

ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ที่ได้รับรังสีรักษา

สุพจน์ คำสะอาด¹, วรชัย ตั้งวรพวงษ์ชัย², ศิริพร คำสะอาด³, สุพรรณณี- ศรีอำพร พรหมเทศ⁴

¹ หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ² ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ³ ภาควิชาชีวสถิติและประชากรศาสตร์

⁴ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Factors Affecting Survival of Nasopharynx Cancer (NPC) Patients in Northeast Thailand after Radiation Treatment

Supot Kamsa-ard¹, Vorachai Tangvorapongchai², Sirirpon Kamsa-ard³, Supanee-Sriamporn Phomthet⁴

¹Cancer Unit, Srinagarind Hospital, ²Department of Radiology, Faculty of Medicine,

³Department of Biostatistics and Demography, ⁴Epidemiology, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, 40002

หลักการและเหตุผล: มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharynx cancer, NPC) ในประเทศไทย ผู้ป่วยที่มารับการวินิจฉัยส่วนใหญ่ จะอยู่ในระยะท้ายๆ วิธีการรักษาจะค่อนข้างจำกัด นอกจาก การให้รังสีรักษา รวมทั้งการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยรอดชีพ ยังมีการศึกษาน้อย

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพผู้ป่วย มะเร็งหลังโพรงจมูก ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ที่ได้รับการรักษา โดยรังสีรักษา

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และเก็บรวบรวม ข้อมูลที่หน่วยรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ ผู้ป่วย NPC 1,129 คน ที่มารับการรักษาโดยรังสีรักษา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2537 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550 ที่ได้รับการยืนยัน ผลพยาธิวิทยาทั้งหมด (Histology proved) รวมทั้งได้รับการ ติดตามสถานะสุดท้ายอย่างต่อเนื่องทุกรายจนกระทั่งถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2551 ปัจจัยที่ศึกษาได้แก่ อายุ เพศ ระยะ ของโรค ระดับของพยาธิวิทยา ชนิดของพยาธิวิทยา การแพร่ กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ลักษณะก้อนมะเร็ง (T4) และการแพร่กระจายไปอวัยวะต่างๆ (เช่น ตับ สมอง กระดูก ปอดและต่อมน้ำเหลือง) ระยะเวลารอดชีพ ทำการวิเคราะห์ โดยวิธี Kaplan-Meier ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการรอดชีพวิเคราะห์ โดย Cox proportional hazard model

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 1,129 คน รวมระยะเวลาติดตาม 3,619 คน-วัน ตายทั้งหมด 719 คนคิดเป็นอัตราตายเท่ากับ 19.8 ต่อ 100 คน-ปี (95% CI: 18.4-21.4) ค่ามัธยฐานการ

Background and Objective: Cancer of the nasopharynx (NPC) in Thailand, patients are frequently diagnosed at a late stage, when practical treatment options are limited to radiotherapy. The factors affecting survival after late-stage radiation treatment have not been adequately studied.

Objective: This study attempted to determine the factors associated with survival among NPC patients after radiation treatment in the Northeastern Thailand.

Methods: A retrospective study was performed on the records of 1,129 patients, retrieved from the database of the Radiotherapy Unit, Faculty of Medicine, Khon Kaen University. The NPC patients receiving radiotherapy were recruited between January 1, 1994 and December 31, 2007. All of the patients had histologically proven NPC and were followed up until July 31, 2008. The potential factors affecting survival included: age, sex, stage of disease, histological grading, pathology type, lymph node, T4 parameters and distant metastases (including to the liver, brain, bone, lung and nodes). Survival analysis were performed by the Kaplan-Meier method. The Cox Proportional Hazard Model was used to assess the association of independent variables with survival.

Results: Overall, 719 patients died during the study, corresponding to a mortality (case-fatality) rate of 19.8 per 100 person-years (95%CI: 18.4-21.4). The median follow

ติดตามผลการรักษาเท่ากับ 7.5 ปี ส่วนค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิตหลังการได้รับรังสีรักษา เท่ากับ 2.3 ปี (95% CI: 2.0-2.5) อัตรารอดชีวิตในระยะเวลา 1-3-5 ปี เท่ากับร้อยละ 72.7 (95%CI: 70.0-75.3) ร้อยละ 43.9 (95%CI: 41.0-45.0) ร้อยละ 34.5 (95% CI: 31.4-37.5) ตามลำดับ เมื่อควบคุมผลกระทบจาก อายุ เพศ ระยะของโรค ชนิดพยาธิวิทยา และ ลักษณะก้อนมะเร็ง (T4) แล้วพบว่า อายุ เพศ ระยะของโรค และ ลักษณะก้อนมะเร็ง (T4) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย NPC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้ประมาณ 3 ปี 2 เดือนหลังจากการได้รับรังสีรักษา โดยที่ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่ออยู่ในระยะท้ายๆ ของโรค และมีอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไป

คำสำคัญ: มะเร็งหลังโพรงจมูก-ปัจจัยพยากรณ์โรค-รังสีรักษา

up time was 7.5 years. The median survival after radiation treatment was 2.3 years (95% CI: 2.0 -2.5). The overall survival rate at 1-3-5 yrs, were 72.7% (95% CI: 70.0-75.3), 43.9 (95% CI: 41.0-45.9) and 34.5 (95% CI: 31.4-37.5). After adjusting for age, sex, stage, pathology type, and T4 parameters the significant predictors included age, sex, stage and T4 parameters.

Conclusions: NPC patients could survive 3 yrs. and 2 months after radiation treatment, and had an increased mortality risk at the late stage, especially age more than 45 yrs.

Keywords: Nasopharynx cancer, Prognostic factors, Radiation therapy

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(2): 131-9 • Srinagarind Med J 2010; 25(2): 131-9.

บทนำ

มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharynx cancer, NPC) พบมากที่สุดในพื้นที่เอเชีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศจีน โดยพบอุบัติการณ์ในเพศชายเท่ากับ 21.4 และหญิงพบ 8.3 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี รองลงมาคือ ประเทศสิงคโปร์ พบอุบัติการณ์ในเพศชายเท่ากับ 16.3 และหญิง 5.4 ส่วนประเทศเวียดนาม พบอุบัติการณ์ในเพศชายเท่ากับ 10.4 และหญิง 4.6 ในขณะที่ประเทศไทยพบอุบัติการณ์ในเพศชายอยู่ระหว่าง 2.6 ถึง 4.5 และหญิงอยู่ระหว่าง 1.0 ถึง 1.6 ตามลำดับ¹

จากข้อมูลที่มีการทำทะเบียนมะเร็งชุมชนในภูมิภาคต่างๆ ของประเทศไทย พบอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก จำแนกตามภูมิภาคต่างๆ พบว่าภาคเหนือ มีอุบัติการณ์สูงที่สุด รองลงมาคือภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ โดยพบอุบัติการณ์ในเพศชายเท่ากับ 3.8 3.6 2.8 และ 2.6 ส่วนเพศหญิงพบอุบัติการณ์เท่ากับ 1.6 1.3 1.3 0.9 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ตามลำดับ² และยังพบว่า ข้อมูลระดับโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่มีการรายงานครั้งล่าสุด พบจำนวนผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกรายใหม่ ที่มารับการรักษาในปี พ.ศ. 2551 จำนวน 120 คน โดยพบเพศชายมากกว่าหญิง คิดเป็นอัตราส่วนเท่ากับ 2.1 ต่อ 1³

สำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป มะเร็งหลังโพรงจมูก ทำได้ยาก สาเหตุเนื่องมาจากการวินิจฉัยจากตำแหน่งหรือจุดที่เกิดโรค จะอยู่บริเวณจุดอับ และมักจะวางตัวอยู่ด้านหลังของโพรงจมูก ลักษณะสำคัญที่พบทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็ง

หลังโพรงจมูก เช่นก้อนที่คอ แน่นคัดจมูกและมีเลือดปนน้ำมูก และหูอื้อ หรือบางครั้งอาจมีอาการทางตา ระบบประสาทร่วมด้วย การรักษาที่ดีที่สุดและเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือการรักษาด้วยรังสีรักษาในปริมาณรังสีขนาดสูง รวมทั้งการควบคุมบริเวณต่างๆ ให้เพียงพอและรัดกุม

การศึกษาเกี่ยวกับการรอดชีวิตผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกพบว่า อัตรารอดชีวิตในระยะเวลา 5 ปี หลังการวินิจฉัยในผู้ป่วยหลังโพรงจมูกที่มีการแพร่กระจายไปที่อื่น เท่ากับร้อยละ 56.3 และเมื่อพิจารณาปัจจัย พบว่า อายุ ระยะของโรค การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)⁴ ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้านี้ พบอัตราการรอดชีวิตในระยะเวลา 5 ปี หลังการรักษา โดยวิธีรังสีรักษาเพียงร้อยละ 41.6⁵ การศึกษาของ Lu และคณะ พบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ไม่มีการแพร่กระจายไปที่อื่น ในระยะเวลา 3 ปี หลังการรักษาโดยวิธีรังสีรักษามีถึงร้อยละ 78.1⁶ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัดและการฉายแสงร่วมกัน มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า ถึงร้อยละ 61.9 ถึง 78.5⁷⁻⁸ ส่วนอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกในระยะเวลา 5 ปี หลังการวินิจฉัยในผู้ป่วยหลังโพรงจมูกที่มีการแพร่กระจายไปที่ระบบประสาท (Cerebral) เท่ากับร้อยละ 68.6⁹

การศึกษาระยะเวลาที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตพบว่า เพศ ระยะของโรค ระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้รังสีรักษา มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิต ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก¹⁰ และยังพบว่า ระยะของโรค การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

และตำแหน่งของมะเร็ง มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก¹¹ บางการศึกษาพบว่าเชื้อชาติมีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกด้วย¹² และในการศึกษาของ Gao และคณะ พบว่า อายุ และระยะของโรค มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วย¹³⁻¹⁴

จากรายงานดังกล่าวผลการรักษาที่ได้มีความแตกต่างกัน กล่าวคือ ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับรังสีรักษา ได้แก่ เพศ ระยะของโรค ระดับฮีโมโกลบิน การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ตำแหน่งของโรคมะเร็ง เป็นต้น แต่บางการศึกษากลับพบว่าบางปัจจัยที่กล่าวข้างต้นไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพเลย ทั้งที่บางการศึกษามีแนวทาง และวิธีดำเนินการคล้ายกันก็ตาม ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากเหตุผลหลายประการ ได้แก่ จำนวนตัวอย่างน้อย ลักษณะของผู้ป่วยแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน เช่น สุขภาพทั่วไป อายุและเพศ ระยะเวลาในการรักษาต่างกัน โดยเฉพาะการรักษา ที่อาจกล่าวได้ว่ามีแนวทาง มาตรฐานของการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละที่

การศึกษาเกี่ยวกับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยวิธีรังสีรักษา ในประเทศไทยยังมีการศึกษาน้อย ดังนั้นในการศึกษาดังนี้ จึงทำการศึกษาเพื่อทราบปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ ระยะของโรค ตำแหน่งของมะเร็ง การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ลักษณะทางคลินิก ลักษณะอาการและอาการแสดง มีผลต่อการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ที่ได้รับวิธีรังสีรักษาหรือไม่ ผลที่ได้จะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสม และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Analytical study) ที่มีการเก็บรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) โดยติดตามผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกทุกราย ที่ได้รับรังสีรักษา จนกระทั่งทราบสถานะสุดท้ายของการมีชีวิต ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับรังสีรักษา รวมทั้งได้รับการยืนยันผลทางพยาธิวิทยา และเข้ารับการรักษาที่ หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2537 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550 นำเข้ามาในการศึกษาทั้งหมด โดยไม่มีการประเมินกลุ่ม ตัวอย่างรวมทั้งสิ้นจำนวน 1,129 ราย

วิธีการรักษา ประกอบด้วยการฉายรังสีที่บริเวณหลังโพรงจมูก (Primary tumor) ให้ได้ปริมาณรังสี ประมาณ 66-70

Gy. ภายใน 6-7 สัปดาห์และฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง (Regional lymphnode) ให้ได้ปริมาณรังสี 50-70 Gy. ในระหว่าง 5-7 สัปดาห์ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองและสภาพร่างกายของผู้ป่วย

วิธีประเมินผลการรักษา คือระยะเวลาที่ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา จนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต (Survival time) ควรจะมีระยะเวลายาวนาน หรือยึดชีพผู้ป่วยได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยและโรค นำเสนอเป็นความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลต่อเนื่อง และใช้ค่าร้อยละ กรณีข้อมูลแจกแจง สถิติเชิงอนุมาน ใช้ทำการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ ใช้โค้งการปลอดเหตุการณ์โดยวิธี Kaplan-Meier นำเสนอค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพและช่วงเชื่อมั่น 95% สถิติทดสอบโดย Logrank test การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการรอดชีพโดยคำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ใช้สมการ Cox proportional hazards model รวมทั้งหาขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ นำเสนอค่าความเสี่ยงต่อการตายและช่วงเชื่อมั่น 95% ค่า p-value จาก partial likelihood ratio test กำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

1. ลักษณะทั่วไปและลักษณะของโรค ของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะทางประชากร พบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา ส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 50-54 ปี จำนวน 155 ราย (ร้อยละ 13.9) โดยมีอายุเฉลี่ย 50.2 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 13.8 ปี) และยังพบว่า มีอัตราส่วนเพศชายต่อหญิง เท่ากับ 2.5: 1 เมื่อพิจารณา ลักษณะของโรค พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีระยะของโรคอยู่ในระยะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระยะที่ IV โดยพบจำนวน 753 ราย (ร้อยละ 62.5) เมื่อพิจารณา ระดับของพยาธิวิทยา พบมากที่สุดคือชนิด undifferentiated จำนวน 180 ราย (ร้อยละ 15.9) ส่วนลักษณะของพยาธิวิทยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นชนิด squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) จำนวน 354 ราย (ร้อยละ 32.6) ส่วนลักษณะของก้อนเนื้อ (T4) เป็นชนิด < T4 มากที่สุด จำนวน 516 ราย (ร้อยละ 38.0) และมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย เช่นตับ สมอง ปอด และต่อมน้ำเหลือง (ตารางที่ 1)

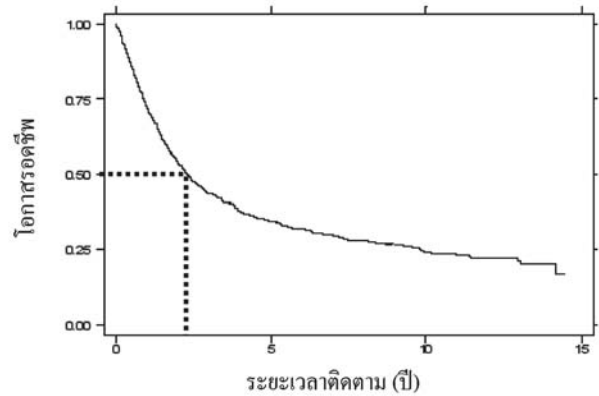
ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละ ลักษณะทางประชากร ลักษณะของโรค ผู้ป่วยหลังโพรงจมูก ที่ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษา ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2550 จำแนกตามตัวแปรต่างๆ

ลักษณะที่ศึกษา	จำนวน	ร้อยละ
(n = 1,129)		
อายุ (ปี)		
ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	50.2 (13.8)	
ค่ามัธยฐาน (ต่ำสุด - สูงสุด)	51.0 (6 - 88)	
เพศ		
ชาย	808	71.6
หญิง	321	28.4
ระยะของโรค		
ระยะที่ I	15	1.6
ระยะที่ II	28	3.1
ระยะที่ IIA	9	1.0
ระยะที่ IIB	20	2.2
ระยะที่ III	120	13.1
ระยะที่ IV	573	62.5
ระยะที่ IVA	54	5.9
ระยะที่ IVB	91	9.9
ระยะที่ IVC	6	0.7
Unknown	1	0.1
ระดับของพยาธิวิทยา		
Well differentiated	17	1.5
Moderately differentiated	42	3.7
Poorly differentiated	164	14.5
Undifferentiated	180	15.9
Unknown	726	64.3
ชนิดของพยาธิวิทยา		
Squamous cell carcinoma, NOS	354	32.6
Others	775	67.4

2. การรอดชีวิตและผลกระทบจากแต่ละปัจจัย (การวิเคราะห์ครวาล์ปัจจัย)

2.1 การตายและค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิต ผู้ป่วยหลังโพรงจมูก หลังการให้รังสีรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา 1,129 คน ในระยะติดตาม 3,619 คน-วัน ตายทั้งหมด 719 คน คิดเป็นอัตราตายเท่ากับ 19.8 ต่อ 100 คน-เดือน (95% CI: 18.4-21.4) จากวิธีการหาโค้งการรอดชีวิตโดยวิธี Kaplan-Meier ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิตหลังการให้รังสีรักษาเท่ากับ 2.3 ปี (95% CI: 2.0-2.5 (รูปที่ 1))



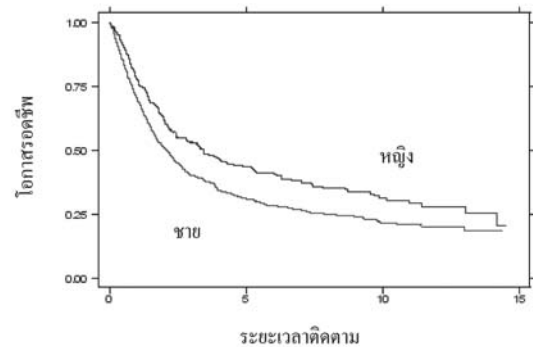
รูปที่ 1 โค้งการรอดชีวิตเหตุการณ์โดยวิธี Kaplan-Meier ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

2.2 ความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยต่อการรอดชีวิต (โดยไม่คำนึงถึงปัจจัยอื่น)

พบว่า อายุ เพศ ระยะของโรค ลักษณะก้อนมะเร็ง (T4) การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 2)

2.3 การเปรียบเทียบความแตกต่างการรอดชีวิต

จากภาพที่ 2 แสดงโค้งการรอดชีวิตระหว่างเพศของผู้ป่วย พบว่าโค้งการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Logrank test=13.51, $p = 0.002$)



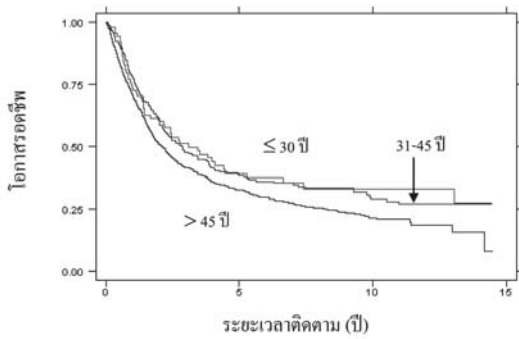
รูปที่ 2 โค้งการรอดชีวิตเหตุการณ์ โดยวิธี Kaplan-Meier ระหว่างเพศชาย และเพศหญิง

จากรูปที่ 3 แสดงโค้งการรอดชีวิตระหว่างกลุ่มอายุของผู้ป่วย พบว่าโค้งการรอดชีวิตของทั้งสามกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Logrank test=9.91, $p=0.006$)

ตารางที่ 2 ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการรอดชีพ โดยไม่คำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น

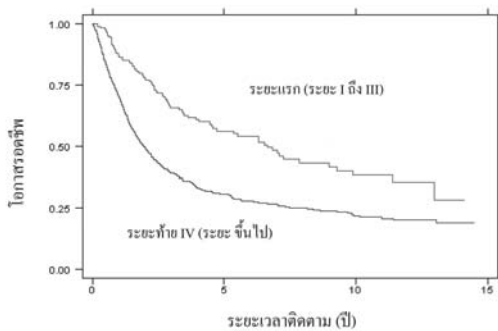
ตัวแปร	Median time (95%CI)	Person-time	IR/100	HR(95%CI)	p-value ¹
อายุ (ปี)					0.006
≤ 30 ปี	3.1 (1.74, 4.47)	341	15.5	1	
31 - 45 ปี	2.8 (2.13, 3.51)	1057	16.4	1.0 (0.76, 1.41)	
> 45 ปี	2.1 (1.80, 2.38)	2219	22.2	1.3 (1.00, 1.75)	
เพศ					0.0002
ชาย	2.1 (1.80, 2.36)	2405	22.2	1	
หญิง	3.4 (2.40, 4.50)	1213	15.2	0.7 (0.61, 0.86)	
ระยะของโรค					< 0.001
ระยะแรก (ระยะ I ถึง III)	6.6 (5.20, 8.08)	784	10.7	1	
ระยะท้าย (ระยะ IV ขึ้นไป)	1.9 (1.68, 2.20)	2204	22.2	2.0 (1.62, 2.57)	
ระดับของพยาธิวิทยา			0.998		
Well differentiated	2.2 (1.08, 3.67)	52	19.2	1	
Moderately differentiated	2.7 (0.17, 5.20)	131	19.8	1.0 (0.48, 2.09)	
Poorly differentiated	2.4 (1.62, 3.25)	534	19.8	1.0 (0.55, 20.0)	
Undifferentiated	2.4 (1.74, 3.12)	581	19.9	1.0 (0.55, 2.0)	
ชนิดของพยาธิวิทยา					0.113
Squamous cell carcinoma	2.2 (1.95, 2.54)	2203	20.1	1	
Others	2.8 (1.97, 3.68)	1329	18.4	0.88 (0.75, 1.03)	
ลักษณะก้อนมะเร็ง (T4)					< 0.001
< T4	3.1 (2.49, 3.68)	1951	16.1	1	
T4	1.6 (1.26, 1.84)	880	25.2	1.5 (1.24, 1.74)	
การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ					< 0.001
มี	2.3 (1.88, 2.66)	2068	20.2	1	
ไม่มี	5.2 (3.33, 7.03)	642	11.7	0.6 (0.48, 0.78)	
การแพร่กระจายไปที่ตับ					0.399
มี	2.7 (0.62, 4.88)	30	26.8	1	
ไม่มี	2.3 (2.03, 2.59)	3589	19.8	0.7 (0.36, 1.47)	
การแพร่กระจายไปที่สมอง					0.263
มี	0.9 (0.21, 1.54)	12	32.5	1	
ไม่มี	2.3 (2.04, 2.59)	3606	19.8	0.5 (0.21, 1.44)	
การแพร่กระจายไปที่กระดูก					0.426
มี	-	14	7.2	1	
ไม่มี	2.3 (2.04, 2.58)	3605	19.9	2.0(0.28, 14.4)	
การแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง					0.495
มี	2.0 (0.14, 3.89)	37	26.8	1	
ไม่มี	2.3 (2.05, 2.61)	3581	19.7	0.8 (0.43, 1.49)	

¹ ค่า p-value จาก Partial likelihood ratio test



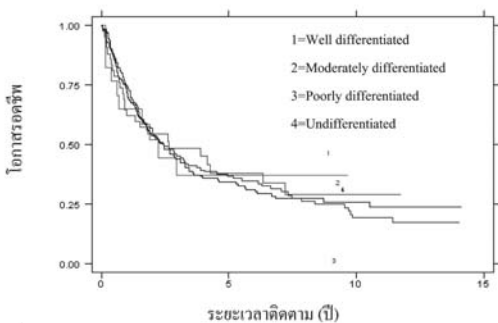
รูปที่ 3 โค้งการรอดชีพโดยวิธี Kaplan-Meier ระหว่างกลุ่มอายุ

จากรูปที่ 4 แสดงโค้งการรอดชีพระหว่างระยะของโรคของผู้ป่วย พบว่าโค้งการรอดชีพของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Logrank test=38.0, $p > 0.001$)



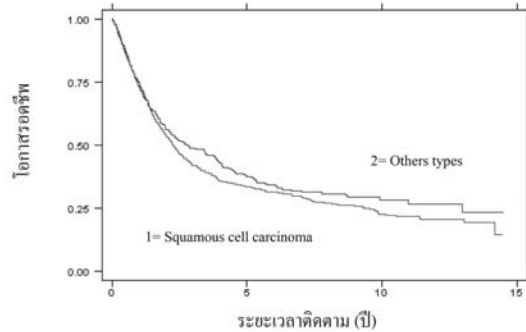
รูปที่ 4 โค้งการรอดชีพโดยวิธี Kaplan-Meier ระหว่างระยะของโรค

จากรูปที่ 5 แสดงโค้งการรอดชีพระหว่างระดับของพยาธิวิทยาของผู้ป่วย พบว่าโค้งการรอดชีพของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Logrank test=0.04, $p = 0.997$)



รูปที่ 5 โค้งการรอดชีพโดยวิธี Kaplan-Meier ระหว่างระดับของพยาธิวิทยา

จากรูปที่ 6 แสดงโค้งการรอดชีพระหว่างชนิดของพยาธิวิทยาของผู้ป่วย พบว่าโค้งการรอดชีพของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Logrank test=2.37, $p = 1.123$)



รูปที่ 6 โค้งการรอดชีพโดยวิธี Kaplan-Meier ระหว่างชนิดของพยาธิวิทยา

3. ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพ (การวิเคราะห์โดยพิจารณาผลจากหลายตัวแปร)

เมื่อควบคุมผลกระทบจากอายุ เพศ ระยะของโรค ชนิดของพยาธิวิทยา และลักษณะของก้อนมะเร็ง (T4) แล้ว พบว่า อายุ เพศ ระยะของโรค และลักษณะของก้อนมะเร็ง (T4) เท่านั้น ที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กล่าวคือเมื่อใช้กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ น้อยกว่า 30 ปี เป็นกลุ่มอ้างอิงแล้ว โอกาสที่กลุ่มอายุระหว่าง 31 ถึง 45 ปี เสี่ยงต่อการตายเป็น 1.42 เท่า (95%CI: 0.94-2.14) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 45 ปี ขึ้นไป มีโอกาสเสี่ยงต่อการตายเป็น 1.84 เท่า (95%CI: 1.25-2.71) และเมื่อใช้เพศชายเป็นกลุ่มอ้างอิง แล้วโอกาสเพศหญิงเสี่ยงต่อการตายเป็น 0.80 เท่า (95%CI: 0.65-0.98) และเมื่อพิจารณาระยะของโรค โดยให้กลุ่มผู้ป่วยระยะแรก (ระยะที่ I ถึงระยะที่ III) เป็นกลุ่มอ้างอิงแล้ว โอกาสที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะท้าย (ระยะ IV ขึ้นไป) เสี่ยงต่อการตายเป็น 1.79 เท่า (95%CI: 1.25-2.71) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะของก้อนมะเร็ง (T4) < 4 เป็นกลุ่มอ้างอิงแล้ว โอกาสที่กลุ่มผู้ป่วยที่มี ลักษณะของก้อนมะเร็ง (T4) เท่ากับ T4 เสี่ยงต่อการตายเป็น 1.21 เท่า (95%CI: 1.00-1.48) (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

ในการศึกษารั้งนี้เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ที่ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษาผลการรักษาเมื่อควบคุมผลกระทบจากอายุ เพศ ระยะของโรค ชนิดของพยาธิวิทยา และ T4

ตารางที่ 3 ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการรอดชีพ โดยคำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับรังสีรักษา

ตัวแปร	Crude HR	Adjusted HR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)				< 0.001
≤ 30 ปี	1	1		
31 - 45 ปี	1.03	1.42	0.94 ถึง 2.14	
> 45 ปี	1.32	1.84	1.25 ถึง 2.71	
เพศ				0.026
ชาย	1	1		
หญิง	0.73	0.80	0.65 ถึง 0.98	
ระยะของโรค				< 0.001
ระยะแรก (ระยะ I ถึง III)	1	1		
ระยะท้าย (ระยะ IV ขึ้นไป)	2.04	1.79	1.38 ถึง 2.34	
ชนิดของพยาธิวิทยา				0.362
Squamous cell carcinoma	1	1		
Others	0.88	0.92	0.76 ถึง 1.10	
ลักษณะก้อนมะเร็ง (T4)				< 0.046
< T4	1	1		
T4	1.48	1.21	1.00 ถึง 1.48	

แล้วพบว่า อายุ เพศ ระยะของโรค และลักษณะก้อนมะเร็ง (T4) เป็นปัจจัยอันสำคัญที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยหลังการให้รังสีรักษา ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁵⁻²¹ และยังพบว่าอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 5 ปี ในการศึกษาที่พบเพียงร้อยละ 34.5 ในขณะที่การศึกษาอื่นพบถึงร้อยละ 56.6 ถึงร้อยละ 58.6²²⁻²³ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย รวมทั้งลักษณะของโรค ที่ยังมีความแตกต่างกัน ในแต่ละพื้นที่

ส่วนการศึกษาของ Sanguineti และคณะ พบเพียงระยะของโรค และพยาธิวิทยาเท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ และยังพบว่าอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 5 ปี หลังการให้รังสีรักษา พบร้อยละ 48.0²⁴ ในขณะที่การศึกษาของ Bailet และคณะ พบถึงร้อยละ 58.0²⁵

อายุ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก พบอายุระหว่าง 35-64 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 50 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 13.8 ปี) เพศ พบผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยมีอัตราส่วนระหว่างเพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 2.5:1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (อ้างถึงใน นายแพทย์ ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย)²⁶ เมื่อพิจารณาวิธีการทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าการศึกษาของ Lee และคณะ โดยการใช้การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (Univariable analysis) พบว่าขนาดของก้อนมะเร็ง เท่านั้น ที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา²⁷ ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ โดยการใช้วิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariable analysis) พบว่าขนาดของก้อนมะเร็ง และ T4 มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับรังสีรักษา²⁸ ส่วนการศึกษาของ Huang และคณะ พบว่า เพศ อายุ และระยะของโรค มีผลต่อการรอดชีพ และยังพบว่าอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 5 ปี พบร้อยละ 50.6²⁹ ในขณะการศึกษาของ Qi และคณะ พบว่า อายุ ระยะของโรค เป็นปัจจัยสำคัญต่อการตาย³⁰ ส่วนการศึกษาของ Wang และคณะ โดยวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว พบเฉพาะอายุ เท่านั้น ที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ ส่วนการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ พบเพศ ระยะของโรค เคมีบำบัด และการตอบสนองการรักษาในระยะสั้นที่มีการแพร่กระจายของโรค มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพผู้ป่วย และยังพบว่าอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 1 ปีและ 3 ปี เท่ากับ 60.9 และ 14.1 ตามลำดับ³¹ บางการศึกษาพบว่าระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้รังสีรักษา ระยะของโรค และเพศ มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ³²

ในขณะที่การศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมอื่น เช่น การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ ไม่พบความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยชนิดนี้ (อ้างถึงใน : Treatment statement for Health professionals Nasopharyngeal Cancer Treatment, PDQ)³³

ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยมีข้อดี คือเก็บข้อมูลอย่างต่อเนื่อง (consecutive case) โดยรังสีแพทย์ที่เป็นเจ้าของผู้ป่วยและทำการรักษาโดยรังสีรักษาเอง ทำให้ช่วยลดความแปรปรวนที่จะเกิดขึ้นระหว่างการให้รังสีรักษาได้ ส่วนข้อด้อยของการศึกษาคือไม่มีการคัดเลือกผู้ป่วย (non selected case) บางครั้งจึงไม่เหมาะที่จะตอบคำถามการวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพ สำหรับงานวิจัยทางการแพทย์ ส่วนการคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size calculation) ไม่ใช่ประเด็นหลักเพราะได้เก็บข้อมูลเสร็จสิ้นแล้ว อย่างไรก็ตามการคำนวณขนาดตัวอย่าง สามารถกระทำได้จากสูตรการคำนวณ สำหรับ Cox Proportional Hazard Model ในกรณีสองตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กัน²⁴

สรุป

จากการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ได้รับ การรักษาโดยรังสีรักษา พบว่าเมื่อควบคุมผลกระทบจากอายุ เพศ ระยะของโรค พยาธิวิทยา และลักษณะก้อนมะเร็ง (T4) แล้วพบว่า อายุ เพศ ระยะของโรค และ T4 เป็นปัจจัยอันสำคัญที่มีผลต่อการตายผู้ป่วยหลังการให้รังสีรักษา ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ ควรได้รับการยอมรับจากบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ควรมีการตรวจหามะเร็งระยะแรก หรือการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง (cancer screening) ในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค รวมทั้งหา แนวทางการรักษาโดยรังสีรักษาร่วมกับวิธีการอื่น การส่งเสริมงานด้านสุขภาพในชุมชนเกี่ยวกับการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยวิธีการใหม่ๆ ที่ดีกว่าในปัจจุบัน ซึ่งจะส่งผลให้อัตราตาย (ซึ่งสำคัญกว่าอัตราการรอดชีพ) โดยรวมลดลงได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งทุกคน ที่ช่วยในการติดตามสถานะสุดท้าย ของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon, France: 534-5.
2. Kruhprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. (editors). Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2007.

3. Cancer Unit Khon Kaen University. Tumor Registry 2008. Khon Kaen: faculty of Medicine Srinagarind hospital Khon Kaen University; 2009.
4. Sun CZ, Chen FJ, Zeng ZY, Li QL, Chen YF, Song M. Comparison of primary tongue carcinoma with second primary tongue carcinoma after radiotherapy for nasopharynx cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2006; 28:938-41.
5. Sun CZ, Chen FJ, Zeng ZY, Chen WK, Chen YF. Second primary tumor of tongue after nasopharynx carcinoma radiotherapy: report of 53 cases. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2005; 40:819-23.
6. Lu TX, Zhao C, Wu SX, Luo W, Chen Y, Xie FY, et al. Retrospective analysis of 934 nasopharyngeal carcinoma patients treated with conventional external beam radiotherapy alone. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2005; 27:620-2.
7. Seriakov AP, Kopychev IuE, Gorbunov VA, Zav'ialov MS, Kubyskin SI, Smolin AV, et al. Combined (chemo-radiation) treatment of patients with nasopharyngeal cancer. Voen Med Zh 2005; 326:38-43, 111.
8. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. J Clin Oncol 2005; 23:1059-60.
9. Hsu YC, Wang LF, Lee KW, Ho KY, Huang CJ, Kuo WR. Cerebral radionecrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. Kaohsiung J Med Sci 2005; 21:452-9.
10. Mai HQ, Mo HY, Hong MH, Guo X, Deng MQ, Zhang F, et al. Impact of pre-radiotherapy hemoglobin level on local control of nasopharyngeal carcinoma. Ai Zheng 2005; 24:727-30.
11. Mao YP, Hong MH, Sun Y, Liang SB, Li L, Liu LZ, et al. Clinical staging of nasopharyngeal carcinoma based on MRI: suggestions for improving the Chinese'92 staging system. Ai Zheng. 2007; 26:1099-106.
12. Sun LM, Li CI, Huang EY, Vaughan TL. Survival differences by race in nasopharyngeal carcinoma. Am J Epidemiol. 2007; 165: 271-8.
13. Gao JM, Zeng YX, Cui NJ, Lu TX, Zhao C, Xia YF, et al. Staging 915 cases of nasopharyngeal carcinoma after simple radical radiotherapy—check-out of Fuzhou staging system. Ai Zheng 2005; 24:1165-72.
14. Gao JM, Zeng YX, Cui NJ, Lu TX, Zhao C, Xia YF, et al. Staging 915 cases of nasopharyngeal carcinoma after simple radical radiotherapy (Part II)—Check-out of AJCC/UICC staging system (1997). Ai Zheng 2006; 25:257-63.

15. Zeng Q, Guo X, Li NW, Xiang YQ, Cao SM, Hong MH. Clinical characteristics and prognosis of aged nasopharyngeal carcinoma patients: a report of 313 cases [Abstract]. *Ai Zheng* 2008; 27:289-94.
16. Tang LL, Liu LZ, Ma J, Zong JF, Huang Y, Lin AH, et al. The role of retropharyngeal lymph node metastasis in staging of nasopharyngeal carcinoma [Abstract]. *Ai Zheng* 2006; 25:129-35.
17. Levendag PC, Lagerwaard FJ, Noever I, dePan C, vanNimwegen A, Wijers O, Schmitz PI, van Dieren E, Nowak PJ. Role of endocavitary brachytherapy with or without chemotherapy in cancer of the nasopharynx. [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:755-68.
18. Guo ZM, Liu WW, He JH. A retrospective cohort study of nasopharyngeal adenocarcinoma: a rare histological type of nasopharyngeal cancer. [Abstract]. *Clin Otolaryngol* 2009; 34:322-7.
19. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. [Abstract]. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009.
20. Jeremic B, Milicic B. Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. [Abstract]. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:163-8.
21. Chen CY, Han F, Zhao C, Lu LX, Sun Y, Liu XF, et al. Treatment results and late complications of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. [Abstract]. *Br J Radiol* 2009; 82:452-8.
22. Heng DM, Wee J, Fong KW, Lian LG, Sethi VK, Chua ET, et al. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 86:1912-20.
23. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. [Abstract]. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:536-9.
24. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. [Abstract]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1997; 37:985-96.
25. Baillet JW, Mark RJ, Abemayor E. Nasopharyngeal carcinoma: treatment results with primary radiation therapy. [Abstract]. *Laryngoscope* 1992; 102:965-72.
26. มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal Carcinoma NPC) [cited Dec 25, 2009] /Available from: http://pioneer.netserv.chula.ac.th/~ssivalee/p0000027_10.htm
27. Lee CC, Chu ST, Ho HC, Lee CC, Hung SK. Primary tumor volume calculation as a predictive factor of prognosis in nasopharyngeal carcinoma. [Abstract]. *Acta Otolaryngol*. 2008; 128:93-7.
28. Lee CC, Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, et al. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: significance for survival. [Abstract]. *Auris Nasus Larynx* 2008; 35:376-80.
29. Huang QH, Li YH, Liu Q. A survival analysis of 1761 nasopharyngeal carcinoma cases diagnosed during 1976-2005 in Sihui city in Guangdong province. [Abstract]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2007 Jun; 41 Suppl: 98-100.
30. Qi SN, Xie FY, Lu TX, Gao JM, Liu MZ, Zou GR. Clinical characters of aged nasopharyngeal carcinoma patients. [Abstract]. *Ai Zheng* 2006; 25:740-3.
31. Wang CT, Cao KJ, Li Y, Xie GF, Huang PY. Prognosis analysis of nasopharyngeal carcinoma patients with distant metastasis. State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou, Guangdong, PR China. [Abstract]. *Ai Zheng* 2007; 26:212-5.
32. Mai HQ, Mo HY, Hong MH, Guo X, Deng MQ, Zhang F, Min HQ. Impact of pre-radiotherapy hemoglobin level on local control of nasopharyngeal carcinoma. [Abstract]. *Ai Zheng* 2005; 24:727-30.
33. Treatment statement for Health professionals. Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®). [cited Dec 5, 2009] /Available from: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062918.html>
34. Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis. *Statis Med* 2000; 19:441-52.

