

## ผลของยาสูตรที่สองต่อระยะเวลาการรอดชีวิตและปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะแพร่กระจายหลังจากดื้อยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

เอกพงศ์ ธราวิชิตกุล, พ.บ.\* และณัฐกัญญา อินทร์, พ.บ.\*

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา :** ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะแพร่กระจาย หลังจากดื้อจากยาเคมีบำบัดสูตรแรก ได้แก่ Cisplatin และ Gemcitabine ยังไม่มีการกำหนดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรสองและขาดข้อมูลผลการรักษา

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาผลของการให้ยาสูตรที่สองต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) และปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะแพร่กระจาย หลังจากดื้อจากยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine

**วิธีการศึกษา :** การศึกษาแบบ retrospective cohort study รวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะแพร่กระจาย ซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยยาสูตร Cisplatin และ Gemcitabine ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างปี 2557 ถึง 2561 วิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีวิต โดยใช้วิธี Kaplan-Meier และ log-rank test ปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต วิเคราะห์ทั้งแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปรด้วย Cox's regression

**ผลการศึกษา :** ผู้ป่วย 143 คน อายุเฉลี่ย  $59 \pm 8.14$  ปี เป็นเพศชายเฉลี่ย ร้อยละ 57.30 ส่วนใหญ่เป็นชนิด intrahepatic (ร้อยละ 65.70) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง มีระยะเวลารอดชีวิต (median overall survival) 6.20 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง 2.25 เดือน โดยมี hazard ratio 0.25 [95%CI 0.17 - 0.37] และมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร ได้แก่ ประวัติเคยได้รับการผ่าตัด ประวัติการควบคุมโรคได้ด้วยยาสูตรแรก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่  $WBC \geq 10,000 \text{ cell/mm}^3$ ,  $NLR \geq 4$  และ  $Total \text{ bilirubin} \geq 3 \text{ g/dL}$  และการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง โดยเฉพาะการได้รับสูตรยาแบบร่วม

**สรุปและข้อเสนอแนะ :** ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย ซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยยาสูตร Cisplatin และ Gemcitabine ได้รับประโยชน์จากการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสองจากรยะเวลารอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดเป็นแนวทางการรักษาของประเทศไทย

**คำสำคัญ :** มะเร็งท่อน้ำดี ยาเคมีบำบัดสูตรสอง ระยะเวลารอดชีพ ปัจจัย

\*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

Corresponding Author: Ekkapong Tharavichitkul E-mail: ekkapong@hotmail.com

Received: 27 February 2023

Revised: 1 July 2023

Accepted: 10 August 2023

## SECOND-LINE CHEMOTHERAPY AND FACTORS THAT AFFECTED OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA PROGRESSED AFTER CISPLATIN AND GEMCITABINE AS FIRST-LINE CHEMOTHERAPY IN CHIANGRAI PRACHANUKROH HOSPITAL

Ekkapong Tharavichitkul, M.D.\*, Nuttinee Inworn, M.D.\*

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Patients with metastatic biliary tract cancer who progressed after first-line chemotherapy, especially Cisplatin and Gemcitabine regimen, has not specified for Second-line chemotherapy protocol and result of that protocol.

**OBJECTIVE:** To study the result of second-line chemotherapy and factors that affected overall survival in patients with metastatic cholangiocarcinoma progressed after cisplatin and gemcitabine as first-line chemotherapy

**METHODS:** This retrospective study included patients with metastatic biliary tract cancer who were previously treated with Cisplatin and Gemcitabine regimen or in Chiangrai Prachanukroh Hospital between 2014 and 2018. Survival analysis was done using the Kaplan-Meier method and the log-rank test. Factors that affected overall survival were analyzed with univariate and multivariate analysis.

**RESULTS:** A total of 143 patients with metastatic biliary tract cancer that failed first-line chemotherapy were included, the median age was  $59 \pm 8.14$  years and 57.30% of patients were male. The intrahepatic subtype was more common than other subtypes (65.70%). The median overall survival (OS) was 6.20 months in patients who received second-line chemotherapy and 2.25 months in patients who did not (hazard ratio 0.25; 95%CI, 0.17 to 0.37). Factors that affected OS in multivariate analysis were history of primary tumor resection, achieved the post-treatment status of at least stable disease after first-line chemotherapy, white blood cell (WBC)  $\geq 10,000$  cell/mm<sup>3</sup>, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)  $\geq 4$ , total bilirubin  $\geq 3$  g/dL and received second-line chemotherapy, especially combination regimen.

**CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS:** Patients with metastatic biliary tract cancer who progressed after cisplatin and gemcitabine as first-line chemotherapy had a benefit in overall survival after receiving second-line chemotherapy. These findings may support adding Thai guidelines for second-line chemotherapy protocol for metastatic biliary tract cancer.

**KEYWORDS:** cholangiocarcinoma, second-line chemotherapy, overall survival, factor

\*Medical oncology unit, Chiangrai Prachanukroh Hospital

Corresponding Author: Ekkapong Tharavichitkul E-mail: ekkapong@hotmail.com

Received: 27 February 2023

Revised: 1 July 2023

Accepted: 10 August 2023

## ความเป็นมา

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคเหนือ ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ในระยะลุกลาม หรือแพร่กระจายเนื่องจากยังไม่มีวิธีการคัดกรองที่ดีเพียงพอ การรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายเป็นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามการศึกษา<sup>1</sup>ที่มีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine เป็นยาสูตรแรก แต่หลังจากโรคของผู้ป่วยคือต่อยาสูตรแรกแล้ว ยังไม่มีกำหนดแนวทางการรักษาโดยเฉพาะในประเทศไทย สำหรับการรักษาคัดเจนในยาสูตรลำดับถัดไป มีการศึกษาในยาเคมีบำบัดสูตรต่าง ๆ ในการรักษาภายหลังจากการต่อยาสูตรแรก ซึ่งมักจะเป็นยาในกลุ่ม platinum อื่น ๆ เช่น Oxaliplatin ยาในกลุ่ม alkylating agents เช่น Mitomycin C ยาในกลุ่ม topoisomerase I inhibitor เช่น Irinotecan หรือยาในกลุ่ม antimetabolite อื่น ๆ เช่น 5-FU, Capecitabine, S-1 เป็นต้น โดยอาจใช้เป็นสูตรยาเดี่ยว หรือสูตรยาร่วมได้<sup>2-5</sup> โดยการให้ยาสูตรที่สอง อาจให้ผลตอบสนองได้สูงถึงร้อยละ 20.00 และสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นได้ถึงประมาณ 7 เดือน แต่จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การศึกษาส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาในระยะที่ 2 โดยมีระยะเวลาการควบคุมโรคโดยเฉลี่ย เพียง 3.20 เดือน<sup>6</sup> และมีอัตราการควบคุมโรค (Disease control rate) ประมาณร้อยละ 49.50 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี<sup>7</sup> ได้แก่ การได้รับการผ่าตัด การได้รับเคมีบำบัด และการได้รับการฉายรังสี รวมไปถึงผลเลือด<sup>8</sup> เช่น ค่า NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio) เป็นต้น

การศึกษานี้ ต้องการศึกษาประโยชน์ที่ได้จากการใช้ยาเคมีบำบัดหลังจากโรคของผู้ป่วยคือต่อยาสูตรแรก และชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ในระหว่างปี 2557 จนถึง 2561

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ของการให้ยาสูตรที่สอง และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี ที่มาได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ปี 2557 ถึง 2561

## ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อ และอยู่ในระยะแพร่กระจาย โดยมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มาได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่มาได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ปี 2557 ถึง 2561 คำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้วิธี two-sample comparison of proportions โดยคำนวณจากระยะเวลารอดชีวิตใน 6 เดือน โดยให้กลุ่มที่รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง มีระยะเวลารอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา ร้อยละ 20 และใช้ค่า  $\alpha = 0.05$  และค่า power = 0.90 สามารถคำนวณได้ กลุ่มละ 55 คน

## เกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ และพบลักษณะการกระจายของโรคจากภาพถ่ายรังสีหรือจากผลชิ้นเนื้อในตำแหน่งที่พบการกระจายของโรค
2. มีประวัติเคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine เป็นยาขนานแรก สำหรับการรักษาระยะแพร่กระจาย แล้วเกิดโรคต่อยา (progression of disease) หรือไม่สามารถทนต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรกได้

## เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตรอื่นนอกเหนือจาก Cisplatin และ Gemcitabine สำหรับยาขนานแรกเมื่อมีโรคแพร่กระจาย
2. ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่น
3. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาเคมีบำบัดจากโรงพยาบาลอื่น
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติรับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine ในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด แต่พบการเป็นซ้ำของโรคภายใน 6 เดือน
5. ไม่สามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยได้

## การเก็บรวบรวมข้อมูล

ค้นหาข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มที่สนใจ จากข้อมูลผู้ป่วยโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ และฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งโดยใช้รหัส ICD10 C22 และ C24 ร่วมกับ Z51.1 (รับยาเคมีบำบัด) ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 1 ม.ค. 2557 ถึง 31 ธ.ค.2561 และคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่สนใจ โดยจะบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักก่อนรักษา ส่วนสูง และ ECOG performance status ตำแหน่งตั้งต้นของมะเร็งและตำแหน่งของการกระจายของโรคที่พบ วันเดือนปีที่วินิจฉัยโรค การรักษาที่ได้รับ รวมถึงประวัติการผ่าตัด การฉายแสง การรับเคมีบำบัด หรือการระบายน้ำดี และผลการควบคุมโรค (Disease control rate; DCR) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ผล CBC, AFP, CA19-9, CA125, CEA, LFT, HBsAg และ Anti-HCV รวมถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต (กรณีที่เสียชีวิต) และมีการจัดทำ identification log เพื่อใช้ในการทบทวนข้อมูล

## การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

ข้อมูลทั่วไปจะอยู่ในรูปแบบสถิติเชิงพรรณนา โดยรายงานเป็นจำนวนและร้อยละ และวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ t-test และ chi-square ตามชนิดของตัวแปร ข้อมูลระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม คำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier method โดยศึกษาการเสียชีวิตที่ 1 ปีหลังจากวินิจฉัย และสิ้นสุดการติดตามจากการมาตรวจตามบันทึกในเวชระเบียน และเปรียบเทียบปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผล โดยใช้ log-rank test และคำนวณค่า hazard ratios (HR) และ 95% confidence interval และวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ค่า body mass index (BMI), performance status ตำแหน่งตั้งต้นของมะเร็ง ตำแหน่งของการแพร่กระจายของโรค ประวัติการผ่าตัด ประวัติการระบายน้ำดี ประวัติการฉายรังสีรักษา ผลตอบสนองหลังจากได้รับเคมีบำบัด ผลเลือดที่เกี่ยวข้อง (ได้แก่ ผล Hemoglobin อัตราส่วนระหว่างเม็ดเลือดขาว (NLR) ค่ามะเร็งในเลือด (ถ้ามี) เช่น AFP, CA19-9, CA125, CEA เป็นต้น ผลระดับอัลบูมิน บิลิรูบินรวม alkaline phosphatase (ALP), HBsAg และ Anti-HCV) การคำนวณปัจจัยที่มีผลต่อ overall survival แบบตัวแปรเดียว และนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาคำนวณแบบพหุตัวแปรต่อ โดยใช้ Cox regression model ค่า P value จะคำนวณแบบ two side

## การพิจารณาถ่วงจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

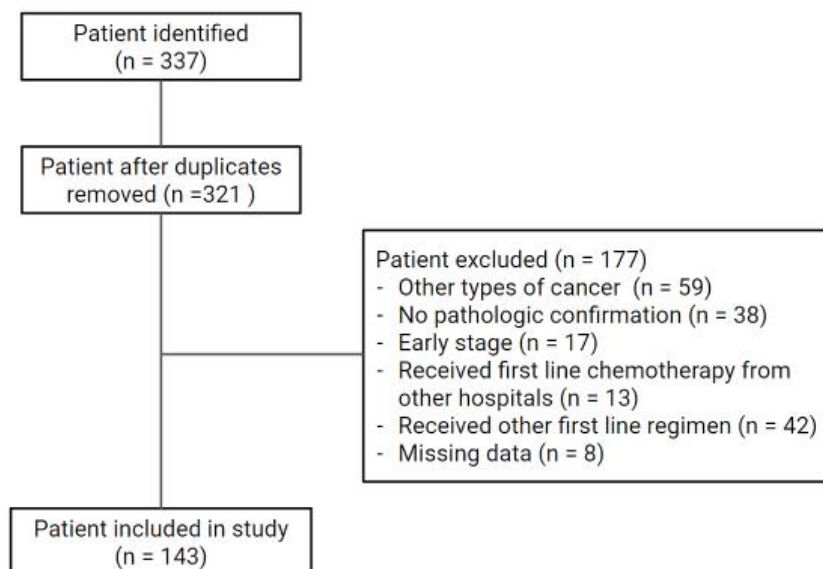
การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาจากกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์แล้ว โดยใช้รหัสโครงการ EC CRH 023/63 In

## ผลการศึกษา

จากการค้นหาข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยที่สนใจ ในระยะเวลาดังตั้ง 1 ม.ค. 2557 ถึง 31 ธ.ค.2561 ได้ จำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 337 ราย คัดข้อมูล อาสาสมัครที่ซ้ำซ้อนออก 16 ราย จากนั้นคัดข้อมูล ผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก คงเหลือ อาสาสมัครทั้งหมด 143 ราย (รูปที่ 1) แยกเป็นกลุ่มที่ ได้เคมีบำบัดสูตรสอง จำนวน 75 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้ เคมีบำบัดสูตรสอง จำนวน 68 ราย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็น เพศชาย (ร้อยละ 57.34) มีอายุเฉลี่ย  $59 \pm 8.13$  ปี มี BMI อยู่ในเกณฑ์ปกติ และมะเร็งท่อน้ำดีที่พบมักเป็น

ชนิด intrahepatic (ร้อยละ 65.73) เมื่อทำการ เปรียบเทียบลักษณะทั่วไป ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ เคมีบำบัดสูตรที่สอง และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต่อ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่สองต่อ มี ECOG PS อยู่ในเกณฑ์ดี (0-1) BMI เฉลี่ยสูงกว่า และมีค่า CEA เฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดต่ออย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร ที่สองต่อ จะมีจำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine เฉลี่ยมากกว่าประมาณ 1 รอบ แต่ผลการควบคุมโรคจากยาสูตรแรกไม่ได้มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1 Study flow diagram

## ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

| ข้อมูลทั่วไป                          | กลุ่มที่ได้เคมีบำบัดสูตรสอง<br>(n=75) | กลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัดสูตรสอง<br>(n=68) | P<br>value |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|------------|
| อายุ -ปี                              | 59 ± 8.00                             | 59 ± 8.34                                | 0.951      |
| เพศชาย - คน (ร้อยละ)                  | 41 (54.67)                            | 41 (60.29)                               | 0.504      |
| BMI - kg/m <sup>2</sup>               | 21.99 ± 3.85                          | 20.67 ± 3.13                             | 0.027      |
| ตำแหน่งตั้งต้นของมะเร็ง - คน (ร้อยละ) |                                       |                                          | 0.622      |
| Intrahepatic                          | 52 (69.33)                            | 42 (61.76)                               |            |
| Perihilar                             | 4 (5.33)                              | 4 (5.88)                                 |            |
| Distal                                | 6 (8.00)                              | 10 (14.71)                               |            |
| Mixed                                 | 13 (17.33)                            | 12 (17.65)                               |            |
| การรักษาที่เคยได้รับ - คน (ร้อยละ)    |                                       |                                          |            |
| การผ่าตัด                             | 22 (29.33)                            | 11 (16.18)                               | 0.075      |
| การระบายน้ำดีด้วย PTBD/stent          | 7 (9.33)                              | 8 (11.76)                                | 0.786      |
| การรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด            | 7 (9.33)                              | 3 (4.41)                                 | 0.332      |
| การรักษาเสริมด้วยการฉายรังสี          | 1 (1.33)                              | 0                                        | 1.000      |
| ระยะแพร่กระจาย - คน (ร้อยละ)          |                                       |                                          |            |
| กระจายไป omentum/peritoneum           | 73 (97.33)                            | 64 (94.12)                               | 0.424      |
| กระจายไป lung/pleura                  | 15 (20.00)                            | 14 (20.59)                               | 1.000      |
| กระจายไป lung/pleura                  | 28 (37.33)                            | 21 (30.88)                               | 0.482      |
| ECOG PS 0 ถึง 1 - คน (ร้อยละ)         | 72 (96.00)                            | 31 (45.59)                               | <0.001     |
| HBV infection - คน (ร้อยละ)           | 2 (2.67)                              | 4 (5.88)                                 | 0.21       |
| Median CA19-9 - U/mL                  | 879.00                                | 3,756.75                                 | 0.211      |
| (IQR, min-max)                        | (6,968.05, 2.00-303,137.00)           | (14,114.55, 2.00-120,000.00)             |            |
| Median CEA - ng/mL                    | 9.57                                  | 451.23                                   | 0.007      |
| (IQR, min-max)                        | (175.42, 1.66-341.28)                 | (429.10, 30.53-827.02)                   |            |

รายละเอียดของยาเคมีบำบัดสูตรสองที่ผู้ป่วยได้รับ (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.00) ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 1 ชนิด ได้รับยาสูตร 5FU/LV จำนวน 34 คน (ร้อยละ 45.33) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียา oxaliplatin เป็นองค์ประกอบ จำนวน 17 คน (ร้อยละ 22.67) และสูตรอื่น ๆ จำนวน 24 คน (ร้อยละ 32.00) หลังจากให้ยาเคมีบำบัดสูตรสอง มีผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินผลการควบคุมโรคได้ 8 คน

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) โดยมี median overall survival 6.20 และ 2.25 เดือน ตามลำดับ โดยมี HR 0.25 [95%CI 0.17 - 0.37], P value < 0.001 (รูปภาพที่ 2) โดยมีระยะเวลาการควบคุมโรคจากการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสองเฉลี่ย 2.10 เดือน และมีผลตอบสนองต่อการรักษา (partial response) เพียง 1 คน (1.49%) จากผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลตอบสนองต่อการรักษาได้ 67 คน

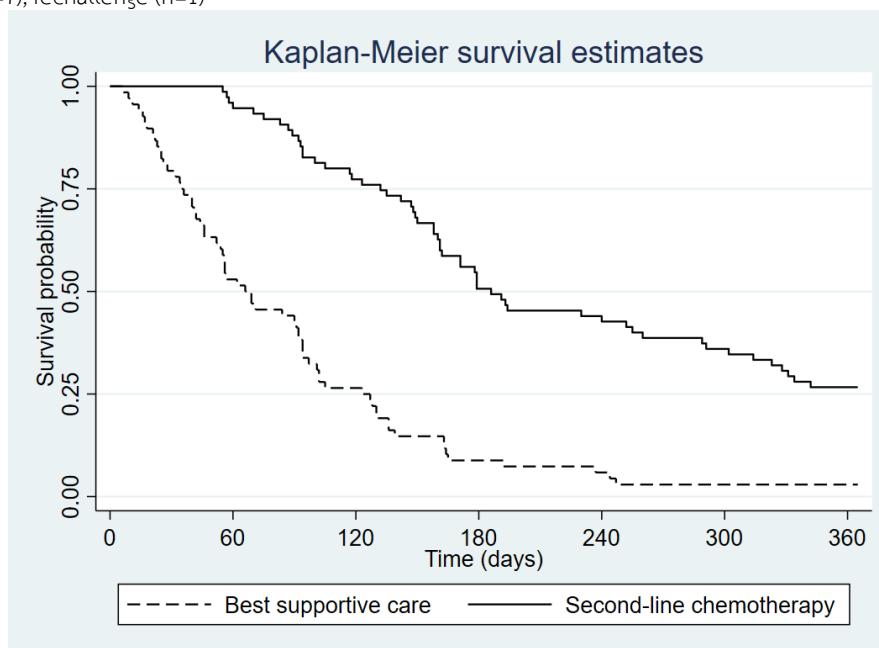
ผลของยาสูตรที่สองต่อระยะเวลาการรอดชีวิตและปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี  
ระยะแพร่กระจายหลังจากทียาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

## ตารางที่ 2 ยาเคมีบำบัดสูตรสองที่ผู้ป่วยได้รับ

| ยาเคมีบำบัดสูตรสอง             | จำนวน (คน) | ผลการควบคุมโรค (DCR) (ร้อยละ) |
|--------------------------------|------------|-------------------------------|
| Single-agent*                  | 3          | 0.00                          |
| 5FU/LV                         | 34         | 29.41                         |
| Oxaliplatin-based chemotherapy | 17         | 35.29                         |
| Antimetabolite combination     | 13         | 35.29                         |
| Other**                        | 8          | 0.00                          |

\*Single-agent = Capecitabine (n=2), S-1 (n=1)

\*\*Other = 5FU/MMC (n=7), rechallenge (n=1)



## รูปที่ 2 กราฟ Kaplan-Meier เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด (เส้นทึบ) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (เส้นประ)

ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย หลังตั้งจากยาเคมีบำบัดสูตรแรกด้วยการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) ได้แก่ ประวัติการผ่าตัด ประวัติการควบคุมโรคได้ด้วยยาสูตรแรก ECOG performance status มากกว่าเท่ากับ 2 ผลเลือด WBC  $\geq 10,000$  cell/mm<sup>3</sup> ค่า NLR  $\geq 4$  ค่า albumin  $< 2.80$  g/dL ค่า total bilirubin  $\geq 3$  g/dL การได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง และการได้รับยาสูตรสองที่เป็น combination (ตารางที่ 3)

เมื่อมาวิเคราะห์ผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตแบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย หลังตั้งจากยาเคมีบำบัดสูตรแรก ได้แก่ ประวัติการผ่าตัด ประวัติการควบคุมโรคได้ด้วยยาสูตรแรก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ WBC  $\geq 10,000$  cell/mm<sup>3</sup> NLR  $\geq 4$  total bilirubin  $\geq 3$  g/dL การได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง โดยเฉพาะการได้รับยาสูตรสองที่เป็น combination (ในการวิเคราะห์ปัจจัยการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง และการได้รับยาสูตรสองที่เป็น combination นี้ เลือกวิเคราะห์ทีละ 1 ปัจจัย เพื่อป้องกันการเกิด collinearity จากการวิเคราะห์)

ผลของยาสูตรที่สองต่อระยะเวลาการรอดชีวิตและปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะแพร่กระจายหลังจากการบำบัดด้วยยาสูตรแรก Cisplatin และ Gemcitabine โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

### ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ระยะแพร่กระจาย หลังตัดจากยาเคมี

บำบัดสูตรแรก ด้วยการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis

|                                                            | Univariate analysis |             |         | Multivariate analysis |             |         |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|---------|-----------------------|-------------|---------|
|                                                            | HR                  | 95%CI       | P-value | HR                    | 95%CI       | P-value |
| อายุ                                                       | 1.00                | 0.98 - 1.02 | 0.992   |                       |             |         |
| เพศชาย                                                     | 1.27                | 0.88 - 1.82 | 0.201   |                       |             |         |
| BMI                                                        | 0.95                | 0.90 - 1.01 | 0.090   |                       |             |         |
| เคยได้รับการผ่าตัด                                         | 0.36                | 0.22 - 0.59 | <0.001  | 0.35                  | 0.19 - 0.64 | 0.001   |
| เคยรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด                               | 0.45                | 0.20 - 1.02 | 0.057   |                       |             |         |
| เคยได้รับการระบายน้ำดี                                     | 1.32                | 0.74 - 2.35 | 0.346   |                       |             |         |
| ประวัติการควบคุมโรคได้ด้วยยาสูตรแรก                        | 0.59                | 0.40 - 0.87 | 0.008   | 0.47                  | 0.28 - 0.78 | 0.003   |
| ECOG PS ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป                                   | 4.19                | 2.81 - 6.26 | <0.001  | 1.59                  | 0.79 - 3.18 | 0.192   |
| <b>ผลเลือด</b>                                             |                     |             |         |                       |             |         |
| Hemoglobin < 9 g/dL                                        | 1.15                | 0.69 - 1.94 | 0.586   |                       |             |         |
| WBC $\geq$ 10,000 cell/mm <sup>3</sup>                     | 3.22                | 2.13 - 4.86 | <0.001  | 1.85                  | 1.05 - 3.24 | 0.033   |
| NLR $\geq$ 4                                               | 1.61                | 1.29 - 2.01 | <0.001  | 1.57                  | 1.10 - 2.24 | 0.013   |
| Albumin < 2.8 g/dL                                         | 4.16                | 2.34 - 7.42 | <0.001  | 1.19                  | 0.61 - 2.32 | 0.610   |
| Total bilirubin $\geq$ 3 g/dL                              | 4.21                | 2.56 - 6.92 | <0.001  | 2.17                  | 1.19 - 3.95 | 0.011   |
| การได้รับยาเคมีบำบัดสูตรสอง                                | 0.25                | 0.17 - 0.37 | <0.001  | 0.32                  | 0.17 - 0.61 | 0.001   |
| การได้รับเคมีบำบัดสูตรสองด้วยยาสองชนิดขึ้นไป (Combination) | 0.19                | 0.06 - 0.63 | 0.007   | 0.04                  | 0.00 - 0.26 | 0.001   |
| <b>ชนิดของยา Combination</b>                               |                     |             |         |                       |             |         |
| 5FU/LV                                                     | Ref.                | Ref.        | Ref.    |                       |             |         |
| Oxaliplatin-based                                          | 0.53                | 0.26 - 1.11 | 0.093   |                       |             |         |
| Antimetabolite combination                                 | 0.46                | 0.20 - 1.07 | 0.071   |                       |             |         |

## สรุปและอภิปรายผล

จากผลการวิจัยนี้ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย ที่ตัดต่อยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine มีปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร ได้แก่ ประวัติเคยได้รับการผ่าตัด ประวัติการควบคุมโรคได้ด้วยยาสูตรแรก และการได้ยาเคมีบำบัดสูตรสอง โดยเฉพาะหากได้รับยาสองชนิดขึ้นไป (Combination)

ถึงแม้ในช่วงของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย ด้วยยาสูตรแรกในการศึกษานี้ มีจำนวนรอบของการให้น้ำน้อยกว่าจำนวนรอบในงานวิจัย ABC-02<sup>1</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาอ้างอิงของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรแรก (ค่ามัธยฐาน 5 รอบ เทียบกับ 7 รอบ) และมีสัดส่วนของการควบคุมโรค (disease control rate, DCR) น้อยกว่า (34.97% เทียบกับ 81.40%) แต่

ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยของการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายด้วยยาสูตรสองในการศึกษานี้ ไม่แตกต่างกับผลการศึกษางานวิจัย ABC-06<sup>9</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาอ้างอิงของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรสอง โดยมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 6.20 เดือน เทียบเคียงกับการศึกษาย้อนหลังในจังหวัดขอนแก่น<sup>10</sup> และจังหวัดลำปาง<sup>11</sup>

ในงานวิจัย ABC-06<sup>9</sup> เลือกใช้สูตรยา FOLFOX เช่นเดียวกับการศึกษาในจังหวัดขอนแก่น<sup>10</sup> ในการศึกษานี้ แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ดีต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมจากการใช้สูตรยาที่มี Oxaliplatin เป็นองค์ประกอบ และสูตรยาที่ใช้ยาในกลุ่ม antimetabolite ร่วมกัน (ได้แก่ Gemcitabine และ 5FU หรือ Capecitabine) เมื่อเทียบกับการใช้สูตรยา 5FU/Leucovorin แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่ส่งผลร้ายต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร เป็นผลจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่  $WBC \geq 10,000 \text{ cell/mm}^3$   $NLR \geq 4$  และ  $\text{total bilirubin} \geq 3 \text{ g/dL}$  โดยภาวะ leukocytosis และ  $NLR$  (Neutrophil to lymphocyte ratio) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย และพยากรณ์โรคของการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีในหลายการศึกษา<sup>8,12</sup> เช่นเดียวกับการศึกษา<sup>13</sup> แต่ไม่สัมพันธ์ต่อผลตอบสนองต่อการรักษาหรือการเลือกสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา<sup>13</sup> การตรวจเลือดผู้ป่วย แล้วพบภาวะ  $NLR$  สูง เป็นสิ่งที่แสดงภาวะการอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย และในการศึกษาในระดับเซลล์พบว่า ในสิ่งแวดล้อมโดยรอบของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี มีการแทรกซึมของเซลล์เม็ดเลือดขาวเพื่อตอบสนองต่อภาวะการอักเสบเป็นจำนวนมาก<sup>14</sup> นอกจากนี้ มีการศึกษาถึงผล  $MLR$  (Monocyte to lymphocyte ratio) ซึ่งหากมีค่าต่ำจะบอกถึงโอกาสตอบสนองที่ดีต่อการรักษาอีกด้วย<sup>15</sup> ส่วนค่า  $\text{total bilirubin}$  แสดงถึงการทำงานของตับ หรือการอุดตันของทางเดินน้ำดี มีการศึกษาหนึ่ง<sup>16</sup> พบว่าค่า  $\text{total bilirubin} > 10 \text{ mg/dL}$  ส่งผลต่อ พยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี แต่จากการศึกษาหนึ่งพบว่า เพียงค่า  $\text{total bilirubin}$  ที่มากกว่า  $3 \text{ mg/dL}$  ก็มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแล้ว

ปัจจุบันนอกเหนือไปจากการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรสอง ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายแล้ว ยังมีการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มอื่น ได้แก่ ยาพุ่งเป้า (targeted therapy) ต่อ *IDH1* mutation, *FGFR2* fusions, *HER2* mutation or amplification, *NTRK* fusions หรือ *BRAF* mutation, ยาในกลุ่ม PARP inhibitors ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ *BRCA1/2* mutation และยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ mismatch repair deficiency (dMMR) หรือ MSI-high (MSI-H) ตามข้อแนะนำในแนวทางการรักษา<sup>17</sup> และยาบางประเภทอาจอยู่ในขั้นวิจัยและทดลอง ซึ่งมีโอกาสที่จะนำมาใช้ในอนาคต

จุดแข็งของงานวิจัยนี้ คือ การนำเอาปัจจัยทั้งทางด้านคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งปัจจุบันมีข้อมูลว่าส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมาวิเคราะห์เพิ่มเติม งานวิจัยนี้ ยังมีจุดอ่อนหลายประการ เนื่องเป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลัง

โดยสรุป การศึกษานี้ สนับสนุนการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดสูตรสอง ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin และ Gemcitabine เป็นยาขนานแรก แล้วเกิดโรคดื้อยา หรือไม่สามารถทนต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรกได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมโรคได้จากยาเคมีบำบัดสูตรแรก หรือเคยได้รับการผ่าตัดรักษามะเร็งท่อน้ำดีมาก่อน สำหรับประเทศไทย เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาในกลุ่มอื่น ๆ เช่น ยาพุ่งเป้า ยาภูมิคุ้มกันบำบัด ที่ยังคงมีราคาสูง จึงควรบรรจุยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 ไว้ในแนวทางการรักษามาตรฐานผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย เพื่อใช้ในการรักษาต่อไป

## REFERENCES

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81.
2. Kobayashi S, Ueno M, Sugimori K, Morizane C, Kojima Y, Irie K, et al. Phase II study of fixed dose-rate gemcitabine plus S-1 as a second-line treatment for advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(6):1189-96.
3. Cereda S, Milella M, Cordio S, Leone F, Aprile G, Galiano A, et al. Capecitabine with/without mitomycin C: results of a randomized phase II trial of second-line therapy in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(1):109-14.

4. He S, Shen J, Sun X, Liu L, Dong J. A phase II FOLFOX-4 regimen as second-line treatment in advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine/cisplatin. *J Chemother.* 2014;26(4):243-7.
5. Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer.* 2015;121(18):3290-7.
6. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2328-38.
7. Yu T-h, Chen X, Zhang X-h, Zhang E-c, Sun C-x. Clinicopathological characteristics and prognostic factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based study. *Scientific Reports.* 2021;11(1):3990.
8. McNamara MG, Templeton AJ, Maganti M, Walter T, Horgan AM, McKeever L, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1581-9.
9. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(5):690-701.
10. Sookprasert A, Cheewasathianchai P, Wirasorn K, Sanlung T, Watcharenwong P, Chindaprasirt J. Outcomes of FOLFOX4 chemotherapy as a second-line treatment for advanced biliary tract cancer. *J Med Assoc Thai* 2021;104(10):14-8.
11. Thanasombunsukh K, Khorana J, Tantraworasin A, Charoentum C. MO23-3 Benefit of second-line chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer: a propensity score analysis. *Annals of Oncology.* 2022;33 Suppl 6:S496.
12. Tan DW, Fu Y, Su Q, Guan MJ, Kong P, Wang SQ, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in oncologic outcomes of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6(1):33789.
13. Grenader T, Nash S, Plotkin Y, Furuse J, Mizuno N, Okusaka T, et al. Derived neutrophil-lymphocyte ratio may predict benefit from cisplatin in the advanced biliary cancer: the ABC-02 and BT-22 studies. *Annals of Oncology.* 2015;26(9):1910-6.
14. Jakubowski CD, Azad NS. Immune checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma). *Chinese Clinical Oncology.* 2020;9(1):2.
15. Wu C-E, Chou W-C, Hsieh C-H, Chang JW-C, Lin C-Y, Yeh C-N, et al. Prognostic and predictive factors for Taiwanese patients with advanced biliary tract cancer undergoing frontline chemotherapy with gemcitabine and cisplatin: a real-world experience. *BMC Cancer.* 2020;20(1):422.
16. Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol.* 2008;14(20):3224-32.
17. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 34: 127-140.