บทความพิเศษ

หลักการตัดสินใจทางมะเร็งวิทยา

นรินทร์ วรวุฒิ*

Voravud N. Decision making in oncology. Chula Med J 1998 May;42(5):325-38

Reasoning and decision making strategies in oncology should rely on evidence-based medicine rather than the problem-solving expertise of individuals. Basic elements of the clinical process are to generate a hypothesis followed by verifying a diagnostic hypothesis and eliminating competing hypotheses. The reasoning process involves probabilistic, causal, and deterministic techniques. The first two processes constitute knowledge-based reasoning, and the last process is rule-based functioning. Besides knowledge-based reasoning and rule-based reasoning, physicians often use skill-based reasoning. Skilled-based reasoning is usually performed for heuristics, that is, clinical shortcuts. Exclusive use of heuristics may lead to diagnostic and treatment failure. Reasoning principles of treatment in oncology is characterized by goal, benefits and risk, and cost of treatment. A threshold approach to the decision making for treatment is predominant in oncology rather than diagnostic threshold, since risks from treatment are much greater than diagnostic tests. Minimization of errors of the reasoning process may be performed by standardization of processes. To enable standardization in clinical medicine, rules upon which recommended strategy is based on have to be of the highest quality as possible and should be documented by levels and grading of evidence for recommendation. Measurement of therapeutic efficiency involves response rate, survival, quality of life, and cost-effectiveness of management whereas the risks of oncology treatment are grading of treatment toxicities and mortality from the treatment.

Key words: *Decision making, Reasoning, Oncology.*

Reprint request : Voravud N. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

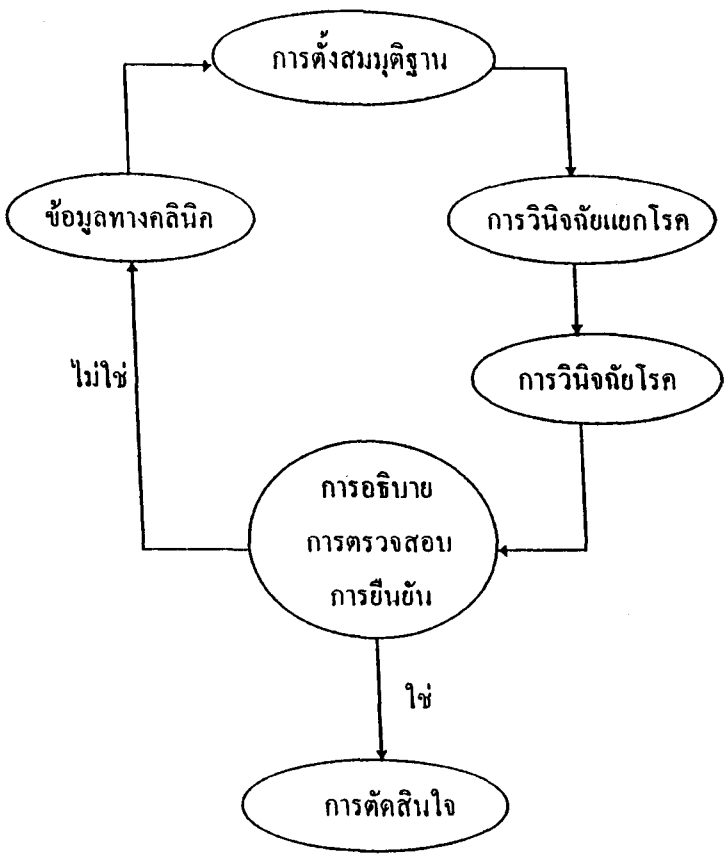
Received for publication. February 10, 1998.

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลทางการแพทย์เพิ่มขึ้นเท่าตัวทุก ๆ สิบปี ดังนั้นทำให้การติดตามความก้าวหน้าทางการแพทย์ให้ทันแพทย์ต้องอ่านวารสารชั้นนำทางการแพทย์อย่างน้อย 10 ฉบับ และต้องอ่านบทความทางวิชาการในวารสารดังกล่าวในแต่ละเดือนเฉลี่ยถึงประมาณ 200 เรื่อง และบทบรรณาธิการ 70 เรื่องต่อเดือน ในปัจจุบันนี้มีวารสารทางการแพทย์ที่ตีพิมพ์มากกว่า 20,000 ฉบับ นิสิตแพทย์ต้องอ่านหนังสือเรียนประมาณ 11,161 หน้าต่อปีและแพทย์ต้องจำข้อมูลทางการแพทย์มากกว่าสองล้านเรื่อง เรารู้จักโรคต่าง ๆ มากกว่า 30,000 โรค และมียารักษาโรคมากกว่า 15,000 ชนิด โดยที่มียาใหม่ ๆ ให้ใช้มากกว่า 250 ชนิดในแต่ละปี ถ้าพิจารณาถึงสิ่งต่าง ๆ ที่แพทย์ต้องเรียนรู้ใหม่เพื่อให้ทันต่อความก้าวหน้าทางวิชาการ และปริมาณความสามารถของสมองมนุษย์ที่จะจำได้ จะเห็นได้ว่าเป็นสิ่งที่ลำบากมากที่แพทย์จะสามารถติดตามและรับความรู้ต่าง ๆ ได้ทัน ดังนั้นการที่ไม่สามารถติดตามความก้าวหน้าทางวิทยาการใหม่ ๆ ได้ทันอาจมีผลทำให้การแก้ปัญหาผู้ป่วยและการตัดสินใจการรักษาโรคของผู้ป่วยมีประสิทธิภาพไม่ดีเท่าที่ควร ดังนั้นแพทย์จึงควรที่จะมีหลักการในการใช้เหตุผลและตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยตามวิธีการจัดการตามหลักฐาน (evidence-based managent) ตามรายงานการศึกษาต่างๆ ทางคลินิกที่มีอยู่ในปัจจุบันนี้

หลักการพื้นฐานของขบวนการทางคลินิก

ขบวนการทางคลินิกคล้ายคลึงกับขบวนการทางวิทยาศาสตร์ที่ว่าเป็นขบวนการเชื่อมโยงระหว่างการตั้งสมมุติฐานของโรค สมมุติฐานที่ตั้งมีการเปลี่ยนแปลงได้ตามข้อมูลใหม่ทางคลินิคที่ได้รับ จากการศึกษาประมาณว่าการตั้งสมมุติฐานใช้เวลาประมาณ 28 วินาที หลังจากที่ได้ยินข้อมูล (chief complaint) จากผู้ป่วย โดยจะมีสมมุติฐานเฉลี่ยประมาณ 5.5 สมมุติฐานเกิดขึ้นใน



รูปที่ 1. วิธีการของขบวนการของการวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยแต่ละราย และมีสมมุติฐานที่ยังใช้ได้ประมาณ 7 สมมุติฐานในแต่ละช่วงเวลา สมมุติฐานทำให้เกิดแบบ (model) เพื่อใช้ในการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยต่อไป ขั้นตอนต่อไปของขบวนการวินิจฉัยโรคคือ การอธิบายสมมุติฐานของการวินิจฉัย สมมุติฐานที่พบว่าไม่ถูกต้องจะถูกยกเลิกไป และสมมุติฐานที่น่าจะเป็นไปได้จะถูกนำมาใช้เป็นพื้นฐานในการดูแลผู้ป่วยดังแสดงในรูปที่ 1

การวินิจฉัย

การศึกษาวิธีการหาเหตุผล (reasoning)ทางการแพทย์แสดงให้เห็นว่าการวินิจฉัยโรคอาศัยเทคนิคการหาเหตุผล 3 วิธี[1] ดังนี้

1.เทคนิคความเป็นไปได้ (probabilistic technique)

2.เทคนิคการหาสาเหตุ (causal technique)

3.เทคนิคการพิจารณา(deterministic technique)

ข้อ 1 และ 2 ประกอบด้วยวิธีการหาเหตุผลบนพื้นฐานของความรู้ (knowledge-based reasoning) ส่วนวิธีที่ 3 เรียกว่า เป็นการพิจารณาเหตุผลตามกฎเกณฑ์ที่มี (rule-based functioning)

เทคนิคการหาความเป็นไปได้ (Probabilistic Technique)

วิธีนี้ขึ้นอยู่กับการคาดการณ์ถึงความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคใดโรคหนึ่ง วิธีการนี้ใช้น้อยทางวิชามะเร็งวิทยาเนื่องจากการวินิจฉัยโรคมะเร็งต้องใช้การตัดชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัดและการตรวจทางพยาธิวิทยาให้ได้ความวินิจฉัยที่ถูกต้อง และการรักษาขั้นต่อไปขึ้นกับผลการวินิจฉัยทางพยาธิสภาพ อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยทางพยาธิสภาพก็อาจให้ผลบวกหรือผลลบลวงก็ได้

เมื่อทราบถึงผลการวินิจฉัยโรคมะเร็งทางพยาธิสภาพ ขั้นตอนต่อไปคือการหาระยะของโรค (staging) การหาระยะของโรคอาศัยข้อมูลทางคลินิคประกอบด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกายผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวินิจฉัย รวมเรียกว่าระยะทางคลินิค (clinical staging) และการตรวจระยะของโรคระหว่างการผ่าตัดและตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (surgical pathologic staging) ขั้นตอนการตรวจหาระยะของโรคมะเร็งเป็นระยะที่ใช้การหาเหตุผลความเป็นไปได้ (probabilistic reasoning)

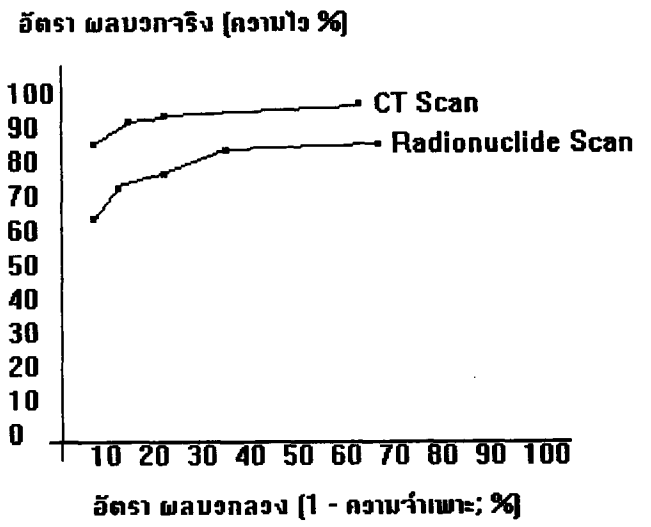
ตัวอย่างของการหาเหตุผลความเป็นไปได้ของระยะของโรคมะเร็งได้แก่ ผู้ป่วย Hodgkin's disease ที่ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองที่คอและขั้วปอดโต คลำพบว่าม้ามโต มีโอกาสที่จะเป็นโรคมะเร็งระยะที่ III แค่ไหน ผู้ป่วยหญิงที่มีโรคมะเร็งเต้านมขนาด 2.5 เซ็นติเมตร และตรวจไม่พบว่าต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้โต มีโอกาสเป็นโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย (ระยะที่ IV) มากน้อยเพียงไร ความเป็นไปได้ที่โรคมะเร็งจะเป็นระยะดังกล่าวข้างต้นมากขึ้นหรือไม่ถ้ามีการตรวจทางรังสีวินิจฉัยร่วมด้วย การตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีการต่าง ๆ ทำให้ระดับความมั่นใจในการวินิจฉัยระยะของโรคดีขึ้น

การที่เราจะมั่นใจได้เพียงไรว่า มะเร็งได้แพร่กระจายออกไปมากกว่าระยะที่ตรวจพบขึ้นอยู่กับความแม่นยำของวิธีการตรวจหาระยะของโรค เนื่องจากการตรวจระยะของโรคมะเร็งด้วยวิธีต่าง ๆ ยังไม่สมบูรณ์ทีเดียว และมีข้อจำกัดทั้งความไว และความจำเพาะในการตรวจและขึ้นกับคุณสมบัติของการตรวจวินิจฉัย (diagnostic test operating characteristics) ประกอบด้วย ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ผลบวกลวง (false-positive, α-error) และผลลบบวง (fale-negative, β-error) ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบผลที่ได้จากการตรวจระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคและผู้ที่ไม่เป็นโรค วิธีการตรวจต่าง ๆ คลินิกยังไม่มีความถูกต้องร้อยเปอร์เซ็นต์ ความเข้าใจถึงข้อจำกัดของข้อมูลที่ได้จากการตรวจจึงมีความจำเป็นในการแปรผล การวัดผลความถูกต้องของการตรวจทำได้ในการวิเคราะห์คุณสมบัติต่าง ๆ ของการตรวจเปรียบเทียบระหว่างคนเป็นโรคและคนไม่เป็นโรค (diagnostic test operating

characteristics) ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ดังกล่าวอาจแสดงได้ด้วยกราฟที่เรียกว่า receiver operating characteristics (ROC)[2] ดังแสดงในรูปที่ 2 ROC เป็นการพล็อตระหว่างความไว (sensitivity) หรือผลบวกจริงต่อผลบวกลวง (false positive) เมื่อวิเคราะห์คุณสมบัติการตรวจด้วยการวิเคราะห์ทางคณิตศาสตร์ด้วยการประมาณโรคก่อนการตรวจด้วย Bayes theorem จะสามารถคำนวณความเป็นไปได้ของโรคหลังการตรวจซึ่งโดยทั่วไปโดยทั่วไปไม่นิยมทำ เนื่องจากขาดข้อมูลทางคลินิกของความไวและความจำเพาะของการตรวจทางคลินิกหลายชนิด อย่างไรก็ตามเมื่อทราบข้อมูล ROC จะสามารถทราบถึงวิธีการใช้การตรวจที่มีความไวมากเพื่อแยกโรคที่ไม่ใช่ออก เช่น โรคมะเร็งระยะเป็นมาก และวิธีการตรวจที่จำเพาะมากเพื่อยืนยันความเป็นไปได้ของโรค (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ปัจจัยความแน่นอน (Certainty หรือ C factor)

C factor	*ความหมาย*
C factor	การจัดระดับความแน่นอนตามวิธีการตรวจวินิจฉัยโรค
C1	หลักฐานจากวิธีการตรวจมาตรฐาน เช่น การดู การคลำ การตรวจทางรังสีวินิจฉัยมาตรฐาน การส่องกล้อง
C2	หลักฐานจากวิธีการตรวจพิเศษ เช่น การตรวจพิเศษทางรังสีวินิจฉัย ได้แก่ CT อัลตราซาวด์ การฉีดสีเข้าเส้นน้ำเหลือง การฉีดสีเข้าเส้นเลือด MRI การตัดชิ้นเนื้อตรวจ
C3	หลักฐานการผ่าตัดตรวจรวมทั้งการตัดชิ้นเนื้อตรวจ
C4	หลักฐานของระยะของโรคที่ได้รับจากการผ่าตัดรักษา การตรวจทางพยาธิวิทยา
C5	หลักฐานจากการตรวจศพ



รูปที่ 2. กร๊าฟ Reciever operating characteristics (ROC)แสดงถึงข้อมูลของการตรวจวินิจฉัยเป็นการพล็อตระหว่างความไวกับอัตราผลบวกลวงของการตรวจแต่ละจุดบนกร๊าฟแสดงถึงระดับของการตัดสินใจ (threshold-decision) กร๊าฟข้างบนแสดงถึงข้อมูล ROC ของ CT-Scan และ radionuclide scan ของการตรวจโรคมะเร็งสมอง พื้นที่ใต้กร๊าฟของการตรวจในอุดมคติเท่ากับ 1(S=1, Sp=1) ROC สำหรับการตรวจที่ไม่มี ประโยชน์เท่ากับ 45° การตรวจที่ใช้ได้อยู่ระหว่างกลาง ความสัมพันธ์ระหว่างความไวและความจำเพาะของการตรวจเป็นแบบผกผัน

เทคนิคการหาสาเหตุ (Czusal Technique)

เมื่อทราบถึงพยาธิสรีระวิทยาของขบวนการเกิดโรค การประยุกต์วิธีการหาเหตุผลถึงสาเหตุของโรค ความสัมพันธ์ของสาเหตุและการเกิดโรค (cause-and-effect relationship) เป็นวิธีการที่สำคัญในการยืนยันและสนับสนุนสมมุติฐานที่ตั้งขึ้นแต่แรก ทางวิชามะเร็งวิทยาการหาสาเหตุผลของการเกิดโรคขึ้นอยู่กับความเข้าใจถึงชีววิทยาของโรค การดำเนินโรคและการแพร่กระจายของโรค ตัวอย่างเช่นการที่ทราบว่ามะเร็งสร้างสารบางชนิดที่เพิ่มระดับแคลเซี่ยมในเลือดทำให้แพทย์ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงทางสมองของผู้ป่วย มะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัย ในทำนองเดียวกันการสั่งตรวจทางรังสีวินิจฉัยของกระดูกสันหลังมีความจำเป็นในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอาการปวดหลังอย่างรุนแรง เนื่องจากทราบว่ามะเร็งเต้านมมีการกระจายเข้าไปที่กระดูกสันหลังและกดทับไขสันหลังได้ การหาเหตุผลความเป็นไปได้ (probabilistic reasoning) และสาเหตุ (causal reasoning) เป็นส่วนหนึ่งของการหาเหตุผลที่อาศัยความรู้เกี่ยวกับโรค (knowledge-based reasoning) หรือความคิดแบบสังเคราะห์ (synthetic thinking) จึงใช้ในสถานะการณ์ที่ต้องการขบวนการณ์วิเคราะห์และเก็บสะสมความรู้

เทคนิคการตัดสินใจ (Deterministic Technique)

จากการหาเหตุผลความเป็นไปได้ หรือสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการตรวจพบทางคลินิก ทำให้สามารถตั้งกฎเกณฑ์ทางคลินิกซึ่งสามารถประยุกต์ใช้ได้ในหลายกรณี กฎเกณฑ์เหล่านี้เป็นตัวอย่างของการหาเหตุผลของการตัดสินใจซึ่งใช้บ่อยทางคลินิก เรียกว่า production rules (if-then rules) การหาเหตุผลตามกฎ (rule-based reasoning) เป็นวิธีการที่ใช้บ่อยในวิชามะเร็งวิทยา ตัวอย่างเช่น ถ้าพบผู้ป่วยมะเร็งที่มีพบตรวจชิ้นเนื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์เข้าได้กับ Hodgkin's disease ที่พบต่อมน้ำเหลือง mesenteric โตทำให้ผลการวินิจฉัยโรคขัดแย้งกันเอง เพราะผู้ป่วยดังกล่าวน่าจะเป็น Non-Hodgkin's lymphoma มากกว่า Hodgkin's lymphoma อีกตัวอย่างหนึ่งคือเมื่อพบว่าผู้หญิงที่มาด้วยเรื่องต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้โต และการตรวจชิ้นเนื้อเข้าได้กับ adenocarcinoma มักจะได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็นโรคมะเร็งเต้านม ทั้ง ๆ ที่คลำก้อนที่เต้านมไม่ได้ก็ตาม เนื่องจากโอกาสที่ adenocarcinoma ที่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้มักจะกระจายมาจากมะเร็งเต้านม

เมื่อกฎเกณฑ์ต่าง ๆ ได้รับการจัดให้เหมาะสมตามลำดับเพื่อวิเคราะห์ปัญหาของผู้ป่วยเป็นขั้นตอนในลักษณะของแผนภูมิ (algorithms) ประโยชน์ของการจัดวิธีการวินิจฉัยทางคลินิกเป็นแผนภูมิทำให้การแก้ปัญหาทางคลินิกมีความแน่นอนและผิดพลาดน้อยลง และลดความยุ่งยากและความสับสนของข้อมูลต่าง ๆ ที่ต้องใช้

อย่างไรก็ตามการใช้แผนภูมิในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งมีข้อเสียบางประการ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีปัญหาหลายอย่างร่วมกัน และไม่สามารถทำให้แพทย์ข้ามขั้นตอนในการทำงานทางคลินิก แผนภูมิในการแก้ปัญหาผู้ป่วยช่วยให้การเรียนการสอนวิชามะเร็งวิทยาง่ายยิ่งขึ้น

การหาเหตุผลโดยความชำนาญ (Skill-based Reasoning)

นอกจากการหาเหตุผลโดยความรู้และกฎเกณฑ์ แพทย์มักนิยมใช้ความชำนาญเพื่อหาเหตุผลในการแก้

ปัญหาของผู้ป่วย วิธีการดังกล่าวขึ้นอยู่กับแบบแผนของความคิดและการปฏิบัติที่ควบคุมโดยแบบ (model) ที่เก็บสะสมไว้ในสมองซึ่งส่วนใหญ่อยู่ใต้ระดับการรับรู้ (subconscious level) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 แบบคือ

1. Availaiblity Heuristic เป็นการวินิจฉัยที่เกิดขึ้นตามข้อมูลที่มีอยู่แล้ว
2. Representative Heuristic เป็นการวินิจฉัยที่เกิดขึ้น โดยข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยคล้ายคลึงกับสถานการณ์ทางคลินิกที่ทราบอยู่แล้ว

มนุษย์พอใจที่จะใช้รูปแบบการหาเหตุผลและแก้ปัญหาตามแบบอย่างที่มีอยู่แล้ว โดยอาศัยที่ความจำที่มีอยู่แล้วได้มากกว่าการคำนวณวิเคราะห์ใหม่ ทำให้เกิดความลำเอียงที่จะเสาะแสวงหาวิธีการแก้ปัญหาตามแบบที่มีอยู่ก่อนแล้ว (prepackaged solution) แทนที่จะใช้แก้ปัญหาโดยอาศัยพื้นฐานความรู้ทางการแพทย์ เพราะยุ่งยากกว่าและอาจต้องเสียเวลาไปศึกษาเพิ่มเติม การใช้แต่ความรู้จากประสบการณ์ความชำนาญเพียงอย่างเดียวในการดูแลผู้ป่วย อาจนำไปสู่ความล้มเหลวในการวินิจฉัยและรักษาโรคได้ การหลีกเลี่ยงวิธีดังกล่าวทำให้ต้องหันไปใช้วิธีแก้ปัญหาโดยอาศัยความรู้และกฎเกณฑ์ต่าง ๆ ทางการแพทย์ในการแก้ปัญหา[3]

โดยทั่วไป ขบวนการหาเหตุผลด้วยวิธีต่าง ๆ ทางมะเร็งวิทยาเพื่อตอบคำถามของผู้ป่วย 3 ประการคือ ผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งหรือไม่ เป็นมะเร็งชนิดไหน และเป็นมากหรือน้อยเพียงใด

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งประกอบด้วยหลักการการหาเหตุผล 3 ประการ กล่าวคือ

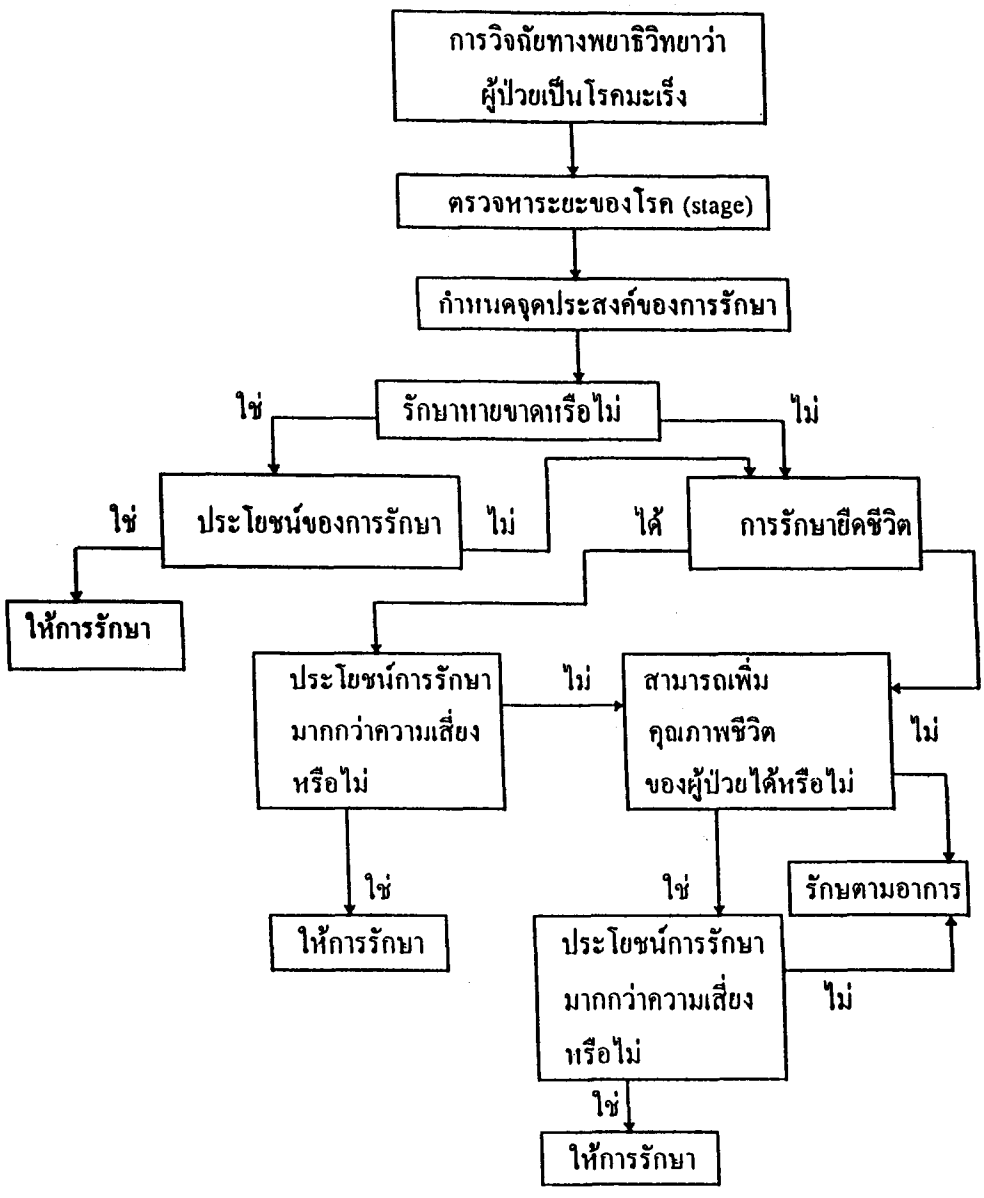
1. จุดประสงค์ (objective) ของการรักษา
2. ประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยง (benefit/risk) หรือไม่ เพื่อให้ได้ตามจุดประสงค์ที่ตั้งไว้
3. ประโยชน์ที่ได้รับ ผลเสีย และความคุ้มค่าใช้จ่าย (cost-effectiveness)

หลักการดังกล่าวข้างต้น ต้องการตอบคำถามต่าง ๆ เหล่านี้คือ ผู้ป่วยมะเร็งที่จะรักษาสามารถรักษาให้หายขาด (cure) ได้หรือไม่ ค่าใช้จ่ายในการรักษาให้หายขาดเป็นเท่าใด และประโยชน์ของการรักษาคุ้มค่ากับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการรักษาหรือไม่

ตัวอย่างเช่น เราสามารถรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myelogenous leukemia (CML) ในผู้ป่วยอายุ 70 ปี ให้หายขาดได้ด้วยการเปลี่ยนไขกระดูก (bone marrow transplantation) ซึ่งมีผลแทรกซ้อนที่รุนแรง ดังนั้นเราจึงนิยมใช้วิธีการรักษาอื่นที่มีผลข้างเคียงน้อย ซึ่งถึงแม้ว่าจะไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้แต่ก็มีอันตรายน้อยต่อผู้ป่วย และยังมีผลทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืดออกไปได้พอสมควร

ถ้าเรารักษาผู้ป่วยไม่หายขาด คำถามต่อไปที่เราต้องตอบคือ เราจะสามารถยืดชีวิตผู้ป่วยได้หรือไม่ ถ้าคำตอบคือได้ คำถามต่อไปคือประโยชน์ที่ได้จากการรักษาคุ้มค่ากับการเสี่ยงหรือไม่ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมะเร็ง acute myelogenous leukemia (AML) สามารถรักษาด้วยการเปลี่ยนไขกระดูก (autologous bone marrow transplantation) และมีผลทำให้ผู้ป่วยมีอัตรารอดชีวิตยาวนานขึ้น แต่ในผู้ป่วยอายุมากกลับไม่ได้ประโยชน์เพราะอัตราเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของการรักษามากเกินไป

ถ้าเราไม่สามารถจะรักษาเพื่อยืดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งได้ คำถามต่อไปคือเราสามารถทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งให้ดีขึ้นได้หรือไม่ การตัดสินใจรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment) ขึ้นกับสัดส่วนของความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการรักษา ตัวอย่างเช่น เราไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดกับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย ที่มีภาวะตับวายร่วมด้วยได้ เนื่องจากยาเคมีบำบัดอาจมีผลข้างเคียงมากในผู้ป่วยดังกล่าว การรักษาในกรณีนี้จึงเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (supportive) ขั้นตอนของการหาเหตุผลในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งพอสรุปได้ตามรูปที่ 3



รูปที่ 3. ขั้นตอนในการเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง

การตัดสินใจ (Decision Making)

การแพทย์คลินิกเป็นการตัดสินใจภายใต้สถานการณ์ที่ยังมีข้อมูลไม่แน่ชัด แพทย์มักจะยอมรับระดับความไม่แน่นอนไม่ได้ ดังนั้นเมื่อเกิดความไม่แน่นอนในการวินิจฉัยโรค ทำให้แพทย์ต้องสั่งการตรวจเพิ่มเติมมากมาย เพื่อให้ได้ข้อมูลมากขึ้น ที่จัดทำให้มีความแน่นอนในการวินิจฉัยก่อนการตัดสินใจรักษา มีผลทำให้ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยสูงขึ้นเกินความจำเป็น การรักษาโรคควรให้เพียงในระดับสูงสุดของความแน่นอนของการวินิจฉัย เชื่อกันว่าการใช้เทคโนโลยีที่ไม่เหมาะสมและไม่จำเป็นรวมทั้งการรักษาต่าง ๆ เป็นผลมาจากรูปแบบของเวชปฏิบัติที่แตกต่างกันของแพทย์แต่ละคน ความแตกต่างนี้เป็นผลมาจากความไม่แน่ใจของแพทย์ต่อผลการวินิจฉัยและการรักษา การกำหนดแบบต่ำสุด[4] (threshold model) ของความไม่แน่นอนในการวินิจฉัยทำให้สามารถกำหนดระดับที่ยอมรับได้ของความ

ไม่แน่นอนในการวินิจฉัยซึ่งแพทย์จะให้การวินิจฉัยและรักษาโรคต่อจากนั้น

ตามแบบต่ำสุด (threshold model) ระดับความแน่นอนของการวินิจฉัยสำหรับการตัดสินใจมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติของวิธีการตรวจวินิจฉัย และวิธีการรักษาโรค วิธีการทางคลีนิกของการเฝ้าสังเกตุ (observation) การตรวจสอบ (testing) และการรักษาและถูกกำหนดโดยความเป็นไปได้ (probability) ของการเป็นโรค ถ้าความเป็นไปของโรคน้อยกว่าระดับต่ำสุดขอการตรวจ (testing threshold) ไม่ควรตรวจ ถ้าความเป็นไปได้ของโรคมากกว่าระดับต่ำสุดของการรักษา (treatment threshold) ควรให้การรักษา การตรวจควรทำต่อเมื่อความเป็นไปได้ของโรคอยู่ระหว่างระดับต่ำสุด (threshold) ของทั้งสอง (ตามรูปที่ 4)

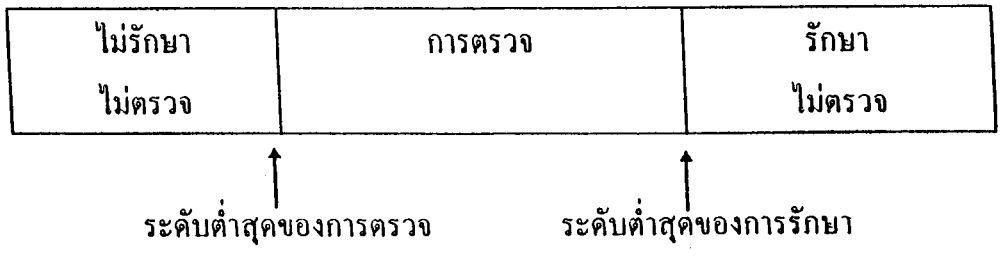
ประสิทธิภาพต่ำการรักษาพิจารณาต่อเมื่อมีระดับความไม่แน่นอนของการตรวจต่ำ การคำนวนอัตราส่วนความน่าจะเป็นไปได้[4,5] (likelihood ratio) มีดังนี้

Likelihood Ratio

(LR) = ความถี่ของการตรวจพบโรค / ความถี่ของการตรวจไม่พบโรค

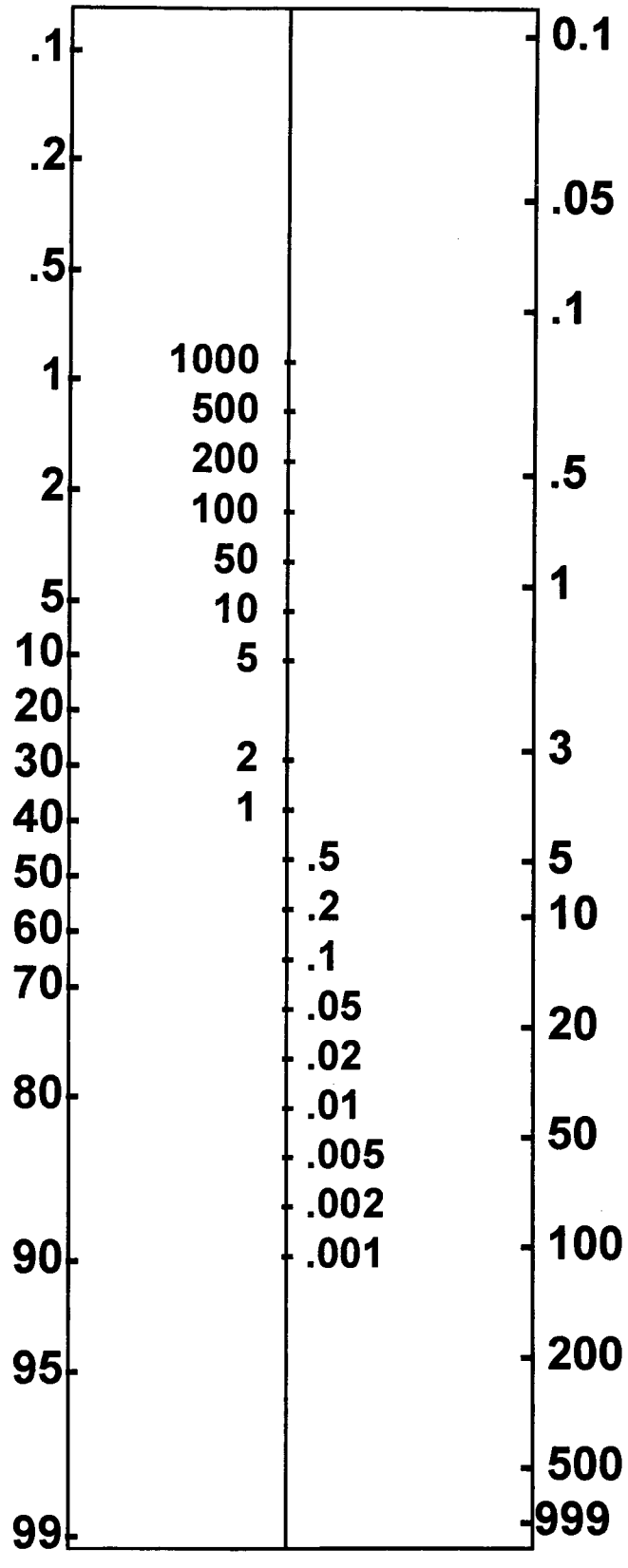
LR+ = ความถี่ของการตรวจพบโรคพบในผู้ที่เป็นโรค / ความถี่ของการตรวจพบโรคไม่พบในผู้ที่ไม่เป็นโรค

LR- = ความถี่ของการตรวจพบโรคไม่พบในผู้ที่เป็นโรค / ความถี่ของการตรวจพบโรคไม่พบในผู้ที่ไม่เป็นโรค



รูปที่ 4. หลักการระดับต่ำสุด (threshold concept) ของการตัดสินใจ

เมื่อการรักษาหนึ่งมีประโยชน์มากและมีผลข้างเคียงต่ำแพทย์อาจยอมรับระดับการวินิจฉัยโรคที่ยังไม่แน่นอนและให้การรักษา ไม่ใช่เพียงเพราะการรักษามีประโยชน์ แต่ยังเป็นเพราะการรักษาไม่มีอันตรายกับผู้ป่วย ถ้าการตรวจเมื่อโอกาสที่ให้ผลบวกสูง ก็มักมีโอกาสที่จะตัดสินใจในการรักษามากขึ้น ในทางตรงกันข้าม ถ้าการรักษาใดที่มีผลแทรกซ้อนมาก และมีการตรวจที่มีอัตราส่วนความน่าจะเป็น (likelihood ratio) เป็นลบ (LR-) มีจำนวนผลบวกลวงต่ำ สมการข้างต้นยังช่วยทำนายถึงความแน่นอนของการวินิจฉัยที่สูงกว่าต้องการวิธีการตรวจที่มี LR- ต่ำเช่นเดียวกับอัตราส่วนประโยชน์ต่อความเสี่ยง (benefit/risk ratio) ที่น้อยกว่า



รูปที่ 5. ตาราง nomogram ของระดับต่ำสุดของความเป็นไปได้ อัตราส่วนความน่าจะเป็น และอัตราส่วนของประโยชน์ต่อความเสี่ยง

การใช้ตาราง nomogram (รูปที่ 5) ทำให้สามารถพิจารณาระดับต่ำสุดของการวินิจฉัย และการรักษา (diagnostic and treatment threshold) ร่วมกับคุณสมบัติของการจัดการตรวจ (operating characteristics of diagnostic tests) เช่นเดียวกับอัตราส่วนความน่าจะเป็น (likelihood ratio) และการคาดประมาณอัตราส่วนของประโยชน์ต่อความเสี่ยงของการรักษา (therapeutic benefit/risk ratios)

ตัวอย่าง เช่น เมื่อผู้ป่วยหญิงอายุ 45 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่องคลำได้ก้อนที่เต้านม แพทย์ผู้ตรวจควรทำ mammogram ส่งผู้ป่วยผ่าตัด หรือไม่ต้องทำอะไร จากข้อมูลในวารสารทางการแพทย์พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งเต้านม 10%[6] LR+ ของการทำ mammogram เพื่อตรวจโรคมะเร็งเต้านมเท่ากับ 8 และ LR- เป็น 0.2[7] อัตราส่วนประโยชน์ต่อความเสี่ยง (benefit/risk ratio) ของการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแรกเท่ากับ 13[8] เมื่อเชื่อมเส้นตรงต่อระหว่าง B/R ratio =13 กับเส้นตรงที่ลากผ่าน LR+ =8 และ LR- = 0.2 และต่อไปทางซ้ายมือของตาราง nomogram รูปที่ 5 ตัดกับเส้นทางซ้ายมือ พบว่าระดับต่ำสุดของการตรวจและการไม่ตรวจ (test-no test thershold) เป็น 0.95% และระดับต่ำสุดของการตรวจ และการรักษา (test-treatment threshold) เป็น 27% แสดงว่าเราไม่ควรทำอะไรกับผู้ป่วยถ้าพบว่าความน่าจะเป็นโรคมะเร็งน้อยกว่า 0.95% และการผ่าตัดควรทำถ้าการคาดประมาณความน่าจะเป็นของโรคมากกว่า 27% ในผู้ป่วยดังกล่าวการคาดประมาณความน่าจะเป็นโรคเป็น 10% ดังนั้นการตัดสินใจสำหรับผู้ป่วยดังกล่าวจึงควรทำการผ่าตัดชิ้นเนื้อตรวจ และขึ้นกับผลการตรวจชิ้นเนื้อว่าต้องทำการผ่าตัดต่อ หรือแค่ติดตามผู้ป่วยก็เพียงพอ[5]

การตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง มีความสำคัญและต้องพิจารณามากกว่าการตัดสินใจในการตรวจวินิจฉัยโรค เนื่องจากการรักษาโรคมะเร็งมีผลข้างเคียงมากกว่า การตรวจวินิจฉัยโรคสิ่งที่สำคัญที่สุดในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งอาศัยความรู้เรื่องประโยชน์ และความเสี่ยงของการรักษา การวัดประโยชน์ของการรักษาโรคมะเร็งทำได้หลายวิธี ได้แก่ อัตรารอดชีวิตหลังการรักษา การมีชีวิตที่ปลอดโรค (disease-free survival) อัตราการตอบสนองต่อการรักษา การเสียชีวิต คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่รักษา ส่วนการเสี่ยง (risk) วัดที่ผลข้างเคียงและผลแทรกซ้อนจากการรักษา แบ่งเป็นระยะเฉียบพลัน (acute) ระยะเฉียบพลันรอง (subacute) ระยะเรื้อรัง (chronic) และแบ่งลำดับความรุนแรง (grading)[9]

การลดข้อผิดพลาด

ความชำนาญในการหาเหตุผล (reasoning) ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งขึ้นโดยตรงกับความรู้ที่เกี่ยวกับกฎเกณฑ์ (rule-based) และ ความชำนาญ (skill-based) ที่พัฒนาขึ้นเมื่อแพทย์มีความชำนาญ อย่างไรก็ตามขบวนการต่าง ๆ ย่อมเกิดข้อผิดพลาดขึ้นได้เสมอ โดยพบว่าอุบัติการณ์ความผิดพลาดทางคลินิคเกิดขึ้นได้ประมาณ 1% ความผิดพลาดของความชำนาญ (skill-based error) เรียกว่าการเผลอ (slips) ส่วนความผิดพลาดของกฎเกณฑ์ (ruled-based error) และความรู้ (knowledge-based error) เรียกว่าความผิด (mistakes) การป้องกันความผิดพลาดในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งอาจทำได้โดย กำหนดมาตรฐานของขั้นตอนต่าง ๆ โดยอาจทำเป็นแผนภูมิ algorithms การกำหนดมาตรฐาน เวชปฏิบัติโรคมะเร็งต้องอยู่บนพื้นฐานของกฎเกณฑ์ที่มีคุณภาพสูงสุดเท่าที่จะเป็นไปได้ การเข้าใจถึงคุณภาพของหลักฐานที่แพทย์ใช้เป็นหลักในการตัดสินใจเลือกวิธีการวินิจฉัยและรักษาโรค จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง หลักฐานของระดับ (level) และคะแนน (grading) ของวิธีที่แนะนำให้ใช้เป็นหลักในการดูแลผู้ป่วย[10] มีดังต่อไปนี้

ระดับที่ I หลักฐานที่ได้จากการวิเคราะห์แบบ meta-analysis การศึกษาหลายการศึกษาที่ออกแบบอย่างดี มีการควบคุม และมีการแบ่งผู้ป่วยที่

ศึกษาแบบ randomization

ระดับที่ II หลักฐานที่ได้จากอย่างน้อย หนึ่งการศึกษาทางคลินิกที่ออกแบบดี หรือเป็นแบบ low-power randomized, controlled trial

ระดับที่ III หลักฐานที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกที่ออกแบบดี เช่น nonrandomized, controlled single-group, pre-post, cohort, time หรือ matched case-control

ระดับที่ IV หลักฐานจากการศึกษาที่ออกแบบการศึกษาดี เช่น comparative และ correlational descriptive และ case studies

ระดับที่ V หลักฐานจาก case reports และตัวอย่างผู้ป่วยทางคลินิก

การให้คะแนนความน่าเชื่อถือของหลักฐานต่าง ๆ ที่นำมาใช้ในการตัดสินใจดูแลผู้ป่วย แบ่งเป็น 4 ลำดับดังนี้

grade A หลักฐานระดับที่ I หรือ ผลการศึกษาให้ผลตรงกันจากการศึกษาต่าง ๆ ของ ระดับที่ II, III, หรือ IV

grade B หลักฐานของระดับที่ II, III หรือ IV และผลการศึกษาจะเหมือนกันคงที่ไม่เปลี่ยนแปลง

grade C หลักฐานของระดับที่ II, III หรือ IV แต่ผลการศึกษาไม่คงที่

grade D มีหลักฐานสนับสนุนน้อยหรือไม่มี

การวัดประสิทธิภาพของการรักษา

การวัดประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งประกอบด้วยการวัดประโยชน์ (benefits) ที่ได้รับจากการรักษา ได้แก่ การรอดชีวิต (overall survival) การรอดชีวิตปลอดโรค (disease-free survival) การตอบสนอง ดังแสดงในตารางที่ 2 (cure, complete response, partial response, stable disease, progressive disease) การตายจากโรคมะเร็ง (tumor mortality) คุณภาพชีวิต (quality of life) และความคุ้มค่าของการรักษา (cost-effectiveness) ส่วนความเสี่ยง (risk) ของการรักษาวัดโดย การให้คะแนน (graging) ตามความรุนแรงของผลข้างเคียงจากการรักษา และการตายจากการรักษา[9]

ทางสถิตินิยมใช้การคำนวนการลดลงของการตายในรูปของ ความเสี่ยงสัมพันธ์ (relative risk) หรือ odd ratio ซึ่งใช้ในการวัดประสิทธิภาพของการรักษา อย่างไรก็ตามการคำนวนบางครั้งไม่สามารถจะแสดงถึงประสิทธิภาพที่ได้จากการรักษาผู้ป่วยทางคลินิกจริง จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการรักษา (NNT) เพื่อให้ทราบถึงความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาระหว่างการรักษา 2 ชนิด[11,12] สามารถคำนวนได้ดังนี้

$$NNT = \frac{1}{B1-B2}$$

B1 แทนความเป็นไปได้ (pobability) ของประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีที่หนึ่ง และ B 2 แทนความเป็นไปได้ (probability) ของประสิทธิภาพการรักษาด้วยวิธีที่สอง

การคำนวนค่า NNT สำหรับการรักษาเพื่อทราบถึงผลข้างเคียงเฉลี่ยที่เกิดขึ้นในสูตร

$$NNT = \frac{1}{H1-H2}$$

H1 แทนความเป็นไปได้ (probability) ของผลข้างเคียงจากการักษาวิธีหนึ่ง และ H2 แทนความเป็นไปได้ (probability) ของผลข้างเคียงจากการรักษาวิธีที่สอง

ตัวอย่างเช่น การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่โรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้[13] (node-positive breast cancer) รักษาด้วยยา tamoxifen ได้อัตรารอดชีวิตเฉลี่ยที่ 10 ปี เท่ากับ 50.4% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา tamoxifen ซึ่งมีอัตรารอดชีวิต 10 ปี เป็น 42.2% เมื่อคำนวนส่วนกลับ (reciprocal) ของการลดลงสมบูรณ์

(absolute reduction) ของอัตราตาย (1/0.504-0.422 = 1/0.082 = 12.1) แสดงว่าเราต้องรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ต่อมน้ำเหลืองมีเชื้อมะเร็ง 12 ราย เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาต่อผู้ป่วย 1 ราย ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ต่อมน้ำเหลืองไม่พบเซลล์มะเร็ง (node-negative) การลดลงสมบูรณ์ (absolute reduction) ของการตายเป็น 3.5% แสดงว่าต้องรักษาผู้ป่วย 28 ราย (NNT = 1/0.035) เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการป้องกันโรค 1 ราย

ตารางที่ 2 อัตราการตอบสนองของโรคมะเร็งต่อการรักษา[15]

โรคมะเร็ง	การตอบสนอง (%)	
	หายขาด (cure)	หาย (complete remission- partial remission)
ยืดชีวิตหรือหายขาด		
Gestational trophoblastic disease	60	70-95
Burkitt's tumor	50	>50-60
Seminoma (testicular)	90	95
Nonseminoma (testicular)	90	90
Wilm's tumor	65 [a]	60-80
Osteogenic sarcoma	65 [a]	60-80
Neuroblastoma	>20	50-80
Acute lymphocytic leukemia	30	50-60
Acute lymphoblastic leukemia	70	90
Non-Hodgkin's lymphoma (children)	60	90
Non-Hodgkin's lymphoma [b] (adult)	50	75
Rhabdomyosarcoma	70 [a]	90
Hodgkin's disease	80	90
Acute myelogenous leukemia	15	50-80
ยืดชีวิตและทุเลาอาการ		
Prostate cancer	เพิ่มอัตรารอดชีวิต	70
Breast cancer	เพิ่มอัตรารอดชีวิต	60
Chronic lymphocytic leukemia	เพิ่มอัตรารอดชีวิตเล็กน้อย	50
Non-Hodgkin's lymphoma [c] (adult)	เพิ่มอัตรารอดชีวิต	60
Multiple myeloma	เพิ่มอัตรารอดชีวิตเล็กน้อย	60

(a) ในกรณีของ adjuvant chemotheropy

(b) diffuse large cell lymphoma

(c) indolent lymphoma

การรักษาด้วยยา tamoxifen มีผลข้างเคียงให้เกิดโรคมะเร็งมดลูก (endometrial cancer) ปริมาณมะเร็งมดลูกที่พบหลังการรักษาด้วย tamoxifen เป็นเวลา 4 ปีเป็น 9/1000 เปรียบเทียบกับ 0.7/1000 ในรายที่ไม่ได้รับ tamoxifen การศึกษาบางรายงานพบว่า อันตรายเฉลี่ยจากโรคมะเร็งมดลูกที่เกิดจากยา tamoxifen เป็น 33% เปรียบเทียบกับ 2.6% ในรายที่ไม่ได้รับ tamoxifen[14] ดังนั้นความเสี่ยงสมบูรณ์ (absolute risk) ของการตายจากโรคมะเร็งมดลูก หลังการรักษาด้วย tamoxifen 4 ปี คำนวนได้ดังนี้ (0.7/1000 0.26) - (9/1000 0.33) = -0.0029518 ค่าลบของตัวเลขที่คำนวนได้แสดงถึงผลลัพธ์ของการรักษาที่ไม่ดี ในขณะที่ถ้าค่า NNT index ที่คำนวนได้เป็นบวกแสดงว่าผลลัพธ์ของการรักษาดี จำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษา (NNT) ด้วย tamoxifen สำหรับผู้ป่วยหญิงหนึ่งคน เพื่อให้ได้ผลแทรกซ้อนถึงชีวิตเป็น 1/-0.0029518 = 338.7 เมื่อประโยชน์และความเสี่ยงของ tamoxifen คำนวนร่วมกับ NNT สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ต่อมน้ำเหลืองมีเซลล์มะเร็งเป็น 1/(0.082-0.0029518) เท่ากับ 12.6 และสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ต่อมน้ำเหลืองไม่มีเชื้อมีค่า NNT เป็น 1/(0.035-0.0029518) = 31.2

การรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งถือเป็นผลการรักษาที่สำคัญที่สุดในการวัดผลการรักษาโรคมะเร็ง การเพิ่มขึ้นของระยะปลอดโรคเป็นการวัดผลการรักษาโรคมะเร็งแบบ adjuvant ในการรักษาแบบ adjuvant คือการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาหรือรังสีรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการรักษาเฉพาะที่เช่น การผ่าตัด ในบางกรณีถึงแม้ว่าการรักษาโรคมะเร็งบางชนิดไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง แต่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ เช่น ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรค (metastatic disease) ก็ยังถือว่ามีวิธีการรักษามะเร็งดังกล่าวสามารถใช้ในการรักษาโรคได้ ถ้าไม่มีวิธีอื่นที่ดีกว่า[15] ผู้ป่วยมะเร็งที่มีการตอบสนองแบบ complete remision โดยเฉพาะเมื่อตรวจยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิสภาพ (pathological complete remission) ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น หลังการรักษา การกำเริบของโรคมะเร็ง (progressive disease) หลังการรักษามีความสำคัญ เนื่องจากเป็นสิ่งที่บอกว่าวิธีการรักษาที่ใช้ไม่ได้ผล ควรหยุดการรักษาวิธีนั้นเสียและเปลี่ยนวิธีการรักษาใหม่ การวัดความคุ้มค่าและประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งมีความจำเป็นโดยเฉพาะในกรณีที่การรักษาโรคมะเร็งวิธีนั้น ๆ มีประสิทธิภาพน้อยและราคาแพง สิ่งที่สำคัญที่ควรสังวรคือผลการรักษาของผู้ป่วย เช่นการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีความสำคัญมากกว่าผลการรักษาโรคมะเร็ง เช่น อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ประโยชน์จากการรักษาควรได้สมดุลย์กับผลข้างเคียงและค่าใช้จ่ายของการรักษาโรคมะเร็ง

อ้างอิง

1. Kassirer JP. Diagnostic reasoning. Ann Intern Med 1989 Jun 1; 110(11): 893-900
2. Swets JA, Pickett RM, Whitehead SF, Getty DJ, Schnur JA, Swets JB, Freeman BA. Assessment of diagnostic technologies. Science 1979 Aug 24; 205(4408): 753-9
3. McDonald CJ. Medical heuristics: the silent adjudicators of clinical practice. Ann Intern Med 1996 Jan 1; 124(1 Part 1): 56-62.
4. Paukers SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. N Engl J Med 1980 May 15; 302(20) :1109-17
5. Djulbegovic B, Desoky AH. Equation and nomogram for calculation of testing and treatment thresholds. Me d Decis Makin 1996 Apr-Jun; 16(2) :198-9
6. Panzer JR, Black ER, Griner PF. Diagnostic Strategies for Common Medical Problems.

Philadelphia: American College of Physicine, 1991

7. Understanding New Information:Bayer's Theorem In: Sox HC, Blatt MA, Higgins M, Marton KI, eds Medical Decision Making. Boston, Butterworth, 1988: 67-101
8. Kattlove H, Liberti A, Keeler E, Brook RH. Benefits and cost of screening and treatment for early breast cancer. Development of a basic benefit it package. JAMA 1995 Jan 11; 273(2):142-8
9. Voravud N. Introduction to medical oncology. In: Sridama W, ed. Textbook of Medicine II. Bangkok: Unity Publication, 1995: 520-72
10. Canadian Medical Association. The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Can Med Assoc J 1979 Nov 3; 121(9):1193-254
11. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinially useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1998 Jun 30; 318(26): 1728-33
12. Feinstein AR. Invidius comparison and unmet clinical challenges. Am J Med 1992 Feb; 92(2): 117-20
13. Early Breast Cancer Trialist's Clooaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, orimmune therapy 133 randomised trial involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Lancet 1992 Jan 4; 339(8784): 1-15
14. Barakat RR. The effect of tamoxifen on the endometrium. Oncology 1995 Feb; 9(2):129-34
15. Fischer DS. Introduction. In: Fischer DS, ed. Follow-up of Cancer. A Handbook for Physicians .4th ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1996: 15-18
16. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996 Feb; 14(2): 671-9