามเมื่อเพิ่มจำนวนสไลด์มากขึ้น พบว่าสัดส่วนของผลการวินิจฉัยที่เป็น nondiagnosis มีแนวโน้มลดลงอย่างมากในช่วง 1-4 สไลด์ (จากร้อยละ 89.61 ลดลงเหลือร้อยละ 45.35) และจะค่อย ๆ

ลดลงและคงที่ราวร้อยละ 20 ในช่วง 5-9 สไลด์ขึ้นไป (จากร้อยละ 45.50 ลดลงเหลือร้อยละ 21.21) ดังนั้นการที่แพทย์ส่งสไลด์ในจำนวนมาก ๆ ก็ยังคงมีโอกาสได้ผลการวินิจฉัยเป็น nondiagnosis อยู่ประมาณร้อยละ 20 ขณะที่ผลการวินิจฉัยอื่น ๆ ได้แก่ กลุ่ม benign, suspicious for malignancy และ positive for malignancy นั้น ในส่วนของ benign และ suspicious มีแนวโน้มคงที่ตั้งแต่การส่งจำนวน 2 สไลด์ขึ้นไปโดยคงสัดส่วนอยู่ราวร้อยละ 8.43 และ 15.23 โดยเฉลี่ยตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษา FNA ในเต้านมซึ่งจะพบสัดส่วนกลุ่มนี้อยู่ราว ร้อยละ 4-17.7¹⁸ ดังนั้นหากแพทย์ผู้ทำหัตถการไม่ได้สงสัยก้อนมะเร็ง เช่น วัณโรค,^{13,19} benign pleomorphic adenomas²⁰ เป็นต้น อาจพิจารณาส่งสไลด์ FNA ในจำนวนที่ลดลงได้ตามความเหมาะสม ขณะที่กลุ่มของ positive for malignancy มีแนวโน้มสูงขึ้นตามจำนวนปริมาณการส่งสไลด์ สอดคล้องกับอัตราการได้ผลการวินิจฉัยที่มีค่าสูงขึ้นตามจำนวนสไลด์ที่มากขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการมีเซลล์ตัวอย่างบนสไลด์จำนวนมากขึ้นทำให้พยาธิแพทย์ได้ข้อมูลในการประเมินลักษณะที่ผิดปกติต่าง ๆ ของเซลล์ได้มากขึ้นและทำให้สามารถสรุปได้ว่าเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด นอกจากนี้การให้ข้อมูลประวัติการรักษาอย่างละเอียดกับพยาธิแพทย์หรือการทำ FNA- rapid on-site evaluation (ROSE)^{9,21} ก็จะช่วยทำให้พยาธิแพทย์สามารถวินิจฉัยได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น ดังนั้นหากแพทย์สงสัยว่าก้อนเนื้ออกนั้นอาจจะเป็นก้อนมะเร็ง ควรพิจารณาเพิ่มการเตรียมสไลด์ FNA ให้มากขึ้นนั่นเอง ซึ่งจากอัตราการได้ผลการวินิจฉัยบ่งชี้ว่าควรเตรียมสไลด์อย่างน้อย 4 สไลด์ขึ้นไป ซึ่ง

การศึกษาการใช้เทคนิค EUS-FNA ในมะเร็งตับอ่อนที่เสมียร์ถึงชุดละ 8 สไลด์ต่อรายยังพบว่ามี ความแตกต่างระหว่างสไลด์และมีประมาณร้อยละ 9.6 ที่พบเซลล์มะเร็งอยู่บนสไลด์เพียงสไลด์เดียว²² อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาที่ได้ในการศึกษานี้พบว่า การส่งตั้งแต่ 6 สไลด์ขึ้นไปไม่พบความแตกต่างของผลการวินิจฉัย ($P=0.531$) แสดงว่าการส่งสไลด์จำนวนมากกว่า 6 สไลด์ขึ้นไป ในทางสถิติอาจถือได้ว่าเป็นความจำเป็น ซึ่งนอกจากจะไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยแล้วยังทำให้ห้องปฏิบัติการเสียเวลาในการเตรียมสไลด์และพยาธิแพทย์เสียเวลาในการวิเคราะห์ผลเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย

โดยสรุปการส่งตรวจ FNA เพื่อวินิจฉัยก้อนเนื้ออกในทรวงอกมีข้อดีหลายประการ เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว ผู้ป่วยเจ็บตัวน้อย อย่างไรก็ตามยังไม่ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างผลการวินิจฉัยและปริมาณสไลด์สำหรับการส่งตรวจ FNA ในอวัยวะทรวงอก ซึ่งในการศึกษานี้ได้นำข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย จำนวน 3782 ราย พบว่าจำนวนสไลด์ FNA และการได้ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยามีความสัมพันธ์กัน โดยอัตราการได้ผลการวินิจฉัยแปรผันตามปริมาณสไลด์ที่ส่งตรวจ ทั้งนี้หากไม่สงสัยการเป็นมะเร็งอาจเตรียมสไลด์ให้ได้อย่างน้อย 2 สไลด์ หรือหากต้องการให้ครอบคลุมถึงการตรวจวิเคราะห์เซลล์มะเร็งอาจเพิ่มสไลด์เป็น 4 ถึง 6 สไลด์ ดังนั้นการพิจารณาเตรียมสไลด์ FNA ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย รวมถึงความแม่นยำในการทำ FNA ของแพทย์ผู้ทำหัตถการและการให้ประวัติการรักษาโดยละเอียดจะช่วย

ให้พยาธิแพทย์มีข้อมูลที่เพียงพอต่อการวินิจฉัยเพื่อประโยชน์สูงสุดในการได้ผลการวินิจฉัยของผู้ป่วย อีกทั้งยังช่วยลดการทำหัตถการซ้ำ ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวน้อยลงและประหยัดค่าใช้จ่ายได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นเพียงการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติในเบื้องต้นเท่านั้น การกำหนดจำนวนสไลด์ที่เหมาะสม อาจต้องทำการศึกษาให้ละเอียดลึกซึ้งในแง่ของการปฏิบัติงานจริงในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งมีเงื่อนไขในการทำหัตถการที่แตกต่างกันอีกด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์และเจ้าหน้าที่กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค กลุ่มงานอายุรศาสตร์ปอด กลุ่มงานรังสีวิทยา และกลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดสถาบันโรคทรวงอก ที่สนับสนุนงานวิจัยนี้จนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Vijitsanguan C. Multimodality Diagnostic Approach in CA lung: FNA of Lung Mass. 70th Anniversary of CCIT: Evolution for Excellence. Bangkok: Sukumvit media market company; 2012. p. 10-4.
2. Layfield LJ, Esebua M, Dodd L, Giorgadze T, Schmidt RL. The Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for respiratory cytology: Reproducibility of categories among observers. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294354>. Accessed September 15, 2020.
3. สมจินต์ จินดาวิจักขณ์, วิชญ์ ปานจันทร์, อาคม ชัยวิระวัฒนะ, วีรวิทย์ อิ่มสำราญ. การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กกรณีที่เป็นโรคก้อนของต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อน (Multinodular goiter). แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรค

- มะเร็งต่อมไทรอยด์. กรุงเทพฯ: บริษัทโอสถการพิมพ์ จำกัด; 2558. หน้า 17-8.
4. นิลยา สุคำวัง. หัตถการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (Fine needle aspiration) ของก้อนที่เต้านมสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์. วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2554;44:89-92.
 5. Luz LP, Moreira DM, Khan M, Eloubeidi MA. Predictors of malignancy in EUS-guided FNA for mediastinal lymphadenopathy in patients without history of lung cancer. *Ann Thorac Med* 2011;6:126-30.
 6. Gangopadhyay M, Chakrabarti I, Ghosh N, Giri A. Computed tomography guided fine needle aspiration cytology of mass lesions of lung: Our experience. *Indian J Med Paediatr Oncol*;32:192-6.
 7. Barta JA, Henschke CI, Flores RM, Yip R, Yankelevitz DF, Powell CA. Lung cancer diagnosis by fine needle aspiration is associated with reduction in resection of nonmalignant lung nodules. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1795-801.
 8. Itonaga M, Yasukawa S, Shimokawa T, Tanaka M, Fukutake N, Ogura T, et al. Comparison of 22 G standard and Franseen needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosing pancreatic mass lesions: Study protocol for a controlled trial. *Trials*;20:816.
 9. Fassina A, Corradin M, Zardo D, Cappellessio R, Corbetti F, Fassan M. Role and accuracy of rapid on-site evaluation of CT-guided fine needle aspiration cytology of lung nodules. *Cytopathol* 2011;22:306-12.
 10. Shrestha MK, Ghartimagar D, Ghosh A. Computed tomogram guided fine-needle aspiration cytology of lung and mediastinal masses with cytological correlation: a study of 257 cases in Western region of Nepal. *Nepal Med Coll J* 2014;16:80-3.
 11. Aj L, Kalra N, Bhatia A, Srinivasan R, Gulati A, Kapoor R, et al. Fusion image-guided and ultrasound-guided fine needle aspiration in patients with suspected hepatic metastases. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:547-53.
 12. Eltoun IA, Chhieng DC, Jhala D, Jhala NC, Crowe DR, Varadarajulu S, et al. Cumulative sum procedure in evaluation of EUS-guided FNA cytology: the learning curve and diagnostic performance beyond sensitivity and specificity. *Cytopathology* 2007;18:143-50.
 13. Manucha V, Kaur G, Verma K. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of mediastinal lymph nodes: experience from region with high prevalence of tuberculosis. *Diagn Cytopathol* 2013;41:1019-22.
 14. สมบูรณ์ ศีลาวัดน์. ปัญหาและทางแก้ของการให้การวินิจฉัยโรคในงานบริการของ fine-needle aspiration cytology. *Chula Med J* 2544;45:276-82.
 15. Shidham VB, Varsegi GM, D'Amore K, Shidham A. Preparation and using phantom lesions to practice fine needle aspiration biopsies. Available from: <https://www.jove.com/t/1404>. Accessed September 21, 2020 .
 16. พรสุดา จิตรกสิกร, นิลทิศา ศรีไพบุลย์กิจ. สถิติผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด. หน่วยทะเบียนมะเร็งคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี; 2557 เข้าถึงจาก [https://med.mahidol.ac.th/cancercenter/th/news/event/22082016-1833th](https://med.mahidol.ac.th/cancercenter/th/news/event/22082016-1833th.สืบค้นเมื่อวันที่ 17 ตุลาคม 2564). สืบค้นเมื่อวันที่ 17 ตุลาคม 2564
 17. Department of Pathology. สิ่งส่งตรวจจากกรทำ Fine needle aspiration (FNA). Chiang Mai: Department of Pathology, Faculty of Medicine,

- Chiangmai University; 2020 Available from: <https://w1med.cmu.ac.th/patho/FNA.html>. Accessed August 3, 2020.
18. Chaiwun B, Sukhamwang N, Lekawanvijit S, Sukapan K, Rangdaeng S, Muttarak M, et al. Atypical and suspicious categories in fine needle aspiration cytology of the breast: histological and mammographical correlation and clinical significance. *Singapore Med J* 2005;46:706-9.
 19. Sinha SK, Chatterjee M, Bhattacharya S, Pathak SK, Mitra RB, Karak K, et al. Diagnostic evaluation of extrapulmonary tuberculosis by fine needle aspiration (FNA) supplemented with AFB smear and culture. *J Indian Med Assoc* 2003 101:588,90-1.
 20. Zhang Y, Gomez-Fernandez CR, Jorda M, Ganjei-Azar P. Fine-needle aspiration (FNA) and pleural fluid cytology diagnosis of benign metastasizing pleomorphic adenoma of the parotid gland in the lung: a case report and review of literature. *Diagn Cytopathol* 2009; 37:828-31.
 21. Kothari K, Tummid S, Agnihotri M, Sathe P, Naik L. This 'Rose' Has no Thorns-Diagnostic Utility of 'Rapid On-Site Evaluation' (ROSE) in Fine Needle Aspiration Cytology. *Indian J Surg Oncol* 2019; 10:688-98.
 22. Lee JC, Kim H, Kim HW, Lee J, Paik KH, Kang J, et al. It is necessary to examine bottom and top slide smears of EUS-FNA for pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17:553-8.

การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับ การรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สุชานุช อ่อนดี^{1*}

กฤติกา บุญมาก¹

ปิยาภรณ์ บัวกลาง²

อดิสร เจษฎาปิยะวงศ์¹

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโรคมะเร็งในเพศหญิงทั่วโลก นิวโทรฟิลเป็นหนึ่งในเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบที่มีความสัมพันธ์และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็ง ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ผลการใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2560 จำนวน 434 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 50.76 ปี (SD=10.76) มีค่าของอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์อยู่ระหว่าง 0.61-15.61 (ค่าเฉลี่ย 2.49 ± 1.77) และ 3.48-99.18 (ค่าเฉลี่ย 11.51 ± 8.12) ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ด้วยการควบคุมตัวแปรต่าง ๆ พบว่า อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่ระดับสูง (≥ 2) และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ที่ระดับสูง (≥ 9.4) ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลตรวจ PR ลบ และ HER-2 บวก เสี่ยงต่อการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง โดยมีค่า HR=6.6, 3.2 และ 3.4 ($P=0.001$, 0.007 และ 0.023) ตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอื่นรวมทั้งอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ที่ไม่ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:142-153)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม การพยากรณ์โรค อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ อัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์

¹กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ, ²กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
วันที่รับบทความ 12/11/2563, วันที่แก้ไข 2/12/2563, วันที่ตอบรับบทความ 9/12/2563

Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Factors in Pretreatment Breast-cancer Patients

by Suchanuch Ondee^{1*}, Krittika Boonmak¹, Piyaporn Buaklang²,
Adisorn Jedpiyawongse¹

¹Research Division, ²Department of Clinical Pathology and Medical
Technology, National Cancer Institute

Abstract Breast cancer is the most frequently diagnosed and leading cause of cancer deaths among females worldwide. Neutrophils are one of the immune cells involved in the inflammatory process related to the cause of cancer. The aim of the present study was to utilize the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic factors in breast cancer patients. The medical records of 434 breast cancer patients diagnosed at the National Cancer Institute between 1997 and 2017 were reviewed. The results showed that the mean age of the patients was 50.76 years (SD=10.76). The NLR and PLR were 0.61–15.61 (mean 2.49 ± 1.77) and 3.48–99.18 (mean 11.51 ± 8.12), respectively. The findings from multivariate analysis revealed that high NLR (≥ 2) and high PLR (≥ 9.4) were not related to the overall survival of breast-cancer patients. In addition, we found that patients with lymph-node metastasis, negative PR and positive HER-2 had significantly poorer survival rates than the reference group (hazard ratio=6.6, 3.2 and 3.4; $P=0.001$, 0.007 and 0.023 , respectively); no association was found between the other prognostic factors and survival. This study suggests that NLR and PLR were not prognostic factors for breast-cancer patients. (*Thai Cancer J* 2020;40:142-153)

Keywords: breast cancer, prognosis, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคที่มีสาเหตุการตายเป็นอันดับต้น ๆ ของประชากรทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2561 มีรายงานพบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 18.1 ล้านราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงถึง 9.6 ล้านราย¹ มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโรคมะเร็งในเพศหญิงจากข้อมูลทางสถิติการเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีสูงเป็นอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งทุกชนิด โดยในปี พ.ศ. 2553-2555 พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมจำนวน 31.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี² และจากข้อมูลทางสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2560 พบว่าใน

ผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิงรายใหม่ทั้งหมด มีผู้ป่วยหญิงรายใหม่ที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 780 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.73 ของผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิงรายใหม่ทั้งหมด³

การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าภาวะการอักเสบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็ง การตอบสนองต่อการอักเสบ (inflammatory response) เป็นจุดเริ่มต้นและเป็นกลไกสำคัญช่วยให้เซลล์มะเร็งพัฒนา ลูกหลาน และแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้⁴⁻⁶ การพัฒนาและเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งมีผลมาจากภาวะการตอบสนองต่อการอักเสบของสถานะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor micro-environment) สถานะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งเป็นระบบที่ซับซ้อน ประกอบด้วยเซลล์ชนิดต่าง ๆ

และองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ ในส่วนขององค์ประกอบที่เป็นเซลล์ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก ได้แก่ เซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells) เช่น นิวโทรฟิล (neutrophil) เบโซฟิล (basophil) อีโอซิโนฟิล (eosinophil) และ ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) เป็นต้น ส่วนอีกกลุ่มหนึ่ง ได้แก่ เซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) เป็นต้น^{7,8} ในการตอบสนองต่อการอักเสบ หากร่างกายเกิดการอักเสบ (inflammation) จะมีผลทำให้ในระบบไหลเวียนโลหิตมีจำนวนของนิวโทรฟิล (neutrophil) เพิ่มขึ้น ในขณะที่ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) มีจำนวนลดลง⁹ มีผลทำให้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้นกว่าปกติ ปริมาณของเม็ดเลือดขาวในระบบไหลเวียนโลหิตที่มากขึ้นหรือลดลงกว่าค่าปกติ สามารถบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของร่างกายได้ ดังนั้นจึงอาจสามารถนำค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่เพิ่มขึ้นนี้มาใช้เป็นตัวบ่งชี้ (marker) การเกิดโรคมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบ และอาจใช้ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งได้¹⁰

ปัจจุบันมีการนำอัตราส่วนของจำนวนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) มาใช้เพื่อบ่งชี้พยาธิสภาพและการดำเนินโรคของผู้ป่วยหลายโรค รวมทั้งโรคมะเร็ง การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการนำอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ มาเป็นดัชนีชี้วัดการพยากรณ์โรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก^{11,12} มะเร็งช่องปาก¹³ มะเร็งรังไข่¹⁴ และมะเร็งเต้านม^{10,15-17} เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (platelet to lymphocyte ratio;

PLR) เพื่อช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย^{18,19} อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทยยังมีน้อยมาก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนที่จะได้รับการรักษา

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2560 จำนวนตัวอย่างทั้งหมด 434 ราย เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยสัญชาติไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม และยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี และ/หรือเคมีบำบัด มีผลการตรวจเลือด (complete blood count; CBC) ก่อนเริ่มการรักษา สำหรับเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออก คือ เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบเม็ดเลือดหรือภูมิคุ้มกัน มีการใช้สเตียรอยด์และมีประวัติเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่นหรือเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วมกับมะเร็งเต้านม การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการทบทวนวิจัยจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย รวมทั้งผลการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ได้แก่ อายุ สถานะประจำเดือน ผลจุลพยาธิวิทยา ขนาดก้อนมะเร็ง การกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen

receptor; ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor; PR) P53, HER-2, Ki-67 และผลการตรวจเลือด (complete blood count; CBC) ตลอดจนติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ.2540-2560 แล้วคำนวณค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) และอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR) โดยการนำจำนวนนิวโทรฟิลหารด้วยจำนวนลิมโฟไซต์ และจำนวนเกล็ดเลือดหารด้วยจำนวนลิมโฟไซต์ ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ สถิติพรรณนา (descriptive statistics) ใช้เพื่อหาค่าเฉลี่ย ร้อยละ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์หาจุดตัด (cut off) ของ NLR และ PLR ที่เหมาะสมด้วยการหาพื้นที่ใต้โค้งโดยใช้ receiver operating characteristic (ROC) curve ใช้ Kaplan-Meier และ log rank test เพื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival) และใช้ Cox proportion hazard models เพื่อวิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการรอดชีพของตัวแปรต่าง ๆ ได้แก่ NLR, PLR, อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง ER, PR, P53, HER-2 และ Ki-67 และใช้ค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาทั้งหมดจำนวน 434 ราย มีอายุเฉลี่ยขณะวินิจฉัย 50.76 ปี (SD=10.76) ส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 350 ราย (ร้อยละ 80.6) อยู่ในวัยหมดประจำเดือน จำนวน 192 ราย (ร้อยละ 44.2) มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อเป็น invasive ductal

carcinoma (IDC) จำนวน 377 ราย (ร้อยละ 86.9) มีขนาดของก้อนมะเร็งอยู่ระหว่าง 2.1-5.0 เซนติเมตร จำนวน 239 ราย (ร้อยละ 55.1) และมีขนาด ≤ 2 เซนติเมตร จำนวน 129 ราย (ร้อยละ 29.7) มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง จำนวน 207 ราย (ร้อยละ 47.7) ผลทาง immunohistochemistry (IHC) ได้แก่ estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), P53, HER-2 และ Ki-67 ให้ผลบวก จำนวน 286 (ร้อยละ 65.9), 243 (ร้อยละ 56.0), 179 (ร้อยละ 41.2), 124 (ร้อยละ 28.6) และ 137 ราย (ร้อยละ 31.6) ตามลำดับ ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
< 60	350 (80.6)
≥ 60	84 (19.4)
สถานะประจำเดือน	
Premenopausal	149 (34.3)
Postmenopausal	192 (44.2)
Unknown	93 (21.4)
ผลจุลพยาธิวิทยา	
Invasive ductal carcinoma (IDC)	377 (86.9)
Invasive lobular carcinoma (ILC)	7 (1.6)
Mixed (IDC or ILC) with other	16 (3.7)
Other	34 (7.8)
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)	
≤ 2.0	129 (29.7)
2.1-5.0	239 (55.1)
> 5.0	66 (15.2)
การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง	
Positive	207 (47.7)
Negative	196 (45.2)
Unknown	31 (7.1)

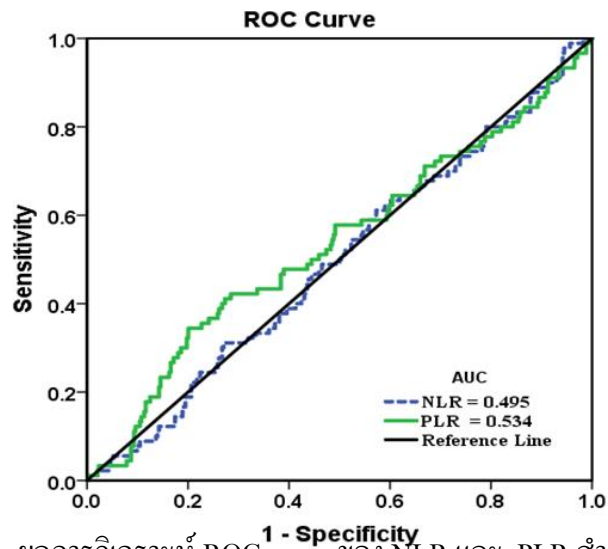
ตารางที่ 1 ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ER	
Positive	286 (65.9)
Negative	131 (30.2)
Unknown	17 (3.9)
PR	
Positive	243 (56.0)
Negative	174 (40.1)
Unknown	17 (3.9)
P53	
Positive	179 (41.2)
Negative	45 (10.4)
Unknown	210 (48.4)
HER-2	
Equivocal	10 (2.3)
Positive	124 (28.6)
Negative	270 (62.2)
Unknown	30 (6.9)
Ki-67	
Positive	137 (31.6)
Negative	24 (5.5)
Unknown	273 (62.9)
End Stage	
Death	90 (20.7)
Alive	344 (79.3)

ผลจากการวิเคราะห์ ROC curve เพื่อหาค่าจุดตัด (cut off) ของ NLR และ PLR ในการจำแนกการเกิด event (การเสียชีวิต) พบว่า NLR และ PLR มีพื้นที่ใต้โค้ง (area under the curve) เท่ากับ 0.495 (95%CI=0.428-0.561, $P=0.875$) และ 0.534 (95%CI=0.463-0.604, $P=0.323$)

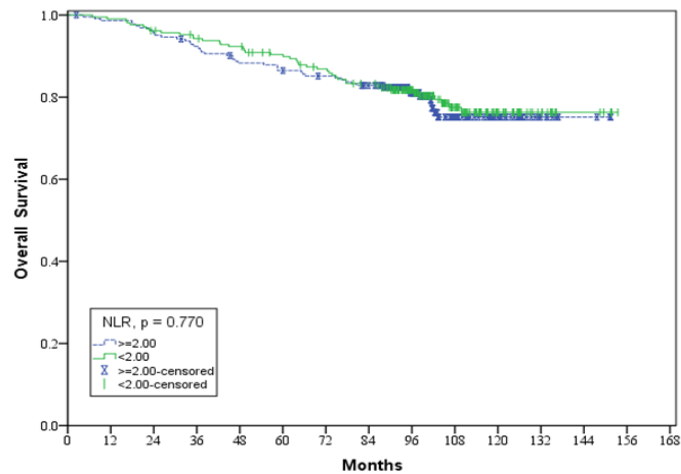
ตามลำดับ (รูปที่ 1) เมื่อพิจารณาเลือกจุดตัดที่เหมาะสมที่สุดในการศึกษานี้พบว่า NLR จะใช้จุดตัดที่ 2.0 (< 2.0 คะแนน คือ low และ ≥ 2.0 คะแนน คือ high) ได้ค่าความไว (sensitivity) และค่าความจำเพาะ (specificity) เท่ากันคือ ร้อยละ 50 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $NLR \geq 2$ มีจำนวน 224 ราย (ร้อยละ 51.6) และกลุ่มที่มีค่า $NLR < 2$ มีจำนวน 210 ราย (ร้อยละ 48.4) สำหรับ PLR จุดตัดที่ดีที่สุดคือ 9.4 (< 9.4 คะแนน คือ low และ ≥ 9.4 คะแนน คือ high) ได้ค่าความไวร้อยละ 57.8 และความจำเพาะ ร้อยละ 50.9 ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $PLR \geq 9.4$ มีจำนวน 222 ราย (ร้อยละ 51.2) และกลุ่มที่มีค่า $PLR < 9.4$ มีจำนวน 212 ราย (ร้อยละ 48.8)

จากการวิเคราะห์การรอดชีพ (overall survival) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $NLR \geq 2$ มีอัตราการรอดชีพไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีค่า $NLR < 2$ ($P=0.770$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $NLR \geq 2$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 86.5 และ 75.1 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่มีค่า $NLR < 2$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 89.9 และ 76.3 ตามลำดับ (รูปที่ 2) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $PLR \geq 9.4$ พบอัตราการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มีค่า $PLR < 9.4$ เล็กน้อย ($P=0.172$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $PLR \geq 9.4$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 86.9 และ 71.8 ตามลำดับ และกลุ่มที่มีค่า $PLR < 9.4$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 89.4 และ 79.8 ตามลำดับ (รูปที่ 3)

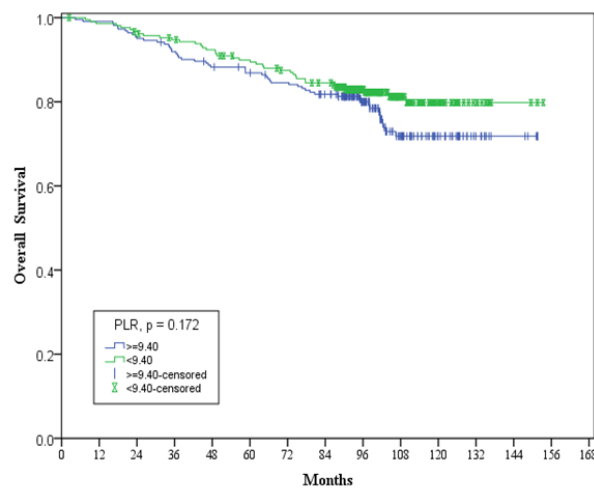


รูปที่ 1 ผลการวิเคราะห์ ROC curve ของ NLR และ PLR สำหรับการรอดชีพ

ROC = receiver operating characteristic curve, AUC = area under curve



รูปที่ 2 เส้นโค้งการรอดชีพจำแนกตามอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR)



รูปที่ 3 เส้นโค้งการรอดชีพจำแนกตามอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR)

ผลจากการวิเคราะห์ตัวแปรทีละตัวแปร (univariate analysis) พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ได้แก่ อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และ ค่า Ki-67 เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยควบคุมตัวแปร ได้แก่ NLR, PLR อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ค่า ER, PR, P53, HER-2 และ Ki-67 พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ได้แก่ การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง PR และ HER-2 โดยกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 6.6 เท่า ($HR=6.6, P=0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง กลุ่มที่มีผล PR เป็นลบ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 3.2 เท่า ($HR=3.2, P=0.007$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีผล PR เป็นบวก และในกลุ่มที่มีผล HER-2 เป็นบวก มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 3.4 เท่า ($HR=3.4, P=0.023$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีผล HER-2 เป็นลบ ดังนั้นตัวแปรการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง PR เป็นผลลบ และ HER-2 เป็นผลบวก เป็นตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ NLR, PLR, อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง, ER, P53 และ Ki-67 กับการรอดชีพของผู้ป่วย ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

วิจารณ์และสรุป

จากการวิเคราะห์ ROC curve เพื่อหาค่าจุดตัด (cut off) ของ NLR และ PLR โดยใช้จุดตัดที่ ≥ 2.0 และ ≥ 9.4 คะแนน เป็นระดับสูง ตามลำดับ

เมื่อนำไปวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการรอดชีพ พบว่า NLR และ PLR ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ ดังนั้น NLR และ PLR อาจจะยังไม่มีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการพยากรณ์สำหรับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่อาจจะนำไปใช้ในการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำหรือระยะปลอดโรคของผู้ป่วยได้ ดังเช่นในการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Areerattanavet K และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาการประเมินหาสัดส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ก่อนการรักษาเพื่อนำมาใช้ในการทำนายระยะปลอดโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา พบว่า NLR ที่จุดตัด ≥ 4 เป็นตัวทำนายที่เป็นอิสระสำหรับการกลับเป็นซ้ำในช่วงต้นของการติดตามผลในระยะสั้น แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ NLR มีค่าเฉลี่ย 2.49 จึงไม่สามารถใช้ค่าจุดตัด ≥ 4 คะแนน เป็นระดับสูงได้ หรือเมื่อทำการแยกกลุ่มระหว่าง $NLR \geq 4$ และ $NLR < 4$ จะมีผู้ป่วยจำนวน 51 (11.8%) ราย และ 383 (88.2%) ราย ตามลำดับ (ไม่ได้แสดงข้อมูล) จะเห็นว่าจำนวนผู้ป่วยของทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกัน อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ NLR ไม่มีผลต่อการทำนายการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ดังนั้นในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตควรต้องเพิ่มจำนวนตัวอย่างศึกษาในกลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ แต่อย่างไรก็ตามการใช้จุดตัดที่ $NLR \geq 4$ เป็นระดับสูง ยังไม่สามารถบ่งชี้ได้อย่างชัดเจนว่าจะเป็นจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการทำนายการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ เนื่องจากในรายงานการศึกษาของ Areerattanavet K และคณะ¹⁰ ทำการศึกษาเฉพาะ NLR สำหรับการทำนายระยะปลอดโรค (disease free survival) เท่านั้น ไม่ได้ศึกษาการทำนายการรอดชีพ (overall survival)

ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จึงไม่สามารถนำมา อนาคต ถ้าจะทำการศึกษาเพื่อทำนายระยะปลอด
เปรียบเทียบกันได้ ดังนั้นการวิจัยเพิ่มเติมใน โรค ควรมีการเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องให้ครบถ้วน
ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างการรอดชีพและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P	Adjust HR (95%CI)	P
NLR $\geq$ 2	1.06 (0.703–1.609)	0.770	0.97 (0.444–2.097)	0.928
PLR $\geq$ 9.4	1.33 (0.880–2.031)	0.174	1.27 (0.802–2.004)	0.309
อายุ (ปี)				
< 60	Reference		Reference	
$\geq$ 60	1.85 (1.175–2.925)	0.008	1.50 (0.666–3.385)	0.326
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)				
$\leq$ 2.0	Reference		Reference	
2.1 – 5.0	1.56 (0.922–2.629)	0.098	2.13 (0.626–7.250)	0.226
>5.0	1.95 (1.022–3.711)	0.043	2.20 (0.472–10.220)	0.316
การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง				
Negative	Reference		Reference	
Positive	3.28 (1.954–5.498)	<0.001	6.56 (2.247–19.171)	0.001
ER				
Positive	Reference		Reference	
Negative	1.03 (0.654–1.626)	0.896	0.96 (0.412–2.256)	0.932
PR				
Positive	Reference		Reference	
Negative	1.11 (0.725–1.702)	0.631	3.17 (1.369–7.340)	0.007
P53				
Negative	Reference		Reference	
Positive	1.46 (0.654–3.260)	0.355	2.96 (0.700–12.546)	0.140
HER-2				
Negative	Reference		Reference	
Positive	1.28 (0.819–2.012)	0.277	3.41 (1.187–9.817)	0.023
Equivocal	1.31 (0.319–5.396)	0.707	5.08 (0.533–48.316)	0.158
Ki-67				
Positive	Reference		Reference	
Negative	2.40 (1.131–5.082)	0.023	1.69 (0.730–3.888)	0.222

HR = hazard ratio, ตัวแปรควบคุม ได้แก่ อายุ, ขนาดก้อนมะเร็ง, ER, Ki-67 และการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

จากการวิเคราะห์การรอดชีพ พบว่ากลุ่มที่มี $NLR \geq 2.0$ มีแนวโน้มที่จะมีการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มี $NLR < 2.0$ ($P=0.770$) และกลุ่มที่มี $PLR \geq 9.4$ มีการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มี $PLR < 9.4$ ($P=0.172$) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผลการวิเคราะห์ในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า NLR และ PLR ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Azab B และคณะ²⁰ ที่ทำการศึกษาในลักษณะที่คล้ายคลึงกับการศึกษาครั้งนี้ ที่ใช้อัตราส่วน NLR ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยมีการจัดกลุ่มของ NLR ออกเป็น 4 กลุ่ม คือ $NLR < 1.80$, $1.80 \leq NLR < 2.45$, $2.45 \leq NLR < 3.33$ และ $NLR \geq 3.33$ และวิเคราะห์หาอัตราการรอดชีพ พบว่า ในกลุ่มที่มี $NLR \geq 3.33$ มีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุดหรือมีการรอดชีพต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับอีก 3 กลุ่มซึ่งมี NLR ต่ำกว่า และในการศึกษาของ Dirican A และคณะ¹⁷ ได้แบ่งกลุ่มของ NLR ออกเป็น $NLR \geq 4$ และ $NLR < 4$ พบว่า กลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ มีการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มี $NLR < 4$ ($P < 0.001$) ซึ่งในการศึกษานี้ได้แยกกลุ่มของ NLR ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ $NLR \geq 2$ และ $NLR < 2$ จะเห็นว่าเกณฑ์ที่ใช้แยกกลุ่มมีความแตกต่างกัน เนื่องจากเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วก่อนหน้านี้ ทำให้การวิเคราะห์ไม่เห็นความแตกต่างกัน

ในการศึกษานี้พบว่าค่า NLR และ PLR เป็นตัวแปรที่ยังไม่สามารถนำมาช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ แต่ในการศึกษาของ Dirican A และคณะ¹⁷ ที่ทำการศึกษาเฉพาะ NLR พบว่าในกลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ เป็นตัวแปรอิสระใน

การทำนายการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยกลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 1.91 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR < 4$ ($HR=1.91$, $95\%CI=1.31-2.79$, $P=0.001$) ในการศึกษาของ Forget P และคณะ²¹ พบว่ากลุ่มที่มี $NLR > 3.3$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 2.35 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR \leq 3.3$ ($HR=2.35$, $95\% CI=1.02-5.43$, $P=0.046$) และในการศึกษาของ Azab B และคณะ²⁰ ที่มีการจัดกลุ่มออกเป็น 4 กลุ่มดังที่กล่าวมาแล้วก่อนหน้านี้แล้ว เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร พบว่า เฉพาะกลุ่มที่มี $NLR \geq 3.33$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงที่สุด เป็น 4.09 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ ที่มีค่า NLR ต่ำกว่า ($HR=4.09$, $95\% CI=1.69-9.90$, $P=0.0018$)

ในการศึกษาของ Huszno J และ Kolosza Z¹⁸ ได้ทำการศึกษาเพื่อหาค่าการพยากรณ์โรคของ NLR , PLR และ MLR (monocyte to lymphocyte ratio) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร พบว่า NLR และ PLR เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่มีนัยสำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER เป็นลบ พบว่ากลุ่มที่มี $NLR > 2.65$ และ $PLR > 190.9$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 2.40 และ 2.51 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR \leq 2.65$ และ $PLR \leq 190.9$ ตามลำดับ ($HR=2.40$, $95\%CI=1.20-4.80$, $P=0.013$ และ $HR=2.51$, $95\%CI=1.23-5.14$, $P=0.012$ ตามลำดับ) และในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER เป็นลบร่วมกับการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่า กลุ่มที่มี $NLR > 2.65$ และ $PLR > 190.9$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR \leq 2.65$ และ $PLR \leq 190.9$ เป็น 5.47 และ 4.82 เท่า

ตามลำดับ ($HR=5.47$, $95\%CI=2.46-12.15$, $P=0.0001$ และ $HR=4.82$, $95\%CI=2.15-10.78$, $P=0.0001$ ตามลำดับ) จากรายงานการศึกษาดังกล่าวเห็นได้ว่า ค่า PLR มีความแตกต่างจากการศึกษานี้ อย่างชัดเจน จึงควรมีการศึกษาหาสาเหตุต่อไป

นอกจากนี้ในการศึกษาของ Kim HY และคณะ¹⁹ ยังทำการศึกษาเพื่อนำ NLR และ PLR มาช่วยในการทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (neoadjuvant chemotherapy: NAC) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย โดยกลุ่มที่มีทั้ง $NLR \leq 2.21$ และ $PLR \leq 143.36$ ถูกจัดให้เป็นกลุ่มที่มีอัตราส่วนต่ำ (low-ratio group) และกลุ่มที่มี $NLR > 2.21$ และ $PLR > 143.36$ จัดเป็นกลุ่มที่มีอัตราส่วนสูง (high-ratio group) ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มที่มี low-ratio มีการตอบสนองต่อการได้รับยาเคมีบำบัด NAC ดีกว่ากลุ่มที่มี high-ratio และยังพบว่าในกลุ่ม low-ratio มีอัตราการปลอดโรค (progression free survival) มากกว่ากลุ่มที่มี high-ratio ($P=0.049$) และมีแนวโน้มที่กลุ่ม low-ratio จะมีการรอดชีพและระยะปลอดโรคดีกว่ากลุ่มที่มี high-ratio แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.078$ และ $P=0.054$ ตามลำดับ)

ผลการศึกษาครั้งนี้สรุปว่า ปัจจัยการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลตรวจ PR และ HER-2 เป็นตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสำหรับการรอดชีพ ส่วนค่า NLR และ PLR เป็นตัวแปรที่ยังไม่สามารถนำมาช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นความสัมพันธ์ของอัตราส่วน NLR และ PLR ต่อระยะปลอดโรค

(disease free survival) หรือการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA : Cancer J Clin 2018;68:394-424.
2. Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al. Cancer in Thailand: Vol.IX, 2013-2015. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/In%20Cancer%20in%20Thailand%20IX%20OK.pdf. Accessed October 30, 2020.
3. National Cancer Institute. Hospital based cancer registry 2017. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/HOSPITALBASED%202016%20Revise%204%20Final.pdf. Accessed October 30, 2020.
4. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>. Accessed September 30, 2020.
5. สาลักษณ์ แท่นแก้ว, โสพิศ วงศ์คำ. การประยุกต์ใช้ค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ในเลือดเพื่อการพยากรณ์โรค. ศรีนครินทร์เวชสาร 2559;31:332-8.
6. Lorente D, Mateo J, Templeton A J, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, Bahl A, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is

- associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol* 2015;26:750-5.
7. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response : crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2007;9:212. Available from <https://breast-cancer-research.com/content/9/4/212>. Accessed November 2, 2020
 8. มาลินี ธานี, พวงรัตน์ ขวามิซซ์, วชิรินทร์ ลอยลม. องค์ประกอบและบทบาทของสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2555;27:424-32.
 9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
 10. Areerattanavet K, Kaewkangsadan V, Asanprakit W, Satthaporn S, Vassanasiri W. Evaluation of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in prediction of disease free survival (DFS) in patients with operable breast cancers. *RTA Med J* 2017;70:119-26.
 11. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to- lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;134:2403-13.
 12. Dimitriou N, Felekouras E, Karavokyros I, Alexandrou A, Pikoulis E, Griniatsos J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2018;18:1202. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5042-x>. Accessed November 5, 2020
 13. Bobdey S, Ganesh B, Mishra P, Jain A. Role of monocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in survival of oral cancer patients. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017; 21: 21-7.
 14. Chen G, Zhu L, Yang Y, Long Y, Li X, Wang Y. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer A meta-analysis *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1-8.
 15. Ding N, Huang J, Li N, Yuan J, Wang S, Xiao Z. Roles of neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis and in differentiation of potential beneficiaries in HER2-positive breast cancer with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2020;20:235. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06750-3> Accessed November 5, 2020
 16. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015;5:502-7.
 17. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?. *Int J Clin Oncol* 2015;20:70-81.
 18. Huszno J, Kolosza Z. Prognostic value of the neutrophil- lymphocyte, platelet- lymphocyte and monocyte- lymphocyte ratio in breast cancer patients. *Oncol Lett* 2019;18:6275-83.

19. Kim HY, Kim TH, Yoon HK, Lee A. The role of neutrophil-lymphocyteratio and platelet-lymphocyteratio in predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *J Breast Cancer* 2019;22:425-38.
20. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:217–24.
21. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 2014;113(SUPPL. 1):i82–7.

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยการรักษาทั้งร่างกาย

กัญญาลักษณ์ พ่อคำ

กานดา วีระวัฒนานันท์

บทคัดย่อ มะเร็งตับเป็นโรคที่มีความสำคัญ พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก ปัจจุบันแม้จะมีการพัฒนาระบบการคัดกรองโรคมะเร็งที่ใช้อย่างแพร่หลายเพื่อตรวจหาโรคมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรก แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มิได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ในประเทศไทยมีการจัดแบ่งมะเร็งตับตามระยะโรคโดยใช้เกณฑ์ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ซึ่งใช้ระบบของ Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) มาปรับปรุงนั้น มะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) ระยะลุกลาม (advanced stage) หมายถึง มะเร็งตับที่พบเนื้องอกลุกลามเข้า segmental หรือ main portal vein หรือเซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายออกจากตับ เช่น ไปต่อมน้ำเหลือง หรืออวัยวะอื่น ๆ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งในระยะนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ค่อยดีนัก ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้มีชีวิตอยู่ยาวนานเฉลี่ย 6-8 เดือน หรือผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 25 มีชีวิตอยู่ได้นาน 1 ปี ปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามหลายวิธี หนึ่งในนั้นคือ การรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) โดย sorafenib ถือเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการเลือกใช้ ต่อมาจึงมีการนำยาชนิดอื่น ๆ มาใช้ในการรักษาเพิ่มขึ้น โดยบทความนี้เป็นการทบทวน หลักฐานทางการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับระยะลุกลามด้วยวิธี systemic therapy ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:154-167)

คำสำคัญ: มะเร็งเซลล์ตับระยะลุกลาม การรักษาทั้งร่างกาย ยารักษา

งานผลิตยาปราศจากเชื้อ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

วันที่รับบทความ 2/6/2563, วันที่แก้ไข 29/9/2563 ,วันที่ตอบรับบทความ 26/10/2563

Systemic Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma

by **Kanyaluk Phoka, Kanda Veerawattanan**

Sterile Production Unit, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital

Abstract Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major global health problem and the most frequent primary liver tumor. Although there are widespread applications of cancer-screening systems to detect early-stage HCC, a significant proportion of patients are still diagnosed with non-resectable HCC. In Thailand, according to the Thai Association for the Study of the Liver, which is an improved version of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging, the advanced stage characterizes patients with cancer-related symptoms, macrovascular invasion (either segmental or main portal vein) or extrahepatic spread (lymph node involvement), or metastases. Untreated advanced-stage HCC had a poor prognosis, with a survival time of 6-8 months; survival at 1 year was 25%. There are currently many treatments for advanced HCC, one of which is systemic therapy. Sorafenib was the first molecular target agent with supportive evidence of survival benefits; it has now become the first-line treatment for patients with advanced HCC. In the past few years, more agents have been approved by the USFDA for patients with advanced HCC. This article reviews the role of the currently approved systemic therapy for advanced HCC according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. (*Thai Cancer J* 2020;40:154-167)

Keywords: advanced hepatocellular carcinoma, systemic therapy, therapeutic drugs

บทนำ

มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) หรือมะเร็งเซลล์ตับ เป็นโรคที่มีความสำคัญที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก ปัจจุบันแม้จะมีการพัฒนาระบบการคัดกรองโรคมะเร็งที่ใช้อย่างแพร่หลาย เพื่อตรวจหาโรคมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรก แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ยังได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ สำหรับในประเทศไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้จัดแบ่งมะเร็งตับตามระยะโรค โดยใช้ระบบของกลุ่ม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) มาปรับปรุงเพื่อใช้ในการแบ่งระยะโรค มะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม (advanced stage) หมายถึง มะเร็งตับที่พบ

เนื้องอกลุกลามเข้า segmental หรือ main portal vein หรือ เซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายออกจากตับ เช่น ไปต่อมน้ำเหลือง หรืออวัยวะอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับ ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 7 และสภาพร่างกายประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2 ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะนี้มีชีวิตอยู่ได้นานเฉลี่ย 6-8 เดือน หรือ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 25 มีชีวิตอยู่ได้นาน 1 ปี¹ อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานเท่าไร ก็ขึ้นอยู่กับสมรรถภาพการทำงานของตับและปัจจัยอื่น ๆ ด้วย ปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามหลายวิธี หนึ่งในนั้นคือ การรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) บทความนี้จะจัดทำขึ้นเพื่อสรุปข้อมูลยาที่ใช้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular

carcinoma ระยะลุกลามด้วยวิธี systemic therapy ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

อุบัติการณ์และการเสียชีวิต

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขของทั่วโลก จากสถิติขององค์การอนามัยโลกรายงานว่า ในปี ค.ศ. 2018 พบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก 18 ล้านราย โดยโรคมะเร็งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากเป็นอันดับสอง มีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงถึง 9.6 ล้านราย และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยมะเร็งตับประมาณ 782,000 ราย^{2,3}

สำหรับประเทศไทย จากข้อมูลของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2561 พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่มากเป็นอันดับหนึ่งของประชากรไทย พบอัตราการเสียชีวิต 120.3 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย โดยมะเร็งตับมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 24.3 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย⁴ แสดงให้เห็นว่ามะเร็งตับยังเป็นโรคที่คุกคามร้ายแรงต่อชีวิตของผู้ป่วยในปัจจุบัน

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

- การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี

ในประเทศไทยพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยมะเร็งตับมากกว่าร้อยละ 50-60 และมีรายงานพบว่า ผู้ที่เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าคนปกติราว 200 เท่า^{5,6} ซึ่งไวรัสตับอักเสบบีอาจทำให้เกิดมะเร็งได้จากตัวไวรัสเองทำให้เกิด gene mutation ของเซลล์ตับ หรือผ่านการเกิดภาวะ

ตับแข็ง ส่วนไวรัสตับอักเสบบีมีรายงานพบว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าคนปกติราว 50 เท่า⁷

- แอลกอฮอล์

การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมานได้แสดงให้เห็นว่าการบริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณมากขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC มากขึ้น 1.16 เท่า โดยพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อการเกิดมะเร็งตับ เนื่องจากทำให้เกิดสารในกระบวนการย่อยสลายเอทานอล (ethanol) อะเซทัลดีไฮด์ (acetaldehyde) และสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ส่งผลทำลายสารพันธุกรรม ก่อให้เกิดสิ่งแวดลอมในเนื้อเยื่อตับที่เอื้อต่อการเกิดมะเร็งตับ¹

- การสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่จะส่งเสริมให้การผลิตสารอนุมูลอิสระชนิดต่าง ๆ เพิ่มขึ้น ส่งผลทำลายสารพันธุกรรม ก่อให้เกิดมะเร็งตับ HCC ได้ มีรายงานพบว่าประชากรที่สูบบุหรี่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับ 1.51 เท่า และผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้ว มีอัตราการเกิดมะเร็งตับ 1.12 เท่าของผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่⁷

- ไขมันพอกตับ (fatty liver)

ไขมันพอกตับเป็นภาวะที่ร่างกายไม่สามารถนำไขมันที่ร่างกายรับประทานเข้าไปใช้ได้ เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึมในร่างกาย จึงเกิดการสะสมไขมันในรูปไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์ตับ ก่อให้เกิดผลเสียต่อเซลล์ตับ บางระยะการดำเนินของโรคอาจพบการอักเสบของเนื้อตับร่วมด้วย ส่งผลให้เกิดภาวะตับแข็งและลุกลามกลายเป็นมะเร็งได้

- Aflatoxin B1

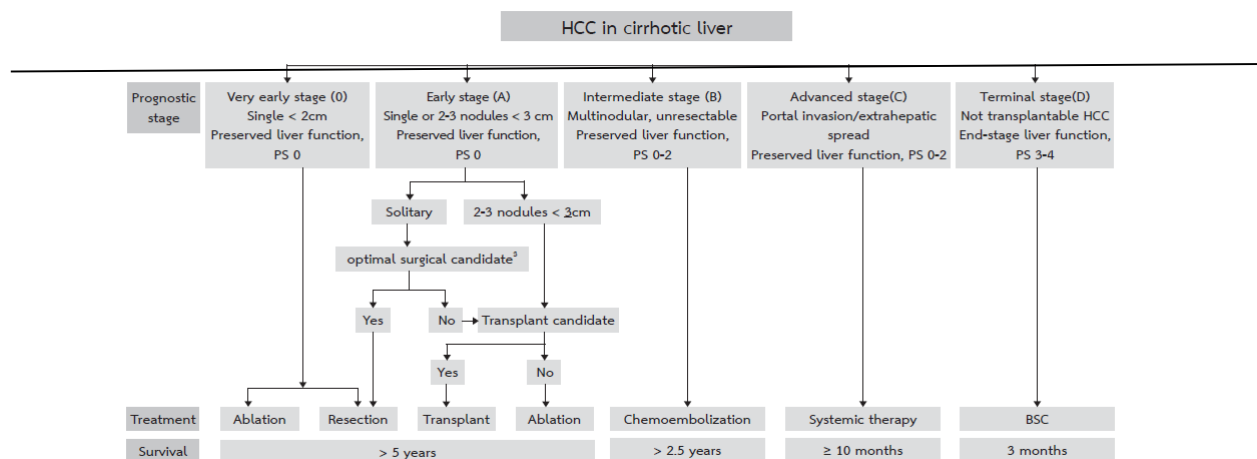
การบริโภคอาหารที่มีสาร aflatoxin B1 เป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC สาร aflatoxin B1 สร้างจากเชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus parasiticus* ที่ปนเปื้อนในอาหารแห้งหลายชนิด การศึกษาทางระบาดวิทยา และในหลอดทดลองพบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการบริโภค aflatoxin B1 การตรวจพบ TP53 mutations (codon 249) และอุบัติการณ์ของมะเร็งตับ HCC โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี^{1,8}

- ปัจจัยอื่น ๆ

สารไนโตรซามีน (nitrosamine) สารไวนิลคลอไรด์มอนอเมอร์ (vinyl chloride monomer) ภาวะเหล็กเกิน (hemochromatosis) การใช้อยาฮอร์โมนเพศหญิง โรควิลสัน (Wilson's disease) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการเมแทบอลิซึมของทองแดง โรคตับแข็งทางเดินน้ำดี (primary biliary cirrhosis) โรคพยาธิใบไม้ในเลือด (Schistosomiasis) โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่เกี่ยวข้องกับตับแข็ง เป็นต้น

การแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

การแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับ จะคำนึงถึง 3 ปัจจัย คือ ลักษณะของมะเร็งตับ (จำนวน และขนาดของก้อนเนื้อออก การลุกลามของเนื้อออกเข้าหลอดเลือดดำ และการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะต่าง ๆ) สมรรถภาพของตับ (ระดับซีรั่มบิลิรูบิน ลักษณะทางคลินิกบ่งชี้ portal hypertension และสมรรถภาพสำรองของตับ) และสภาพร่างกายของผู้ป่วยประเมินตามเกณฑ์ ECOG เพราะปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อการพยากรณ์โรค การเลือกวิธีการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งตับ ปัจจุบันมีการใช้หลายระบบในการแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับชนิด HCC ซึ่งในปัจจุบันระบบของกลุ่ม Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) เป็นระบบที่มีการศึกษาตรวจสอบ ยืนยันประโยชน์ในทางปฏิบัติอย่างกว้างขวางทั่วโลก ทั้งนี้เพราะครอบคลุม ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีความรุนแรงในลักษณะต่าง ๆ ได้ดี สำหรับในประเทศไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ได้ทำการแบ่งระยะโรคไปตาม BCLC ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภูมิการแบ่งระยะโรคของมะเร็งตับและแนวทางการรักษา

มะเร็งตับระยะ very early คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 ซม. โดยไม่มีเนื้องอกหลอดเลือดดำเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0

มะเร็งตับระยะ early คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกเพียงก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. หรือมะเร็งตับที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 6 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0

มะเร็งตับระยะ intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลายก้อนที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2

ตารางที่ 1 การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะลุกลามด้วยวิธี systemic therapy ตาม NCCN Guideline

การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (first line therapy)

สูตรยาที่แนะนำ

• Sorafenib (Child–Plug Class A หรือ B7)

• Lenvatinib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Atezolizumab ร่วมกับ Bevacizumab (Child–Plug Class A เท่านั้น)

การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)

• Regorafenib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Carbozantinib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Ramucirumab (AFP ตั้งแต่ 400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ขึ้นไป)

• Nivolumab (Child –Plug Class A หรือ B)

• Nivolumab ร่วมกับ Ipilimumab (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Pembrolizumab (Child–Plug Class A เท่านั้น)

• Sorafenib (Child–Plug Class A หรือ B7)

• Lenvatinib (Child–Plug Class A เท่านั้น)

มะเร็งตับระยะลุกลาม (advanced) คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกหลอดเลือดดำเข้า segmental หรือ main portal vein หรือ มะเร็งตับกระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับดี ประเมินด้วย Child-Pugh score 5 ถึง 8 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 0 ถึง 2

มะเร็งตับระยะสุดท้าย คือ มะเร็งตับที่พบในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพสำรองของตับเหลือน้อย ประเมินด้วย Child-Pugh score พบคะแนนระหว่าง 9 ถึง 15 และสภาพร่างกายดี ประเมินตามเกณฑ์ ECOG ระดับ 3 ถึง 4

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามด้วยการรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) ตาม NCCN Guidelines ดังแสดงในตารางที่ 1¹⁰

สูตรยาที่มีประโยชน์ในบางสถานการณ์

• FOLFOX4

• Nivolumab (หากไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors หรือ anti-angiogenics agents)

การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (first line therapy)

Sorafenib

sorafenib เป็นยาที่ยับยั้งกลไกการเกิดเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจง (molecular targeted therapy) โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้ง Raf kinase proliferative signaling ส่งผลให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ นอกจากนี้ยังยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ด้วยการขัดขวาง VEGF and PDGF receptor tyrosine kinases ทำให้เซลล์มะเร็งขาดออกซิเจนและอาหารไปเลี้ยง ส่งผลให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถเจริญเติบโตและแพร่กระจายไปยังที่อื่น ๆ ได้ sorafenib เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะลุกลาม ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยรับประทานขณะท้องว่าง หรือรับประทานพร้อมอาหารที่มีไขมันต่ำหรือปานกลาง

การศึกษาที่สำคัญของ sorafenib ก็คือ SHARP study¹¹ ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial แบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มแรกได้ยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 299 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยาหลอกจำนวน 303 ราย ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ sorafenib มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ที่ 10.7 เดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 7.9 เดือน โดยมี hazard ratio 0.69 (95% CI=0.55-0.87; $P<0.001$) อีก

ทั้งยังมี median time to radiologic progression ที่นานขึ้น (5.5 เดือน เทียบกับ 2.8 เดือน, hazard ratio=0.58 ;95% CI=0.45-0.74; $P<0.001$) แต่ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการรุดหน้าของโรคเฉลี่ย (median time to symptomatic progression) ไม่ต่างกัน (4.1 เดือน เทียบกับ 4.9 เดือน, $P=0.77$) ผลข้างเคียงสำคัญที่พบในกลุ่มที่ได้ sorafenib ได้แก่ ท้องเสียร้อยละ 39 อ่อนเพลียร้อยละ 22 และ hand-foot skin reaction ร้อยละ 21 โดยเป็นผลข้างเคียงจากยาที่ระดับความรุนแรงระดับที่ 3 ถึงร้อยละ 8

การศึกษาจากเอเชียแปซิฟิก (Asia-Pacific study)¹² ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ศึกษาประชากรในประเทศจีน เกาหลีใต้ และไต้หวัน แบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มแรกได้ยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 150 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยาหลอกจำนวน 76 ราย แบ่งสุ่มเป็น 2:1 พบว่าในกลุ่มที่ได้ sorafenib มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ที่ 6.5 เดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 4.2 เดือน โดยมี hazard ratio =0.68 (95% CI=0.50-0.93; $P=0.014$) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่มพบว่ามีอาการรุดหน้าของโรคเฉลี่ย (median time to progression) 2.8 เดือน เทียบกับ 1.4 เดือน โดยมี hazard ratio=0.57 (95% CI=0.42 - 0.79; $P=0.0005$) ผลข้างเคียงจากยาที่ระดับความรุนแรงระดับที่ 3 / 4 ที่พบในกลุ่มที่ได้ sorafenib ได้แก่ hand-foot skin reaction ร้อยละ 10.7 ท้องเสีย

ร้อยละ 6 และอ่อนเพลียร้อยละ 3.4

Lenvatinib

lenvatinib เป็น multikinase inhibitor ยานี้ออกฤทธิ์เป็น receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR1-3, fibroblast growth factor receptor (FGFR1-4), PDGFR α , RET และ KIT lenvatinib เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ระยะลุกลามที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม หรือ 8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม¹³ อาจรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมกับการกินก็ได้

ยานี้ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้น เนื่องจากมีการศึกษา REFLECT study¹⁴ สนับสนุน REFLECT study เป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการแพร่กระจาย หรือไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา lenvatinib (12 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม หรือ 8 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม) จำนวน 478 ราย ขณะที่อีกกลุ่มได้ยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง รอบของการให้ยาทุก 28 วัน จำนวน 476 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา lenvatinib มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย (median survival time) 13.6 เดือน (95% CI=12.1-14.9) ซึ่งไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้รับ

ยา sorafenib (12.3 เดือน) โดยมี hazard ratio=0.92, (95% CI=0.79-1.06) ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 42 ท้องเสียร้อยละ 39 เบื่ออาหารร้อยละ 34 น้ำหนักลดร้อยละ 31 อ่อนเพลียร้อยละ 30 ผื่นหนังบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าลอกร้อยละ 27

Atezolizumab ร่วมกับ Bevacizumab

Atezolizumab เป็น humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody ออกฤทธิ์ต่อ PD-L1 จึงขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ 1200 มิลลิกรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ รอบของการให้ยาทุก 21 วัน

Bevacizumab เป็น humanized monoclonal antibody ที่ยับยั้ง angiogenic signal โดยจับกับ VEGF ligand แล้วทำให้ VEGF ไม่สามารถรวมตัวกับ VEGFR ได้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ รอบของการให้ยาทุก 21 วัน

การศึกษา LBA3 - IMbrave150 study¹⁵ ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่ 3, randomized, open-label ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา atezolizumab 1200 มิลลิกรัม ร่วมกับ bevacizumab 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ รอบของการให้ยาทุก 21 วัน จำนวน 336 ราย กลุ่มที่สองได้รับยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 165 ราย โดยให้รับประทานยาอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งผู้ป่วยไม่ได้รับประโยชน์ทางคลินิกจากการรักษาอีกต่อไป หรือจนกระทั่งเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถรับได้ จากการศึกษาจนถึงวันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ.2562

(median duration of follow-up 8.6 เดือน) พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีผู้เสียชีวิต 96 ราย (ร้อยละ 28.6) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา sorafenib เสียชีวิต 65 ราย (ร้อยละ 39.4) hazard ratio for death=0.58 (95% CI=0.42-0.79; $P=0.0006$) และ ในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค (median progression free survival) 6.8 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา sorafenib 4.3 เดือน (HR=0.59; 95% CI=0.47-0.76; $P<0.0001$) IMbrave150 study แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ ในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab มีระยะเวลารอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) และระยะเวลารอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค (progression free survival) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib พบผลข้างเคียงจากยาระดับความรุนแรงระดับที่ 5 ในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab ร้อยละ 4.6 และ ร้อยละ 5.8 ในกลุ่มที่ได้ sorafenib ผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มที่ได้ยา atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab ที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 29.8 อ่อนเพลียร้อยละ 20.4 ภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะร้อยละ 20.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา sorafenib ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสียร้อยละ 49.4 ปฏิกริยาทางผิวหนังบริเวณมือ-เท้า (palmar-plantar erythrodysesthesia) และผื่นแดงร้อยละ 48.1¹⁶

FOLFOX

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ sorafenib หรือ lenvatinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด

hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม อาจพิจารณา รักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 (oxaliplatin 85 mg/m² IV ในวันที่ 1; leucovorin 200 mg/m² IV ในวันที่ 1 และ 2; และ 5-FU 400 mg/m² IV bolus, ตามด้วย 600 mg/m² IV drip ใน 22 ชั่วโมง ในวันที่ 1 และ 2, 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์) พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการรักษาด้วย doxorubicin เพียงชนิดเดียว โดยประโยชน์ส่วนใหญ่ของยาเคมีบำบัดสูตรนี้ คือ ช่วยคงขนาดของก้อนเนื้องอกไว้ไม่ให้ลุกลาม ยามีผลข้างเคียงสูงถึงร้อยละ 94 ได้แก่ กดการทำงาน ของไขกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และตับอักเสบ เป็นต้น^{1,17}

การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)

Regorafenib

Regorafenib เป็น multikinase inhibitor ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย sorafenib ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR1-3, TIE2, PDGFR, FGFR, KIT, RET, RAF1, B-Raf และ B-RAFV600E ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานหลังมื้ออาหารที่มีไขมันต่ำ เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ตามด้วยการหยุด รับประทานยาเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ใน 1 รอบการรักษาจะใช้เวลาทั้งหมด 4 สัปดาห์¹⁸

ยานี้ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้นจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากการศึกษา RESORCE study¹⁹ สันนิษฐาน RESORCE study เป็นงานวิจัยระยะที่ 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma

noma ที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh A และ BCLC ระยะ B หรือ C ที่ทนต่อยา sorafenib (ได้ยา sorafenib อย่างน้อย 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง อย่างน้อย 20 วัน ใน 28 วันล่าสุดที่ได้รับยา) ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib จำนวน 573 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา regorafenib จำนวน 379 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 194 ราย ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้ regorafenib มีระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) เพิ่มขึ้น โดยมี hazard ratio=0.63 (95% CI=0.50-0.79; $P<0.0001$) และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ที่ 10.6 เดือน ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกคือ 7.8 เดือน โดยมีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความคันโลหิตสูงร้อยละ 15 hand-foot skin reaction ร้อยละ 13 อ่อนเพลียร้อยละ 9 ท้องเสียร้อยละ 3

Cabozantinib

Cabozantinib เป็น multikinase inhibitor ออกฤทธิ์เป็น receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทาง VEGFR2, RET, cMet และ AXL ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมงหรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง²⁰

Cabozantinib ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้นจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีการศึกษา CELESTIAL study²¹ สนับสนุน CELESTIAL study เป็นงานวิจัยระยะที่ 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepato-

cellular carcinoma ระยะลุกลาม ที่ไม่ตอบสนองต่อยา sorafenib จำนวน 707 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา cabozantinib จำนวน 470 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 237 ราย ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ของกลุ่มที่ได้รับยา cabozantinib คือ 10.2 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกคือ 8 เดือน โดยมี hazard ratio=0.76 (95% CI=0.63-0.92; $P=0.005$) และในกลุ่มที่ได้รับยา cabozantinib มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (median progression free survival) 5.2 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 1.9 เดือน (HR=0.44; 95% CI=0.36-0.52; $P<0.001$) ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ปฏิกิริยาทางผิวหนังบริเวณมือ-เท้า (palmar-plantar erythrodysesthesia) และผื่นแดงร้อยละ 17 ความคันโลหิตสูงร้อยละ 16 ภาวะระดับ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้นร้อยละ 12 อ่อนเพลียร้อยละ 10 และท้องเสียร้อยละ 10

Ramucirumab

Ramucirumab เป็น recombinant human Ig G1 monoclonal antibody ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับ VEGFR2 จึงขัดขวางการจับของ vascular endothelial growth factor (ทั้ง VEGF-A, VEGF-C และ VEGF-D) กับตัวรับดังกล่าว ทำให้ยับยั้งการงอกของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนเนื้องอก ยานี้ได้รับอนุมัติในการรักษาโรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม ในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ควบคุมโรคได้ไม่ดี โดยยังมีค่า alpha fetoprotein ตั้งแต่ 400 นาโนกรัม/มิลลิลิตรขึ้นไป โดยใช้ ramucirumab เป็นยาเดี่ยวในขนาด 8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์^{22,23}

Ramucirumab ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้จาก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับรักษามะเร็งตับนั้น เนื่องจากการศึกษา REACH-2 study²⁴ มาสนับสนุน REACH-2 study เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ยังมีค่า alpha fetoprotein ตั้งแต่ 400 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ขึ้นไป หรือผู้ที่ทนต่อการใช้ sorafenib ไม่ได้ ให้ยาจนกว่าโรคจะลุกลาม หรือทนต่ออาการพิษไม่ได้ แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab จำนวน 197 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก 95 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ramucirumab ให้ผลดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะประเมินด้วยระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) ของกลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab ที่ 8.5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 7.3 เดือน โดยมี hazard ratio=0.71 (95% CI=0.531-0.949; $P=0.0199$) และมีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (progression-free survival) ในกลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab 2.8 เดือน เทียบกับ 1.6 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาหลอก hazard ratio =0.452 (95% CI=0.339-0.603; $P<0.0001$) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น อ่อนล้า แขนขาบวม ความดันโลหิตสูง ปวดท้อง ความอยากอาหารลดลง พบโปรตีนในปัสสาวะ คลื่นไส้ มีน้ำคั่งในช่องท้อง²²

Nivolumab

Nivolumab เป็น immune checkpoint inhibitor จับกับ PD-1 receptor บนผิว CD8 T-cell ป้องกัน

ไม่ให้เซลล์มะเร็งมายับยั้งการทำงานของ CD8 T-cell ผ่านทางการจับกันของ PD-L1 บนเซลล์มะเร็งกับ PD-1 receptor บน CD8 T-cell ทำให้ CD8 T-cell สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ตามปกติ ยานี้ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอย่างเร่งด่วนในการรักษามะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ควบคุมโรคได้ไม่ดี ขนาดที่ใช้ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวคือ 240 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์²⁵

Nivolumab ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้น เนื่องจากการวิจัย CHECKMATE-040 study²⁶ สนับสนุน CHECKMATE-040 study เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1/2, multicenter, open-label, non-comparative, dose escalation and expansion trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ บี รวมด้วย ทั้งเคยหรือไม่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib มาก่อน จำนวน 262 ราย ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่สอง พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate) nivolumab คิดเป็นร้อยละ 14.3 (by RECIST) นอกจากนี้ยังสามารถชะลอการโตของก้อนเนื้องอกของผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่เคยได้รับยา sorafenib มาก่อน มีสมรรถภาพการทำงานของตับดี Child-Pugh < B7 ทำให้ผู้ป่วยมีอายุขัยเฉลี่ย 15.6 เดือน ผลข้างเคียงไม่รุนแรงที่พบบ่อยได้แก่ ผื่นผิวหนังร้อยละ 23 คันร้อยละ 19 ถ่ายเหลวร้อยละ 10 เบื่ออาหารร้อยละ 10 และ อ่อนเพลียร้อยละ 8

Nivolumab ร่วมกับ Ipilimumab

Nivolumab เป็น immune checkpoint inhibitor

(PD-1 inhibitors) จับกับ PD-1 receptor บนผิว CD8 T-cell ป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งมาขัดขวางการทำงานของ CD8 T-cell ผ่านทางการจับกันของ PD-L1 บนเซลล์มะเร็งกับ PD-1 receptor บน CD8 T-cell ทำให้ CD8 T-cell สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ตามปกติ

Ipilimumab เป็น immune checkpoint inhibitor (CTLA-4 inhibitors) ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับ CTLA-4 ทำให้ CTLA-4 ไม่สามารถจับกับ CD80/CD86 ซึ่งเป็น costimulatory molecules (หาก CTLA-4 จับกับ CD80/CD86 ที่อยู่บน antigen-presenting cells จะลดการปลุกฤทธิ์ T cells) ดังนั้น ipilimumab จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่กำจัดเนื้องอกได้²⁷

การใช้ nivolumab ร่วมกับ ipilimumab นี้ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอย่างเร่งด่วนในการรักษามะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib มาก่อน ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ nivolumab 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จากนั้นตามด้วย ipilimumab 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ในวันเดียวกัน หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ ทั้งหมด 4 ครั้ง จากนั้นให้เฉพาะ nivolumab 240 มิลลิกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ หรือ 480 มิลลิกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์²⁸

การศึกษาตามแผน (cohort study) ที่ 4 ใน CHECKMATE-040 study ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, multiple cohort, open-label trial ศึกษาในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib ที่มีการลุกลามของโรคหรือไม่ตอบสนองต่อยา จำนวน 49 ราย พบว่าการให้ยา nivolumab ร่วมกับ ipilimumab มีประสิทธิภาพในการรักษาทำให้อ่อนยุบลง (overall response rate) ร้อยละ 33 (by RECIST)

(n=16; 95% CI=20–48) ระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษา 4.6-30.5 เดือนขึ้นไป โดยมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 31 ที่มีการตอบสนองต่อการรักษายาวนานอย่างน้อย 24 เดือน ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย ถ่ายเหลว ผื่นผิวหนัง คัน คลื่นไส้ ปวดในกระดูกและกล้ามเนื้อ เป็นต้น²⁸

Pembrolizumab

Pembrolizumab เป็น immune checkpoint inhibitor (PD-1 inhibitors) ออกฤทธิ์ต่อ PD-1 ขยับยั้งการจับกันระหว่าง PD-1 กับ PD-L1 และ PD-L2 ที่พบในเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cell) หรือบนเซลล์มะเร็ง ทำให้กระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์ชนิดที ที่เป็นพิษต่อเซลล์ โดยเฉพาะต่อเซลล์มะเร็ง และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการต่อต้านมะเร็ง²⁹ ยานี้ได้รับอนุมัติจาก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอย่างเร่งด่วนในการรักษาโรคมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib มาก่อน ขนาดที่ใช้ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวคือ 200 มิลลิกรัม หดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์³⁰

Pembrolizumab ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้น เนื่องจากมีการวิจัย KEYNOTE 224 study³¹ สนับสนุน KEYNOTE 224 study เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2, multicenter, open-label, non-randomized trial ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma จำนวน 104 ราย ที่เกิดการลุกลามของโรค หรือเคยได้รับการรักษาด้วย sorafenib แต่ควบคุมโรคไม่ได้ พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาทำให้อ่อนยุบลง overall response rate ร้อยละ 17 (by RECIST) ระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษา 3.1-16.7 เดือน โดย

มีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 89 ที่มีการตอบสนองต่อการรักษายาวนานอย่างน้อย 6 เดือน และ ร้อยละ 56 ที่ตอบสนองต่อการรักษายาวนานกว่า 12 เดือนขึ้นไป ผลข้างเคียงระดับความรุนแรง 3 ที่พบบ่อย ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ aspartate aminotransferase concentration ร้อยละ 7 การเพิ่มขึ้นของ alanine aminotransferase concentration ร้อยละ 4 อ่อนเพลียร้อยละ 4

สรุป

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระดับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลาม ด้วยการรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) ในประเทศไทยนั้น ปัจจุบันยาที่ขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาของไทยที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษา มะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma มีเพียง sorafenib เท่านั้น ส่วนยาอื่นๆ เช่น lenvatinib regorafenib nivolumab ถึงแม้จะมีหลักฐานการวิจัยสนับสนุน และเป็นยาที่สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้ แต่ก็ยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้นี้ แม้ว่ายาที่ใช้จะมีประสิทธิภาพที่ดีก็ตาม นอกจากนี้ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในการรักษามีราคาค่อนข้างสูง ด้วยข้อจำกัดของสิทธิการเบิกของผู้ป่วยเอง อาจทำให้เกิดปัญหาต่อการเข้าถึงยาได้ อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการรักษาด้วยยาดังกล่าว ในอนาคตจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ และเศรษฐศาสตร์การแพทย์ เพื่อช่วยทำให้ผู้ป่วยมะเร็งระดับ ชนิด hepatocellular carcinoma ระยะลุกลามนี้เข้าถึงการรักษาได้มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัทภาพพิมพ์ จำกัด; 2562.
- World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed May 12, 2020.
- Worldwide cancer research fund international. Available at <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Accessed May 12, 2020.
- กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. เข้าถึงได้จาก: http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic%2061.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม 2563.
- กาญจนา โชติเลอศักดิ์, นุรณี กาญจนถวัลย์, ชัยนุพันธ์ เจริญ, อุษา ทิสยากร, อติสร ภัทรานุสสัย, บรรณาธิการ. รู้ทันมะเร็ง โรคที่ป้องกัน และรักษาได้. กรุงเทพฯ: แลงเกวจเซ็นเตอร์ แอดเวอร์ทิสเมนต์; 2551.
- ศิวินันท์ ฟองจันทร์, สุริย์พันธุ์ รวงพศธร, พันชกร ภวภูตานนท์ ณ มหาสารคาม, เกษม ชูรัตน์. การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ. วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:65-74.
- สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ. เข้าถึงได้จาก: <https://www.thaihealth.or.th/Content/16004-พันธะบุญหรือเป็นสาเหตุ%20“มะเร็งตับ”.html>. สืบค้นเมื่อวันที่ 13 พฤษภาคม 2563.
- Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. Nature [serial online]. 1991; 350: 427-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1849234/>. Accessed May 13, 2020.
- Hamed MA, Ali SA. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. World J Hepatol [serial online]. 2013; 5(6): 311-322. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3692972/pdf/WJH-5-311.pdf>. Accessed May 13, 2020.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GUIDELINES) Hepatobiliary Cancers Version

- สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 พิมพ์

- 2.2020–May 8, 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Accessed May 14, 2020.
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [serial online]. 2008;359(4):378–90. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0708857?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Accessed May 15, 2020.
 12. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* [serial online]. 2009;10:25–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095497/>. Accessed May 15, 2020.
 13. U.S.FDA. FDA approves lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lenvatinib-unresectable-hepatocellular-carcinoma>. Accessed May 16, 2020.
 14. Kudo M, Finn RS, Qin S, Hyub Han K, Piscaglia F, Baron A, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73.
 15. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. LBA3 - IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo)+bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment(tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol*. 2019; 30:ix186–7 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419582072>. Accessed May 17, 2020.
 16. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T, et al. atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [serial online]. 2020; 382: 1894–905. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915745>. Accessed May 17, 2020.
 17. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501–8.
 18. U.S.FDA. Regorafenib. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/regorafenib>. Accessed May 18, 2020.
 19. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56–66.
 20. U.S.FDA. FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-cabozantinib-hepatocellularcarcinoma>. Accessed May 19, 2020.
 21. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63.
 22. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. Ramucirumab (VEGFR2 monoclonal antibody) กับข้อบ่งใช้ใหม่สำหรับรักษาโรคมะเร็งตับ เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1511. สืบค้นเมื่อวันที่ 20 พฤษภาคม 2563.
 23. U.S.FDA. FDA approves ramucirumab for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda>.

- gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ramucirumab-hepatocellular-carcinoma. Accessed May 20, 2020.
24. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle P, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -Fetoprotein Concentrations (REACH-2): A Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
25. U.S.FDA. FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with sorafenib. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>. Accessed May 21, 2020.
26. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389: 2492-502.
27. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. Immune checkpoint inhibitors (เช่น nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) อาจเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่าย (graft rejection). เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1417. สืบค้นเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2563.
28. U.S.FDA. FDA Approves nivolumab/ipilimumab for pretreated patients with hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellularcarcinoma>. Accessed May 22, 2020.
29. Keytruda® (pembrolizumab) [package insert]. Thailand, MSD;2016.
30. U.S.FDA. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma>. Accessed May 23, 2020.
31. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al; KEYNOTE-224 Investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-52.

การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3

ภัชธร อัครนิธิชนยศ

ฐริตา ทองกิจปรีชา

ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว

ฉันทนา นัยนิรันดร์

บทคัดย่อ Durvalumab เป็น anti-programmed cell death ligand 1 (anti PD-L1) ออกฤทธิ์ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 receptor และ CD-80 (B7-1) receptor มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่โรคลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งมีรายงานว่าไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วยเคมีรังสีบำบัด ขนาดยาที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หยดทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 60 นาที ทุก 2 สัปดาห์ โดยให้ยาทั้งหมดไม่เกิน 12 เดือน หรือจนกว่าจะพบการรุดหน้าของโรค หรือมีอาการข้างเคียงจากยาที่ไม่สามารถยอมรับได้ จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา durvalumab มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคนานถึง 16.8 เดือน และมีอัตราการรอดชีพมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อีกทั้งยังพบว่าการเริ่มยา durvalumab ภายใน 14 วันหลังได้รับเคมีรังสีบำบัด มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคและอัตราการรอดชีพที่ดีกว่าการเริ่มยาเคมีรังสีบำบัดหลัง 14 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ ปอดอักเสบหรือภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี หายใจลำบาก การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน อ่อนเพลีย และผื่น (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:168-176)

คำสำคัญ: Durvalumab มะเร็งปอดระยะ 3 มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก anti PD-L1

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

วันที่รับบทความ 25/5/2563, วันที่แก้ไข 13/7/2563, วันที่ตอบรับบทความ 26/10/2563

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-small-cell Lung Cancer**by Phaszon Akaranithithanayot, Phurita Thongkijpreecha, Theerayuth Pinkaew, Chanthana Nainiran***Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok*

Abstract Durvalumab, an anti-PD-L1 antibody, inhibits the binding of PD-L1 to PD-1 and CD-80 (B7-1) receptor, resulting in an increase in the ability of cytotoxic T-cells to recognize and eliminate tumor cells. Durvalumab is indicated for the treatment of patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) without disease progression after concurrent chemoradiotherapy. The recommended dose is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks for 12 months at the most, or until disease progression or unacceptable toxicity occurs. From the study, durvalumab showed significant improvements in progression-free survival, with median durations of 16.8 months, and overall survival rates, compared with placebo. The study also found that starting durvalumab within 14 days after chemoradiotherapy is associated with a greater benefit to progression-free survival and overall survival than starting after 14 days. The most common adverse events are cough, pneumonitis/radiation pneumonitis, dyspnea, upper respiratory tract infections, fatigue and rash. (*Thai Cancer J* 2020;40: 168-176)

Keywords: durvalumab, lung cancer, non-small cell lung cancer, anti PD-L1**บทนำ**

โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของหลายประเทศทั่วโลก มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบมากและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของประชากรโลกรวมถึงประชากรไทย ข้อมูลสถิติจากสถาบันวิจัยมะเร็งนานาชาติ องค์การอนามัยโลก (GLOBOCAN) ในปี ค.ศ. 2018 พบมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก 18.1 ล้านราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดมากที่สุด มีจำนวนมากถึง 2.1 ล้านราย ส่วนจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด 9.6 ล้านราย เป็นผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปอดมากที่สุด มีจำนวนมากถึง 1.8 ล้านราย¹ ข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทยช่วงปี พ.ศ. 2553 ถึง 2558 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบผู้ป่วยเพศชายจำนวน

59,662 ราย เป็นมะเร็งปอดสูงลำดับที่สอง มีจำนวน 9779 ราย ผู้ป่วยเพศหญิง 63,095 ราย พบเป็นมะเร็งปอดสูงเป็นลำดับที่ห้า มีจำนวน 5509 ราย โดยมะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสองของผู้ป่วยไทยทั้งในเพศหญิงและเพศชาย² จากข้อมูลการวิเคราะห์มะเร็งปอดจากทั่วโลกพบมีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรค (age-standardised five-year net survival) มีค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 15-20 สำหรับประเทศไทยพบอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรคน้อยกว่าร้อยละ 10³ ซึ่งต่ำกว่าค่าเฉลี่ยค่อนข้างมาก ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของมะเร็งปอดคือการสูบบุหรี่ พบได้ร้อยละ 90⁴ ผู้ที่สูดดมควันบุหรี่จากผู้ที่อยู่ใกล้เคียง (passive smoker) ผู้ที่มีประวัติสัมผัสสารก่อมะเร็งจากการทำงาน

เช่น แร่ใยหิน โรคปอดเรื้อรังบางชนิด รวมถึงประวัติมะเร็งปอดของญาติพี่น้องสายตรง มลภาวะทางอากาศ ถือเป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้มีโอกาสมะเร็งปอดได้ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) แบ่งมะเร็งปอดออกเป็น 2 กลุ่มตามชนิดของเซลล์ ได้แก่ มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer: SCLC) และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer: NSCLC) ซึ่งแบ่งย่อยได้เป็น squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, large cell carcinoma และ adenosquamous cell carcinoma โดยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เป็นชนิดที่พบได้มากกว่าร้อยละ 80 ของมะเร็งปอด หนึ่งในสามของผู้ป่วยมะเร็งปอดถูกวินิจฉัยว่าโรคมักมีการลุกลามเฉพาะที่แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (locally advanced disease)⁵ และ adenocarcinoma เป็น NSCLC ชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทยทั้งในเพศชายและเพศหญิง²

มะเร็งปอดชนิด NSCLC สามารถแบ่งได้ 4 ระยะ โดย NSCLC ระยะที่ 3 แบ่งออกเป็นระยะ 3A และระยะ 3B ผู้ป่วย locally advanced NSCLC ที่ผ่าตัดไม่ได้ คือ ระยะ 3A ที่มี N2 ที่ผ่าตัดไม่ได้ และระยะ 3B ที่มี N3 มีแนวทางการรักษามาตรฐานคือการรักษาด้วยเคมีรังสีบำบัด (chemoradiotherapy: CRT) โดยแนะนำให้ใช้แบบให้ยาเคมีบำบัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี (sequential chemoradiotherapy) หรือแบบให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy: cCRT) โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ควรเป็นกลุ่มที่มีแพลทินัมเป็น

องค์ประกอบ (platinum-based)^{6,7} แต่การรักษาด้วยเคมีรังสีบำบัด พบว่าผู้ป่วยจะมีค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค (median PFS) ประมาณ 8 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรคประมาณร้อยละ 15⁸

ปัจจุบันมีการพัฒนาายากลุ่ม immune checkpoint inhibitors (ICIs) เพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วย NSCLC แบบจำเพาะเจาะจงมากขึ้น โดย ICIs เป็นการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดที่พัฒนาขึ้นหลังจากค้นพบ immune checkpoint ซึ่งเป็นกลไกปกติที่ร่างกายใช้ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยยาจะออกฤทธิ์ที่เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันด้วยการยับยั้งการส่งสัญญาณของ immune checkpoint pathway บน T-cell ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในการทำลายเซลล์มะเร็งเป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจง อีกทั้งมีผลต่อเซลล์ปกติในร่างกายน้อยทำให้การรักษาไม่ประสิทธิผลและมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยากลุ่ม ICIs ที่ใช้ในการรักษามะเร็งปอด แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก คือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง programmed cell death 1 (Anti PD-1) ได้แก่ ยา nivolumab ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย และ pembrolizumab ซึ่งมีข้อบ่งใช้เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม กลุ่มที่สองคือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง programmed cell death ligand 1 (Anti PDL-1) ได้แก่ ยา atezolizumab เป็นทางเลือกแรกของการรักษาใน

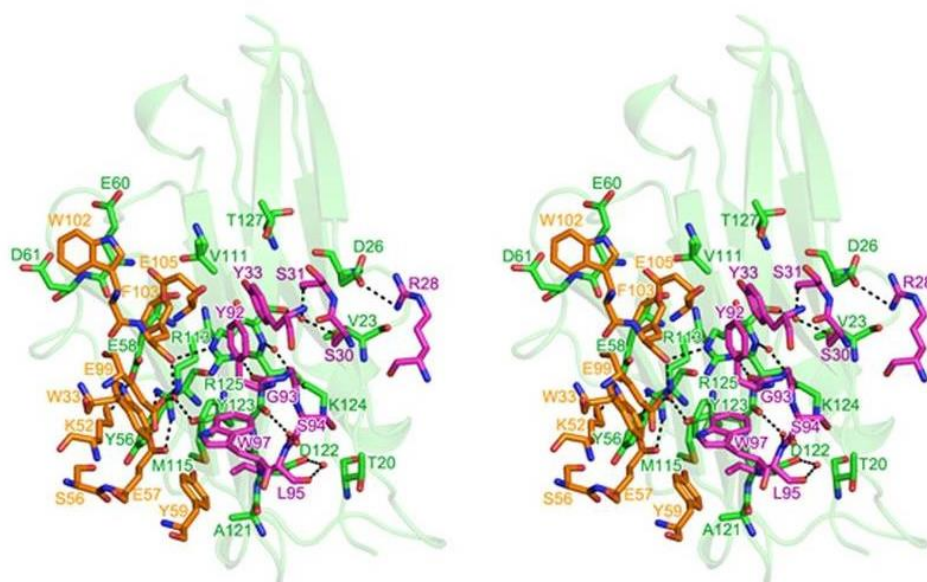
ผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย และ durvalumab ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ และกลุ่มที่สาม คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) คือ ยา ipilimumab ซึ่งใช้ร่วมกับยา nivolumab ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย โดยบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยา durvalumab

Durvalumab เป็นยาในกลุ่ม ICIs ชนิด anti PD-L1 ล่าสุดมีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีการลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย platinum-based CRT โดยยา durvalumab ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-L1 receptor โดยจับกับ PD-L1 ที่อยู่บนเซลล์มะเร็งหรือบน antigen-presenting cell (APC) ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 receptor และ CD-80 (B7-1) receptor ส่งผลให้ cytotoxic T-cell ไม่ถูกยับยั้งการทำงาน T-cell สามารถจดจำและ

ทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น โดยไม่มีผลต่อขบวนการ antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)¹⁰

ยา durvalumab ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 และองค์การยาของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA) ในเดือนกันยายน พ.ศ. 2561 สำหรับใช้เป็น consolidation chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะ 3 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย platinum-based CRT ตั้งแต่ 2 รอบการรักษาและได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562

ชื่อยาสามัญ durvalumab มีชื่อการค้า คือ Imfinzi[®] มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{6502}H_{10018}N_{1742}O_{2024}S_{42}$ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยา durvalumab¹⁰

ยา durvalumab มีรูปแบบเป็น human immunoglobulin G1 kappa (IgG1K) monoclonal antibody ขนาดโมเลกุล $146.3 \text{ kg/mol g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ลักษณะเป็นสารละลายเข้มข้นปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน ปราศจากสารกันเสีย และปราศจากอนุภาคที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ต้องเจือจางให้เป็นสารละลายเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำ บรรจุภัณฑ์เป็นขวดแก้วขนาด 120 มิลลิกรัมต่อ 2.4 มิลลิลิตรและขนาด 500 มิลลิกรัมต่อ 10 มิลลิลิตร ประกอบด้วยตัวยา durvalumab ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ histidine, histidine hydrochloride monohydrate, α, α -trehalose dihydrate, polysorbate-80 และน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ต้องเก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง ห้ามเก็บในที่ร้อนชื้นและควรเก็บขวดบรรจุภัณฑ์ไว้ในภาชนะบรรจุก่อนเพื่อป้องกันแสง ห้ามเขย่าขวดยา เนื่องจากตัวยาไม่ได้ใส่สารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ หลังจากเจือจางตัวยาในสารน้ำแล้วจึงควรใช้ทันที หากไม่ได้นำไปใช้ทันที สามารถเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัวไม่เกิน 24 ชั่วโมง หรือเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัวไม่เกิน 4 ชั่วโมง¹²

การบริหารยา durvalumab ให้ยาโดยวิธีหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาทางอื่น จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetics: PK) พบว่าการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มข้นของยา durvalumab ในกระแส

เลือดจะเพิ่มขึ้นมากกว่าค่า dose proportionality (linear PK) เมื่อขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ความเข้มข้นของยา durvalumab จะถึงระดับคงที่ (steady state) ที่ประมาณ 16 สัปดาห์ โดยมีค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd) เท่ากับ 5.6 ลิตร ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษากระบวนการเผาผลาญยา (metabolism) แต่คาดว่าจะเกิดจากกระบวนการสลายโปรตีน (protein catabolism) กลายเป็นเปปไทด์สายสั้น (small peptides) และกรดอะมิโน ผ่านระบบ Reticuloendothelial system (RE system) หรือ target-mediated drug disposition (TMDD) ค่าการขจัดยาออกจากร่างกายจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป โดยค่าเฉลี่ยของการขจัดยาออกจากร่างกาย (clearance, CL) มีค่าเท่ากับ 8.16 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ยา durvalumab มีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life, $t_{1/2}$) ประมาณ 18 วัน จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร (popPK) เพื่อดูผลของตัวแปรร่วมต่าง ๆ ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา durvalumab พบว่า อายุ น้ำหนัก เพศ ระดับอัลบูมินในกระแสเลือด ระดับ LDH ระดับ creatinine ระดับ soluble PD-L1 ชนิดของมะเร็ง เชื้อชาติหรือสถานะของผู้ป่วย (ECOG/WHO status) ไม่มีความสำคัญทางคลินิกต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา durvalumab ข้อมูลด้านความปลอดภัยในขั้น preclinical ยังไม่มีข้อมูลการประเมินเรื่องสารก่อเกิดมะเร็งของยา durvalumab ไม่มีข้อมูลเรื่องผลกระทบต่อภาวะเจริญพันธุ์ (fertility) ในมนุษย์¹²

จากการศึกษา PACIFIC ซึ่งเป็น Phase III randomized double-blind placebo-controlled trial เปรียบเทียบการให้ยา durvalumab 10 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมทางหลอดเลือดดำกับยาหลอก (placebo) ทุก 2 สัปดาห์ไปจนถึง 12 เดือนในผู้ป่วย NSCLC ที่โรคลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (ตั้งแต่ 2 รอบการรักษา) ร่วมกับรังสีรักษา โดยผู้ป่วยได้รับยาระหว่างวันที่ 1-42 หลังการรักษาด้วย CRT จำนวน 713 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม แบบสุ่มด้วยอัตราส่วน 2:1 เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษา ผลการศึกษาในช่วงแรกพบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (PFS) ในผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab เท่ากับ 16.8 เดือน (95% CI=13.0-18.1) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ placebo 5.6 เดือน (95% CI=4.6-7.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.52; 95%CI=0.42-0.56; $P<0.0001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา durvalumab จะมี PFS ที่นานขึ้น 11 เดือน และอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคที่ 12 และ 18 เดือน เท่ากับร้อยละ 55.9 และ 44.2 ตามลำดับ (HR=0.57; 95%CI=0.45-0.73) อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) มีค่าร้อยละ 28.4 ในผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab เทียบกับร้อยละ 16.0 ในผู้ป่วยที่ได้ placebo แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) ส่วนระยะเวลาจนเกิดการกระจายไปตำแหน่งอื่นหรือเสียชีวิต (time to second progression or death) ในผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab

มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 28.3 เดือน (95%CI=25.1-34.7) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ placebo 17.1 เดือน (95% CI=14.5-20.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.58, 95% CI=0.46-0.73)¹³

อัตราการรอดชีพ (OS) ที่ 12, 24 และ 36 เดือน มีค่าร้อยละ 83.1, 66.3 และ 57.0 ในผู้ป่วยที่ได้ durvalumab เทียบกับผู้ป่วยที่ได้ placebo ร้อยละ 74.6, 55.3 และ 43.5 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab จะมี OS ที่ดีกว่าและลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้ร้อยละ 31 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.69, 95%CI=0.55-0.86)¹⁴ ซึ่งจากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยา durvalumab ได้ประโยชน์จากการรักษาโดยสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค และระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวมในผู้ป่วย NSCLC ระยะ 3 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยา durvalumab ภายใน 14 วันหลังได้รับเคมีรังสีบำบัด พบว่ามีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคและอัตราการรอดชีพที่ดีกว่าการเริ่มยาเคมีรังสีบำบัดหลัง 14 วัน^{14,15}

การศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา durvalumab มีความปลอดภัยไม่แตกต่างจาก placebo อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (เกิดในผู้ป่วยไม่ต่ำกว่าร้อยละ 20) ได้แก่ ไอ อ่อนเพลีย ปวดอึดเสบหรือภาวะปวดอึดเสบจากการฉายรังสี การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน หายใจลำบาก และผื่น ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ durvalumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (ระดับ 3 และ 4) ร้อยละ 30.5 และพบอาการไม่พึง

ประสงค์จันต้องถอนตัวจากการศึกษาร้อยละ 15.4 ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยคือ ภาวะปอดอักเสบ (ร้อยละ 4.8) ภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี (ร้อยละ 1.3) และภาวะปอดบวม (ร้อยละ 1.1)^{12,13}

ขนาดยา durvalumab ที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่โรคลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย CRT คือ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลอย่างน้อย 60 นาที ทุก 2 สัปดาห์ ให้จนกว่าจะพบการรุดหน้าของโรคหรือพบพิษจากยาที่ไม่สามารถยอมรับได้หรือให้ยาทั้งหมดไม่เกิน 12 เดือน โดยยา durvalumab เป็นสารละลายเข้มข้นต้องเจือจางให้เป็นสารละลายเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำ ผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% หรือสารละลายกลูโคสความเข้มข้น 5% ความเข้มข้นของสารละลายหลังเจือจางควรอยู่ในช่วงระหว่าง 1-15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับขึ้นมาเบา ๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกัน ระมัดระวังการเกิดฟองและห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ บริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองในสายชนิดที่จับกับ โปรตีนน้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.2-0.22 ไมโครเมตร อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 60

นาทีต่อครั้ง ห้ามบริหารยาพร้อมกับยาอื่นทางหลอดเลือดเดียวกัน¹²

ยา durvalumab มีข้อห้ามใช้ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา durvalumab หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้ การใช้ยาในเด็กยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา durvalumab การได้รับยาระหว่างการตั้งครรภ์อาจเกิดความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์หรืออาจเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ จึงต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา durvalumab และภายใน 3 เดือนหลังจากการได้รับยานี้ครั้งสุดท้าย และยังไม่ทราบว่ายา durvalumab ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ จึงแนะนำให้หยุดให้นมลูกระหว่างได้รับยา durvalumab และต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากการได้รับยานี้ครั้งสุดท้าย การใช้ยาในผู้สูงอายุจากการทดลองทางคลินิกไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา durvalumab ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง จากผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และยังไม่มีความรู้เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตหรือตับบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง¹²

สรุป

Durvalumab มีรูปแบบเป็น human immune globulin G1 kappa (IgG1K) monoclonal antibody ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-L1 receptor โดยจับกับ PD-L1 ที่อยู่บนเซลล์มะเร็งหรือบน Antigen-presenting cell (APC) ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 receptor บนผิวของ T cell และ CD-80 (B7-1) receptor บน APC ทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันใน การต้านเซลล์มะเร็ง (anti-tumor immune response) ทำงานมากขึ้นและจัดการกับเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น ใช้ เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่โรคลุกลาม เฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการ รุณห์ของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย CRT โดย การเริ่มยา durvalumab ภายใน 14 วันหลังได้รับ CRT จะได้ PFS และ OS ที่นานกว่าการเริ่มยาหลัง 14 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดอักเสบหรือภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี ไอ หายใจลำบาก การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน อ่อนเพลีย และผื่น

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. Suwanrungruang K, Pongnikorn D, Buasom R. Cancer Incidence in Thailand. In: Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al., editor.

- Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015. Bangkok: New Thammada Press; 2018. P.10-11.
3. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-51.
 4. Bade BC, Cruz CSD. Lung Cancer 2020 Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2020;41:1-24.
 5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
 6. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017;8:1–20.
 7. สุพัตรา รักเอียด, ศุภล ภักดีนิติ, วิชญ ปานจันทร์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วีรวิทย์ อิ่มสำราญ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจรักษาและ วินิจฉัยโรคมะเร็งปอด (ปรับปรุงครั้งที่ 2). กรุงเทพฯ: บริษัท ไนสิตการพิมพ์ จำกัด; 2558.
 8. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non- small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
 9. Onoi K, Chihara Y, Uchino J, Shimamoto T, Morimoto Y, Iwasaku M, et al. Immune

- checkpoint inhibitors for lung cancer treatment: A review. *J Clin Med* 2020;9 :1362.
10. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1052-62.
11. Lee HT, Lee JY, Lim H, Lee SH, Moon YJ, Pyo HJ, et al. Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab. *Sci Rep* 2017;7:5532.
12. Imfinzi® (durvalumab) [package insert]. England, AstraZeneca UK Limited.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761069s002lbl.pdf. Accessed April 22, 2020.
13. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809697>. Accessed April 22, 2020.
15. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020;15:288-93.

ดัชนีผู้พิมพ์

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 40 ฉบับที่ 1-3 2563

กฤติกา บุญมาก

- ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 86-97
- การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 142-153

กัญญาลักษณ์ พอค้า

- Ramucirumab และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer) ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 107-118
- การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยการรักษาทั้งร่างกาย ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 154-167

กานดา วีระพัฒน์นันท์

- การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามด้วยการรักษาทั้งร่างกาย ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 154-167

ครองกมล สืบพันธ์

- ผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสีมา ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 119-130

ฉันทนา นัยนรินทร์

- การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่

เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3 ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 168-176

ชลียา วามะลุน

- ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สื่อออนไลน์และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

ชญานุช พะลัง

- การสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ: วิทยานิพนธ์ศึกษา ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 62-75

ณัฐดา อารีเปี่ยม

- การเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตรแพลตินัมเป็นหลักส่งผลกระทบต่อการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกระยะลุกลาม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 28-40
- ภาวะพหุสัญญาณของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามที่รักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคليتาคเซน ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 41-52

ณัฐธยาน์ บุญมาก

- การพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากโรคมะเร็ง ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 98-106

ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว

- Atezolizumab ในมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 53-61

- Ramucirumab และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer) ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 107-118
- การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3 ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 168-176

บุญหยาต หมั่นอุตสาห์

- ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สื่อออนไลน์และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

ปวีณา เมืองพรม

- ภาวะพหุสัญญาณของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก ระยะลุกลามที่รักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทกเซล ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 41-52

ปิยาภรณ์ บัวกลาง

- การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 142-153

ปิ่นหทัย หนูนวล

- การสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ: วิจัยกรณีศึกษา ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 62-75

พลกฤต คำรินทร์

- ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้องอกในทรวงอกโดยการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 131-141

ภัชชกร อัครนิธิยศ

- Atezolizumab ในมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 53-61
- การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3 ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 168-176

ภูริดา ทองกิจปรีชา

- Atezolizumab ในมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 53-61
- Ramucirumab และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer) ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 107-118
- การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3 ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 168-176

รังษิณพดล โลทอง

- ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สื่อออนไลน์และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

รัตติยา จันดารักษ์

- พฤติกรรมและทักษะการตรวจเต้านมตนเองของสตรีวัย 30-70 ปี ในเขตจังหวัดมุกดาหาร ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 1-15

วิชัย บุริสา

- ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 86-97

วิดา วรรณแสน

- ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สื่อออนไลน์และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

ศลิษา ลิบลับ

- การเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตรแพลตินัมเป็นหลักส่งผลต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มกระเพาะลูกกลม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 28-40

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 86-97

สายรุ้ง ประกอบจิต

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อินเทอร์เน็ตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

สุชาณุช อ่อนดี

- การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 142-153

โสภิต ทับทิมหิน

- ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อินเทอร์เน็ตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

โสภิตตรา สมหารวงศ์

- ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อินเทอร์เน็ตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

อดิสร เจษฎ์ปิยะวงศ์

- ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 86-97
- การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 142-153

AUTHOR INDEX

Thai Cancer J Vol. 40, No. 1-3, 2020

Panee Chaksangchaichot

Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma Type Vol. 40 No. 2 Page 76-85

Songsak Petmitr

- Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma Type Vol. 40 No. 2 page 76-85

Sopit Wongkham

- Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma Type Vol. 40 No.2 page 76-85

Thanyaphorn Junkree

- Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma Type Vol. 40 No. 2 page 76-85

Thitiluck Swangsri

- Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma Type Vol. 40 No. 2 page 76-85

ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 40 ฉบับที่ 1-3 2563

การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และ
เกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับการรักษาเป็น
ปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

- สุชานุช อ่อนดี, กฤติกา บุญมาก,
ปิยาภรณ์ บัวกลาง, อติสร เจษฎ์ปิยะวงศ์
ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 142-153

การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการ
รักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small
cell lung cancer) ระยะที่ 3

- ภัชธร อัครนิธิชนยศ, ภูริดา ทองกิจปรีชา,
ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว, ฉันทนา นัยนิรันดร์. ปี
ที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 168-176

การพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง
จากโรคมะเร็ง

- ณัฐชานัน บุญมาก. ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า
98-106

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ด้วยการ
รักษาทั้งร่างกาย

- ภัฏญาลักษณ์ พ่อคำ, กานดา วีระวัฒนา
นันท์. ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า 154-167

การเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตร
แพลตินัมเป็นหลักส่งผลกระทบต่อการรักษาในผู้ป่วย
มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกระยะลุกลาม

- ศลิษา ลิปลับ, ณัฏฐดา อารีเปี่ยม. ปีที่ 40
ฉบับที่ 1 หน้า 28-40

การสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของ
ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาที่สถาบันมะเร็ง
แห่งชาติ: วิจัยกรณีศึกษา

- ชัญญานุช พะลัง, ปิ่นหทัย หนูนวล. ปีที่
40 ฉบับที่ 2 หน้า 62-75

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สื่อออนไลน์และ
คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

- สายรุ้ง ประกอบจิตร, วิดา วรรณเสน,
ชลียา วามะลุน, โสภิต ทับทิมหิน,
บุญหยาด หมั่นอุดสำห, โสภิตตรา
สมหารวงศ์, รังษิณพดล โถทอง. ปีที่ 40
ฉบับที่ 1 หน้า 16-27

ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนสไลด์และผลการ
วินิจฉัยเซลล์วิทยาของก้อนเนื้ออกในทรวงอก
โดยการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก

- พลกฤต คำรินทร์. ปีที่ 40 ฉบับที่ 3 หน้า
131-141

ผลการรักษาและปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค
ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ที่มาเข้ารับการรักษา
ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏ

- ครองกมล สืบพันธ์. ปีที่ 40 ฉบับที่ 3
หน้า 119-130

พฤติกรรมและทักษะการตรวจเต้านมตนเองของ
สตรีวัย 30-70 ปี ในเขตจังหวัดมุกดาหาร

- รัตติยา จันดารักษ์. ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า
1-15

ภาวะพหุสัญญาณของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วย
มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามที่
รักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทลเซล

- ปวีณา เมืองพรม, ณัฏฐดา อารีเปี่ยม. ปีที่
40 ฉบับที่ 1 หน้า 41-52

ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย
มะเร็งเต้านม

- วิชัย ปุริสา, สมชาย ธนะสิทธิชัย,

- กฤติกา บุญมาก, อติสร เจษฎ์ปิยะวงศ์
- .ปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า 86-97

Atezolizumab ในมะเร็งเต้านมชนิด triple negative

ภริตา ทองกิจปรีชา, ชีรยุทธ ปิ่นแก้ว,
กษัณ อัครนิธิยศ . ปีที่ 40 ฉบับที่ 1 หน้า
53-61

**Ramucirumab และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก
(Non-Small Cell Lung Cancer)**

ชีรยุทธ ปิ่นแก้ว, กัญญาลักษณ์ พ่อคำ,
ภริตา ทองกิจปรีชาปีที่ 40 ฉบับที่ 2 หน้า
107-118

TITLE INDEX

Thai Cancer J Vol.40, No.1-3, 2020

**Identification of Specific Biomarker Genes for
Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma
Type**

Thitiluck Swangsri, Thanyaphorn Junkree,
Sopit Wongkham, Panee Chaksangchaichot,
Songsak Petmitr. Vol. 40 No. 2 page 76-85