

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการรอคอยเพื่อวินิจฉัยจนเข้ารับการรักษากับการเสียชีวิตในกลุ่มโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลสระบุรี

พันธุ์พิชา ฉันทศาสตร์ศรี¹ วรลักษณ์ วิชพัฒน์²

¹แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสระบุรี

²หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

Received: May 26, 2022

Revised: June 13, 2022

Accepted: August 10, 2022

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการรอคอยเพื่อวินิจฉัยจนเข้ารับการรักษา ร่วมกับปัจจัยพื้นฐานอื่นๆ กับการเสียชีวิต ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย 255 คนที่ได้รับการวินิจฉัยในโรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2562 โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงด้วยวิธี Cox with time varying covariates ข้อมูลผู้ป่วยถูกบันทึกจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประเทศ ผลการศึกษาพบว่าประชากรในจังหวัดสระบุรีมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด 1.5 ต่อ 100 คน-เดือน และอัตราการเสียชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 58.8, 91.3 และ 95 ตามลำดับ เมื่อนำปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอยมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวพบว่า การเสียชีวิตสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอคอยที่ยาวนานในทุกช่วงของการรับบริการ โดยโอกาสการเสียชีวิตสูงขึ้นเกือบ 3 เท่าเมื่อระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัยนานกว่า 4 สัปดาห์ เทียบกับการรอคอยที่สั้นกว่า [HR 2.81 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.95-4.04)] นอกจากนี้ระยะเวลารอคอยในการทำหัตถการเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อที่นานกว่า 2 สัปดาห์ [HR 2.79 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.85-4.21)] ระยะเวลาดังกล่าววินิจฉัยจนเริ่มรักษานานกว่า 4 สัปดาห์ [HR 1.50 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.11-2.02)] และระยะเวลาดังกล่าวเข้ารับบริการจนเริ่มรักษานานกว่า 6 สัปดาห์ [HR 2.63 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.70-4.08)] เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด เมื่อวิเคราะห์ด้วยพหุตัวแปรไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอยกับการเสียชีวิต โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญคือ การที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษา [adjusted HR 4.10 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 2.32-7.24)] หรือมีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาชนิดอื่นนอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma [adjusted HR 2.00 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.11-3.61)] สรุปคือ ปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอยเพื่อวินิจฉัยและรักษาที่ยาวนานขึ้นมีแนวโน้มที่จะส่งผลต่อการเสียชีวิตแม้ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ การที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาที่จำเพาะต่อ จะเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดสูงกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา

คำสำคัญ: มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก มะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย ระยะเวลาการรอคอยเพื่อวินิจฉัยและรักษา อัตราการเสียชีวิต

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

วรลักษณ์ วิชพัฒน์

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

18 ถนนเทศบาล 4 ตำบลปากเพรียว อำเภอเมือง จังหวัดสระบุรี 18000

อีเมล: doctorcenter@sbh.go.th

Association between duration of diagnosis to treatments and mortality among advanced stage non-small cell lung cancer patients in Saraburi Provincial Hospital

Panpicha Chantasartassamee¹, Voralak Vichapat²

¹Resident in Training, Department of Medicine, Saraburi Provincial Hospital

²Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Saraburi Provincial Hospital

Abstract

Lung cancer accounts for a high mortality rate. This study aimed to investigate the association between the duration of the process from diagnosis to treatment, other factors, and mortality. This is a retrospective cohort study among 255 patients diagnosed with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in Saraburi Provincial Hospital between 1st January 2014 and 31st December 2019. The risks of dying from lung cancer were assessed using the Cox scale, with time varying covariates. The patient information was obtained from electronic medical records and the National Cancer Registry of Thailand. The mortality rate of lung cancer in Saraburi province was 1.5 per 100 person-month and one-year, three-year, and five-year mortality rates at was 58.8%, 91.3% and 95%, respectively. In univariate analysis, the mortality of lung cancer was associated with longer waiting period for any services. The mortality rate was almost three times higher if the waiting time between the first visit and the diagnosis was more than four weeks, compared to shorter waiting time [HR 2.81 (95%CI = 1.95-4.04)]. The longer waiting period for tissue diagnosis was more than two weeks was also associated with higher mortality [HR 2.79 (95%CI = 1.85-4.21)]. Furthermore, the waiting period between the diagnosis and the first treatment for more than four weeks and the waiting period between the first visit and the first treatment for more than six weeks were associated with higher mortality rate [HR 1.50 (95%CI = 1.11-2.02)] and [HR 2.63 (95%CI = 1.70-4.08), respectively. In multivariate analysis, these timing factors did not have statistical significance but patients who did not receive any treatments demonstrated the strongest mortality predictor [adjusted HR 4.10 (95%CI = 2.32-7.24)]. Patients with histological subtypes, other than adenocarcinoma or squamous cell carcinoma also showed a high risk of mortality [adjusted HR 2.00 (95%CI = 1.11-3.61)]. In conclusion, the longer waiting periods to treat lung cancer in any services showed higher trends to impact mortality rate although they did not have statistical significance in multivariate analysis. Patients who did not receive any systemic therapy had a higher mortality rate than those who received systemic therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, advanced stage lung cancer, duration of diagnosis and treatment, mortality

Corresponding Author:

Voralak Vichapat

Medical Oncology Unit, Department of Medicine, Saraburi Provincial Hospital

18 Tessaban 4, Pakpreaw Subdistrict, Meuang District, Saraburi Province 18000, Thailand.

E-mail: doctorcenter@sbh.go.th

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยติดอันดับ 1 ใน 5 ของประเทศไทย โดยมีอุบัติการณ์การเกิดโรค 22.7 คนต่อประชากรเพศชาย 100,000 คน และ 10.1 คนต่อประชากรเพศหญิง 100,000 คน ผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ส่วนใหญ่ตรวจพบในขณะที่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย (56.5%)¹ แม้การรักษาโรคมะเร็งปอดในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาไปมากแต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดตามรายงานในปี พ.ศ. 2560 มีเพียง 22% เท่านั้น²

เป็นที่ทราบอยู่แล้วว่าระยะของโรคที่แพร่กระจายแล้วสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง³ แต่ก็ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิตหรือไม่ มีงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด^{4,5} ผู้ป่วยสูงอายุอาจไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมกับโรคเนื่องจากมีภาวะเปราะบางหรือมีปัจจัยร่วมอื่นๆ เช่น โรคประจำตัว บางการศึกษาพบว่าการรักษาผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่ามีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยสูงอายุจะได้รับผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่า⁶⁻⁸ การสูบบุหรี่ก็ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่สูบบุหรี่มากกว่า 20 pack-year จะสูงกว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ย่อยกว่า 20 pack-year แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma การสูบบุหรี่ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต¹⁰

ชนิดของเซลล์มะเร็งปอดเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่บ่งบอกพยากรณ์โรค โดยมีการศึกษาว่า ผู้ป่วยที่มีเซลล์มะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma มีอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่าชนิด adenocarcinoma (94% และ 81% ตามลำดับ)¹¹ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะพบการกลายพันธุ์ของ EGFR (Epidermal growth factor receptor) ได้มากกว่าในเซลล์ชนิด adenocarcinoma¹² สำหรับการตรวจพบ EGFR

exon 19 deletion หรือ exon 21 mutation สามารถรักษาด้วยยา tyrosine kinase inhibitor ได้ ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย¹³ เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายแย่ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 3-4 สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง รวมไปถึงการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งที่เพิ่มขึ้น และการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ ก็สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นเช่นเดียวกัน¹⁴⁻¹⁷ นอกจากนี้ เริ่มมีการศึกษาระยะเวลารอคอยในแต่ละขั้นตอนของการบริการทางการแพทย์เพิ่มขึ้น มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มต้นรักษาล่าช้าจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเร็ว^{18,19} แต่ในขณะเดียวกันบางการศึกษาพบว่าระยะเวลารอคอยไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต^{20,21}

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานต่างๆ และระยะเวลารอคอยในแต่ละช่วงของการบริการกับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย และได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับอัตราการเสียชีวิตของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ 1, 3 และ 5 ปี

วิธีการศึกษา

ขอบเขตงานวิจัยและตัวแปร (Study cohort and variables)

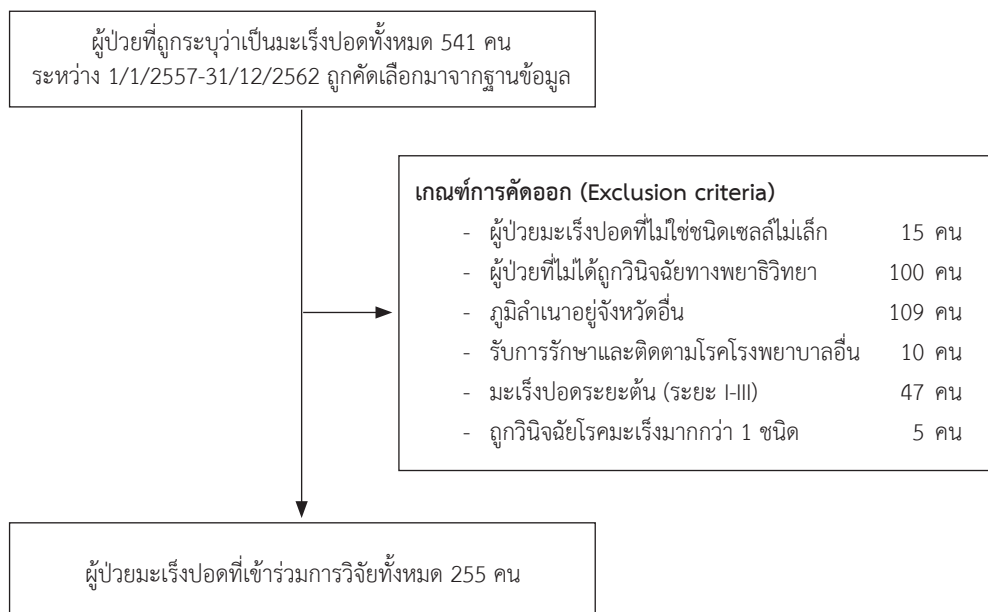
ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย (advanced stage) หรือผู้ป่วยที่โรคมะเร็งย้อนกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ทั้งหมด 541 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2562 ข้อมูลของผู้ป่วยถูกเลือกมาจากเวชระเบียน electronic database ของโรงพยาบาลสระบุรี และข้อมูลทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข²² โดยใช้รหัส ICD10 C330-C349

จริยธรรมการวิจัย (Ethical Considerations)

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

วิจัยฉบับนี้เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือก ดังต่อไปนี้ 1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจายตามระบบ 8th edition TNM โดย American Joint Committee on Cancer (AJCC)²³ หรือผู้ป่วยที่โรคมะเร็งปอดกลับมาเป็นซ้ำที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ 2. อายุมากกว่า 15 ปี 3. ถูกวินิจฉัย

โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กจากการตรวจชิ้นเนื้อหรือเซลล์วิทยา (histopathology หรือ cytology) 4. มีหลักฐานของการแพร่กระจายจากรูปถ่ายทางรังสี เช่น X-ray, Computerized Tomography 5. ผู้ป่วยอาศัยอยู่ในจังหวัดสระบุรี ถูกวินิจฉัยและได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี การเก็บข้อมูลจะมีเกณฑ์การคัดออกคือ 1. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอื่นคือ small cell lung cancer และ lung sarcoma 2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้ถูกวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา 3. มะเร็งปอดระยะต้น (Stage I-III) 4. ได้รับการรักษาและติดตามโรคที่โรงพยาบาลอื่น 5. ถูกวินิจฉัยโรคมะเร็งมากกว่า 1 ชนิด (2 primary cancers) ภายใน 6 เดือน นับตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอด ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยการวินิจฉัยและประเมินระยะของโรคถูกประเมินโดยผู้วิจัยทั้งสองคนเพื่อเพิ่มความแม่นยำของข้อมูล



รูปที่ 1 วิธีการคัดเลือกผู้ป่วย

ผู้วิจัยได้คัดเลือกข้อมูลพื้นฐานจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลสระบุรี ได้แก่ อายุ เพศ ที่อยู่ อาศัย น้ำหนัก ส่วนสูง สภาพร่างกาย ประวัติการสูบบุหรี่

ภาวะโรคร่วม ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ EGFR mutation และอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย โดยวิธีการรักษา แบ่งเป็น ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า ภูมิคุ้มกัน

บำบัด รังสีรักษา และการรักษาประคับประคองอาการ ช่วงระยะเวลารอคอยระหว่างการเข้ารับบริการที่ศึกษาในงานนี้ ได้แก่ 1. ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย 2. ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสี 3. ระยะเวลาการรอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ 4. ระยะเวลาการอ่านผลทางพยาธิวิทยา 5. ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา 6. ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนเริ่มรักษา สำหรับวันที่และสาเหตุของการเสียชีวิตได้มาจากบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลสระบุรี ข้อมูลทะเบียนประชากรจากเทศบาลเมืองสระบุรี และข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประเทศ Thai Cancer Base (TCB) จากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

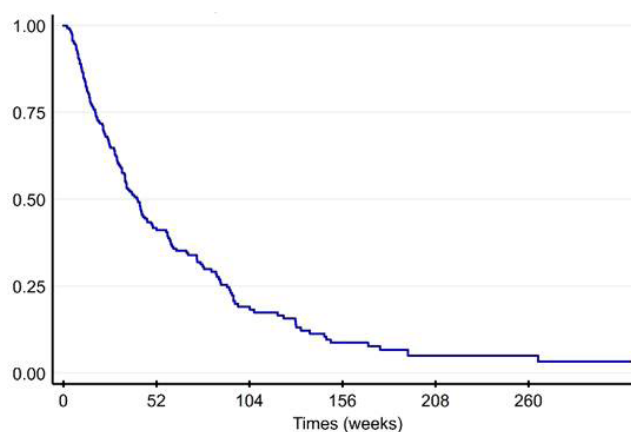
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

กรณีข้อมูลแบบ continuous variable และมีการกระจายตัวแบบ parametric ผู้วิจัยใช้การวิเคราะห์โดยหาค่า mean ($\pm$ SD) แต่หากข้อมูลกระจายตัวแบบ non-parametric จะแสดงผลด้วย median (IQR) สำหรับกรณีข้อมูลเป็น categorical variable จะใช้ chi-square test ในการหาความแตกต่างทางสถิติในส่วนของการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

กับการเสียชีวิตวิเคราะห์จาก Cox proportional-hazard regression with time varying-covariate²⁴ โดยศึกษาทั้งตัวแปรเดี่ยว (univariate analysis) และพหุตัวแปร (multivariate analysis) การคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่ multivariate model ใช้วิธี Backward regression เพื่อหา adjusted hazard ratio ที่เหมาะสม โดยตัวแปรที่ถูกคัดเลือกมาใน multivariate model (ตารางที่ 2) ประกอบด้วยอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัว ECOG morphology grade EGFR mutation อวัยวะที่แพร่กระจาย ประเภทของการรักษา และระยะเวลารอคอยการวินิจฉัยจนเข้ารับการรักษา โดยข้อมูลเหล่านี้จะถูกระบุและแสดงเป็น Kaplan-Meier curves โดยใช้โปรแกรม STATA version 14.2²⁵

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 255 คน มีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 41.6 สัปดาห์ (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 34.4-47) (รูปที่ 2) โดยอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดคือ ร้อยละ 1.5 ต่อเดือน และอัตราการเสียชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 58.8, 91.3 และ 95 ตามลำดับ



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristics)

ดังแสดงในตารางที่ 1 กลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของอายุอยู่ที่ 65 ปี (± 11.4) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 63.5 มีสภาพร่างกายที่แข็งแรงสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ECOG 0-2 ร้อยละ 82.4 ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดมีประวัติสูบบุหรี่ร้อยละ 52.2 โดยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นชนิด Adenocarcinoma ร้อยละ 77.6, Squamous cell carcinoma ร้อยละ

11.4 และชนิดอื่นๆ ร้อยละ 11 มีเพียง ร้อยละ 14.5 ของผู้ป่วยกลุ่ม Adenocarcinoma ที่ได้รับการตรวจ EGFR mutation โดยผู้ป่วยที่มี EGFR mutation (Exon19/21) ที่ตอบสนองต่อยามุ่งเป้า มีประมาณ ร้อยละ 6.3 สำหรับชนิดของการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 53 ยามุ่งเป้าร้อยละ 8.6 และภูมิคุ้มกันบำบัดร้อยละ 0.8 มีผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 32 ไม่ได้ได้รับการรักษาจำเพาะหรือรักษาประคับประคองอาการ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (n=255)

ตัวแปร	ประเภท	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ, ปี	Mean ($\pm$ SD)	65 (± 11.4)
	< 65 ปี	124 (48.6)
	$\geq$ 65 ปี	131 (51.4)
เพศ	ชาย	162 (63.5)
	หญิง	93 (36.5)
ดัชนีมวลกาย, kg/m ²	Mean ($\pm$ SD)	21.3 (± 4.1)
	< 18.5	66 (25.9)
	18.5-22.9	112 (43.9)
	> 22.9	77 (30.2)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	0-2	210 (82.4)
	3-4	45 (17.6)
ประวัติสูบบุหรี่	ไม่เคย	114 (44.7)
	เคย	133 (52.2)
	ไม่ทราบ	8 (3.1)
ภาวะโรคร่วม	โรคปอด	144 (56.5)
	โรคหัวใจ	86 (33.7)
	ไม่มี	25 (9.8)
ลักษณะทางพยาธิวิทยา	Adenocarcinoma	198 (77.6)
	Squamous cell	29 (11.4)
	Others	28 (11)
EGFR mutation	Exon 19 or 21	16 (6.3)
	Exon 18 or 20 or No mutation	21 (8.2)
	No EGFR examination	218 (85.5)

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ตัวแปร	ประเภท	จำนวน (ร้อยละ)
การแบ่งตัว	Well to moderately differentiation	218 (85.5)
	Poorly differentiation	37 (14.5)
อวัยวะที่แพร่กระจาย	สมอง	20 (7.8)
	อวัยวะภายใน	156 (61.2)
	หลายอวัยวะ	79 (31.0)
การรักษา	Chemotherapy	135 (53)
	Targeted therapy	22 (8.6)
	Immunotherapy	2 (0.8)
	Radiotherapy	13 (5.1)
	No treatment	83 (32.5)
ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสี	Median (IQR: Q1-Q3)	3 (1-5.1)
	≤ 2 สัปดาห์	97 (38)
	> 2 สัปดาห์	158 (62)
ระยะเวลาการรอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ	Median (IQR: Q1-Q3)	3.6 (1.1-6.9)
	≤ 2 สัปดาห์	88 (34.5)
	> 2 สัปดาห์	167 (65.5)
ระยะเวลาการรอคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย	Median (IQR: Q1-Q3)	4.7 (2.3-8)
	≤ 4 สัปดาห์	111 (43.5)
	> 4 สัปดาห์	144 (56.5)
ระยะเวลาการรอคอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยา	Median (IQR: Q1-Q3)	0.9 (0.7-1.3)
	≤ 2 สัปดาห์	228 (89.4)
	> 2 สัปดาห์	27 (10.6)
ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา	Median (IQR: Q1-Q3)	2.1 (1-4.1)
	≤ 4 สัปดาห์	125 (49.0)
	> 4 สัปดาห์	130 (51.0)
ระยะเวลาการรอคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษา	Median (IQR: Q1-Q3)	7.3 (4.6-11.9)
	≤ 6 สัปดาห์	62 (24.3)
	> 6 สัปดาห์	193 (75.7)

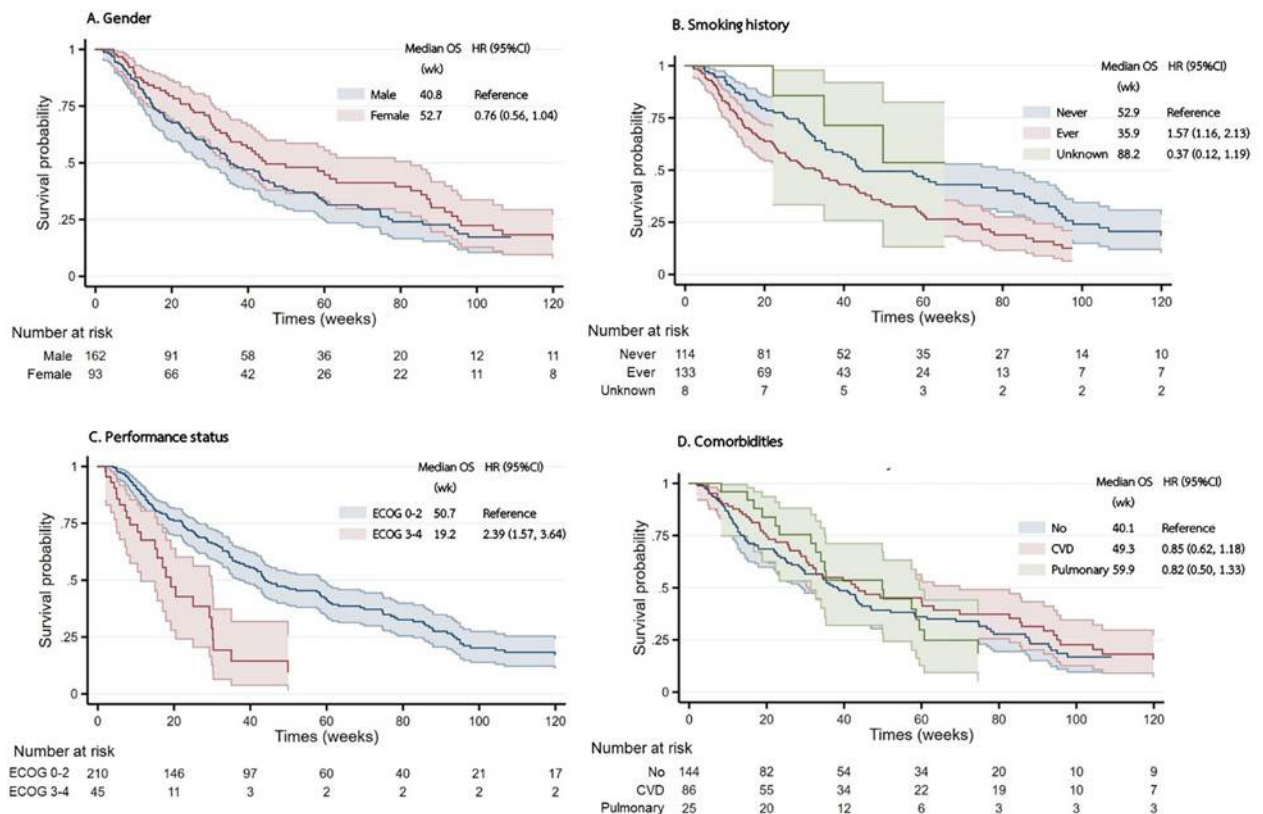
เมื่อนำตัวแปรต้นมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตด้วยวิธี Cox regression โดยแบ่งเป็นตัวแปรเดียว univariate analysis (ตารางที่ 2 และรูปที่ 3) พบว่า อายุ เพศ โรคประจำตัว อวัยวะที่มะเร็ง

แพร่กระจาย และการแบ่งตัวของมะเร็งไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ สภาพร่างกายของผู้ป่วยที่ย่ำแย่ (ECOG 3-4)

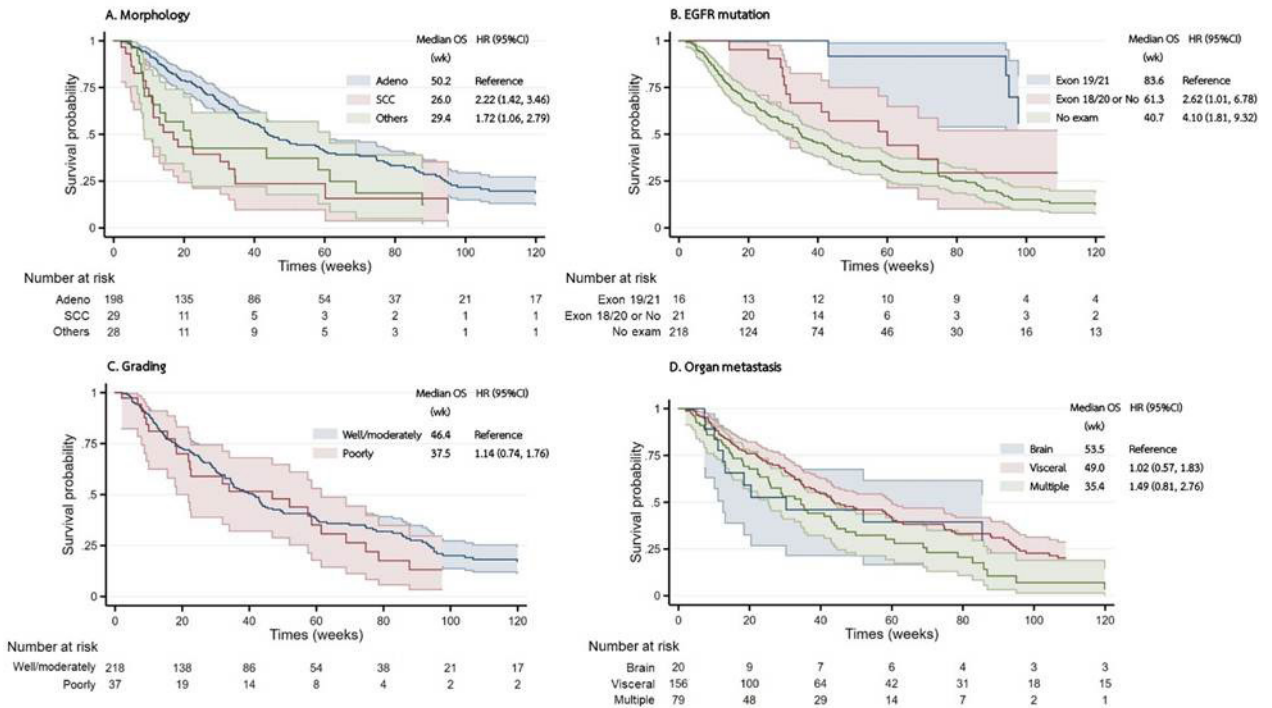
(HR 2.39; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.57-3.64) ผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่มาก่อน (HR 1.57; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.16-2.13) ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ไม่ใช่ Adenocarcinoma [Squamous cell carcinoma (HR 2.22; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.42-3.46) และ Others type (HR 1.72; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.06-2.79)] การมี EGFR mutation ชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยามุ่งเป้า (HR 2.62; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.01-6.78) การที่ไม่ได้ตรวจภาวะ EGFR mutation (HR 4.10; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.81-9.32) (รูปที่ 4) การรักษาด้วยการฉายรังสี

(HR 2.12; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.13-3.98) และการไม่ได้เข้ารับการรักษารังสี (HR 3.09; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 2.19-4.37) (ตารางที่ 2 และรูปที่ 5)

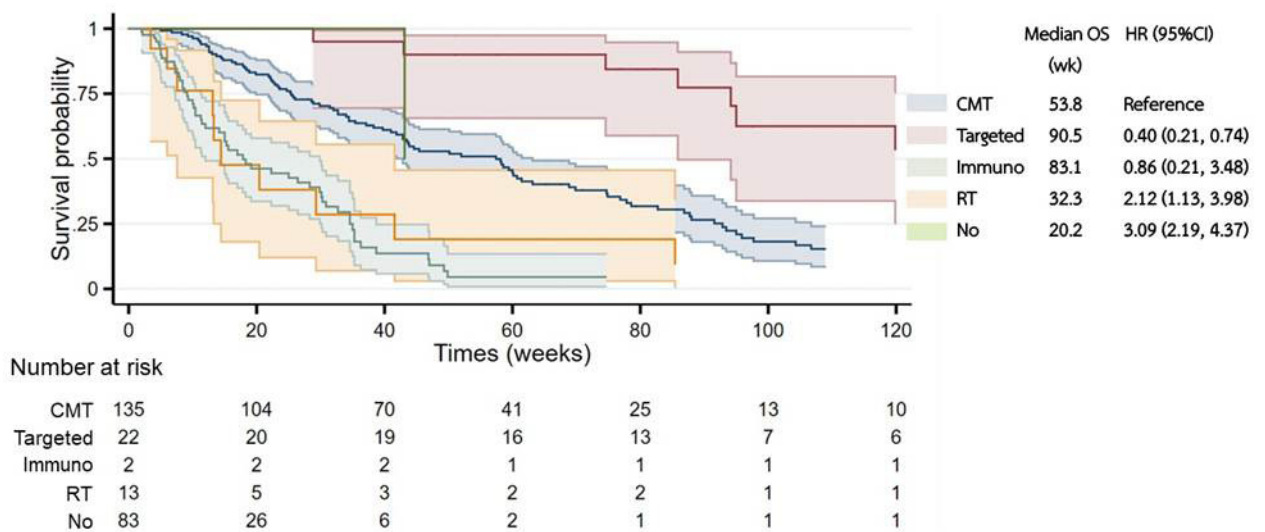
เมื่อนำปัจจัยทั้งหมดที่กล่าวมาคำนวณแบบพหุตัวแปร Multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การไม่ได้เข้ารับการรักษารังสี (HR 4.10; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 2.32-7.24) และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่นๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma (HR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



รูปที่ 3 Kaplan-Meier survival estimates ของปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ (A) เพศ (B) ประวัติการสูบบุหรี่ (C) สภาพร่างกาย และ (D) ภาวะโรคร่วม ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย



รูปที่ 4 Kaplan-Meier survival estimates ของปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ (A) ลักษณะทางพยาธิวิทยา (morphology) (B) EGFR mutation (C) Grading และ (D) อวัยวะที่แพร่กระจาย (organ metastasis) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระจายแพร่กระจาย



รูปที่ 5 Kaplan-Meier survival estimates แบ่งตามชนิดของการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระจายแพร่กระจายคือ chemotherapy (CMT), Tyrosine Kinase Inhibitor (Targeted), immunotherapy (Immuno), radiotherapy (RT)

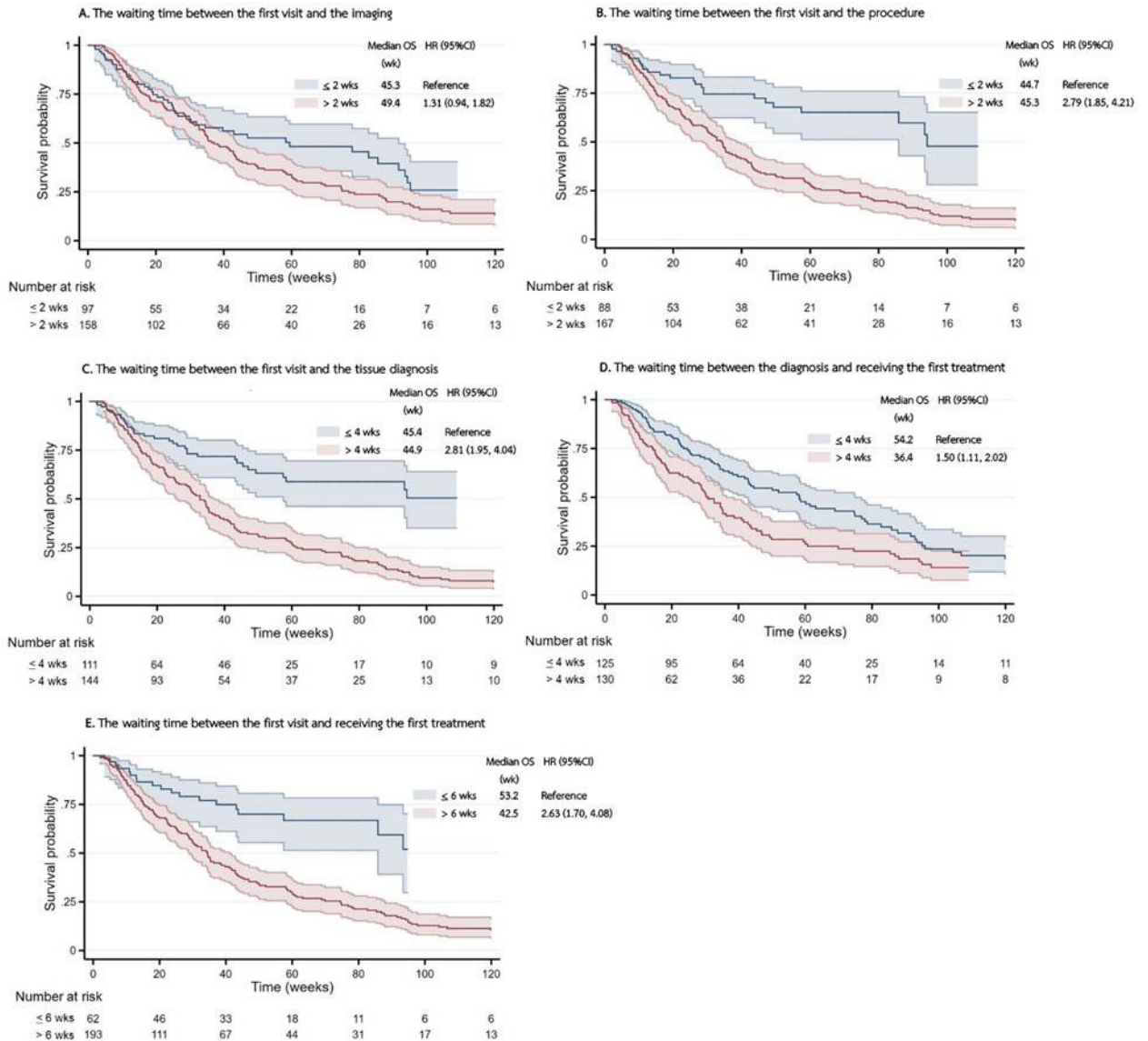
ปัจจัยด้านระยะเวลาการรอคอย (Waiting periods)

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

เมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariate analysis พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ ระยะเวลาการรอคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อที่มากกว่า 2 สัปดาห์ (HR 2.79; ความเชื่อมั่นร้อยละ

95 = 1.85-4.21) ระยะเวลาการรอคอยการอ่านผลทางพยาธิวิทยาที่มากกว่า 4 สัปดาห์ (HR 2.81; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.95-4.04) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษาที่มากกว่า 4 สัปดาห์ (HR 1.5; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.11-2.02) และระยะเวลาการรอคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษาที่มากกว่า 6 สัปดาห์ (HR 2.63; ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.70-4.08) รูปของ Cox regression ที่แสดงว่าระยะเวลาการรอคอยในการรับบริการสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดแสดงไว้ในรูปที่ 6 อย่างไรก็ตาม เมื่อคำนวณแบบ multivariate analysis พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อทำการศึกษาพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งปอด 172 คน ไม่พบว่าสำหรับระยะเวลาการรอคอยในแต่ละช่วงของการบริการสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)



รูปที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเสียชีวิตกับปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้รับการทำภาพถ่ายรังสี (A) ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้รับการทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ (B) ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้รับวินิจัยทางพยาธิวิทยา (C) ระยะเวลาที่เริ่มรักษาหลังจากได้รับการวินิจัยทางพยาธิวิทยา (D) และระยะเวลาที่เริ่มรักษาหลังจากเข้ารับบริการ (E) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะกระจายโรงพยาบาลสระบุรี

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

ตัวแปร	มีชีวิตรอยู่/เสียชีวิต (n = 255)	ระยะเวลา ที่เกิด (วัน)	Univariate		Multivariate	
			HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95
อายุ						
< 65 ปี	36/88	5,812	1.00		1.00	
≥ 65 ปี	43/88	5,695	1.00	0.74-1.34	0.66	0.46-0.93
เพศ						
ชาย	49/113	6,610	1.00		1.00	
หญิง	30/63	4,897	0.76	0.56-1.04	0.68	0.42-1.11
ECOG						
0-2	61/149	10,641	1.00		1.00	
3-4	18/27	866	2.39	1.57-3.64	1.63	0.96-2.77
ประวัติสูบบุหรี่						
ไม่เคย	37/77	6,031	1.00		1.00	
เคย	37/96	4,770	1.57	1.16-2.13	0.98	0.60-1.60
ไม่ทราบ	5/3	705	0.37	0.12-1.19	0.36	0.10-1.25
ภาวะโรคร่วม						
ไม่มี	47/97	5,771	1.00		1.00	
โรคหัวใจ	27/59	4,239	0.85	0.62-1.18	0.94	0.65-1.36
โรคปอด	5/20	1,497	0.82	0.50-1.33	0.67	0.39-1.18
ลักษณะทางพยาธิวิทยา						
Adenocarcinoma	64/134	9,930	1.00		1.00	
Squamous cell	6/23	753	2.22	1.42-3.46	1.55	0.93-2.59
Others	9/19	824	1.72	1.06-2.79	2.00	1.11-3.61
EGFR mutation (Response to TKI)						
Exon 19 or 21 (Response)	10/6	1,337	1.00		1.00	
Exon 18/20 & No mutation	6/15	1,288	2.62	1.01-6.78	1.63	0.53-4.99
No EGFR examination	63/155	8,881	4.10	1.81-9.32	2.01	0.74-5.41

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ตัวแปร	มีชีวิตรอด/เสียชีวิต (n = 255)	ระยะเวลา ที่เกิด (วัน)	Univariate		Multivariate	
			HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95
การแบ่งตัว						
Well or Mod differentiation	66/152	10,120	1.00		1.00	
Poorly differentiation	13/24	1,386	1.14	0.74-1.76	0.84	0.51-1.36
อวัยวะที่แพร่กระจาย						
สมอง	7/13	1,070	1.00		1.00	
อวัยวะภายใน	50/106	7,640	1.02	0.57-1.83	0.89	0.41-1.91
หลายอวัยวะ	22/57	2,795	1.49	0.81-2.76	1.56	0.72-3.39
การรักษา						
Chemotherapy	40/95	7,262	1.00		1.00	
Targeted therapy	11/11	1,991	0.40	0.21-0.74	0.59	0.28-1.26
Immunotherapy	0/2	166	0.86	0.21-3.48	1.31	0.29-5.95
Radiotherapy	2/11	420	2.12	1.13-3.98	1.80	0.73-4.42
No treatment	26/57	1,667	3.09	2.19-4.37	4.10	2.32-7.24
ระยะเวลาการรอดคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพฉายรังสี						
≤ 2 สัปดาห์	47/50	3,959	1.00		1.00	
> 2 สัปดาห์	32/126	7,548	1.31	0.94-1.82	1.22	0.84-1.79
ระยะเวลาการรอดคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ						
≤ 2 สัปดาห์	61/27	3,933	1.00		1.00	
> 2 สัปดาห์	18/149	7,574	2.79	1.85-4.21	1.56	0.82-2.96
ระยะเวลาการรอดคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย						
≤ 4 สัปดาห์	74/37	5,035	1.00		1.00	
> 4 สัปดาห์	5/139	6,471	2.81	1.95-4.04	1.40	0.76-2.59
ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา						
≤ 4 สัปดาห์	39/86	6,776	1.00		1.00	
> 4 สัปดาห์	40/90	4,731	1.50	1.11-2.02	0.69	0.42-1.14
ระยะเวลาการรอดคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษา						
≤ 6 สัปดาห์	39/23	3,296	1.00		1	
> 6 สัปดาห์	40/153	8,211	2.63	1.70-4.08	1.20	0.64-2.27

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษา (n=172)

ตัวแปร	มีชีวิตอยู่/เสียชีวิต (n = 172)	ระยะเวลา ที่เกิด (วัน)	Univariate		Multivariate	
			HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95
อายุ						
< 65 ปี	28/63	5,319	1.00		1.00	
≥ 65 ปี	25/56	4,520	1.01	0.71-1.46	0.79	0.49-1.27
เพศ						
ชาย	28/78	5,635	1.00		1.00	
หญิง	25/41	4,204	0.69	0.47-1.01	0.43	0.22-0.84
ECOG						
0-2	51/113	9,463	1.00		1.00	
3-4	2/6	376	1.29	0.56-2.96	0.57	0.18-1.85
ประวัติสูบบุหรี่						
ไม่เคย	27/55	5,194	1.00		1.00	
เคย	22/63	4,031	1.52	1.05-2.18	0.77	0.39-1.49
ไม่ทราบ	4/1	614	0.17	0.02-1.23	0.22	0.02-2.04
ภาวะโรคร่วม						
ไม่มี	32/62	4,951	1.00		1.00	
โรคหัวใจ	16/41	3,526	0.94	0.63-1.39	1.09	0.68-1.74
โรคปอด	5/16	1,362	0.97	0.55-1.70	0.73	0.38-1.40
ลักษณะทางพยาธิวิทยา						
Adenocarcinoma	44/95	8,515	1.00		1.00	
Squamous cell	3/11	572	1.69	0.91-3.17	0.94	0.44-1.98
Others	6/13	751	1.63	0.91-2.92	1.33	0.66-2.67
EGFR mutation (Response to TKI)						
Exon 19 or 21 (Response)	8/6	1,292	1.00		1.00	
Exon 18/20 & No mutation	6/13	1,227	2.47	0.93-6.54	1.14	0.31-4.10
No EGFR examination	39/100	7,321	3.36	1.47-7.69	1.88	0.64-5.55

ตารางที่ 3 (ต่อ)

ตัวแปร	มีชีวิตรอด/เสียชีวิต (n = 172)	ระยะเวลา ที่เกิด (วัน)	Univariate		Multivariate	
			HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	HR	ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95
การแบ่งตัว						
Well or Mod differentiation	46/103	8,613	1.00		1.00	
Poorly differentiation	7/16	1,225	1.10	0.65-1.87	1.01	0.55-1.88
อวัยวะที่แพร่กระจาย						
สมอง	5/10	1,007	1.00		1.00	
อวัยวะภายใน	32/72	6,442	1.01	0.52-1.98	1.03	0.39-2.71
หลายอวัยวะ	16/37	2,390	1.52	0.74-3.10	1.92	0.71-5.20
การรักษา						
Chemotherapy	40/95	7,262	1.00		1.00	
Targeted therapy	11/11	1,991	0.38	0.20-0.72	0.57	0.26-1.26
Immunotherapy	0/2	166	0.84	0.21-3.41	1.21	0.26-5.57
Radiotherapy	2/11	420	2.11	1.12-3.95	3.00	1.12-8.02
ระยะเวลาการรอดคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพฉายรังสี						
≤ 2 สัปดาห์	26/29	3,116	1.00		1.00	
> 2 สัปดาห์	27/90	6,724	1.46	0.96-2.23	1.10	0.66-1.82
ระยะเวลาการรอดคอยทำหัตถการเพื่อได้ชิ้นเนื้อ						
≤ 2 สัปดาห์	43/16	3,464	1.00		1.00	
> 2 สัปดาห์	10/103	6,374	3.37	1.99-5.71	1.86	0.81-4.29
ระยะเวลาการรอดคอยตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย						
≤ 4 สัปดาห์	52/25	4,547	1.00		1.00	
> 4 สัปดาห์	1/94	5,292	3.11	1.99-4.84	1.75	0.82-3.75
ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา						
≤ 4 สัปดาห์	39/86	6,776	1.00		1.00	
> 4 สัปดาห์	14/33	3,063	0.79	0.53-1.18	0.67	0.39-1.16
ระยะเวลาการรอดคอยระหว่างเข้ารับบริการจนเริ่มรักษา						
≤ 6 สัปดาห์	39/23	3,296	1.00		1.00	
> 6 สัปดาห์	14/96	6,543	1.99	1.26-3.13	1.03	0.51-2.09

อภิปรายผล

งานวิจัยนี้ต่อยอดมาจากการวิจัยของ Vichapat V.¹⁹ โดยศึกษาเพิ่มเติมเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลารอคอยเพื่อการวินิจฉัยและเข้ารับการรักษาต่อการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด ข้อมูลด้านปัจจัยพื้นฐานและข้อมูลเกี่ยวกับประวัติการเสียชีวิตของผู้ป่วยถูกรวบรวมมาจากการทบทวนประวัติจากเวชระเบียน electronic database ของโรงพยาบาลสระบุรี และข้อมูลทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นฐานข้อมูลของระบบทะเบียนมะเร็งระดับประเทศ หรือ National Cancer Registry โดยในส่วนของข้อมูลการเสียชีวิตที่ขาดหายไปผู้ร่วมวิจัยได้ทำเรื่องขอข้อมูลเพิ่มเติมจากทะเบียนประชากรจังหวัดสระบุรี จากการรวบรวมข้อมูลที่กล่าวมา ทำให้ความสมบูรณ์ของข้อมูลอยู่ในระดับสูง (level of completeness > ร้อยละ 90) ในการศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1, 3 และ 5 ปี ไปในทิศทางเดียวกันกับข้อมูลระดับประเทศ²²

จากการศึกษาพบว่า การที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาหรือการรักษาประคับประคองอาการสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นสูงถึง 4.10 เท่า (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 2.32-7.24) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย systemic treatment ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาของ Brule SY และคณะ²⁶ ผลจากการวิเคราะห์ในงานศึกษานี้อาจจะถูกรบกวนด้วย classification bias เนื่องจากข้อจำกัดที่การศึกษานี้เป็น retrospective study ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มที่เปราะบาง เช่น สภาพร่างกายที่ย่ำแย่¹⁴ หรือผู้สูงอายุ^{4,5} ไม่ได้ถูก systematic random allocation อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้พยายามกำจัดอคติดังกล่าวนี้ด้วยการทำ adjusted multivariate model และพบว่าการที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ข้อมูลดังกล่าวนี้ชี้ว่าผู้ป่วย advanced stage NSCLC ควรได้รับการรักษาด้วย palliative treatment ไม่ว่าจะเป็น chemotherapy, targeted therapy และ immunotherapy ซึ่งจะ

สามารถลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้เมื่อเทียบกับไม่ได้รับการรักษาเลย

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่นๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma มีการเสียชีวิตที่สูงกว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาชนิด Adenocarcinoma และ Squamous cell carcinoma มากกว่า 2 เท่า (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 1.11-3.61) สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าของ Makitaro R และคณะ¹¹ ที่กล่าวว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างกันจะนำไปสู่อัตราการเสียชีวิตที่แตกต่าง โดยผู้ป่วยกลุ่ม Adenocarcinoma และ Squamous cell carcinoma จะมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่เหลือ¹¹ ทั้งนี้อาจอธิบายได้ว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาทั้ง 2 กลุ่ม พบได้มากที่สุด ทำให้มีการศึกษาพัฒนาการรักษาที่มากกว่า และนำไปสู่การลดการเสียชีวิตของผู้ป่วย ลักษณะทางพยาธิวิทยาจึงมีความสำคัญในการพยากรณ์โรค

สำหรับปัจจัยเรื่องอายุที่เพิ่มขึ้นไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Venuta F และคณะ และ Tas F และคณะ^{4,5} ที่สรุปว่าอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสการรอดชีวิตที่แย่ลง เพศไม่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต ซึ่งไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Visbal AL และคณะ²⁸ ซึ่งกล่าวว่าเพศชายสัมพันธ์กับโอกาสการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับเพศหญิง โดยเหตุผลส่วนหนึ่งมาจากเพศชายมีภาวะโรคร่วมมากกว่าเพศหญิง แต่จากงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ป่วยหญิงมีภาวะโรคร่วมสัดส่วนใกล้เคียงกันกับเพศชายที่ร้อยละ 94.6 และร้อยละ 87.7 ตามลำดับ สำหรับปัจจัยด้านประวัติการสูบบุหรี่ ในงานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คำนึงถึงงานวิจัยของ Tammemagi CM และคณะ⁹ ซึ่งพบว่าประวัติการสูบบุหรี่ที่มากกว่า 20 packs-year สัมพันธ์กับการเสียชีวิต เมื่อเทียบกับการไม่สูบบุหรี่ โดยสาเหตุที่งานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์อาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยที่น้อย และการแบ่งกลุ่มของการสูบบุหรี่ไม่เหมือนกันกับงานวิจัยก่อน นอกจากนั้นการสูบบุหรี่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด

ภาวะแทรกซ้อน ซึ่งอาจส่งผลทำให้อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นสูงขึ้น เช่น โรคถุงลมโป่งพอง โรคหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ทั้งกลุ่มสูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่มีภาวะโรคร่วมที่ความชุกสูงโดยคิดเป็นร้อยละ 88.7 และร้อยละ 93.0 ตามลำดับ ซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าอาจส่งผลให้ปัจจัยการสูบบุหรี่ไม่สัมพันธ์กับโอกาสการเสียชีวิต

ปัจจัยสภาพร่างกายของผู้ป่วย ECOG 3-4 มีแนวโน้มที่จะเสียชีวิตสูงกว่า ECOG 1-2 ถึง 1.6 เท่า ถึงแม้จะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Salloum R และคณะ ที่พบว่า สภาพร่างกายของผู้ป่วย ECOG 3-4 มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า ECOG 1-2¹⁴ นอกจากนี้ ปัจจัยเรื่องโรคประจำตัวไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Islam KM และคณะ²⁹ เช่นเดียวกับปัจจัยการแบ่งตัว (Grade) ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Travis WD และคณะ³⁰ และอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจายที่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยก่อนหน้านี้^{16,17}

เมื่อพิจารณาปัจจัยด้าน EGFR mutation ผลการศึกษาพบว่าไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของ Vaid AK และคณะ ทั้งนี้จะเห็นได้ว่า สัดส่วนการที่ผู้ป่วยไม่ได้ตรวจ EGFR mutation มีถึงร้อยละ 85.5 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา ทั้งนี้เนื่องจากช่วงระยะเวลาที่ศึกษาขณะนั้นมีผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มที่เข้ารับการตรวจ เช่น สิทธิการรักษาข้าราชการ หรือชำระค่าใช้จ่ายเอง ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ EGFR mutation มีน้อย แต่อย่างไรก็ตามผลงานวิจัยนี้สอดคล้องกับงานวิจัย IPASS trial และ OPTIMAL trial ซึ่งพบว่า การรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitors เมื่อเทียบกับ systemic chemotherapy ส่งผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบของผู้ป่วยที่นานขึ้น ถึงแม้จะไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตก็ตาม^{31,32}

สำหรับเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการรอกอยกับการเสียชีวิตพบว่าในทุกช่วงระยะเวลาการรอกอยที่ยาวนานมีแนวโน้มที่เพิ่มโอกาสการเสียชีวิต ถึงแม้ผลที่ได้จะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะ

เวลาการรอกอยเริ่มตั้งแต่เข้ารับบริการจนวินิจฉัย ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนได้ทำภาพถ่ายรังสี ระยะเวลาการรอกอยทำหัตถการเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อ ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มรักษา และระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับบริการจนเริ่มรักษา ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่สรุปว่า ระยะเวลาการรอกอยการรักษาที่นานไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต^{20-21,33-35} ตรงข้ามกับอีกงานวิจัย^{18-19,36} ที่พบว่า ระยะเวลาการรอกอยการรักษาที่นานขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น มีความเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการ การตรวจและสืบค้นเพิ่มเติม เพื่อนำมาซึ่งการวินิจฉัยอาจเลื่อนมาให้เร็วขึ้นกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการน้อย หรือ effect size ของปัจจัยด้านเวลานี้ มีน้อย จึงส่งผลให้ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม ช่วงระยะเวลาการรอกอยบริการและการรักษาที่นานขึ้น มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น เมื่อพิจารณาจากค่า Hazard ratio ในสมการตัวแปรเดียว ซึ่งอาจบ่งชี้ได้ว่าถ้าไม่มีปัจจัยด้านอื่นมาเกี่ยวข้องก็สมควรผลักดันให้ผู้ป่วยได้รับการรักษารวดเร็วทันทั่วทั้งที่

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา systemic treatment 172 คน พบว่า การรักษาแบบฉายรังสีสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีพบว่าคิดเป็นผู้ป่วยที่มี brain metastasis 8 คน (ร้อยละ 61.5) multiple metastasis 3 คน (ร้อยละ 23.1) และ Visceral metastasis 2 คน (ร้อยละ 15.4) ตามลำดับ ซึ่งเป็นการกระจายโรคในตำแหน่งที่เป็น vital organs และจัดว่าเป็น high tumor burden¹⁵⁻¹⁷ จากผลการศึกษาของงานวิจัยของ Peters S และคณะ³³ การมี brain metastasis ของผู้ป่วยมะเร็งปอดส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตลดลง ดังนั้น การรักษาด้วย brain radiation อาจเป็นเพียง interaction effect ของการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง brain metastasis กับการเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต

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

งานวิจัยนี้ไม่ได้กล่าวถึงผลของระยะเวลารอคอยที่นานขึ้นต่อสภาพร่างกาย สภาพจิตใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งล้วนเป็นสิ่งที่สำคัญที่ควรคำนึงถึงในการรักษา ซึ่งอาจเป็นแนวทางสำหรับวิจัยต่อไป

สรุปผล

ระยะเวลารอคอยเพื่อรักษาและการวินิจฉัยมีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตแม้จะพบมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลขึ้นเนื้อหาทางพยาธิวิทยาอื่นๆ นอกเหนือจาก Adenocarcinoma หรือ Squamous cell carcinoma สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับการที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ารับการรักษาด้วย systemic treatment จะเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดมากกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณนายจิตติชัย บุญอบ ที่ช่วยคัดเลือกข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูล TCB และข้อมูลประวัติการเสียชีวิตของผู้ป่วยจาก National cancer registry ข้อมูลทะเบียนประชากรจากเทศบาลเมืองสระบุรี

เอกสารอ้างอิง

1. Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, et al. Cancer in Thailand volume IX, 2013-2015. Bangkok: NCIB. 2018.
2. National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry 2561. Department of Medical Services Mistry of Public Health; 2019. Contract No.: 1.
3. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:106.
4. Venuta F, Diso D, Onorati I, et al. Lung cancer in elderly patients. J Thorac Dis 2016;8:S908-14.
5. Tas F, Ciftci R, Kilic L, et al. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. Oncol Lett 2013;6:1507-13.
6. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. Diagnostic Interv Radiol 2019;25:270-9.
7. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International society of geriatric oncology chemotherapy taskforce: Evaluation of chemotherapy in older patients - An analysis of the medical literature. J Clin Oncol 2007;25:1832-43.
8. Ito Y, Ohno Y, Rachet B, et al. Cancer survival trends in Osaka, Japan: The influence of age and stage at diagnosis. Jpn J Clin Oncol 2007;37:452-8.
9. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Smoking and lung cancer survival: The role of comorbidity and treatment. Chest 2004;125:27-37.

10. Yoshino I, Kawano D, Oba T, et al. Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1189-93.
11. Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, et al. Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer. *Eur Respir J* 2002;19:1087-92.
12. Joshi A, Mishra R, Desai S, et al. Molecular characterization of lung squamous cell carcinoma tumors reveals therapeutically relevant alterations. *Oncotarget* 2021;12: 578-88.
13. Vaid AK, Gupta A, Momi G. Overall survival in stage IV EGFR mutation-positive NSCLC: Comparing first-, second- and third-generation EGFR-TKIs (Review). *Int J Oncol* 2021;58:171-84.
14. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, et al. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer* 2012;77:545-9.
15. Owusu C, Dijkland SA, Nieboer D, et al. Predictors of mortality in patients with advanced cancer—a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14:1-20.
16. Obenauf AC, Massagué J. Surviving at a distance: Organ-specific metastasis. *Trends cancer* 2015;1:76-91.
17. Gómez OH, Paul AM, Granados ALO, et al. “High tumor burden” in metastatic non-small cell lung cancer: Defining the concept. *Cancer Manag Res* 2021;13: 4665-70.
18. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG, et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol* 2015;115:257-63.
19. Vichapat V. Prognostic factors and overall survival of advanced stage NSCLC patients in Saraburi Hospital. *J Dept Med Ser* 2021;46:182-9.
20. Ha D, Ries AL, Montgrain P, et al. Time to treatment and survival in veterans with lung cancer eligible for curative intent therapy. *Respir Med* 2018;141:172-9.
21. Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer* 2001;34: 243-52.
22. TCB Report Online. Thai population cancer database. National Cancer Institute <http://tcb.nci.go.th/CWEB/cwebBase.do?mode=initialApplication> (2563).
23. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.
24. Ruhe C. Estimating survival functions after stcox with time-varying coefficients. *STATA J* 2016;16:867-79.
25. StataCorp, Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP. 2015.

26. Brule SY, Al-Baimani K, Jonker H, et al. Palliative systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer: Investigating disparities between patients who are treated versus those who are not. *Lung Cancer* 2016;97:15-21.
27. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, et al. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol* 2016. Oct;11:1653-71.
28. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: An analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-15.
29. Islam KMM, Jiang X, Anggondowati T, et al. Comorbidity and survival in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1079-85.
30. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: One system for all or separate systems for each histological type? *Eur Respir J* 2016; 47:720-3.
31. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non - small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
32. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
33. Vinod KS, Chandra A, Berthelsen A, et al. Does timeliness of care in Non-Small Cell Lung Cancer impact on survival?, *Lung Cancer* 2017;112:16-24.
34. Labbé C, Anderson M, Simard Msc S, et al. Wait times for diagnosis and treatment of lung cancer: A single-centre experience. *Curr Oncol* 2017;24:367-73.
35. Tsai HC, Kung TP, Kuo YW, et al. Effect of time interval from diagnosis to treatment for non-small cell lung cancer on survival: A national cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2020;10:1-10.
36. Peters S, Bexelius C, Munk V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:139-62.