การพยากรณ์โรคและผลการอยู่รอดของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

Malignancy-related hypercalcaemia in cancer: prognosis and survival outcome

สรัญกร ศักดิ์ชินบุตร

SarunkornSakchinabut, M.D., Dip., Thai Board of Medical Oncology

แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี

Joyjy21@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคและระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงข้อมูลและวิธีการ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย 60 รายเป็นระยะเวลา 5 ปี ระหว่างปี 2559 – 2563 จากฐานข้อมูลผู้ป่วยในของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา โดยคำนวณปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคแบบ univariate และ multivariate analysis วิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีวิตด้วย Kaplan-Meier method

ผลการศึกษา ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย63 ปี ชนิดของเซลล์มะเร็งสวนใหญ่เป็น squamous cell (ร้อยละ 64) มะเร็งที่พบภาวะแคลเซียมในเลือดสูง 3 อันดับแรก คือ มะเร็งปอด ศีรษะและลำคอและเต้านม ตามลำดับมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 42 ที่ได้รับการรักษาจำเพาะสำหรับโรคมะเร็ง โดยได้รับการผ่าตัดร้อยละ 13 ได้ยาเคมีบำบัดร้อยละ 12 ได้ฉายรังสีร้อยละ 5 และได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกันร้อยละ 12 ค่าแคลเซียมในเลือดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 15.1 โดยร้อยละ 25 พบภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพร้อมกับได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และ ร้อยละ 33พบอาการทางระบบประสาทจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ระยะเวลาการอยู่รอดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 1.98 เดือน (95%CI 0.99-2.97) โดยจากการวิเคราะห์ด้วย univariteพบ 5 ปัจจัยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระยะเวลาการอยู่รอดยาวนานขึ้น ได้แก่ เซลล์มะเร็งชนิดnon squamous (P=0.029) การได้รับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด (P= 0.008) หรือการได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกัน (P=0.018) การที่โรคไม่อยู่ในระยะแพร่กระจาย (P=0.016) และสุดท้ายการได้รับการรักษาแคลเซียมในเลือดสูงด้วย bisphosphanate (P=0.005) เมื่อนำปัจจัยต่างเหล่านี้มีวิเคราะห์ multivariate พบว่ามี2 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ คือ การได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (P=0.003) และ การได้ bisphosphanateในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (P=0.033)

สรุป ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ทั้งนี้การได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการใช้ Bisphosphanateจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้นได้

Abstract

Objective: This study investigated survival outcome and prognosis factors in a contemporary series of patient with malignancy-related hypocalcaemia.Patients and method: retrospective analysis of 60 in-patients with solid cancer hospitalized at Paholponphrayuhasena during 2016-2020. The univariate and multivariate analysis were performed to evaluate prognostic factor and Kaplan-Meier method present survival outcome.

Results:The patients had mean age 63 years and the majority had squamous cell carcinoma (64%). Lung cancer was the most frequency disease subsequence head & neckand breast cancer. Only 42% received specific treatment, surgery 13%, chemotherapy 12%, radiation 5% and multi-modalities 12%. Mean calcium level was 15.1 mg/dL which 25% found hypocalcaemia concurrent with diagnosis of cancer and 33% had central neurological symptom. Median overall survival was 1.98 months(95%CI 0.99-2.97). Univariate analysis showed that non-squamous cell (P=0.029), chemotherapy (P=0.008) or multi-modalities treatment (P=0.018), non metastatic cancer (P=0.016) and bisphosphanate (P=0.005) use were predictors of good prognosis. In the multivariate analysis, the chemotherapy (P=0.003) and bisphosphanate use (P=0.033) led to a median overall survival improvement.

Conclusion:Malignancy-related hypocalcaemia remain a marker of poor prognosis. Patients treated with chemotherapy and bisphosphanate had better survival.

หลักการและเหตุผล

โรคมะเร็งเป็นโรคที่มีความสำคัญเนื่องจากอุบัติการณ์และอัตราการตายสูง (เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 6)[1]สถิติของโรคมะเร็งทั่วโลก ในปี 2020 มีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 19.3 ล้านคน และเสียชีวิตประมาณ 10 ล้านคน โดยมะเร็งที่พบมากสุด 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านม ปอด ลำไส้ กระเพาะอาหาร และสุดท้ายคือ ต่อมลูกหมาก ส่วนข้อมูลของประเทศไทย มะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากสุด 5 อันดับแรก คือ มะเร็งปอด เต้านม ตับ กระเพาะอาหาร และลำไส้ ตามลำดับ[2]

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นภาวะแทรกซ้อนทางเมตาบอลิกที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบได้สูงถึงร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ทั้งนี้มีโอกาสพบภาวะนี้

ประมาณร้อยละ 2-3ต่อปี และมีอุบัติการณ์สูงเพิ่มขึ้นอีก 4 เท่าในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงถือเป็นภาวะคุกคามที่รุนแรงโดยเกือบร้อยละ 50 จะเสียชีวิตภายใน 30 วัน ชนิดของมะเร็งที่พบภาวะนี้ได้บ่อย ได้แก่ มะเร็งปอด เต้านม ศีรษะและลำคอ ชนิด squamous cell ไต และรังไข่อาการของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นอยู่กับระดับและอัตราการเพิ่มขึ้นของแคลเซียม โดยแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับได้แก่ เล็กน้อย (แคลเซียม 10.5 – 11.9 mg/dL), ปานกลาง (12 – 13.9 mg/dL), และ รุนแรง ($\geq$ 14 mg/dL) ซึ่งผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมีเพียงเล็กน้อยที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ในกรณีระดับแคลเซียมไม่สูงมาก แต่ถ้าระดับแคลเซียมสูงมากจะมีอาการที่รุนแรง เช่น อาการทางระบบประสาท ซึม จนถึงขั้นโคม่า มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะขาดน้ำรุนแรงได้[3]

สำหรับการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ควรพยายามลดระดับของแคลเซียมและรักษาสาเหตุไปพร้อมๆ กัน ซึ่งการลดระดับแคลเซียมสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ ด้วยการให้สารน้ำให้เพียงพอร่วมกับการใช้ยาขับปัสสาวะ การยับยั้งการทำลายกระดูก ด้วยยา calcitonin และbisphosphanate การลดการดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหารด้วยยา corticosteroid และสุดท้ายการทำ dialysis ซึ่งใช้ในกรณีที่การรักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล โดยเฉพาะในผู้ป่วยมีภาวะไตวายหรือหัวใจวายทำให้ไม่สามารถให้สารน้ำทางเส้นเลือดได้[4]

จากการศึกษาก่อนหน้าในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง พบว่า มีหลายปัจจัยที่บ่งชี้ว่าเป็นตัวพยากรณ์ที่ไม่ดี (poor prognosis factor)จะมีระยะเวลาการอยู่รอดที่สั้น ได้แก่ เพศชาย การมีอาการทางระบบประสาทระดับalbumin < 2.5 g/dL ค่า C-reactiveprotein> 30 ml/L ดัชนีมวลกาย < 18 kg/m2และผู้ป่วยทีมีสภาพร่างกายที่ไม่ดี(performance status > 2)ในขณะที่ปัจจัยที่บ่งชี้ว่าเป็นตัวพยากรณ์โรคที่ดี (good prognosis factor) ได้แก่ ผู้ที่ได้เคมีบำบัด ผู้ที่ได้รับยา bisphosphaate รักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และผู้ป่วยมะเร็งเต้านม[5]นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงภาวะแคลเซียมสูงจำเพาะในมะเร็งแต่ละชนิด ดังนี้

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง จำนวน 64 ราย พบว่า ปัจจัยที่บอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ อายุ > 60 ปีผู้ที่มี albumin ต่ำผู้ที่มีalkaline phosphatesสูง, การมีการแพร่กระจายที่สมอง และการที่โรคมะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นหลายตำแหน่ง[6]และในอีกการศึกษาหนึ่งที่รวบรวมข้อมูล 5 ปี (2011-2016) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและโซเดียมในเลือดต่ำ จำนวน 624 ราบ พบภาวะแคลเซียมในเลือดสูงร้อยละ 7 โดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปอดชนิด non small cell ชนิดย่อย squamous cell โดยระดับแคลเซียมสูงในขั้นปานกลางถึงรุนแรง และมักเป็นโรคมะเร็งในระยะที่ 3 -4 โดย ปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคือ ผู้ป่วยที่มี

สภาพร่างกายที่ไม่ดี[7]

การศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง aero digestivetract ซึ่งประกอบด้วย มะเร็งศีรษะและลำคอ หลอดอาหารและปอด จำนวน 136 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย 35 วัน โดยปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ เพศชายอายุ < 50 ปีการที่มีโรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย การมี alkaline phosphatesที่สูง[8]

ในมะเร็งเต้านม มีการศึกษาในผู้ป่วย 72 คน พบระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ย14.5 เดือน พบปัจจัย 3 ชนิดที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ได้แก่ ตำแหน่งหลักที่มีการกระจายของโรค โดยถ้าเป็นการกระจายที่กระดูกจะมีพยากรณ์โรคดีกว่ากรณีที่มีการกระจายไปที่อวัยวะสำคัญภายใน การตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็ง และระยะห่างระหว่างการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็งและการเกิดแคลเซียมในเลือดสูง[9]

ในมะเร็งต่อมลูกหมากทีมีการกระจายไปที่กระดูก มีการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับแคลเซียมในเลือดกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยจำนวน 210 คน พบว่าเกือบร้อยละ 70 มีการแพร่กระจายที่กระดูกแบบ blastic โดยแคลเซียมในเลือดสูงจะมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางกระดูก (skeletal related events; SRE) และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มทีมีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการติดตามระดับแคลเซียมเพื่อเป็นข้อมูลประกอบในการรักษาด้วย[10]

Hassan และคณะ ได้ศึกษาผลของยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดและเต้านมจำนวน 1,023 ราย พบว่ามีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงร้อยละ 28.5 โดยในจำนวนนี้ ส่วนใหญ่ร้อยละ 65 พบภาวะนี้ในขณะที่วินิจฉัยแรกรับว่าเป็นมะเร็ง ระดับแคลเซียมที่พบ ร้อยละ 55มีระดับสูงปานกลาง และร้อยละ18 มีระดับสูงมาก การรักษาภาวะแคลเซียมสูง ส่วนใหญ่คือการให้ bisphosphanateร่วมกับ normal saline โดยร้อยละ45เป็น palmidronateและ ร้อยละ 20 เป็น zoledronate ขณะที่ประมาณร้อยละ15 ได้รับการรักษาด้วย normal saline อย่างเดียว สำหรับการให้เคมีบำบัดพบว่าการให้ยาสามารถลดระดับแคลเซียมในเลือดได้ โดยสัมพันธ์กับปริมาณยาและจำนวนรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ระดับแคลเซียมส่วนใหญ่จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ยาเคมีบำบัดไปประมาณ 3 รอบขึ้นไป[11]

สำหรับทัศนคติของแพทย์ในต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายที่มีแคลเซียมในเลือดสูงกลับมาเป็นซ้ำ จากการเก็บข้อมูลในประเทศญี่ปุ่นโดยใช้แบบสอบถามแพทย์จำนวน 380 คน พบว่าร้อยละ43 เห็นว่าควรรักษาภาวะแคลเซียมสูงอย่างเต็มที่จนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยเหตุผลในแง่ที่ว่าจะช่วยลดอาการปวด อาการคลื่นไส้ และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต รวมถึงเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตของผู้ป่วยได้ ในขณะที่ร้อยละ57 ไม่เห็นด้วยกับการกระทำดังกล่าวเนื่องจากเห็นว่าการเสียชีวิตในขณะทีมีแคลเซียมในเลือดสูงนั้นผู้ป่วยจะไม่ทุกข์ทรมาน[11]

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

มักมีระยะเวลาการรอดชีวิตไม่นาน และมีหลากหลายปัจจัยที่จะเป็นตัวช่วยพยากรณ์โรค รวมถึงแนวคิดและวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาลักษณะนี้ในประเทศไทยมาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีเป้าหมายเพื่อหาปัจจัยที่บอกถึงการพยากรณ์โรค รวมถึงระยะเวลาการรอดชีวิต เพื่อให้มีข้อมูลสำคัญนำมาประกอบการตัดสินใจในการรักษา ทั้งในแง่ของการเลือกวิธีการรักษาโรคมะเร็ง ความรวดเร็วในการตัดสินใจรักษา หรือ กระทั่งการเลือกแนวทางการรักษาแบบประคับประคองแทน

วิธีการศึกษา

เก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 5 ปี จากเวชระเบียน โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ตั้งแต่ปี 2559 – 2563 โดยใช้ keyword เป็น hypercalcaemiaและ malignancy (ICD10 เป็นรหัสE785 และ C00-C96)ใช้โปรแกรม STATAversion 14 (Stata Corp. College Station, Texas, USA) วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคเป็นลำดับ ขั้นแรกคำนวณ univariate analysis หลังจากนั้นคำนวณ multivariate analysis ต่อโดยกำหนดค่านัยยะสำคัญที่ P <0.05 และคำนวณระยะเวลาการรอดชีวิตด้วยlog-rank test เพื่อสร้างกราฟ Kaplan-Meier survival

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยจำนวน 60 คนเป็นเพศชาย 35 คน (ร้อยละ 58.3) และเพศหญิง 25 คน (ร้อยละ 41.7) มีอายุเฉลี่ย 63 ปี (อายุน้อยสุด 42, มากสุด 96 ปี) ประมาณ ร้อยละ 50 มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย ชนิดของโรคมะเร็งที่พบมากสุดที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง 3 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งปอด (ร้อยละ 28) ศีรษะและลำคอ (ร้อยละ 16.7) และ เต้านม (ร้อยละ 15) ระยะของมะเร็ง ส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 4 (ร้อยละ 78.3) โดยตำแหน่งที่มีการกระจายของโรคที่พบได้บ่อย 3 อันดับแรก คือ ปอดและเยื่อหุ้มปอด (ร้อยละ 31.7) กระดูกและตับ (เท่าๆ กัน คิดเป็นร้อยละ 26.7) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มักพบการกระจายของโรคได้บ่อยอยู่แล้ว ชนิดเซลล์มะเร็ง สวนใหญ่เป็น squamous cell (ร้อยละ 64.1) รองมาคือ adenocarcinoma (ร้อยละ 20.5) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลที่ว่า ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งมักพบในชนิ ดsquamous cellโดยผ่านกลไกที่เนื้องอกหลั่งสาร PTHrP สำหรับการรักษาจำเพาะต่อโรคมะเร็ง ส่วนใหญ่ พบว่าไม่ได้รับการรักษาจำเพาะหรือใช้วิธีการรักษาตามอาการ (ร้อยละ 58.3) ทั้งนี้อาจเนื่องจาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นสูงอายุและมีโรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ 4 แล้วซึ่งอาจมีการลุกลามของโรคมะเร็งปริมาณมากและผู้ป่วยไม่แข็งแรงมากเพียงพอสำหรับการรักษาจำเพาะต่อโรคมะเร็ง ส่วนวิธีการรักษาจำเพาะต่อมะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับมากสุด คือ การผ่าตัด (ร้อยละ 13.3) รองมาคือ การใช้ยาเคมีบำบัด ร้อยละ 11.7)การฉายรังสีร้อยละ ถและผู้ที่ได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกันร้อยละ 11.7 ข้อมูลดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำนวน 60 คน

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	35 (58.3)
หญิง	25 (41.7)
อายุเฉลี่ย (ปี)	63 (ช่วง 42 – 96)
การมีโรคร่วม	30 (50.0)
ชนิดของโรคมะเร็ง	
ปอด	17 (28.3)
ศีรษะและลำคอ	10 (16.7)
เต้านม	9 (15.0)
ระบบไตและทางเดินปัสสาวะ	6 (10.0)
หลอดอาหาร	4 (6.7)
ระบบสูตินรีเวช	4 (6.7)
ตับอ่อน	2 (3.3)
อวัยวะเพศชาย	2 (3.3))
ไม่ทราบชนิด	6 (10.0)
ชนิดเซลล์มะเร็ง	
Squamous	26 (43.4)
Adenocarcinoma	8 (13.3)
Invasive ductal	3 (5.0)
อื่นๆ (TCC, UCC)	2 (3.3)
ไม่ทราบชนิด	21 (35.0)
ระยะของโรค	
1	0
2	3 (5.0)
3	10 (16.7)
4	47 (78.3)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การแพร่กระจายของมะเร็ง	
ไม่มี	19 (31.7)
มี	41 (68.3)
มี 1 ตำแหน่ง	24 (58.5)
มีมากกว่า 1 ตำแหน่ง	17 (41.5)
ตำแหน่งทีมีการแพร่กระจาย	
ปอดและเยื่อหุ้มปอด	19 (31.7)
กระดูก	16 (26.7)
ตับ	16 (26.7)
ต่อมน้ำเหลืองระยะไกล	6 (10.0)
สมอง	3 (5.0)
อื่นๆ (ม้าม เยื่อบุช่องท้อง ต่อมหมวกไป ผิวหนัง รังไข่)	7 (11.7)
ชนิดการรักษาจำเพาะต่อมะเร็ง	
ผ่าตัด	8 (13.3)
เคมีบำบัด	7 (12.7)
ฉายรังสี	3 (5.0)
หลายวิธีร่วมกัน	7 (12.7)
ไม่มี (รักษาตามอาการ)	35 (58.3)

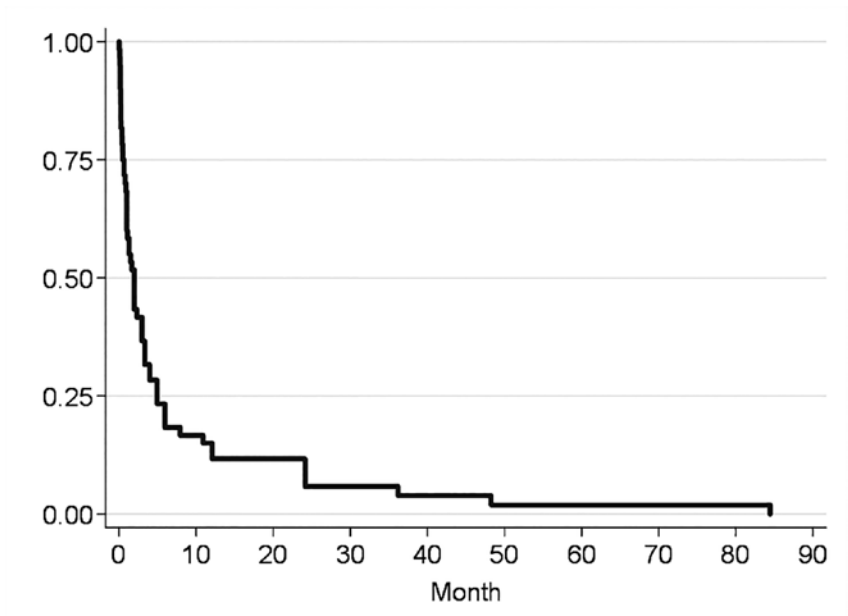
ค่าแคลเซียมโดยเฉลี่ยเท่ากับ 15.1 (ค่าระหว่าง 11 – 19.6)ซึ่งจัดว่าเป็นระดับที่สูงรุนแรงโดยร้อยละ 25 พบภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพร้อมกับได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และ ร้อยละ 33.3 พบอาการทางระบบประสาทจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง สำหรับการรักษาส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน(ร้อยละ68.3) ได้แก่ การให้สารน้ำให้เพียงพอ การให้ยาต่างๆ ได้แก่calcitonin, dexamethasone, diuretic, bisphosphanate โดยถ้าแยกชนิดของการรักษา พบว่า การใช้ IV fluid ร่วมกับ diuretic เป็นวิธีที่มีการใช้มากสุด คือ ร้อยละ 55 รองมาคือ การใช้ calcitonin ร้อยละ 48.3การใช้ dexamethasone ร้อยละ 36.7 ส่วนการใช้ bisphosphanate พบเพียงร้อยละ 28.3 แม้ว่าวิธีนี้มีประสิทธิภาพลดระดับแคลเซียมได้ดีสุดเมือเทียบกับยาอื่น ซึ่งทั้งนี้อาจเนื่องจากข้อจำกัดและข้อบ่งชี้ของการใช้ยาข้อมูลดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลแคลเซียมและการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
ระดับแคลเซียมเฉลี่ย (mg/dL) การรักษาแคลเซียมในเลือดสูง	15.1 (11.0 – 19.6)
IV fluid + diuretic	33 (55.0)
Calcitonin	29 (48.3)
Dexamethasone	22 (36.7)
Bisphosphanate	17 (28.3)
หลายวิธีร่วมกัน	41 (68.3)
มีอาการทางสมองร่วมเมื่อพบภาวะแคลเซียมในเลือดสูง	20 (33.3)
พบภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพร้อมกับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง	15 (25.0)

ค่ากลางของระยะเวลาการอยู่รอด คือ 1.98 เดือน (95%CI 0.99-2.97) โดยจากผู้ป่วยทั้งหมด 60 คน ยังมีผู้ที่ยังมีชีวิตอยู่เพียง 1 คนเท่านั้น ซึ่งเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการกระจายไปที่ทั้งกระดูก ตับ และปอดแล้ว จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงสวนใหญ่เสียชีวิตภายใน 2 เดือน ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย



เมื่อศึกษาความแตกต่างของระยะเวลาการอยู่รอดในแต่ละกลุ่มย่อยและวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอดด้วย univariate พบว่ามี 5 ปัจจัยที่มีผลต่อการระยะเวลาการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ชนิดของเซลล์มะเร็ง (P=0.029) การได้รับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด (P= 0.008) หรือได้รับหลายวิธีร่วมกัน (P=0.018) การที่โรคไม่อยู่ในระยะแพร่กระจาย (P=0.016)และปัจจัยสุดท้ายคือ การได้รับการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงด้วย bisphosphanate (P=0.005) โดยพบว่ามะเร็งชนิดnon squamous cell มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า squamous cell ระยะเวลาการอยู่รอดเฉลี่ยนานกว่าคือ 3.96 เดือน (95% CI 1.98 – 24.13) เทียบกับ 1.32 เดือน(95% CI 0.66-3.30) ตามลำดับ เมื่อพิจารณาในแง่ของการได้รับการรักษาจำเพาะต่อโรคมะเร็ง พบว่า ไม่ว่าจะได้รับการผ่าตัด เคมีบำบัด หรือฉายรังสี จะมีระยะเวลาการอยู่รอดนานกว่ากลุ่มที่ได้รับเพียงการรักษาตามอาการ ซึ่งในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในระยะเวลา 1-2 เดือน ในขณะที่เมื่อได้รับการรักษาจำเพาะไม่ว่าวิธีการใดก็ตามจะมีระยะเวลาเฉลี่ยของการอยู่รอดประมาณ 2-6 เดือน โดยผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียวจะมีระยะเวลาการอยู่รอดประมาณ 6 เดือน ซึ่งดีกว่าการวิธีการผ่าตัดหรือรังสีรักษาอย่างใดอย่างหนึ่ง ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มะเร็งอยู่ในระยะลุกลามแล้ว การรักษาเฉพาะที่อาจไม่เหมาะสมเท่าการให้ยาเคมีบำบัดที่สามารถออกฤทธิ์ได้ทั่วร่างกาย อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกันจะมีระยะเวลาการอยู่รอดดีสุด คือประมาณ 10 เดือนการที่โรคไม่อยู่ในระยะแพร่กระจายจะมีการพยากรณ์โรคดีกว่ากลุ่มที่โรคอยู่ในระยะแพร่กระจายแล้ว โดยระยะเวลาการรอดชีวิตในมะเร็งระยะที่ 2, 3 และ 4 เป็น 3.96, 2.97 และ 1.32 เดือน ตามลำดับ และยิ่งมีตำแหน่งหรืออวัยวะที่แพร่กระจายมากขึ้นยิ่งมีงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี สำหรับระยะเวลาการอยู่รอดในมะเร็งแต่ละชนิดนั้น พบว่าผู้ป่วยมะเร็งมะเร็งเต้านมมีระยะเวลาการอยู่รอดยาวนานสุดถึง 10.90 เดือน รองมาคือ มะเร็งอวัยวะเพศชาย (2.97 เดือน) ในขณะที่โรคมะเร็งชนิดอื่น พบระยะเวลาการอยู่รอดเพียงไม่เกิน 2 เดือนโดยประมาณ ในแง่ผลของการรักษาแคลเซียมในเลือดสูงนั้น พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ bisphosphanate จะมีระยะเวลาการอยู่รอดดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับคือ 4.95 เทียบกับ 1.32 เดือนตามลำดับ ส่วนปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เพศแม้ว่าแนวโน้มว่าเพศหญิงจะมีระยะเวลาการอยู่รอดนานกว่าเพศชาย ซึ่งข้อมูลนี้มีแนวโน้มสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าเพศชายมักจะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าเพศหญิง ในด้านของการมีหรือไม่มีโรคร่วม การมีการแพร่กระจายไปที่กระดูกหรือไม่การพบภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพร้อมกับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งและการมีอาการทางระบบประสาทจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ไม่มีผลต่อพยากรณ์โรคแต่อย่างใด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยในกลุ่มต่างๆ และการวิเคราะห์ univariate เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต

ปัจจัย	ค่ากลางระยะเวลาการอยู่รอด, เดือน (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
เพศ			
ชาย	1.32 (0.89, 1.98)	1.67(0.97, 2.87)	0.063
หญิง	2.97 (0.99, 5.95)	1	
ชนิดของโรคมะเร็ง			
ปอด	1.65 (0.79, 2.97)		
ศีรษะและลำคอ	1.32 (0.16, 3.96)		
เต้านม	10.90 (0.16, 24.13)		
ระบบไตและทางเดินปัสสาวะ	0.99 (0.06, NA)		
หลอดอาหาร	0.66 (0.46, NA)		
ระบบสูตินรีเวช	0.13 (0.01, NA)		
ตับอ่อน	0.23 (0.23, NA)		
อวัยวะเพศชาย	2.97 (2.97, NA)		
ไม่ทราบชนิด	0.66 (0.23, NA)		
ชนิดเซลล์มะเร็ง			
Squamous	1.32 (0.66, 3.30)	2.18(1.08, 4.42)	0.029
Non-squamous	3.96 (1.98, 24.13)	1	
ระยะของโรค			
2	3.96 (3.96, NA)		
3	2.97 (0.06, 7.93)		
4	1.32 (0.89, 2.97)		
การแพร่กระจายของมะเร็ง			
ไม่มี	3.96 (0.99, 12.06)	1	0.016
มี	1.32 (0.79, 1.98)	2.14(1.15, 3.99)	
การแพร่กระจายของมะเร็ง			
ไม่มี	1.98 (0.99, 3.30)		
มี	1.09 (0.46, 5.95)		

ปัจจัย	ค่ากลางระยะเวลาการอยู่รอด, เดือน (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
ชนิดการรักษาจำเพาะต่อมะเร็ง			
ไม่มี (รักษาตามอาการ)	1.09 (0.66, 1.98)	1	
ผ่าตัด	2.97 (0.99, 1.98)	0.57(0.26, 1.25)	0.163
เคมีบำบัด	5.95 (0.16, 24.13)	0.29(0.12, 0.72)	0.008
ฉายรังสี	2.96 (0.26, NA)	0.64(0.19, 2.18)	0.476
หลายวิธีร่วมกัน	10.90 (0.13, NA)	0.33(0.13, 0.82)	0.018
การรักษาด้วยการผ่าตัด			
ไม่ทำ	1.32 (0.66, 1.98)	1	0.116
ทำ	3.30 (0.99, 10.90)	0.33(0.16, 0.89)	
การรักษาด้วยยา/เคมีบำบัด			
ไม่ได้	1.32 (0.89, 1.98)	1	0.004
ได้	5.95 (0.39, 24.13)	0.37(0.19, 0.72)	
การรักษาด้วยการฉายรังสี			
ไม่ฉาย	1.98 (0.99, 2.97)	1	0.342
ฉาย	3.96 (0.13, NA)	0.31(0.13, 0.86)	
การรักษาแคลเซียมในเลือดสูง ด้วย bisphosphanate			
ไม่ได้	1.32 (0.79, 1.98)	1	0.009
ได้	4.95 (0.89, 24.13)	0.44(0.23, 0.81)	
การพบภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพร้อมกับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง			
ไม่พบ	2.31 (0.99, 3.30)	1	0.116
พบ	0.89 (0.23, 1.98)	0.33(0.16, 0.89)	
การมีอาการทางระบบประสาทจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง			
ไม่มี	1.98 (1.32, 3.30)	1	0.106
มี	0.89 (0.26, 2.97)	0.27(0.12, 0.62)	

เมื่อนำปัจจัยจากการวิเคราะห์ univariate ที่มีผลต่อพยากรณ์โรคอย่างมีนัยสำคัญ 5 ปัจจัย มาวิเคราะห์multivariate ต่อ พบว่ามีเพียง2 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ คือ การได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (P=0.003) และ การได้ bisphosphanateในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (P=0.033) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ multivariate เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต

Multivariate analysis	HR (95% CI)	P-value
การได้รับยาเคมีบำบัด		
ไม่ได้	1	0.003
ได้	0/22 (0.08, 0.59)	
การรักษาแคลเซียมในเลือดสูงด้วย bisphosphanate		
ไม่ได้	1	0.033
ได้	0.39 (0.16, 0.92)	

อภิปรายและสรุปผลวิจัย

ชนิดของมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง 3 อันดับแรก คือ มะเร็งปอด ศีรษะ/คอ และเต้านมโดยมักเป็นชนิด squamous cell ประมาณร้อยละ 65 ซึ่งมะเร็งปอดจะพบเซลล์ชนิดนี้ประมาณร้อยละ 25-30 ในขณะที่มะเร็งศีรษะและคอสวนใหญ่จะเป็นเซลล์ชนิดนี้อยู่แล้วทั้งนี้พบว่าระยะเวลาการอยู่รอดมักไม่เกิน 2เดือนซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีแคลเซียมในเลือดสูงมักมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีตำแหน่งที่รอยโรคลุกลามหลายอวัยวะ จากกการศึกษาพบว่า1 ใน 4 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งพร้อมกับพบภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโรคมีการดำเนินมาเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้วกว่าผู้ป่วยจะเข้าสู่ระบบการรักษา สำหรับชนิดของมะเร็งที่มีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่ามะเร็งอื่น คือ มะเร็งเต้านม ทั้งนี้อาจเนื่องจากมาจากธรรมชาติของโรคมะเร็งเต้านมมีความหลายหลายขึ้นอยู่กับชนิดย่อยๆ เช่น ถ้าเป็นชนิดฮอร์โมนเป็นบวกจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าชนิดฮอร์โมนเป็นลบ รวมถึงมะเร็งเต้านมในระยะลุกลามเองมียาหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน ยาพุ่งเป้า ซึ่งโดยส่วนใหญ่ที่ยาที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้ ในขณะที่โรคมะเร็งชนิดอื่นๆ การรักษาหลักๆ สำหรับระยะลุกลาม คือ ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว รวมทั้งในช่วงระยะเวลาที่เก็บข้อมูลนั้น การรักษาด้วยยาชนิดใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพดี เช่น ยากลุ่ม immunotherapy ยังไม่ได้ใช้แพร่หลายในประเทศไทย รวมถึงมีราคาค่อนข้างสูงมากทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยาเหล่านั้น

ได้อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย univariate พบว่ามี5ปัจจัยที่มีผลต่อการระยะเวลาการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ชนิดของเซลล์มะเร็ง โดย non squamous cell มีการพยากรณ์โรคดีกว่า squamous cell การได้รับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดหรือการได้รับการรักษาแบบผสมผสานหลายวิธีร่วมกันดีกว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายรังสีอย่างเดียวหรือการรักษาตามอาการโดยไม่ได้รับการรักษาจำเพาะต่อโรคมะเร็ง การที่โรคไม่อยู่ในระยะแพร่กระจายดีกว่ากลุ่มที่มีการแพร่กระจาย และยิ่งมีตำแหน่งหรืออวัยยะที่แพร่กระจายมากขึ้นบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และสุดท้ายกลุ่มที่ได้รับ bisphosphanateในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ ทั้งนี้เนื่องจากประสิทธิภาพในการลดระดับแคลเซียมด้วยยากลุ่มนี้ดีกว่ายากลุ่มอื่นๆ และเมื่อระดับแคลเซียมกลับสู่ปกติได้เร็ว ผู้ป่วยย่อมจะมีอาการที่ดีขึ้นอาจส่งผลให้สามารถได้รับการรักษาที่จำเพาะต่อโรคมะเร็งต่อไปได้ ทั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ เมื่อวิเคราะห์ถึงด้วย multivariate พบว่า มี 2 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอด คือ การได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาจำเพาะต่อโรคมะเร็งและการได้รับ bisphosphanate ในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยกลุ่มผู้ป่วยได้รับการรักษาที่จำเพาะสำหรับมะเร็งไม่ว่าจะวิธีการใดก็ตจะวิธีใดก็ตามจะมีอายุยืนยาวกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามอาการเท่านั้น โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกันจะมีระยะเวลาการอยู่รอดที่ยาวขึ้น ซึ่งข้อมูลนี้อาจเป็นประโยชน์ในแง่การตัดสินใจเลือกวิธีการและรูปแบบการรักษากับผู้ป่วย เนื่องจากในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามส่วนใหญ่แพทย์อาจเลือกการรักษาแบบประคับประคองมากกว่า ดังนั้นคงต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากถึงแม้การรักษาจำเพาะต่อมะเร็งจะทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น แต่ถ้าทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลงก็อาจเป็นแนวทางการรักษาที่ไม่เหมาะสมอย่างแท้จริงข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางอย่างไม่ครบถ้วนและมากพอเพื่อนำมาวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ที่จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ามีผลต่อพยากรณ์โรค เช่น ระดับ albumin, alkaline phosphatesเป็นต้นรวมถึงไม่สามารถประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ เนื่องจากแทบจะไม่มีการเก็บหรือบันทึกข้อมูลส่วนนี้เลย ดังนั้นการศึกษาในอนาคตอาจพิจารณาศึกษาถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจำเพาะต่อโรคมะเร็งอาจมีคุณภาพชีวิตที่แย่กว่าผู้ที่ได้รับการรักษาตามอาการก็เป็นได้ เนื่องจากอาจมีผลข้างเคียงจากการรักษาต่างๆ ตามมา แม้ว่าจะทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการอยู่รอดยาวนานขึ้นก็ตามเพื่อหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมต่อไป นอกจากนี้อาจทำการศึกษาแยกในแต่ละชนิดของโรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความแม่นยำและเป็นประโยชน์มากขึ้นต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่งานเคมีบำบัดทุกท่านที่ให้การสนับสนุนในการเก็บข้อมูล และคณะกรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World health statistics 2020
2. Global Cancer Observatory 2020, http://gco.iarc.fr>data>764-Thailand-fact-sheets
3. Seccarraccia D.Cancer related hypercalcaemia. Journal of Oncology Practice 2010; 56:244-246
4. Goldner W. Cancer related hypercalcaemia. Journal of Oncology Practice 2016; 12:426-432.
5. De RE, Ramos O, Mak MP, Alves MFS, Henrique G, et al. Malignancy-related hypercalcaemia in advanced solid tumors : survival outcomes. J Glob Onco2017;3:728-733.
6. Li Xu, BieZhixin, Zhang Zijin, Li Yuanming, Hu Xueqing, Liu Wnebo, et al. Clinical analysis of 64 patients with lung-cancer-associated hypercalcaemia. J Can Res Ther 2015;11:C275-9.
7. Chan VWQ, Henry MT, Kennedy MP.Transl Cancer Res2020;9(1):222-230.
8. Penel N, Berthon C, Everard F, Neu J, Clisant S, N-Guyen M, et al. Prognosis of hypercalcaemia in aerodigestive tract cancers: Study of 136 recent cases. Oral Oncology 2005; 41:
884–889.
9. Wit S, Cleton FJ. Hypercalcaemia in patients with breast cancer: a survival study. J Cancer Res Clin Onco1994;120:610-614.
10. Tucci M, Mosca A, Lamanna G, Porpiglia F, Terzolos M, Vana F, et al. Prognostic significance of disordered calcium metabolism in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2009;12:94–99.
11. Hassan BAR, Yusoff ZBM, Hassali MA, Othman SB, WeideroasE.Impact of Chemotherapy on Hypercalcaemia in Breast and Lung Cancer Patients.Asian Pacific Journal of Cancer Prevention,2012; 13:4373-4378.
12. Shimada A, Mori I, Maeda I, Watanabe Kikuchi N, Ding H, et al. Physicians' attitude toward recurrent hypercalcaemia in terminally ill cancer patients. Support Care Cancer 2015;23:177–183.