

ผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ในโรงพยาบาลมุกดาหาร

ชลนิภา เรือนแสน อายุรแพทย์มะเร็ง
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมุกดาหาร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษามัธยฐานการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และ 3 ที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบเสริม ในโรงพยาบาลมุกดาหาร

วัสดุและวิธีการ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมุกดาหาร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 – 2564

ผลการศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 185 ราย อายุเฉลี่ย 62.10 ปี ยาเคมีบำบัดเสริมที่ได้รับเป็นสูตร 5FU/LV ร้อยละ 51.35 และสูตร FOLFOX ร้อยละ 41.08 มีการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 48 รายคิดเป็นร้อยละ 25.95 มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 16 (12 รายจากทั้งหมด 75 ราย) มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 37.23 (16 รายจากทั้งหมด 110 ราย) มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 มีระยะเวลาการปลอดการกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี ร้อยละ 74 และร้อยละ 56 ตามลำดับ

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน (Pathological N2) มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.79 เท่า (p-value= 0.03) จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาทั้งหมดน้อยกว่า 12 ต่อมน (lymph nodes sampling <12) โรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 5.16 เท่า (p-value= 0.01) และผู้ป่วยที่มีการเลื่อนระยะเวลารับยาเคมีบำบัด (Dose delay) พบว่าโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.38 เท่า (p-value= 0.03)

ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดพบ ภาวะโลหิตจาง (Anemia) พบร้อยละ 69.89 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) พบร้อยละ 22.73 ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) พบร้อยละ 18.75 อาการแพ้ร้อยละ 5.69 ถ่ายเหลวพบร้อยละ 3.41 และอาการอื่นที่พบได้เล็กน้อย ได้แก่ มือเท้าลอก แผลในปาก คลื่นไส้หรืออาเจียน ชาปลายมือปลายเท้า ตับอักเสบ พบว่าภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้มีการเลื่อนระยะเวลารับยาเคมีบำบัด (Dose delay)

ข้อสรุป ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 หลังการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัดเสริม จะมีระยะเวลาการปลอดการกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี ร้อยละ 74 และ ร้อยละ 56 ตามลำดับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 หลังการผ่าตัดหากมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อแนะนำให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริมร่วมด้วย และมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 แนะนำให้ยาเคมีบำบัดเสริมร่วมด้วย ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่เกิดได้บ่อย ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และเป็นสาเหตุให้ต้องเลื่อนระยะเวลารับยาเคมีบำบัด ซึ่งสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค

คำสำคัญ : มะเร็งลำไส้ใหญ่, ยาเคมีบำบัด, ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด, โรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

Effect of Adjuvant chemotherapy on early stage colon cancer in Mukdahan hospital.

Abstract

Objective: To determine the median recurrence among stage 2 and 3 colorectal cancer patients who underwent adjuvant chemotherapy in Mukdahan Hospital.

Methodology: This was a retrospective study conducted on colorectal cancer patients at stages 2 and 3 admitted to Mukdahan Hospital from the years 2015 – 2021.

Results: A total of 185 patients were enrolled in the study and their mean age was 62.10 years. In the adjuvant chemotherapy, 51.35% of the patients received 5FU/LV regimen and 41.08% of patients had a FOLFOX regimen. The total recurrence rate was 25.95% (48 cases). The recurrence rate in 2nd and 3rd stage colorectal cancer patients was 16% (12 of 75 cases) and 37.23% (36 of 110) respectively. The 5-year recurrence-free survival rate calculated in the stage 2 patients was 74% and that of stage 3 was 56%.

Multivariate analysis revealed that the spreading of the tumor to regional lymph nodes (pathological stage N2) was 2.79 times more likely to favor recurrence than without spread to the lymph nodes (p-value = 0.03). Likewise, when the number of lymph nodes sampling was < 12, the hazard ratio of cancer recurrence was 5.16 times greater (p-value= 0.01) compared to the ≥12 number of lymph nodes sampling. Dose delay was 2.38 times more likely to favor the reappearance of colorectal cancer in the patients (p-value= 0.03).

Among the side effects of adjuvant chemotherapy, anemia was revealed in 69.89%, thrombocytopenia in 22.73%, neutropenia in 18.75%, fatigue in 5.69%, diarrhea in 3.41%, and other mild symptoms including hand-foot syndrome, oral ulcers, nausea or vomiting. Numbness of hands or feet and hepatitis. Neutropenia and thrombocytopenia were the main reasons for the dose delay.

Conclusion: The study revealed that the patients with stage 2 and stage 3 colorectal cancer after undergoing surgery and adjuvant chemotherapy had a 5-year recurrence-free survival rate of 74% and 56%. The most common side effects of the therapy including neutropenia and thrombocytopenia caused the dose delay which was associated with the recurrence of cancer in the study. With at least one risk factor, adjuvant chemotherapy is recommended in stage 2 colon cancer patients whereas chemotherapy is suggested in stage 3 colon cancer patients to prevent a recurrence after surgery.

Keywords : colon cancer, chemotherapy, chemotherapy side effects, cancer recurrence

ความสำคัญ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยอันดับ 3 ทั้งในเพศชายและเพศหญิงจากข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลกปีพ.ศ. 2563 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 2 จากโรคมะเร็งทั้งหมด¹ ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งของประเทศไทยในปีพ.ศ. 2561 พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบมากที่สุดในช่วงอายุ 60-75 ปี² โดยแบ่งตามระยะได้ 4 ระยะที่ 1 พบ ร้อยละ 4-9 , ระยะที่ 2 พบร้อยละ 17-22, ระยะที่ 3 พบร้อยละ 31-37 และระยะที่ 4 พบร้อยละ 32-40^{3,4} ปัจจุบันการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 1, 2 และ 3 จะเป็นการผ่าตัดเป็นหลัก ผู้ป่วยระยะที่ 2 ในบางรายแนะนำให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริมร่วมด้วยหากขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีลักษณะ high risk for recurrence โดยมีอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ lymph nodes sampling <12, poorly differentiated tumor, lymphovascular invasion, perineural invasion, obstruction, perforation หรือ pT4 stage โดยให้ยาเคมีบำบัดสูตร 5FU/LV สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและลดการเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยระยะที่ 3 มีคำแนะนำให้ได้รับยาเคมีบำบัดแบบเสริมร่วมด้วย^{5,6,7}

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบเสริมพบว่าสามารถลดการกลับมาเป็นซ้ำและเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตให้ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว ยาเคมีบำบัดแบบเสริมที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV or Mayo regimen), capecitabine, oxaliplatin /5-FU/LV or (FOLFOX) และ oxaliplatin /capecitabine^{8,9} ปัจจุบันพบว่ายาเคมีบำบัดแบบเสริมสูตรที่มีการใช้ยา oxaliplatin ร่วมด้วยกับ 5-FU/LV หรือ capecitabine มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำและเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้ดีกว่าการให้ยาเพียง 5-FU/LV หรือ capecitabine¹⁰ และมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีจาก pooled analysis ของงานวิจัย 4 เรื่อง ได้แก่ X-ACT , XELOXA , NSABP C-08 , AVANT พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 การให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริมด้วยยา oxaliplatin ร่วมกับ 5FU/LV มีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรค โดยไม่ขึ้นกับอายุและโรคประจำตัว¹¹ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุพบผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด มีผลต้องมีการลดปริมาณยาหรือเลื่อนระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ¹² จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบเสริมในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และ 3 ในโรงพยาบาลมุกดาหาร

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษามัธยฐานการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบเสริม ในโรงพยาบาลมุกดาหาร

ขั้นตอนและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยกลุ่มประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะที่ 2 และ 3 ที่เข้ารับการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 – 2564 โดยรวบรวมข้อมูลประวัติผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ตาม ICD 10 (C180 ถึง C 189)

เกณฑ์การคัดเข้า(Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่จากผลชิ้นเนื้อทางพยาธิพบเป็น Adenocarcinoma หรือ Mucinous adenocarcinoma ได้รับการผ่าตัดแบบ curative resection ผลพยาธิ T3-4N0 หรือ T0-4 N1-2 ไม่มีการกระจายไปอวัยวะอื่นจากภาพถ่ายรังสี และผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งชนิดอื่นมาก่อน และเข้ารับการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ในโรงพยาบาลมุกดาหาร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558-2564

เกณฑ์การคัดออก(Exclusion criteria) คือ อายุน้อยกว่า 18 ปี มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิพบไม่ใช่ Adenocarcinoma หรือ Mucinous adenocarcinoma ไม่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน หรือเวชระเบียนไม่สมบูรณ์

หลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยของโรงพยาบาลมุกดาหาร ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และ 3 ที่มาได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมุกดาหาร โดยได้รับการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัดแบบเสริม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 – 31 ธันวาคม 2564 โดยจะเก็บข้อมูลของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว น้ำหนัก ส่วนสูง สภาพร่างกาย(ECOG) ผลการตรวจเลือด ผลการตรวจภาพถ่ายรังสี ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิ ระยะของโรค สูตรยาเคมีบำบัดแบบเสริมที่ได้รับ ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด วันที่โรคกลับมาเป็นซ้ำ วันที่มาติดตามการรักษาครั้งสุดท้าย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบาย กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และในกรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ นำเสนอค่ามัธยฐาน ค่าสูงสุด และค่าต่ำสุด

ใช้สถิติอนุมาน การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ใช้ การคำนวณโดยวิธี Kaplan-Meier methods วิเคราะห์หา recurrence free survival และนำเสนอข้อมูล ในรูปแบบของ survival probability curve (Kaplan-Meier survival curve) การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Log-rank test ใช้สถิติ Cox regression เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นที่สนใจกับตัวแปรตามโดยนำเสนอค่า Crude hazard ratio, Adjusted hazard ratio, 95% confident interval และค่า p-value โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม Stata version 10.1

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 185 ราย เป็นเพศชาย 91 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.19 เพศหญิง 94 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.81 อายุเฉลี่ย 62.10 ปี (SD =11.27) ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 กก./ตารางเมตร พบร้อยละ 36.11 และดัชนีมวลกายมากกว่า 18.5 กก./ตารางเมตร พบร้อยละ 63.89 การประเมิน Charlson comorbidity index ระดับคะแนน 0-2 พบร้อยละ 39.46 คะแนน 3-4 พบร้อยละ 48.11 และคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 พบร้อยละ 12.43 ผู้ป่วยมี ECOG 0 ร้อยละ 23.78 ECOG 1 ร้อยละ 21.62 และ ECOG 2 ร้อยละ 1.08

จากการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 185 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 จำนวน 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.54 และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 จำนวน 110 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.46 มีการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.95 และพบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ ร้อยละ 16 (12 รายจากทั้งหมด 75 ราย) มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ ร้อยละ 37.23 (16 รายจากทั้งหมด 110 ราย) ผู้ป่วยร้อยละ 33.51 มาด้วยอาการลำไส้อุดตัน (Obstruction) พบมีภาวะลำไส้ทะลุ (Perforation) ร้อยละ 6.49 มะเร็งพบมากที่ลำไส้ใหญ่บริเวณด้านซ้าย ร้อยละ 67.57 บริเวณด้านขวา พบร้อยละ 28.65 และบริเวณตรงกลาง (Transverse) ร้อยละ 3.78 ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบเป็นชนิด Well differentiated ร้อยละ 45.95 ชนิด Moderately differentiated ร้อยละ 49.19 และชนิด Poorly differentiated ร้อยละ 2.70 ระยะของ tumor จาก pathological-T stage พบ pT3 ร้อยละ 86.49 และ pT4 ร้อยละ 10.81 และ pathological-N stage พบ N0 ร้อยละ 40.0 N1 ร้อยละ 41.62 และ N2 ร้อยละ 18.38 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองออกมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ต่อมนิดคิดเป็นร้อยละ 92.43 ผู้ป่วยร้อยละ 43.78 จากผลชิ้นเนื้อพบว่ามี Lymphovascular invasion และร้อยละ 3.78 พบมี Perineural invasion ยาเคมีบำบัดเสริมที่ได้รับเป็นสูตร Mayo ร้อยละ 51.35 ได้รับสูตร FOLFOX ร้อยละ 41.08 ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดครบระยะเวลา 6 เดือน ร้อยละ 97.16 ได้รับยาเคมีบำบัดภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์หลังได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 93.18 มีการลดขนาดยาเคมีบำบัด (Dose reduction) ร้อยละ 3.98 และมีการเลื่อนเวลาการรับยาเคมีบำบัด (Dose delay) ร้อยละ 15.34 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

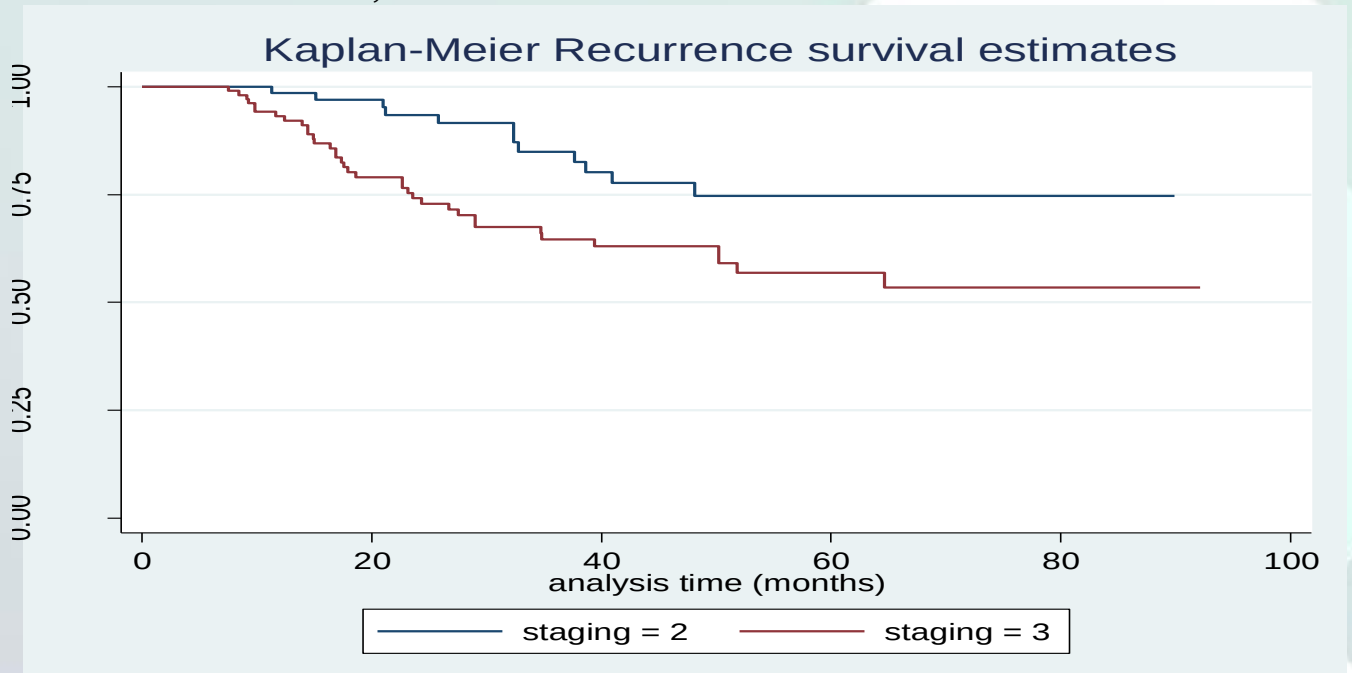
		ปลอดโรค (=137)	โรคกลับเป็นซ้ำ (n=48)	รวม(n=185)
เพศ	ชาย	77 (56.20)	14 (29.17)	91 (49.19)
	หญิง	60 (43.80)	34 (70.83)	94 (50.81)
อายุ (เฉลี่ย $\pm$ SD)		62.42 $\pm$ 11.51	61.18 $\pm$ 10.64	62.10 $\pm$ 11.27
ดัชนีมวลกาย (กก./ตรม.)	< 18.5	47 (35.07)	18 (39.13)	65 (36.11)
	18.5 – 22.9	54 (40.30)	19 (41.30)	73 (40.56)
	$\geq$ 23	33 (24.63)	9 (19.57)	42 (23.33)
ดัชนีโรคร่วม	0-2	51 (37.23)	22 (45.83)	73 (39.46)
	3-4	69 (50.36)	20 (41.67)	89 (48.11)
	$\geq$ 5	17 (12.41)	6 (12.50)	23 (12.43)
สภาวะร่างกาย (ECOG)	0	32 (23.36)	12 (25.0)	44 (23.78)
	1	30 (21.90)	10 (20.83)	40 (21.62)
	2	2 (1.46)	0 (0)	2 (1.08)
	ไม่ได้ระบุ	73 (53.28)	26 (54.17)	99 (53.51)
ภาวะลำไส้อุดตัน	ไม่มี	92 (67.15)	31 (64.58)	123 (66.49)
	มี	45 (32.85)	17 (35.42)	62 (33.51)
ภาวะลำไส้ทะลุ	ไม่มี	128 (93.43)	45 (93.75)	173 (93.51)
	มี	9 (6.57)	3 (6.25)	12 (6.49)
ตำแหน่งมะเร็ง	ขวา	40 (29.20)	13 (27.08)	53 (28.65)
	ซ้าย	93 (67.88)	32 (66.67)	125 (67.57)
	ตรงกลาง	4 (2.92)	3 (6.25)	7 (3.78)
Pathologic grading	Well differentiated	56 (40.88)	29 (60.42)	85 (45.95)
	Mod differentiated	72 (52.55)	19 (39.58)	91 (49.19)
	Poorly differentiated	5 (3.65)	0 (0)	5 (2.70)
	ไม่ได้ระบุ	4 (2.92)	0 (0)	4 (2.16)

		ปลอดโรค (=137)	โรคกลับเป็นซ้ำ (n=48)	รวม(n=185)
ชั้นเนื้อพยาธิ T	pT1	0	0	0
	pT2	4 (2.92)	1 (2.08)	5 (2.70)
	pT3	119 (86.86)	41 (85.42)	160 (86.49)
	pT4	14 (10.22)	6 (12.50)	20 (10.81)
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัด ออก	<12	5 (3.65)	9 (18.75)	14 (7.57)
	≥12	132 (96.35)	39 (81.25)	171 (92.43)
ชั้นเนื้อพยาธิต่อม น้ำเหลือง N	N0	62 (45.26)	12 (25.0)	74 (40.0)
	N1	54 (39.42)	23 (47.92)	77 (41.62)
	N2	21 (15.33)	13 (27.08)	34 (18.38)
Margin < 5 mm	No	131 (95.62)	45 (93.75)	176 (95.14)
	Yes	6 (4.38)	3 (6.25)	9 (4.86)
Lymphovascular invasion	No	79 (57.66)	25 (52.08)	104 (56.22)
	Yes	58 (42.34)	23 (47.92)	81 (43.78)
Perineural invasion	No	132 (96.35)	46 (95.83)	178 (96.22)
	Yes	5 (3.65)	2 (4.17)	7 (3.78)
ระยะ	2	63 (84.0)	12 (16.0)	75 (40.54)
	3	74 (67.27)	36 (37.23)	110 (56.46)
	2+3	137 (74.05)	48 (25.95)	185 (100)

ตารางที่1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

		ปลอดโรค (=137)	โรคกลับเป็นซ้ำ (n=48)	รวม (n=185)
ยาเคมีบำบัดเสริม	Mayo(5FU/LV)	75 (54.74)	20 (41.67)	95 (51.35)
	Capecitabine	5 (3.65)	0 (0)	5 (2.70)
	FOLFOX	52 (37.96)	24 (50.0)	76 (41.08)
	Capecitabine/oxaliplatin	0	0	0
	ปฏิเสธรับยาเคมีบำบัด	5 (3.65)	4 (8.33)	9 (4.86)
ระยะเวลาการคอยรับ	≤ 6 สัปดาห์	122 (92.42)	42 (95.45)	164 (93.18)
ยาเคมีบำบัด	> 6 สัปดาห์	10 (7.58)	2 (4.55)	12 (6.82)
การลดปริมาณยาเคมีบำบัด	ไม่มี	127 (96.21)	42 (95.45)	169 (96.02)
	มี	5 (3.79)	2 (4.55)	7 (3.98)
การเลื่อนระยะเวลารับ	ไม่มี	115 (87.12)	34 (77.27)	149 (84.66)
	มี	17 (12.88)	10 (22.73)	27 (15.34)
การรับยาเคมีบำบัดครบ	6 เดือน	128 (96.97)	43 (97.73)	171 (97.16)
	<6 เดือน	4 (3.03)	1 (2.27)	5 (2.84)

Chemotherapy regimen: Mayo every 4 weeks, Capecitabine or Capecitabine/oxaliplatin every 3 weeks and FOLFOX every 2 weeks.



กราฟที่1 Kaplan-Meier curves of mean Recurrence survival time

จากการศึกษาพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 จำนวน 75 ราย รวมเป็นหน่วยการศึกษา 2965 คน-เดือน (person-months) มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 12 คน คิดเป็นร้อยละ 25.0 ของจำนวนการเกิด recurrence (ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 48 ราย) ทั้งหมด คิดเป็นอุบัติการณ์ .0040462 ต่อเดือน (95%CI: 0.002 ถึง 0.007) 25 เปอร์เซ็นต์ไทม์ไทม์การรอดชีพ (25 percent time survival time) เท่ากับ 48.1 เดือน

และพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะที่ 3 จำนวน 110 ราย รวมเป็นหน่วยการศึกษา 3806 คน-เดือน (person-months) มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 36 คน คิดเป็นร้อยละ 75.0 ของจำนวนการเกิด recurrence ทั้งหมด (ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 48 ราย) คิดเป็นอุบัติการณ์ .0094578 ต่อเดือน (95%CI: 0.006 ถึง 0.013) 25 เปอร์เซ็นต์ไทม์ไทม์การรอดชีพ (25 percent time survival time) เท่ากับ 23.53 เดือน เมื่อทดสอบด้วย log rank test พบว่าความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วย มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่2 เทียบกับระยะที่3 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.007)

ตารางที่2 แสดงอัตราการรอดชีวิตการกลับมาเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่2 และระยะที่ 3

อัตราการเกิด recurrence	Stage 2		Stage 3	
	Survival function	95% CI	Survival function	95 % CI
1 ปี	0.98	0.90-0.99	0.93	0.86-0.96
2 ปี	0.93	0.83-0.97	0.74	0.63-0.81
3 ปี	0.84	0.71-0.92	0.64	0.53-0.73
4 ปี	0.77	0.63-0.87	0.63	0.51-0.72
5 ปี	0.74	0.59-0.85	0.56	0.44-0.67

ผลการศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ระยะที่ 2 จำนวน 75 ราย พบว่า อัตราการรอดชีวิตการกลับมาเป็นซ้ำของโรคในระยะเวลาที่ 1ปี, 2ปี, 3ปี, 4ปี และ 5ปี คิดเป็นร้อยละ 98, 93, 84, 77 และ 74 ตามลำดับ

และพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ระยะที่ 3 จำนวน 110 ราย พบว่า อัตราการรอดชีวิตการกลับมาเป็นซ้ำของโรคในระยะเวลาที่ 1ปี, 2ปี, 3ปี, 4ปี และ 5ปี คิดเป็นร้อยละ 93 74 64 63 และ 56 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 Univariable and multivariable analysis of Recurrence free survival

ตัวแปร	Recurrence-free survival			
	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	P-value	Adjust HR (95% CI)	P-value
อายุ: <70	1		1	
≥70	0.96(0.53-1.72)	0.89	0.46 (0.17-1.25)	0.13
ดัชนีมวลกาย: <18.5	1		1	
≥18.5	0.82 (0.45-1.49)	0.52	0.79 (0.39-1.59)	0.51
ดัชนีโรคร่วม:				
0-2	1		1	
≥3	1.10 (0.62-.94)	0.73	1.49 (0.72-3.07)	0.27
ภาวะลำไส้อุดตัน:	1.32 (0.73-2.39)	0.35	1.02 (0.50-2.06)	0.95
ภาวะลำไส้ทะลุ:	2.40 (0.73-7.91)	0.14	2.95 (0.57-15.15)	0.19
ตำแหน่งมะเร็ง : ขวา	1		1	
ซ้าย	1.07 (0.61-1.90)	0.79	0.77 (0.41-1.42)	0.41
ชิ้นเนื้อพยาธิ T: T1-2	1		1	
T3-4	1.24 (0.17-9.06)	0.82	1.61 (0.20-12.93)	0.65
ชิ้นเนื้อพยาธิต่อมน้ำเหลือง N: N0	1		1	
N1	2.06 (1.02-4.16)	0.04	1.41 (0.60-3.31)	0.42
N2	2.90 (1.32-6.36)	0.008	2.79 (1.06-7.33)	0.03
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออก:				
< 12 ต่อมน	3.27 (1.58-6.78)	0.001	5.16 (2.08-12.78)	0.01
≥12 ต่อมน	1		1	
Margin < 5 mm	1.48 (0.46-4.80)	0.50	0.57 (0.12-2.69)	0.48
Lymphovascular invasion	1.19 (0.67-2.10)	0.53	0.94 (0.47-1.88)	0.87
Perineural invasion	1.07 (0.26-4.44)	0.91	1.46 (0.30-7.02)	0.63
การลดปริมาณยาเคมีบำบัด	1.47 (0.35-6.11)	0.59	1.09 (0.23-4.96)	0.91
การเลื่อนระยะเวลารับยาเคมีบำบัด	2.32 (1.13-4.72)	0.02	2.38 (1.04-5.41)	0.03

จากตารางที่ 3 เมื่อวิเคราะห์แบบ univariate cox regression พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วย มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้แก่ Pathological N เมื่อเทียบกับ N0 พบว่า มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมน(N1) โรคลกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.06 เท่า (hazard ratio 2.06, 95% CI=1.02-4.16, p-value= 0.04) และ มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน(N2) โรคลกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.90 เท่า (hazard ratio 2.90, 95% CI=1.32-6.36, p-value= 0.008) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาทั้งหมด (Lymph nodes sampling) มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองออกมาทั้งหมดน้อยกว่า 12 ต่อมน โรคลกลับเป็นซ้ำมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองออกมาทั้งหมดมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ต่อมน เท่ากับ 3.27 เท่า (hazard ratio 3.27, 95% CI=1.58-6.78, p-value= 0.008) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยที่มีการเลื่อนระยะเวลาการรับยาเคมีบำบัด (Dose delay) พบว่าโรคลกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.32 เท่า (hazard ratio 2.90, 95% CI=1.13-4.72, p-value= 0.02) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์แบบ multiple cox regression พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วย มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้แก่ Pathological N เมื่อเทียบกับ N0 พบว่า มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน(N2) โรคลกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.79 เท่า (hazard ratio 2.90, 95% CI=1.06-7.33, p-value= 0.03) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาทั้งหมดน้อยกว่า 12 ต่อมน (Lymph nodes sampling) มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยผู้ป่วยที่มี Lymph nodes sampling <12 พบว่าโรคลกลับเป็นซ้ำมากกว่า ผู้ป่วยที่มี Lymph nodes sampling ≥ 12 เท่ากับ 5.16 เท่า (hazard ratio 5.16, 95% CI=2.08-12.78, p-value= 0.01) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยที่มีการเลื่อนระยะเวลาการรับยาเคมีบำบัด (Dose delay) พบว่าโรคลกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.38 เท่า (hazard ratio 2.38, 95% CI=1.04-5.41, p-value= 0.03)

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ร้อยละ 14.20 และระดับรุนแรง ร้อยละ 4.55 ภาวะโลหิตจาง (Anemia)) ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ร้อยละ 67.05 และระดับรุนแรง ร้อยละ 2.84 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ร้อยละ 22.16 และระดับรุนแรง ร้อยละ 0.57 ถ่ายเหลว ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ร้อยละ 2.27 และระดับรุนแรง ร้อยละ 1.14 อาการเพ็ญระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ร้อยละ 4.55 และระดับรุนแรง ร้อยละ 1.14 และอาการอื่นที่พบได้เล็กน้อย ได้แก่ มือเท้าลอก แผลในปาก คลื่นไส้ หรืออาเจียน ขาปลายมือปลายเท้า ตับอักเสบ แสดงในตารางที่4 (appendix)

อภิปราย

จากการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 185 ราย เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 จำนวน 75 ราย มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ ร้อยละ 16 มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 จำนวน 110 ราย มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ ร้อยละ 37.23 ให้ผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ *Vassiliki LT et al.* พบมะเร็งลำไส้ระยะที่ 2 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 10 และพบมะเร็งลำไส้ระยะที่ 3 กลับมาเป็นซ้ำร้อยละ 30 (13) จาก QUASAR study พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะที่ 2 ด้วยยาสูตร 5FU/LV สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ร้อยละ 22 ($P = 0.001$) และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตที่ 5 ปีได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 3-4 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (8) ในบางรายแนะนำให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริมร่วมกับผู้ป่วยระยะที่ 2 หากขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา มีลักษณะ high risk for recurrence โดยมีอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ lymph nodes sampling <12, poorly differentiated tumor, lymphovascular invasion, perineural invasion, obstruction, perforation หรือ pT4 stage โดยให้ยาเคมีบำบัดสูตร 5FU/LV สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและลดการเสียชีวิตได้ และผู้ป่วยระยะที่ 3 มีคำแนะนำให้ได้รับยาเคมีบำบัดแบบเสริมร่วมด้วย (5,7) จากการศึกษาที่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ มะเร็งมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน้ำ (Pathological N2) มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.79 เท่า (hazard ratio 2.90, 95% CI=1.06-7.33, p-value= 0.03) จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาทั้งหมดน้อยกว่า 12 ต่อมน้ำ (lymph nodes sampling <12) โรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 5.16 เท่า (hazard ratio 5.16, 95% CI=2.08-12.78, p-value= 0.01) และผู้ป่วยที่มีการเลื่อนระยะเวลารับยาเคมีบำบัด (Dose delay) พบว่าโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น 2.38 เท่า (hazard ratio 2.38, 95% CI=1.04-5.41, p-value= 0.03)

จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะที่ 2 และ 3 หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ได้รับยาเคมีบำบัดด้วยสูตร Mayo (5FU/LV) ร้อยละ 51.35 และได้รับสูตร FOLFOX ร้อยละ 41.08 การจากศึกษาของ *Thierry André et al.* พบว่า มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 ได้รับยาเคมีบำบัดด้วยสูตร FOLFOX และสูตร 5FU/LV มีระยะเวลาการปลอดโรคที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 82.3 และ ร้อยละ 74.6 ตามลำดับ สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 มีระยะเวลาการปลอดโรคที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX ร้อยละ 66.4 และ ร้อยละ 58.9 ตามลำดับ (14) ผลการศึกษานี้พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 มีระยะเวลาการปลอดโรคที่ 5 ปี ร้อยละ 74 และมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 มีระยะเวลาการปลอดโรคที่ 5 ปี ร้อยละ 64 จากการศึกษาที่พบมีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และ 3 ปฏิเสธการรับยาเคมีบำบัดตามข้อบ่งชี้จำนวน 9 ราย มีโรคกลับเป็นซ้ำ 4 ราย

ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดจากการศึกษาพบ ภาวะโลหิตจาง (Anemia) พบร้อยละ 69.89 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) พบร้อยละ 22.73 ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutopenia) พบร้อยละ 18.75 อาการแพ้ยาพบร้อยละ 5.69 ถ่ายเหลวพบร้อยละ 3.41 และอาการอื่นที่พบได้เล็กน้อย ได้แก่ มือเท้าลอก แผลในปาก คลื่นไส้หรืออาเจียน ขาปลายมือปลายเท้า ตับอักเสบ ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดส่งผลให้เกิดการเลื่อน

ระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัด(Dose delay) พบร้อยละ 15.34 พบว่าสาเหตุเกิดจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 80.76 และ 53.83 ตามลำดับ และพบว่าการเลื่อนระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lawrence G et al. พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดด้วยสูตร FOLFOX พบผู้ป่วยมีการเลื่อนการรับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ครั้ง ร้อยละ 43 ด้วยสาเหตุภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (15)

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 หลังการผ่าตัดและได้รับยาเคมีบำบัดเสริม จะมีระยะเวลาการปลอดโรคที่ 5 ปี ร้อยละ 74 และ ร้อยละ 64 ตามลำดับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 หลังการผ่าตัดหากมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อแนะนำให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริมร่วมด้วย และมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นได้บ่อย ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และเป็นสาเหตุให้ต้องเลื่อนระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Hyuna S, Jacques F, Rebecca L. Siegel, Mathie L, Isabelle S, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021;71:209–249.
2. Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, et al. Cancer in Thailand: Vol. IX, 2013-2015. Bangkok (Thailand) Bangkok (Thailand): New Thammada Press; 2018.
3. Techawathanawanna S, Nimmannit A, Akewanlop C. Clinical characteristics and disease outcome of UICC stages I-III colorectal cancer patients at Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai. 2012;95 Suppl 2:S189–98.
4. National Cancer Institute of Thailand. Hospital-based cancer registry 2017. Bangkok (Thailand): Pronsup Printing; 2017.
5. H.J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, Valentini V, Glimelius B, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol, 23 (2012), pp. 2479-2516.
6. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3408-3419.
7. Yujin L, Inseok P, Hyunjin C, Geumhee G, Keunho Y, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Elderly Stage II HighRisk Colorectal Cancer Patients. Ann Coloproctol 2021;37(5):298-305.
8. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. Lancet. 2007;370:2020-2029.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005;352:269–2704.

10. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;**350**:2343–2351.
11. Haller DG, O'Connell M J, Cartwright T H, Twelves C J, McKenna E F, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; **26**:715–724.
12. Lund CM, Nielsen D, Dehlendorff C, Christiansen AB, Rønholt F, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study. *ESMO Open* 2016;**1**:e000087.
13. Vassiliki LT, David WL, Marianne H, Christine ML, Patricia AT. Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer. *BMC Cancer* 2014; **14**:336.
14. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;**27**(19):3109-16.
15. Lawrence GK, Lindsey DS, Gabriel AB. Treatment delays during FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer: a multicenter retrospective analysis. *JGO*.2019 Oct : 10.21037