

Chulalongkorn University

## Chula Digital Collections

---

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

---

2020

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนเอ  
พิเตอร์มอลโกรทแพกเตอร์รีเซ็ปเตอร์ชนิดทรานส์เมมเบรน T790M ในผู้ป่วยโรค  
มะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดใหญ่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ภายหลังที่  
ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส

ณิชา ชิงสนธิพร  
คณะ แพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>

 Part of the [Medical Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

ชิงสนธิพร, ณิชา, "ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนเอพิเตอร์มอลโกรทแพกเตอร์รีเซ็ปเตอร์ชนิดทรานส์เมมเบรน T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดใหญ่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส" (2020). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 3997.  
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/3997>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนเอพิเตอร์มอลโกรทแฟกเตอร์รีเซปเตอร์ชนิด  
ทุดิยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟ  
อาร์ภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2563  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Factors Associated with T790M Secondary *EGFR* Mutation in Patient with Advanced  
*EGFR*-mutant Non-small Cell Lung Cancer After Treatment with EGFR Tyrosine Kinase  
Inhibitor



Miss Nicha Zungsontiporn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนเอพิ  
เดอรัมอลโกรทแฟกเตอร์รีเซ็ปเตอร์ชนิดทิวติงกูมิแบบ  
T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มี  
การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจี  
เอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส

โดย

น.ส.ณิชา ชิงสนธิพร

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการ  
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ นายแพทย์ในยรัฐ ประสงค์สุข)

นิชา ซึ่งสนธิพร : ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนเอพิเดอร์มัลโกรทแฟกเตอร์รีเซปเตอร์ชนิด  
 ทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ภายหลังที่  
 ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส. ( Factors Associated with T790M Secondary EGFR Mutation in  
 Patient with Advanced EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer After Treatment with EGFR  
 Tyrosine Kinase Inhibitor) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

ที่มา: กลไกการดื้อยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือสองในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มี  
 การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ที่พบได้บ่อยที่สุดคือการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แต่ในปัจจุบันยังไม่มี  
 มีปัจจัยที่แน่ชัดที่สามารถทำนายการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาว่ามีปัจจัยใดหรือไม่ที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M  
 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีน  
 อีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion หรือ L858R mutation และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโร  
 ซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง โดยมีตัวชี้วัดปฐมภูมิคือความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์  
 ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

ผลการศึกษา: ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2554 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัย  
 ทั้งหมด 207 ราย ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยร้อยละ 66.7 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 64  
 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 67.6 และเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนร้อยละ 95.2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด  
 ทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา  
 ต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (OR 2.74,  $p = 0.006$ ) และระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโร  
 ซีนไคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน (OR 3.71,  $p = 0.001$ ) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการ  
 กลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจี  
 เอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (OR 2.61,  $p = 0.009$ ) อัตราการรอดชีวิตรวมในกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติย  
 ภูมิแบบ T790M เท่ากับ 41.9 เดือนและ 20.1 เดือนตามลำดับ (log rank  $p$ -value  $< 0.001$ )

สรุปผลการศึกษา: การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลาย  
 พันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลาย  
 พันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6270033030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, T790M mutation

Nicha Zungsontiporn : Factors Associated with T790M Secondary *EGFR* Mutation in Patient with Advanced *EGFR*-mutant Non-small Cell Lung Cancer After Treatment with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. Advisor: Assoc. Prof. VIROTE SRIURANPONG, Ph.D.

Background: The most common resistance mechanism to 1st- or 2nd-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) patients is the T790M mutation which confers a sensitivity to osimertinib. However, there are limited and inconclusive data regarding predictive factors for the acquired T790M mutation.

Objective: The aim of this study was to identify clinical factors associated with secondary T790M mutation in this population.

Methods: We performed a retrospective study in sensitizing EGFR-mutation, exon 19 deletion or exon 21 L858R point mutation, advanced NSCLC patients who had disease progression following treatment with 1st- or 2nd-generation EGFR-TKI. The primary outcome was to identify clinical parameters associated with the secondary T790M mutation.

Results: We recruited 207 EGFR-mutant lung cancer patients who were diagnosed and received 1st- or 2nd-generation EGFR-TKI between November 2011 and March 2020 and had disease progression. We found the T790M mutation in 138 of 207 patients, 66.7%. With univariate analysis, occurrence of T790M mutation was significantly associated with prior response to EGFR-TKI (OR 2.74,  $p = 0.006$ ) and progression-free survival longer than 6 months (OR 3.71,  $p = 0.001$ ). However, only the prior response to EGFR-TKI remained the factor significantly associated with T790M mutation under multivariate analysis (OR 2.61,  $p = 0.009$ ). The median overall survival in T790M positive patients was 41.9 months, which was longer than those of T790M negative patients, 20.1 months (log rank  $p$ -value  $< 0.001$ ).

Conclusion: Prior response to EGFR-TKI was the factor significantly associated with secondary T790M mutation in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC upon disease progression following treatment with 1st- or 2nd- generation EGFR-TKI.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2020

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

รองศาสตราจารย์ดอกเตอร์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์  
ที่ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย อาจารย์ดอกเตอร์แพทย์  
หญิงชนิดา วินะยานุวัติคุณและอาจารย์แพทย์หญิงปิยะดา สิริเดชไพบูลย์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือ  
และให้ข้อมูลในการทำวิจัย รวมถึงเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ที่ให้ความช่วยเหลือ  
ในการเก็บข้อมูลวิจัย

รองศาสตราจารย์ดอกเตอร์นายแพทย์ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ ประธานกรรมการสอบ  
วิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และอาจารย์  
นายแพทย์ ไนรัฐ ประสงค์สุข กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ภายนอกสถาบัน ที่ให้ความรู้แนวทางการวิจัย  
และข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัย

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณครอบครัวของข้าพเจ้าและเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขา  
มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้กำลังใจและความช่วยเหลือข้าพเจ้ามาตลอด

ณิชา ชิงสนธิพร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	1
บทที่ 1 บทนำ .....	2
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	2
1.2 คำถามของการวิจัย .....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	5
1.4 สมมุติฐานงานวิจัย .....	6
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย .....	7
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....	10
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข .....	11
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	20



3.1 รูปแบบการวิจัย .....	20
3.2 ระเบียบการวิจัย.....	20
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	21
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย .....	22
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	23
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	23
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	24
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	24
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	25
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา .....	25
4.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	25
4.3 ผลการศึกษาวิจัย.....	32
4.3.1 ผลการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M .....	32
4.3.2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M .....	35
4.3.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M .....	38
4.3.4 การวิเคราะห์ความไวของข้อมูล (sensitivity analysis).....	39
4.3.5 อัตราการรอดชีวิตรวม .....	43
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	44
5.1 อภิปรายผล .....	44
5.2 สรุปผลการวิจัย .....	47
5.3 ข้อเด่นของการศึกษา.....	48
5.4 ข้อด้อยของการศึกษา.....	48

5.5 ข้อเสนอแนะ .....	49
บรรณานุกรม.....	50
ภาคผนวก ก.....	56
ประวัติผู้เขียน.....	61



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงระยะของมะเร็งปอด ตามเกณฑ์ของ AJCC 8 <sup>th</sup> edition .....	7
ตารางที่ 2 แสดงระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอ้างอิงตาม ECOG .....	8
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร.....	26
ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และผลการรักษา .....	29
ตารางที่ 5 แสดงอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แยกตามชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจและครั้งที่ส่งตรวจ .....	34
ตารางที่ 6 แสดงอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทั้งจากเลือดและจากชิ้นเนื้อ .....	35
ตารางที่ 7 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M.....	36
ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M.....	39
ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ความไวของข้อมูล .....	40

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย .....	6
รูปภาพที่ 2 ประชากรที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกโครงการวิจัย .....	26
รูปภาพที่ 3 แสดงระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส สรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ในกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M .....	33
รูปภาพที่ 4 แสดงอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แยก ตามชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจในการตรวจครั้งแรก.....	34
รูปภาพที่ 5 แสดงอัตราการรอดชีวิตรวมในกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติย ภูมิแบบ T790M.....	43
รูปภาพที่ 6 แสดงกลไกการดื้อยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส.....	45

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATP	Adenosine triphosphate
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CR	Complete response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EGFR-TKI	Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor
KEAP1	Kelch Like ECH Associated Protein 1
KRAS	Kirsten rat sarcoma
NF1	Neurofibromin 1
NHIS	National Health Interview Survey
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PPS	Postprogression survival
PR	Partial response
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RTK	Receptor tyrosine kinase
SCLC	Small cell lung cancer
SD	Stable disease
STK11	Serine/threonine kinase 11
TP53	Tumour protein p53

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคมะเร็งปอดถือเป็นโรคมะเร็งที่สำคัญและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นของประชากรทั่วโลก โดยมีประมาณการอัตราการเกิดโรค 2.1 ล้านคนและประมาณการอัตราการเสียชีวิต 1.8 ล้านคนในปี พ.ศ. 2561 ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 18.4 ของอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด (1)

มะเร็งปอดสามารถแบ่งชนิดตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 85 และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็ก (small cell lung cancer, SCLC) โดยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กยังสามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้เป็นกลุ่มย่อยๆ ที่พบได้บ่อยคือชนิดอะดีโน (adenocarcinoma) และชนิดสแควมัส (squamous cell carcinoma) (2)

ระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กสามารถแบ่งได้เป็น 4 ระยะตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8<sup>th</sup> edition ซึ่งประเมินจากขนาดและขอบเขตของก้อนการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง และการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (3) โดยในแต่ละระยะจะมีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน ซึ่งในมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายจะมีพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่น้อยกว่าร้อยละ 10 (4)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา การรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจายได้มีการพัฒนาจากการใช้ยาเคมีบำบัดมาสู่การรักษาที่จำเพาะต่อบุคคลมากขึ้น ได้แก่ การรักษาด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) และการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งปอดแต่ละรายมีการกลายพันธุ์ของยีนหรือกลไกการเกิดโรคที่ต่างกัน โดยยีนกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในมะเร็งปอดชนิดอะดีโน ได้แก่ *Kirsten rat sarcoma (KRAS)*, *Epidermal growth factor receptor (EGFR)* และยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) อื่น ๆ เช่น *Tumour protein p53 (TP53)*, *Kelch Like ECH Associated Protein 1 (KEAP1)*, *Serine/threonine kinase 11 (STK11)* and *Neurofibromin 1 (NF1)* ในขณะที่มะเร็งปอดชนิดสแควมัสมียีนกลายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ *TP53* และ *Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)* (2)

ในปัจจุบันการกลายพันธุ์ของยีนที่พบได้บ่อยในมะเร็งปอดที่สามารถให้การรักษาด้วยยามุ่งเป้าได้คือ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ (*EGFR*) ซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 60 ขึ้นกับเชื้อชาติและภูมิภาค โดยพบได้บ่อยในประเทศแถบเอเชียตะวันออก ได้แก่ ประเทศญี่ปุ่น เกาหลี รวมถึงประเทศไทย นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ยังพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยเพศหญิงที่ไม่สูบบุหรี่และเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโน (5)

ตัวรับอีจีเอฟอาร์เป็นโปรตีนตัวรับไทโรซีนไคเนส (receptor tyrosine kinase, RTK) ในตระกูล ErbB ซึ่งประกอบด้วย EGFR หรือ ERBB1 หรือ HER1, ERBB2 หรือ HER2, ERBB3 หรือ HER3 และ ERBB4 หรือ HER4 ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับสัญญาณที่ส่งมาจากภายนอกเซลล์ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์มักเกิดที่ตำแหน่ง exon 18 ถึง exon 21 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่สร้างโปรตีนบริเวณที่จับกับอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate, ATP) ซึ่งเมื่อเกิดการกลายพันธุ์จะทำให้ตัวรับอีจีเอฟอาร์ทำงานมากขึ้นและกระตุ้นตัวรับสัญญาณภายในเซลล์ลำดับถัดๆ ไป (downstream pathway) ซึ่งมีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์และเพิ่มการอยู่รอดของเซลล์ (6)

ชนิดของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ที่พบได้บ่อย คือ การขาดหายไปของเบสที่ตำแหน่ง exon 19 (exon 19 deletion) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 45 และการแทนที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนลำดับที่ 858 ของ exon 21 (L858R mutation) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 40 ถึงร้อยละ 45 (6) นอกเหนือจากนี้ ยังอาจพบกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดอื่น เช่น การแทนที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนลำดับที่ 719 ของ exon 18 (G719X) และการแทนที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนลำดับที่ 861 ของ exon 21 (L861Q) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 5 ซึ่งการกลายพันธุ์ดังกล่าวมาข้างต้นนี้สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (sensitizing mutation) (7, 8) อย่างไรก็ตาม มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์บางตำแหน่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (resistant mutation) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 5 ได้แก่ การแทรกเพิ่มของเบสที่ตำแหน่ง exon 20 (exon 20 insertion) และการแทนที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนลำดับที่ 790 ของ exon 20 (T790M mutation) (6)

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์จะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) (7, 8) โดยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา gefitinib หรือ erlotinib ซึ่งเป็นยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่ง (first-generation EGFR-TKI) กับการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษานานแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ พบว่า การให้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสสามารถช่วยเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรค (progression-free survival, PFS) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มค่าระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคเฉลี่ย (median PFS) จากประมาณ 4 – 6 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเป็น 9 – 13 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่ง (9-14)

หลังจากนั้นได้มีการพัฒนายาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สอง (second-generation EGFR-TKI) ได้แก่ afatinib และ dacomitinib ซึ่งเชื่อว่ามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่ง เนื่องจากยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สองเป็นตัวยับยั้งแบบถาวร

(irreversible inhibitor) ต่อตัวรับอีจีเอฟอาร์และตัวรับไทโรซีนไคเนสอื่นๆ ที่อยู่ในตระกูล ErbB ได้แก่ HER2 และ HER4 ในขณะที่ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งเป็นตัวยับยั้งแบบชั่วคราว (reversible inhibitor) และจับจำเพาะกับตัวรับอีจีเอฟอาร์เท่านั้น (2) ซึ่งเมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา afatinib กับการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษานานแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ พบว่า การให้ยา afatinib สามารถช่วยเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคเฉลี่ยจาก 5 – 7 เดือนเป็น 11 เดือน (15, 16) และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สองกับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งเป็นการรักษานานแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ พบว่า การให้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สองสามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคเฉลี่ยจาก 10.9 เดือนเป็น 11.0 เดือนเมื่อให้ยา afatinib เทียบกับยา gefitinib และเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคเฉลี่ยจาก 9.2 เดือนเป็น 14.7 เดือนเมื่อให้ยา dacomitinib เทียบกับยา gefitinib (17, 18)

อย่างไรก็ตาม ภายหลังจากที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองไปเป็นระยะเวลาหนึ่งจะพบว่าการดื้อยาเกิดขึ้นและทำให้มีการดำเนินโรคมามากขึ้น กลไกของการดื้อยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสอาจเป็นได้จากหลายสาเหตุ โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด คือ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ซึ่งสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 50 ถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง (19, 20)

การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความสำคัญ เนื่องจากในปัจจุบันได้มีการพัฒนายาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สามคือ osimertinib ซึ่งเป็นตัวยับยั้งที่จำเพาะต่อทั้งการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยพบว่าเมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา osimertinib กับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งและตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M พบว่าการให้ยา osimertinib มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาเคมีบำบัด โดยสามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคเฉลี่ยจาก 4.4 เดือนเป็น 10.1 เดือน (21)

แต่ในปัจจุบันยังไม่มีปัจจัยที่แน่ชัดที่สามารถทำนายการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จึงนำไปสู่คำถามของงานวิจัยชิ้นนี้ เพื่อศึกษาว่ามีปัจจัยใดหรือไม่ที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาด



ไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

- ปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ต่อการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

### คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

- ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองเป็นเท่าใด
- อัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยที่มีและไม่มีกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองมีความแตกต่างกันหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

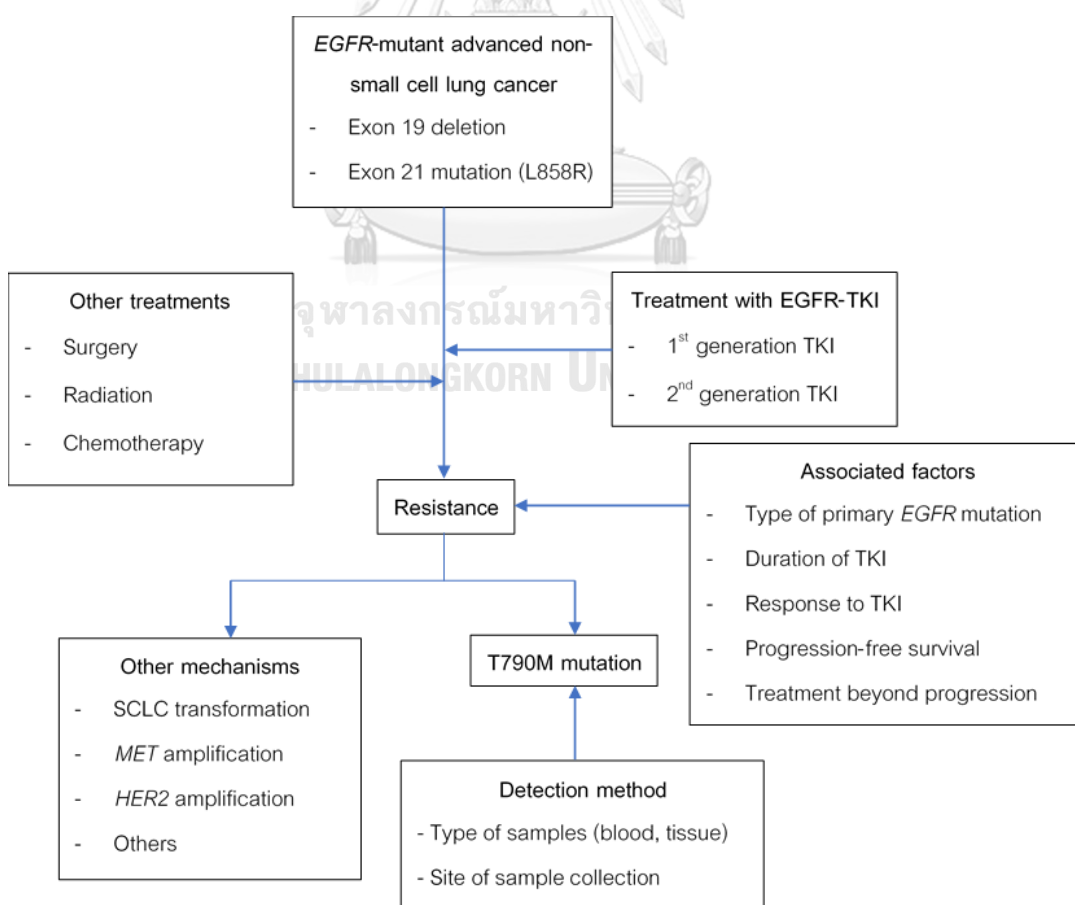
- เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง
- เพื่อศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง
- เพื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยที่มีและไม่มีกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

#### 1.4 สมมุติฐานงานวิจัย

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้นภายหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ได้แก่

- ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ (type of primary *EGFR* mutation)
- ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (duration of treatment)
- การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (response to treatment)
- ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (progression-free survival)
- การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้น (treatment beyond progression)

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

*EGFR* = epidermal growth factor receptor, *SCLC* = small-cell lung cancer, *TKI* = tyrosine kinase inhibitor

## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะแพร่กระจายหรือระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาด (curative treatment) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ และมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ที่มีข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- มะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะแพร่กระจายหรือระยะลุกลามเฉพาะที่ คือ มะเร็งปอดที่ได้รับการวินิจฉัยโดยทางพยาธิวิทยาและ/หรือร่วมกับผลย้อมทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemistry) โดยสามารถแบ่งชนิดย่อยโดยใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2558 (2015 WHO classification) (22) ได้เป็น ชนิดอะดีโน (adenocarcinoma) ชนิดสแควมัส (squamous cell carcinoma) ชนิดอะดีโนสแควมัส (adenosquamous cell carcinoma) ชนิดเซลล์ตัวใหญ่ (large cell carcinoma) และอื่นๆ
- การประเมินระยะของโรคอ้างอิงจากเกณฑ์ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8<sup>th</sup> edition (3) สามารถแบ่งได้เป็น 4 ระยะ โดยประเมินจากขนาดและขอบเขตของก้อน การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง และการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงระยะของมะเร็งปอด ตามเกณฑ์ของ AJCC 8<sup>th</sup> edition

ระยะของโรค	ระยะของก้อน (T stage)	การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (N stage)	การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (M stage)
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0

Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a – T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a – T2b	N2	M0
	T3 – T4	N1	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T1a – T2b	N3	M0
	T3 – T4	N2	M0
Stage IIIC	T3 – T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a – M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

- ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status) อ้างอิงตามเกณฑ์ของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (23) โดยแบ่งเป็นระดับ 0 ถึงระดับ 5 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอ้างอิงตาม ECOG

ระดับ	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	ความสามารถปกติ สามารถออกแรงได้โดยไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ใช้แรงมากขึ้น แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันและ กิจกรรมที่ใช้แรงน้อยได้
2	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ใช้แรงได้ แต่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ต้องพักบน เตียงหรือนั่งน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
4	ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งตลอดเวลา
5	เสียชีวิต

- ประวัติการสูบบุหรี่ แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามเกณฑ์ของ National Health Interview Survey (NHIS) (24) ได้แก่
  1. สูบบุหรี่ คือ ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มวนขึ้นไปในชีวิต และยังสูบบุหรี่อยู่ โดยยึดตามวันที่วินิจฉัยโรคมะเร็งปอด
  2. เคยสูบบุหรี่ คือ ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มวนขึ้นไปในชีวิต และหยุดสูบบุหรี่แล้วในขณะที่ยังวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด
  3. ไม่สูบบุหรี่ คือ ผู้ป่วยที่ไม่เคยสูบบุหรี่ หรือสูบบุหรี่น้อยกว่า 100 มวนในชีวิต
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ สามารถตรวจได้ทั้งจากการตรวจชิ้นเนื้อ (tissue biopsy) และการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด (liquid biopsy) โดยวิธีการตรวจทางโมเลกุลด้วยวิธี Cobas EGFR Mutation test v2 โดยศูนย์จุฬายีนโปร (Chula GenePRO Center)
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M สามารถตรวจได้ทั้งจากการตรวจชิ้นเนื้อและการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด โดยวิธีการตรวจทางโมเลกุลด้วยวิธี Cobas EGFR Mutation test v2 หรือ droplet digital PCR โดยศูนย์จุฬายีนโปร โดยผลการตรวจแบ่งได้เป็น 3 แบบคือ
  1. ผลบวก (positive) คือ ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M
  2. ผลลบ (negative) คือ ตรวจพบการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M
  3. สรุปผลไม่ได้ (uninformative) คือ ตรวจไม่พบทั้งการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ และการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

ผู้ป่วยแต่ละรายสามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิได้หลายครั้ง และถือว่าผลการตรวจในผู้ป่วยรายนั้นเป็นบวกถ้าผลครั้งใดครั้งหนึ่งให้ผลบวก
- การประเมินผลการรักษา อ้างอิงตามเกณฑ์การประเมินของ Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1 (25) โดยแพทย์ผู้รักษาหลักเป็นผู้ประเมิน โดยสามารถแบ่งการตอบสนองได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่
  1. Complete response (CR) คือ มีการตอบสนองจนรอยโรคทุกตำแหน่งหายไป หรือมีขนาดน้อยกว่า 10 มิลลิเมตรในรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลือง
  2. Partial response (PR) คือ มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของรอยโรคเล็กลงอย่างน้อยร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับขนาดตั้งต้น

3. Stable disease (SD) คือ มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของรอยโรคเล็กลงแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของ partial response หรือมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของรอยโรคมากขึ้นแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของ progressive disease
  4. Progressive disease (PD) คือ มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของรอยโรคมากขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของรอยโรคที่เล็กที่สุด และต้องมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของรอยโรคมากขึ้นอย่างน้อย 5 มิลลิเมตร หรือพบรอยโรคที่ตำแหน่งใหม่
- ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรค (progression-free survival) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง จนถึงเวลาที่ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคมากขึ้นภายหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ตามเกณฑ์ของ RECIST version 1.1 หรือเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ
  - อัตราการรอดชีวิตรวม (overall survival) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง จนถึงเวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ
  - การให้การรักษาต่อหลังจากที่มีการดื้อยา (treatment beyond progression) หมายถึง การให้การรักษาชนิดเดิมต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมากขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน โดยไม่ใช่เป็นการให้การรักษาต่อเฉพาะเพื่อรอผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เนื่องจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีแนวโน้มที่จะเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ภายหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สามซึ่งเป็นทางเลือกการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากกว่าการให้ยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อาจไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นหากเราสามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M สูงก็จะมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจเลือกว่าผู้ป่วยรายใดมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

### 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากการเป็นการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง อาจทำให้มีข้อมูลทางคลินิกหรือผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ขาดหายไปในผู้ป่วยบางราย รวมถึงผู้ป่วยบางส่วนที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองจะไม่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M



## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง exon 20 ของยีนอีจีเอฟอาร์ โดยมีการเปลี่ยนของกรดอะมิโนทรีโอนีน (threonine) เป็นเมทไธโอนีน (methionine) ที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนลำดับที่ 790 หรือที่เรียกว่าการกลายพันธุ์แบบ T790M (T790M mutation) โดยตำแหน่งนี้เป็นบริเวณที่จับกับอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (ATP-binding pocket) เมื่อมีการกลายพันธุ์จะทำให้ตัวรับอีจีเอฟอาร์สามารถจับกับอะดีโนซีนไตรฟอสเฟตได้ดีขึ้น และลดประสิทธิภาพของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งและรุ่นที่สอง (26)

เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M นี้สามารถพบได้บ่อยถึงร้อยละ 50 ถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมะเร็งปอดหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง (19, 20) จึงได้มีผู้ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยสัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ไว้หลายการศึกษา แต่ในปัจจุบันก็ยังไม่มีการสรุปที่แน่ชัดว่าปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

วรรณกรรมที่เคยมีผู้ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีดังนี้

#### 1) การศึกษาของ Hata และคณะ ในปี 2013 (27)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วย 78 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อเมื่อมีการดำเนินโรคมะเร็งปอดหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบลักษณะที่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M และเพื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตรวมภายหลังจากที่มีการดำเนินโรคมะเร็งปอดหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (postprogression survival, PPS)

โดยจากการศึกษานี้พบอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความแตกต่างกันขึ้นกับตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่นำมาส่งตรวจ โดยชิ้นเนื้อที่ได้จากระบบประสาทส่วนกลาง (น้ำไขสันหลังและเนื้อเยื่อสมอง) พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 17 ในขณะที่ชิ้นเนื้อที่ได้จากตำแหน่งอื่นพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 41



ส่วนปัจจัยอื่นๆ ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าไม่มี T790M

## 2) การศึกษาของ Ko และคณะ ในปี 2016 (28)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 61 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากการดำเนินการโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาสาเหตุของการดื้อยาและปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อเพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ใน 9 ยีนได้แก่ *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *NRAS*, *MEK1*, *AKT1*, *PTEN*, และ *HER2* โดยวิธี pyrosequencing plus capillary electrophoresis, quantitative polymerase chain reaction ใน 27 ราย และ อีก 34 รายตรวจหาเฉพาะการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์โดยใช้วิธี Scorpion ARMS method

โดยผลการศึกษานี้พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 34.4 และพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวและแบบพหุตัวแปร ได้แก่ การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น โดยพบอัตราการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 55 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน และร้อยละ 24 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นน้อยกว่า 30 วัน ค่า p-value เท่ากับ 0.0417

ในขณะที่ปัจจัยอื่นๆ รวมถึงตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่นำมาตรวจนั้นไม่พบว่าสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Hata และคณะ

## 3) การศึกษาของ Tseng และคณะ ในปี 2016 (29)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 98 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยมุ่งเน้นไปที่ผลของช่วงเวลาทำการตรวจชิ้นเนื้อ โดยพบผู้ป่วยที่ทำการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากการดำเนินการโรคมามากขึ้นทันทีร้อยละ 55.1 และพบผู้ป่วยที่ทำการตรวจชิ้นเนื้อหลังจากที่มีการพบการดำเนินโรคมามากขึ้นไประยะเวลาหนึ่ง (ค่ามัธยฐาน 470.5 วัน) ร้อยละ 44.9

โดยผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 55.1 แต่ในการศึกษานี้ไม่พบปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากในการศึกษาอื่นๆ ทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตาม จำนวนของประชากรที่นำมาศึกษาค่อนข้างน้อยจึงอาจทำให้มีข้อจำกัดได้

#### 4) การศึกษาของ Matsuo และคณะ ในปี 2016 (30)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 73 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากการดำเนินโรคมะเร็งปอดที่รับประทานยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อโดยวิธี digital polymerase chain reaction (dPCR) หรือ Cobas *EGFR* Mutation Test

โดยผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 52 และไม่พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการตรวจโดยวิธี dPCR และ Cobas และพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร ได้แก่ การกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion (odds ratio = 0.21, p-value = 0.011) และระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 10 เดือน (odds ratio = 0.09, p-value <0.001)

#### 5) การศึกษาของ Oya และคณะ ในปี 2017 (31)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 181 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากการดำเนินโรคมะเร็งปอดที่รับประทานยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M รวมถึงลักษณะของการดื้อยา โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อ โดยวิธี polymerase chain reaction ในการศึกษาที่มีความแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ คือมีการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะของการดื้อยาร่วมด้วย โดยผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 40 พบการดื้อยาที่รอยโรคเดียว (solitary lesion progression) และร้อยละ 60 พบการดื้อยาที่รอยโรคหลายตำแหน่ง (multiple lesion progression) และพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 48 ของผู้ป่วยทั้งหมด

ผลการศึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศชาย (odds ratio = 2.81, p-value = 0.0033) การตอบสนองต่อการ

รักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสแบบ complete response หรือ partial response (odds ratio = 2.21, p-value = 0.0423) ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่า 6 เดือน (odds ratio = 3.24, p-value = 0.0160) และลักษณะการติดยารอยโรคเดียว (odds ratio = 4.15, p-value < 0.001)

#### 6) การศึกษาของ Kawamura และคณะ ในปี 2018 (32)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 131 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังการที่ทำการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อ โดยสามารถตรวจได้ทั้งวิธี cycleave polymerase chain reaction, Scorpion Amplification Refractory Mutation System และ Cobas *EGFR* Mutation Test

ผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 44 และจากผลการศึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การกลับมาเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัด (odds ratio = 4.2, p-value = 0.02) และระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่า 1 ปี (odds ratio = 4.4, p-value = 0.03)

#### 7) การศึกษาของ Kaburagi และคณะ ในปี 2018 (33)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 233 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังการที่ทำการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดย การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อหรือการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งใช้เฉพาะการตรวจจากชิ้นเนื้อเท่านั้น โดยวิธีการตรวจชิ้นกับสถาบันที่ส่งตรวจ เช่น Cobas *EGFR* Mutation Test, allele-specific real-time polymerase chain reaction

ผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 42.5 โดยสามารถตรวจพบจากการตรวจชิ้นเนื้อได้มากกว่าการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด และจากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Chi-square test พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี และการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษา

นี้ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร ซึ่งอาจทำให้มีข้อจำกัดในการแปลผลข้อมูลเนื่องจากอาจมีปัจจัยกวนได้

#### 8) การศึกษาของ Joo และคณะ ในปี 2018 (34)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 111 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M และมีการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในด้านของผลของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ต่อการแพร่กระจายไปที่สมองและอัตราการรอดชีวิตรวม

การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อ โดยวิธีการ PNAclamp™ EGFR Mutation Detection Kit (PANAGENE, Daejeon, Korea) โดยพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 52.3

ผลการศึกษากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion (p-value = 0.003) และพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M หรือผู้ที่ได้รับยา osimertinib พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตรวมและระยะเวลาปลอดการแพร่กระจายของโรคมามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M หรือไม่ได้รับยา osimertinib

#### 9) การศึกษาของ Huang และคณะ ในปี 2018 (35)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 205 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อ โดยวิธี matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry

ผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 46.3 และผลการศึกษากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion (odds ratio = 2.15, p-value = 0.008) ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสที่นานกว่า 11 เดือน (odds ratio = 1.82, p-value = 0.034) และการตรวจชิ้นเนื้อจากตำแหน่งที่แพร่กระจาย (odds ratio = 2.17, p-value = 0.012)

#### 10) การศึกษาของ Dal Maso และคณะ ในปี 2020 (36)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 235 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยา รวมถึงลักษณะการดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ใช้การตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดในผู้ป่วยทุกราย และถ้าไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด จะทำการตรวจชิ้นเนื้อเป็นลำดับถัดไป โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์สามารถทำได้ทั้งวิธี PCR-based method, mass spectrometry-based method หรือ next-generation sequencing

ผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 51 และจากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุที่น้อยกว่า 65 ปี (odds ratio = 0.432, p-value = 0.019) การกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion (odds ratio = 0.461, p-value = 0.015) การแพร่กระจายของโรคที่ตำแหน่งใหม่หลังดื้อยา (odds ratio = 2.349, p-value = 0.015) การดื้อยาของรอยโรคที่ดับ (odds ratio = 3.361, p-value = 0.011) การไม่มีการดื้อยาของรอยโรคที่ปอด (odds ratio = 0.328, p-value = 0.003)

#### 11) การศึกษาของ Chai และคณะ ในปี 2020 (37)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 87 รายที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อภายหลังจากการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อ โดยวิธี Cobas EGFR Mutation Test v2 หรือการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดโดยวิธี peptic nucleic acid-locked nucleic acid PCR (PNA-LNA PCR) หรือ droplet digital PCR (ddPCR) โดยผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 63.2

ผลการศึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวรวมกับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส (odds ratio = 4.1, p-value = 0.021) การไม่พบรอยโรคใหม่ในสมองที่มีอาการ (odds ratio = 0.2, p-value = 0.034) และการไม่พบรอยโรคใหม่ต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (odds ratio = 0.3, p-value = 0.038)

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เคยมีผู้ศึกษาวิจัยทั้งหมดนี้ พบว่า ข้อมูลที่ได้ค่อนข้างมีความหลากหลายและมีความขัดแย้งกันในหลายการศึกษา ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่วิธีการศึกษาวิจัยและวิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความแตกต่างกัน ความแตกต่างกันในแง่ของเชื้อชาติของประชากรที่นำมาศึกษา รวมถึงกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษามีจำนวนค่อนข้างน้อยในการศึกษาส่วนใหญ่ โดยมีการศึกษาที่มีจำนวนประชากรที่นำมาศึกษามากกว่า 200 รายขึ้นไปเพียง 3 การศึกษา จึงทำให้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ที่ให้ผลสอดคล้องกันในหลายการศึกษา ได้แก่ การกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส และการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ซึ่งมีสมมุติฐานงานวิจัยถึงปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ได้แก่ ปัจจัยดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น 5 ปัจจัย

นอกเหนือจากนี้ ในปัจจุบันวิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ยังมีความหลากหลายมากขึ้น โดยการตรวจที่ถือเป็นมาตรฐานสำหรับหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รวมถึงการกลายพันธุ์แบบ T790M ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อ (38) โดยอาจทำได้ทั้งวิธี real-time PCR, Sanger sequencing, และ next-generation sequencing (39) แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจชิ้นเนื้ออาจไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย ทำให้มีข้อจำกัดของทางเลือกในการรักษาภายหลังจากที่ผู้ป่วยดื้อยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส จึงได้มีการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดซึ่งมีข้อดีคือ สามารถทำได้ง่ายและมีความอันตรายน้อยกว่า

เมื่อเปรียบเทียบการตรวจหาการกลายพันธุ์แบบ T790M จากการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดและจากชิ้นเนื้อ พบว่า การตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดด้วยวิธี Cobas มีความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 61 และความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 79 เมื่อเทียบกับการตรวจจากชิ้นเนื้อด้วยวิธี Cobas (40) และการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดด้วยวิธี BEAMing มีความไวเท่ากับร้อยละ 70 และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 69 เมื่อเทียบกับการตรวจจากชิ้นเนื้อด้วยวิธี Cobas (41) และการให้ยา osimertinib ในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดได้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากการตรวจชิ้นเนื้อ คือ มีอัตราการตอบสนองอยู่ที่ประมาณร้อยละ 63 ถึงร้อยละ 64 และระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคอยู่ที่ 9.7 เดือน (40, 41)

ดังนั้นในปัจจุบัน การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสอาจสามารถเลือกตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดก่อนได้ แต่หากผลการตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ก็แนะนำให้ทำการตรวจจากชิ้นเนื้อต่อไป เนื่องจากการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดเพียงอย่างเดียวอาจให้ผลลบลงได้ (39) แต่ในวรรณกรรมที่ได้เคยมีผู้ศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ ใช้การตรวจจากชิ้นเนื้อเกือบทั้งหมด ทำให้อาจมีข้อจำกัดยิ่งขึ้นในการแปลผลข้อมูลที่ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด ดังนั้นกลุ่มประชากรในการศึกษาวิจัยนี้ จึงรวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจจากชิ้นเนื้อและการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด เพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติในขณะนี้



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด retrospective cohort study

#### 3.2 ระเบียบการวิจัย

##### ประชากร (Population)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced disease) หรือระยะแพร่กระจาย (metastatic disease) ที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาด (curative treatment) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ และมีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

##### ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กโดยมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยัน ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่หรือมีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาด
3. ผู้ป่วยตรวจพบการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion หรือ exon 21 mutation L858R
4. ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง
5. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาภูมิคุ้มกันบำบัดเพื่อรักษาโรคในระยะแพร่กระจายมาก่อนสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้



### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์เป็นชนิดอื่นที่ไม่ใช่ชนิด exon 19 deletion หรือชนิด L858R mutation
2. ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด T790M
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สามเป็นการรักษานานแรก
4. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M
5. ผู้ป่วยที่ผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M เป็นแบบสรุปผลไม่ได้ (uninformative)

### ตัวชี้วัดการศึกษาวิจัย (Research outcome)

#### ตัวชี้วัดปฐมภูมิ

- ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

#### ตัวชี้วัดทุติยภูมิ

- เปอร์เซ็นต์ของความชุกของการเกิดการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง
- อัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยที่มีและไม่มี การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดเล็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับ logistic regression analysis โดยใช้การคำนวณจาก number of events per variable (EPV) of 10 (42)

$$N = 10 * k / p$$

N = ขนาดของตัวอย่างประชากรที่ต้องการศึกษา

$k$  = จำนวนปัจจัยทางคลินิกที่นำมาใช้พยากรณ์การเกิดการการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยมีจำนวน 5 ตัวแปรตามที่ได้ตั้งสมมุติฐานงานวิจัย ได้แก่ ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น

$p$  = สัดส่วนของความชุกของการการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยเท่ากับ 0.5 (20)

คำนวณขนาดของตัวอย่างประชากรที่ต้องการศึกษา  $N = 100$

โดยประมาณการข้อมูลสูญหาย (missing data) เท่ากับร้อยละ 20 ดังนั้นจึงกำหนดขนาดของตัวอย่างประชากรที่ต้องการศึกษาเท่ากับ 120 คน

### 3.4 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. ทีมผู้วิจัยขออนุญาตใช้เวชระเบียนจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ทีมผู้วิจัยค้นหาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ และมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง โดยค้นหาจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และผู้ป่วยต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กและมีผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
  - ประวัติข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ วันเกิด เชื้อชาติ โรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน และประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว
  - ประวัติโรคมะเร็งปอด ได้แก่ วันที่วินิจฉัย อายุที่วินิจฉัย ระยะของโรคเมื่อวินิจฉัย ชนิดของโรคมะเร็งปอด ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อวินิจฉัย ตำแหน่งการกระจายของโรคก่อนเริ่มยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส และตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส
  - ประวัติการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์

- การกลายพันธุ์ปฏิกิริยาของยีนอีจีเอฟอาร์ ได้แก่ ชนิดของการกลายพันธุ์  
ปฏิกิริยาของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจ ตำแหน่งของ  
ตัวอย่างที่ส่งตรวจ
  - การกลายพันธุ์ทุติยภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ได้แก่ ชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจ  
ตำแหน่งของตัวอย่างที่ส่งตรวจ ชนิดของการกลายพันธุ์ทุติยภูมิของยีนอีจี  
เอฟอาร์ และจำนวนครั้งที่ตรวจ
- ประวัติการรักษา ได้แก่ ประวัติการรักษาด้วยการผ่าตัด การให้รังสีรักษา และยาที่  
ได้รับก่อนหน้านี้ ชนิดของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสที่ได้รับ วันที่เริ่มและหยุด  
ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส วันที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยา  
ต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง การตอบสนองต่อการรักษา  
ด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษา  
ด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อ  
หลังจากที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้น
4. บันทึกข้อมูลผู้ป่วยลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
  5. วิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ ประวัติข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประวัติโรคมะเร็งปอด ประวัติการ  
ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ และประวัติการรักษา จากเวชระเบียนผู้ป่วยของ  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล

### 3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงอาจทำให้ไม่สามารถรวบรวมข้อมูลทางคลินิก  
บางอย่างรวมถึงผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ได้ครบถ้วน  
รวมถึงผู้ป่วยบางส่วนที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่  
หนึ่งหรือรุ่นที่สอง อาจมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ไม่มีรอยโรคตำแหน่งที่สามารถนำชิ้นเนื้อมาส่ง  
ตรวจได้ หรือมีการดำเนินโรคที่แย่งอย่างรวดเร็วก่อนที่จะได้รับการตรวจ ทำให้ไม่สามารถตรวจหา  
การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ได้ นอกจากนี้ผลการตรวจหาการกลาย  
พันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยบางรายอาจให้ผลเป็นสรุปผลไม่ได้ ทำให้  
ไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M หรือไม่

### 3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ใช้รหัสของอาสาสมัครแทนชื่อสกุลจริง จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลหรือตีพิมพ์ผลการวิจัยจะแสดงผลแบบกลุ่มในภาพรวมของผลการวิจัย ไม่นำเสนอผลเจาะจงอาสาสมัครเฉพาะราย

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (Categorical data) ได้แก่ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน ระยะของโรคเมื่อวินิจฉัย ชนิดของโรคมะเร็งปอด ตำแหน่งการกระจายของโรค ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดและของตัวอย่างที่ส่งตรวจ ชนิดของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสที่ได้รับและการตอบสนอง การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น นำเสนอข้อมูลในลักษณะของความถี่ (frequency) และร้อยละ (percentage)

ข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) ได้แก่ อายุ ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส อัตราการรอดชีวิตรวม นำเสนอข้อมูลในลักษณะของค่าเฉลี่ย (mean) ร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) หรือค่ามัธยฐาน (median) ร่วมกับค่าพิสัย (interquartile range)

การหาความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ในกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ใช้ chi-square test ในข้อมูลเชิงคุณภาพ และ independent T-test ในข้อมูลเชิงปริมาณ

การหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ใช้ logistic regression analysis โดยวิเคราะห์ในรูปแบบ univariate analysis และนำปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน univariate analysis มาวิเคราะห์ต่อในรูปแบบ multivariate analysis โดยการพิจารณาถึงนัยสำคัญทางสถิติ ใช้ค่า p-value น้อยกว่า 0.05

การประมาณค่าอัตราการรอดชีวิตรวม (overall survival) และระยะเวลาปลอดการลุกลามโรค (progression-free survival) ใช้ Kaplan-Meier method และการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตรวมและระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคใช้ log-rank test

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 23.0

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

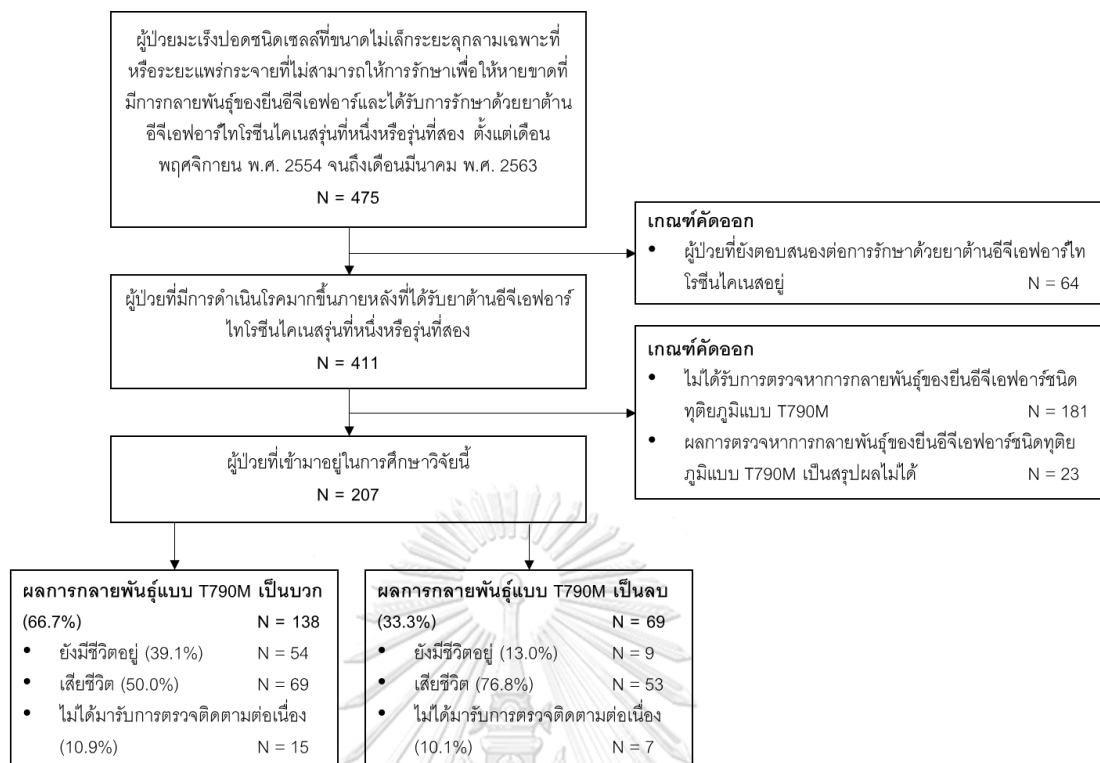
#### 4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2554 จนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยทั้งหมด 475 ราย มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาและยังได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนส 64 ราย และมีผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองทั้งหมด 411 ราย มีผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นแต่ไม่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M 181 ราย และมีผู้ป่วยที่ผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M เป็นสรุปผลไม่ได้ 23 ราย ดังนั้น จึงมีผู้ป่วยทั้งหมด 207 คนที่เข้ามาอยู่ในการศึกษาวิจัยนี้

ณ วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยเท่ากับ 24 เดือน มีผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยที่ยังมีชีวิตอยู่ 63 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.4 มีผู้ที่เสียชีวิต 122 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.9 และมีผู้ที่ไม่ได้รับการตรวจติดตามต่อเนื่อง (loss to follow-up) 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.6 ดังแสดงในรูปภาพที่ 2

#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาวิจัยทั้งหมด 207 ราย เป็นเพศหญิง 140 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.6, มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 64 ปี, มีระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน 0 ถึง 1 ร้อยละ 89.5, ไม่มีประวัติสูบบุหรี่ร้อยละ 82.9, เป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนร้อยละ 95.2 และเป็นโรคในระยะเวลาแพร่กระจายตั้งแต่วินิจฉัยร้อยละ 84.0 รายละเอียดอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยภาพรวมพบว่าข้อมูลพื้นฐานของประชากรระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความใกล้เคียงกันทั้งหมด



รูปภาพที่ 2 ประชากรที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกโครงการวิจัย

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ข้อมูลทางคลินิก	ผล T790M เป็นบวก (N=138)	ผล T790M เป็นลบ (N=69)	ทั้งหมด (N=207)	p-value
เพศ, จำนวน (%)				
• เพศชาย	44 (31.9%)	23 (33.3%)	67 (32.4%)	0.83
• เพศหญิง	94 (68.1%)	46 (66.7%)	140 (67.6%)	
อายุเฉลี่ย, มัธยฐาน (ปี)	64	63	64	0.26
ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน, จำนวน (%)				
• 0	21 (15.8%)	13 (19.4%)	34 (17.0%)	0.54
• 1	96 (72.2%)	49 (73.1%)	145 (72.5%)	
• ≥2	16 (12.0%)	5 (7.5%)	21 (10.5%)	
ประวัติสูบบุหรี่, จำนวน (%)				

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ไม่สูบบุหรี่</li> <li>• เคยสูบบุหรี่</li> <li>• สูบบุหรี่</li> </ul>	110 (84.6%) 16 (12.3%) 4 (3.1%)	50 (79.4%) 9 (14.3%) 4 (6.3%)	160 (82.9%) 25 (13.0%) 8 (4.1%)	0.51
ระยะของโรค, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ระยะลุกลามเฉพาะที่</li> <li>• ระยะแพร่กระจาย</li> </ul>	26 (19.0%) 111 (81.0%)	7 (10.1%) 62 (89.9%)	33 (16.0%) 173 (94.0%)	0.10
ชนิดของมะเร็งปอด, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ชนิดอะดีโน</li> <li>• ชนิดอื่นๆ</li> </ul>	133 (96.4%) 5 (3.6%)	64 (92.8%) 5 (7.2%)	197 (95.2%) 10 (4.8%)	0.25
ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อวินิจฉัย, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	89 (64.5%) 23 (16.7%) 21 (15.2%)	49 (71.0%) 11 (15.9%) 16 (23.2%)	138 (66.7%) 34 (16.4%) 37 (17.9%)	0.35 0.89 0.16
ตำแหน่งการกระจายของโรคก่อนเริ่มยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	112 (81.2%) 26 (18.8%) 29 (21.0%)	55 (79.7%) 13 (19.8%) 19 (27.5%)	167 (80.7%) 39 (18.8%) 48 (23.2%)	0.80 1.00 0.30
ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	104 (75.9%) 19 (13.9%) 18 (13.1%)	55 (79.7%) 11 (15.9%) 9 (13.0%)	159 (77.2%) 30 (14.6%) 27 (13.1%)	0.54 0.69 0.99

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และผลการรักษาในผู้ป่วย โดยรวมทั้งหมดและแยกตามการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M พบว่า โดยรวมผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion ร้อยละ 57.5 และ ชนิด L858R mutation ร้อยละ 42.0 ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 64.7 ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด exon 19 deletion และร้อยละ 69.0 ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิด L858R mutation ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ทั้งหมด 1 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 75.8 ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 18.8 ได้รับการตรวจทั้งหมด 2 ครั้ง และ ร้อยละ 5.3 ได้รับการตรวจทั้งหมดมากกว่า 2 ครั้ง ชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจ พบว่า มีผู้ป่วยได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดร้อยละ 49.8, ตรวจจากชิ้นเนื้อร้อยละ 29.8 และจากทั้งสองวิธีร้อยละ 20.5 ในการตรวจจากชิ้นเนื้อ พบว่า ส่วนใหญ่ใช้ชิ้นเนื้อจากตำแหน่งที่รอยโรคแพร่กระจาย (metastatic site) คิดเป็นร้อยละ 67.7 และใช้ชิ้นเนื้อจากตำแหน่งรอยโรคตั้งต้น (primary site) ร้อยละ 30.3 โดยสรุปพบว่า ผลการตรวจการกลายพันธุ์ทุติยภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ของกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความใกล้เคียงกันทั้งในแง่ของจำนวนครั้งในการตรวจ ชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจ และตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ

ในด้านการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสเป็นการรักษาขนานแรก คิดเป็นร้อยละ 76.8 ในขณะที่มีผู้ป่วยร้อยละ 15.5 และ 7.7 ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสเป็นการรักษาขนานที่สองและสามตามลำดับ โดยชนิดของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสที่ใช้ พบว่า ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยา gefitinib คิดเป็นร้อยละ 65.2, ได้รับยา erlotinib คิดเป็นร้อยละ 39.0 และได้รับยา afatinib คิดเป็นร้อยละ 5.8

ผลการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส พบว่า โดยรวมมีผู้ป่วยการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสร้อยละ 76.6 โดยการตอบสนองทั้งหมดเป็นแบบ partial response และไม่มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบ complete response และเมื่อมาดูเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสเท่ากับร้อยละ 84.6 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสเท่ากับร้อยละ 60.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.001$ ) นอกจากนี้ ยังพบว่าระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ



T790M นานกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยมีระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคเฉลี่ยเท่ากับ 10.7 เดือนและ 10.2 เดือนตามลำดับ (log rank p-value = 0.041) และมีระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคมามากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนร้อยละ 91.3 และร้อยละ 73.9 ตามลำดับ (p-value = 0.001) ดังแสดงในรูปภาพที่ 3 ส่วนระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสเฉลี่ยเท่ากับ 12.35 เดือนและ 12.00 เดือนตามลำดับ (p-value = 0.08) และไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในด้านการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน โดยมีอัตราส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้นร้อยละ 23.2 และร้อยละ 24.6 ตามลำดับ (p-value = 0.82)

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และผลการรักษา

ข้อมูลทางคลินิก	ผล T790M เป็นบวก (N=138)	ผล T790M เป็นลบ (N=69)	ทั้งหมด (N=207)	p-value
ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์, จำนวน (%)				
• Exon 19 deletion	77 (55.8%)	42 (60.9%)	119 (57.5%)	0.63
• L858R mutation	60 (43.5%)	27 (39.1%)	87 (42.0%)	
• Exon 19 deletion + L858R mutation	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
จำนวนครั้งของการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ, จำนวน (%)				
• 1 ครั้ง	111 (80.4%)	46 (66.7%)	157 (75.8%)	0.18
• 2 ครั้ง	20 (14.5%)	19 (27.5%)	39 (18.8%)	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;2 ครั้ง</li> <li>• ค่าเฉลี่ย (<math>\pm</math>ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)</li> </ul>	7 (5.1%) 1.27 ( $\pm$ 0.62)	4 (5.8%) 1.39 ( $\pm$ 0.60)	11 (5.3%) 1.31 ( $\pm$ 0.62)	
<p>ชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดทุติยภูมิ, จำนวน (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• จากเลือด</li> <li>• จากชิ้นเนื้อ</li> <li>• จากทั้งเลือดและชิ้นเนื้อ</li> </ul>	71 (52.2%) 37 (27.2%) 28 (20.6%)	31 (44.9%) 24 (34.8%) 14 (20.3%)	102 (49.8%) 61 (29.8%) 42 (20.5%)	0.50
<p>ตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ, จำนวน (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ตำแหน่งรอยโรคตั้งต้น</li> <li>• ตำแหน่งที่รอยโรคแพร่กระจาย</li> <li>• จากทั้งสองตำแหน่ง</li> </ul>	21 (32.8%) 42 (65.6%) 1 (1.6%)	9 (25.7%) 25 (71.4%) 1 (2.9%)	30 (30.3%) 67 (67.7%) 2 (2.0%)	0.71
<p>จำนวนชนิดของการรักษาที่ได้รับ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• &gt;3</li> <li>• ค่าเฉลี่ย (<math>\pm</math>ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)</li> </ul>	2 (1.4%) 65 (47.1%) 36 (26.1%) 35 (25.4%) 2.94 ( $\pm$ 1.27)	16 (23.2%) 19 (27.5%) 18 (26.1%) 16 (23.2%) 2.64 ( $\pm$ 1.34)	18 (8.7%) 84 (40.6%) 54 (26.1%) 51 (24.6%) 2.84 ( $\pm$ 1.30)	0.11
ลำดับของการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสในการรักษา				

, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>ลำดับแรก</li> <li>ลำดับที่สอง</li> <li>ลำดับที่สาม</li> </ul>	107 (77.5%)	52 (75.4%)	159 (76.8%)	0.86
ชนิดของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Gefitinib</li> <li>Erlotinib</li> <li>Afatinib</li> </ul>	93 (67.4%)	42 (60.9%)	135 (65.2%)	0.61
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Partial response</li> <li>Stable disease</li> <li>Progressive disease</li> </ul>	115 (84.6%)	42 (60.9%)	157 (76.6%)	<0.001*
ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, จำนวน (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>≥6 เดือน</li> <li>≥12 เดือน</li> <li>≥18 เดือน</li> <li>ค่ามัธยฐาน (เดือน)</li> </ul>	126 (91.3%)	51 (73.9%)	177 (85.5%)	0.001*
ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, มัธยฐาน (เดือน)	12.35	12.00	12.30	0.08
การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโร	32 (23.2%)	17 (24.6%)	49 (23.7%)	0.82

ชินโคเนสต่หลังจากที่มีการ ดำเนินโรคมามากขึ้น, จำนวน (%)				
---	--	--	--	--

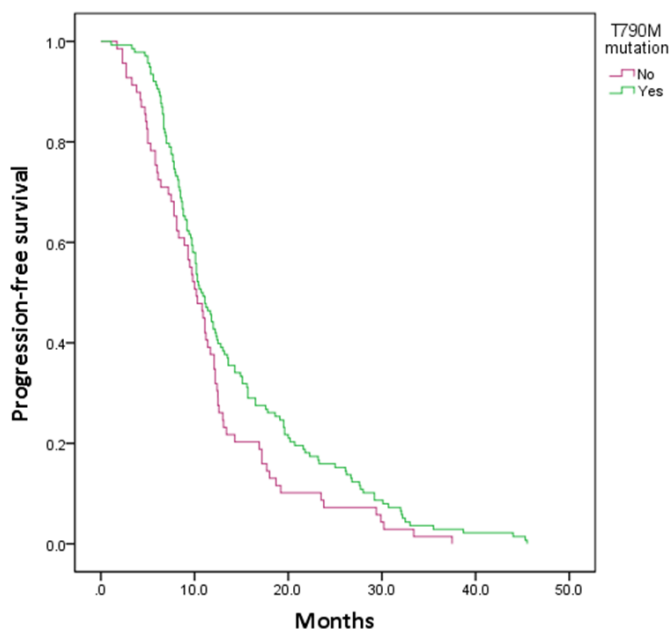
\* พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 4.3 ผลการศึกษาวิจัย

#### 4.3.1 ผลการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

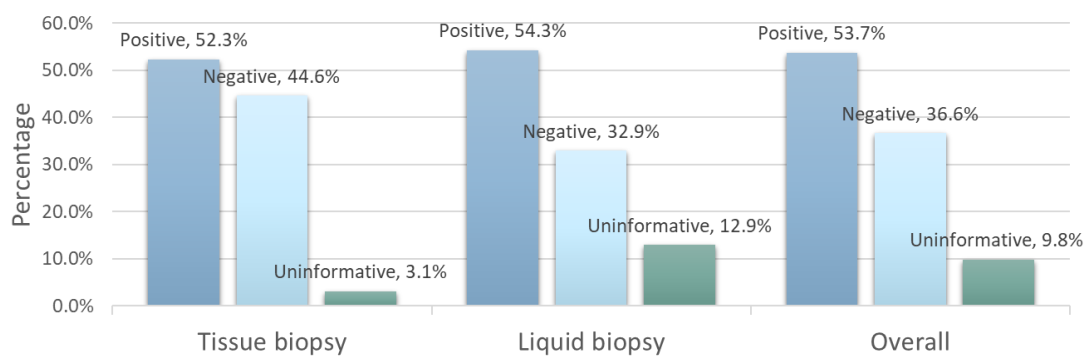
ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาวิจัยทั้งหมด 207 ราย มีผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M 138 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M 69 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3 โดยในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีผู้ป่วยร้อยละ 91.3 ได้รับยา osimertinib ภายหลังจากการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีผู้ป่วยร้อยละ 11.6 ได้รับยา osimertinib ภายหลังจากการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง

รูปภาพที่ 3 แสดงระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ในกลุ่มที่มีและไม่มี การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M



เมื่อเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ระหว่างชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจ พบว่า ในการตรวจครั้งแรก ผู้ป่วยได้รับการตรวจจากเลือดร้อยละ 68.3 และตรวจจากชิ้นเนื้อร้อยละ 31.7 โดยอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความใกล้เคียงกันระหว่างการตรวจทั้งสองวิธี โดยมีอัตราการตรวจพบเท่ากับร้อยละ 54.3 ในการตรวจจากเลือด และร้อยละ 52.3 ในการตรวจจากชิ้นเนื้อ แต่การตรวจจากเลือดให้ผลเป็นสรุปผลไม่ได้มากกว่าการตรวจจากชิ้นเนื้อ คือร้อยละ 12.9 และร้อยละ 3.1 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4 และในตารางที่ 5

รูปภาพที่ 4 แสดงอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แยกตามชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจในการตรวจครั้งแรก



ตารางที่ 5 แสดงอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แยกตามชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจและครั้งที่ส่งตรวจ

	การตรวจครั้งที่ 1	การตรวจครั้งที่ 2	การตรวจครั้งที่ 3	การตรวจครั้งที่ 4
<b>ทั้งหมด</b>	<b>100%</b>	<b>23.2%</b>	<b>5.3%</b>	<b>1.4%</b>
ผล T790M บวก	53.7%	39.6%	36.4%	100%
ผล T790M ลบ	36.6%	47.9%	45.5%	0%
สรุปผลไม่ได้	9.8%	12.5%	18.2%	0%
<b>ตรวจจากเลือด</b>	<b>68.3%</b>	<b>35.4%</b>	<b>36.4%</b>	<b>33.3%</b>
ผล T790M บวก	54.3%	29.4%	50%	100%
ผล T790M ลบ	32.9%	41.2%	0%	0%
สรุปผลไม่ได้	12.9%	29.4%	50%	0%
<b>ตรวจจากชิ้นเนื้อ</b>	<b>31.7%</b>	<b>64.6%</b>	<b>63.6%</b>	<b>66.7%</b>
ผล T790M บวก	52.3%	45.2%	28.6%	100%
ผล T790M ลบ	44.6%	51.6%	71.4%	0%
สรุปผลไม่ได้	3.1%	3.2%	0%	0%

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 207 ราย พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ทั้งจากเลือดและจากชิ้นเนื้อ 42 ราย ดังแสดงในตารางที่ 6 โดยพบว่า ในผู้ป่วยที่ผลการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จำนวน 20 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ที่ผลการตรวจจากชิ้นเนื้อพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากเลือดส่วนหนึ่งอาจให้ผลลบลงได้

ตารางที่ 6 แสดงอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทั้งจากเลือดและจากชิ้นเนื้อ

		การตรวจชิ้นเนื้อ			
		ผล T790M เป็นบวก	ผล T790M เป็นลบ	ผล T790M สรุปไม่ได้	ทั้งหมด
การ ตรวจ จาก เลือด	ผล T790M เป็นบวก	0	2	3	5
	ผล T790M เป็นลบ	10	9	1	20
	ผล T790M สรุปไม่ได้	7	10	0	17
	ทั้งหมด	17	21	4	42

#### 4.3.2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว พบว่า ปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมี odds ratio เท่ากับ 2.74, 95% confidence interval 1.34 – 5.59, และ p-value = 0.006 และระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคมานานกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนกับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคน้อยกว่า 6 เดือน ค่า odds ratio เท่ากับ 3.71, 95% confidence interval 1.67 – 8.24, และ p-value = 0.001 ในขณะที่ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ระยะเวลาที่ได้รับการ

รักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรซีนไคเนส และการใช้ยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น รวมถึงปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก และการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

ปัจจัยทางคลินิก	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
เพศ	1.07	0.58-1.98	0.83
อายุ	1.02	0.99-1.05	0.26
ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน	1.22	0.73-2.03	0.45
ประวัติสูบบุหรี่ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ไม่สูบบุหรี่</li> <li>• เคยสูบบุหรี่</li> <li>• สูบบุหรี่</li> </ul>	1.00 0.81 0.46	- 0.33-1.95 0.11-1.89	- 0.64 0.28
ระยะของโรค <ul style="list-style-type: none"> <li>• ระยะลุกลามเฉพาะที่</li> <li>• ระยะแพร่กระจาย</li> </ul>	1.00 0.48	- 0.20-1.17	- 0.11
ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อวินิจฉัย <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	0.74 1.06 0.60	0.40-1.39 0.48-2.31 0.29-1.23	0.35 0.89 0.16
ตำแหน่งการกระจายของโรคก่อนเริ่มยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรซีนไคเนส <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	1.10 1.00 0.70	0.53-2.27 0.48-2.09 0.36-1.37	0.80 1.00 0.30



ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อมีการดำเนินโรคมาก ขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนส			
• ปอด	0.80	0.40-1.62	0.54
• ตับ	0.85	0.38-1.90	0.69
• ระบบประสาทส่วนกลาง	1.01	0.43-2.38	0.99
ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์			
• Exon 19 deletion	1.00	-	-
• L858R mutation	1.21	0.67-2.19	0.52
จำนวนครั้งของการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ	0.73	0.47-1.15	0.18
ชนิดของตัวอย่างที่ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ			
• จากเลือด	1.00	-	-
• จากชิ้นเนื้อ	0.67	0.35-1.31	0.24
• จากทั้งเลือดและชิ้นเนื้อ	0.87	0.41-1.88	0.73
ตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ			
• ตำแหน่งรอยโรคตั้งต้น	1.00	-	-
• ตำแหน่งที่รอยโรคแพร่กระจาย	0.72	0.29-1.82	0.49
• จากทั้งสองตำแหน่ง	0.43	0.02-7.63	0.56
ลำดับของการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสในการรักษา	0.96	0.60-1.54	0.87
ชนิดของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนส			
• Gefitinib	1.00	-	-
• Erlotinib	0.78	0.41-1.48	0.45
• Afatinib	0.63	0.19-2.11	0.46
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโร			

<p>ชินโคเนส</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Partial response</li> <li>Stable disease</li> </ul>	<p>2.74</p> <p>1.00</p>	<p>1.34-5.59</p> <p>-</p>	<p>0.006*</p> <p>-</p>
ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนส	1.03	0.99-1.06	0.08
<p>ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนส, จำนวน (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥6 เดือน</li> <li>≥12 เดือน</li> <li>≥18 เดือน</li> <li>ค่ามัธยฐาน</li> </ul>	<p>3.71</p> <p>1.27</p> <p>2.08</p> <p>1.04</p>	<p>1.67-8.24</p> <p>0.70-2.30</p> <p>0.96-4.50</p> <p>1.00-1.08</p>	<p>0.001*</p> <p>0.43</p> <p>0.06</p> <p>0.03*</p>
การใช้ยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น	1.10	0.60-2.03	0.76

\* พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.3.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

เมื่อนำปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนสและระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนส โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 2.61, 95% confidence interval 1.27 – 5.37, และ p-value = 0.009 ส่วนระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอพาร์ไทโรชินโคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน มีค่า odds ratio เท่ากับ 2.21, 95% confidence interval 0.88 – 5.55, และ p-value = 0.090 ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M

ปัจจัยทางคลินิก	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส			
• Partial response	2.61	1.27-5.37	0.009*
• Stable disease	1.00	-	-
ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน	2.21	0.88-5.55	0.09

\* พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.3.4 การวิเคราะห์ความไวของข้อมูล (sensitivity analysis)

เนื่องจากในผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาวิจัยนี้ มีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากชิ้นเนื้อเพียงอย่างเดียว จากเลือดเพียงอย่างเดียว หรือจากทั้งสองวิธี โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดมีข้อจำกัดในด้านความไวของการตรวจซึ่งอาจให้ผลการตรวจเป็นผลลบลงได้ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์ความไวของข้อมูลเพิ่มเติม โดยคัดผู้ป่วยที่ได้ผลลบจากการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากเลือดและไม่ได้ตรวจซ้ำโดยการตรวจจากชิ้นเนื้อจำนวน 24 รายออก เหลือผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจจากชิ้นเนื้อ ผู้ป่วยที่ได้รับผลบวกจากการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด และผู้ป่วยที่ให้ผลลบจากทั้งการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดและจากชิ้นเนื้อรวม 183 ราย

เมื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว พบว่า ยังให้ผลเช่นเดียวกับการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด คือ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมี odds ratio เท่ากับ 2.98, 95% confidence interval 1.34 – 6.64, และ p-value = 0.008 และระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน มีค่า odds ratio เท่ากับ 2.63, 95% confidence interval 1.03 – 6.72, และ p-

value = 0.04 ในขณะที่ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส และการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น รวมถึงปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 2.95, 95% confidence interval 1.32 – 6.59, และ p-value = 0.008 ส่วนระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนมีค่า odds ratio เท่ากับ 1.48, 95% confidence interval 0.47 – 4.68, และ p-value = 0.50 ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ความไวของข้อมูล

ปัจจัยทางคลินิก	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว			การวิเคราะห์พหุตัวแปร		
	Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
เพศ	1.30	0.64-2.61	0.47			
อายุ	1.01	0.97-1.04	0.70			
ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน	1.58	0.83-2.99	0.16			
ประวัติสูบบุหรี่						
• ไม่สูบบุหรี่	1.00	-	-			
• เคยสูบบุหรี่	0.69	0.26-1.81	0.47			
• สูบบุหรี่	1.20	0.13-11.11	0.87			
ระยะของโรค						
• ระยะลุกลามเฉพาะที่	1.00	-	-			
• ระยะแพร่กระจาย	0.53	0.19-1.48	0.23			
ตำแหน่งการกระจายของ						

โรคเมื่อวินิจฉัย <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	0.82	0.40-1.69	0.59			
ตำแหน่งการกระจายของโรคก่อนเริ่มยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	1.08	0.46-2.51	0.86			
ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	1.26	0.51-3.14	0.62			
ตำแหน่งการกระจายของโรคเมื่อมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส <ul style="list-style-type: none"> <li>• ปอด</li> <li>• ตับ</li> <li>• ระบบประสาทส่วนกลาง</li> </ul>	0.93	0.41-2.10	0.86			
ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exon 19 deletion</li> <li>• L858R mutation</li> </ul>	0.79	0.34-1.81	0.57			
ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exon 19 deletion</li> <li>• L858R mutation</li> </ul>	0.75	0.30-1.84	0.52			
ตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ	1.21	0.42-3.47	0.72			
ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exon 19 deletion</li> <li>• L858R mutation</li> </ul>	1.00	-	-			
ตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ	1.17	0.59-2.32	0.66			

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตำแหน่งรอยโรคตั้งต้น</li> <li>• ตำแหน่งที่รอยโรคแพร่กระจาย</li> <li>• จากทั้งสองตำแหน่ง</li> </ul>	1.00	-	-			
ลำดับของการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสในการรักษา	0.98	0.56-1.72	0.95			
ชนิดของยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefitinib</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Afatinib</li> </ul>	1.00	-	-			
	0.76	0.37-1.59	0.47			
	1.05	0.21-5.36	0.95			
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partial response</li> <li>• Stable disease</li> </ul>	2.98	1.34-6.64	0.008*	2.95	1.32-6.59	0.008*
	1.00	-	-	1.00	-	-
ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส	1.01	0.98-1.05	0.43			
ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส, จำนวน (%)						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥6 เดือน</li> <li>• ≥12 เดือน</li> <li>• ≥18 เดือน</li> </ul>	2.63	1.03-6.72	0.04*	1.48	0.47-4.68	0.50
	1.05	0.53-2.08	0.88			
	1.41	0.62-3.22	0.41			

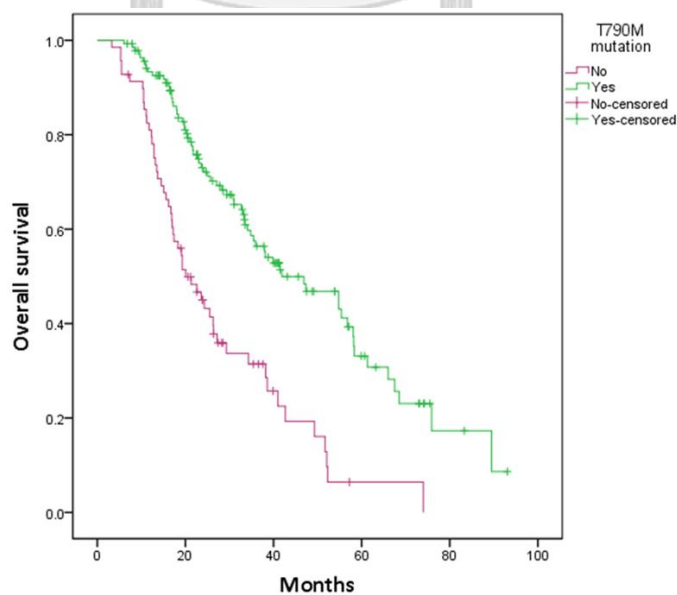
• ค่ามัธยฐาน	1.02	0.98-1.06	0.41			
การใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจาก ที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น	0.93	0.43-2.05	0.86			

\* พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.3.5 อัตราการรอดชีวิตรวม

รูปภาพที่ 5 แสดงกราฟเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตรวมตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ในกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีอัตราการรอดชีวิตรวมเฉลี่ยเท่ากับ 41.9 เดือน (95% confidence interval 28.1 – 55.7 เดือน) และผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีอัตราการรอดชีวิตรวมเฉลี่ยเท่ากับ 20.1 เดือน (95% confidence interval 14.5 – 25.7 เดือน), log rank p-value < 0.001

รูปภาพที่ 5 แสดงอัตราการรอดชีวิตรวมในกลุ่มที่มีและไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M



## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

การรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะแพร่กระจายในปัจจุบันมีความหลากหลายมากขึ้น โดยสามารถเลือกได้ทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยยามุ่งเป้า และการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กแต่ละรายมีการกลายพันธุ์ของยีนหรือกลไกการเกิดโรคที่แตกต่างกัน

การกลายพันธุ์ของยีนที่พบได้บ่อยในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กที่สามารถให้การรักษาดด้วยยามุ่งเป้าได้คือ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 60 ขึ้นกับเชื้อชาติและภูมิภาค และพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยเพศหญิงที่ไม่สูบบุหรี่และเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโน ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาดด้วยยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส

อย่างไรก็ตาม ภายหลังจากที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองไปเป็นระยะเวลาหนึ่งจะพบว่ามีการดื้อยาเกิดขึ้นและทำให้มีการดำเนินโรคมะเร็งมากขึ้น

กลไกการดื้อยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง มีกลไกการเกิดหลัก 3 กลไก (4) ดังแสดงในรูปภาพที่ 6 กลไกที่หนึ่งคือ EGFR-dominant mechanism คือ มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิและทำให้ประสิทธิภาพของยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสลดลง ซึ่งการกลายพันธุ์แบบ T790M นั้นเป็นกลไกการดื้อยาที่พบได้บ่อยที่สุด นอกจากนี้ ยังมีการกลายพันธุ์ทุติยภูมิที่ตำแหน่งอื่นๆ ซึ่งมีรายงานว่าทำให้ประสิทธิภาพของยาด้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสลดลงเช่นเดียวกัน ได้แก่ D761Y, L747S, และ T854A (26)

กลไกที่สองคือ bypass signaling tracts คือ มีการใช้การส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ผ่านทางอื่นๆ เพื่อกระตุ้นตัวรับสัญญาณในลำดับถัดไปที่มีผลต่อการเจริญเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์ เช่นเดียวกับการกระตุ้นผ่านทางตัวรับอีจีเอฟอาร์ โดยกลไกการดื้อยาที่พบได้บ่อยในกลุ่มนี้ เช่น การเพิ่มจำนวนของยีน *ERBB2* ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนตัวรับสัญญาณ HER2 การเพิ่มจำนวนของยีน *MET* การกลายพันธุ์ของยีน *BRAF* การกลายพันธุ์ของยีน *PIK3CA* การกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* เป็นต้น

และกลไกที่สาม คือ การเปลี่ยนแปลงฟีโนไทป์ (phenotype) ของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงไปสู่เซลล์ขนาดเล็ก (small-cell transformation) และ epithelial-to-mesenchymal transition



รูปภาพที่ 6 แสดงกลไกการดื้อยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส

Table 4. Common EGFR TKI Resistance Mechanisms That Have Been Reported in Patient Samples					
Mechanism	Gene	Alterations	Prevalence	Detection Method	References
EGFR-dominant	EGFR	SNV: T790M	41%-63%	LNA-PCR/sequencing assay	Hata et al., 2013 <sup>15</sup> ; Yu et al., 2013 <sup>16</sup>
		SNV: D761Y, T854A, L747S	<5%	PCR-RFLP	Balak et al., 2006 <sup>78</sup> ; Bean et al., 2008 <sup>79</sup> ; Costa et al., 2007 <sup>80</sup>
Bypass signalling tracts	PIK3CA	Amplification	8%	FISH	Sequist et al., 2011 <sup>14</sup>
		SNV	5%	SNaPshot	Sequist et al., 2011 <sup>14</sup>
		SNV	1%	SNaPshot	Ohashi et al., 2012 <sup>75</sup>
	BRAF	Amplification	5%	FISH	Sequist et al., 2011 <sup>14</sup> ; Yu et al., 2013 <sup>16</sup>
	MET	Amplification	5%	FISH	Sequist et al., 2011 <sup>14</sup> ; Yu et al., 2013 <sup>16</sup>
	HER2	Amplification	12%-13%	FISH	Takezawa et al., 2012 <sup>81</sup> ; Yu et al., 2013 <sup>16</sup>
	AXL	Increased expression	20%	IHC	Zhang et al., 2012 <sup>82</sup>
Phenotypic alterations	HGF	Increased expression	61%	IHC	Yano et al., 2011 <sup>83</sup>
	PTEN	Loss	10%	IHC	Yamamoto et al., 2010 <sup>84</sup>
	RB1 loss	Transformation to small cell lung cancer	14%	Histological examination and confirmed by expression of neuroendocrine markers	Sequist et al., 2011 <sup>14</sup>
	—	Transition to EMT	16%-20%	IHC stain of vimentin and e-cadherin	Niederst et al., 2015 <sup>77</sup>
	—	Transition to EMT	16%-20%	IHC stain of vimentin and e-cadherin	Sequist et al., 2011 <sup>14</sup> ; Zhang et al., 2012 <sup>82</sup>

EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; EGFR, epidermal growth factor receptor gene; SNV, single nucleotide variation; LNA, locked nucleic acid; PCR, polymerase chain reaction; RFLP, restriction fragment length polymorphism; PIK3CA, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha gene; BRAF, B-Raf proto-oncogene, serine of threonine kinase gene; MET, MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase gene; FISH, fluorescence in situ hybridization; HER2, erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 gene; AXL, AXL receptor tyrosine kinase gene; HGF, hepatocyte growth factor gene; IHC, immunohistochemistry; RB1, retinoblastoma 1 gene; EMT, epithelial-mesenchymal transition; PTEN, phosphatase and tensin homolog.

อ้างอิงจาก (4)

ผลการศึกษาวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสและระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่า การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลที่ได้นี้สอดคล้องกับบางการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ (31, 37) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M เช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาวิจัยนี้ไม่พบว่าปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ รวมถึง ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส และการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การที่การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M นั้นอาจสามารถอธิบายได้ด้วยทฤษฎีของการดื้อต่อยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ซึ่งมี 2 ทฤษฎีด้วยกัน (43) หนึ่งคือ การมีโคลน (clone) ที่มีการดื้อ

ยาอยู่ตั้งแต่ตั้งต้นก่อนให้ยา และเมื่อได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนส ทำให้โคลนที่ตอบสนองต่อ ยาถูกกำจัดและเหลือโคลนที่ดื้อยาที่เพิ่มจำนวนมากขึ้น และสองคือโคลนที่มีการดื้อยาเกิดขึ้นภายหลัง จากที่เซลล์มะเร็งได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนส โดยมีการวิวัฒนาการในเซลล์ที่เหลือรอดทำ ให้สามารถทนต่อยาได้ ซึ่งจากการศึกษาของ Hata และคณะ (44) พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟ อาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อาจเกิดได้จากทั้งสองกลไก โดยเมื่อดูจากทั้งสองกลไกนี้พบว่าใน ช่วงแรกเซลล์มะเร็งจะมีการตอบสนองต่อการให้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสทั้งคู่ และมีการ พัฒนาจนเกิดการดื้อยาเกิดขึ้นในภายหลัง ทำให้สอดคล้องกับผลการศึกษาที่ได้ แต่อย่างไรก็ตามก็อาจ ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทางด้านกลไกระดับโมเลกุลต่อไป

กลุ่มประชากรที่เข้าเกณฑ์ของการศึกษานี้ พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ไม่มีประวัติการสูบ บุหรี่ และมีชนิดของมะเร็งปอดเป็นชนิดอะดีโน ซึ่งเป็นประชากรกลุ่มที่มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของ ยีนอีจีเอฟอาร์ได้บ่อย เนื่องจากในบางการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยที่ได้รับยา afatinib น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา gefitinib หรือ erlotinib (45-47) แต่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งในการรักษาเนื่องจาก ระบบการเบิกจ่ายและการเข้าถึงยาสามารถทำได้ง่ายกว่า โดยเป็นยา gefitinib ร้อยละ 65.2 และยา erlotinib ร้อยละ 39.0 ในขณะที่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 5.8 ได้รับยา afatinib ซึ่งเป็นยาต้านอีจีเอฟ อาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่สอง และไม่มีผู้ใดได้รับยา dacomitinib ทำให้การแปลผลของความสัมพันธ์ ระหว่างชนิดของยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสและการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิ แบบ T790M ทำได้ลำบาก จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา erlotinib และยา afatinib มี แนวโน้มที่จะพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา gefitinib โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 0.78 และ 0.63 ตามลำดับ แต่เนื่องจากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง ที่ได้รับยา 2 ชนิดนี้ค่อนข้างน้อย จึงอาจไม่สามารถแสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติได้

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง ในการศึกษาวิจัยนี้เท่ากับร้อยละ 76.6 ซึ่งก็สอดคล้องกับการศึกษาวิจัยอื่นๆ เช่นเดียวกันที่พบอัตรา การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองร้อยละ 56 ถึง ร้อยละ 83 ถึงแม้ว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคนเนสรุ่นที่หนึ่ง หรือรุ่นที่สอง ซึ่งพบเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในการศึกษานี้ จะให้ผลที่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ แต่อัตราการตรวจพบการกลาย พันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในการศึกษาวิจัยนี้สูงกว่าในการศึกษาอื่นๆ เล็กน้อย โดยพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ร้อยละ 66.7 แสดงให้ เห็นว่าอาจมีผลจากปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยที่ทำให้พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ

T790M มากขึ้น ปัจจัยหนึ่งที่เป็นไปได้อาจเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา gefitinib ในการรักษาที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีมีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยมีอัตราการรอดชีวิตรวมเฉลี่ยเท่ากับ 41.9 เดือน และ 20.1 เดือนตามลำดับ สาเหตุส่วนหนึ่งเนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีทางเลือกในการรักษามากกว่า คือสามารถเลือกให้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่สาม (osimertinib) ได้

อย่างไรก็ตาม อัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ยังขึ้นกับวิธีการตรวจด้วยเช่นกัน ในปัจจุบันการตรวจที่เป็นมาตรฐานสามารถทำได้ทั้งการตรวจจากชิ้นเนื้อและการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือด แต่ผลการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดอาจให้ผลลบลงได้ประมาณร้อยละ 40 (40) จึงมีคำแนะนำให้มีการตรวจจากชิ้นเนื้อซ้ำอีกครั้ง ในกรณีที่ผลการตรวจหาสารพันธุกรรมมะเร็งจากเลือดให้ผลลบ ในการศึกษาวิจัยนี้ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6 ที่ไม่สามารถรับการตรวจจากชิ้นเนื้อซ้ำเมื่อผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากเลือดให้ผลลบ ซึ่งอาจทำให้อัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีค่าต่ำกว่าความเป็นจริง และอาจทำให้ผลการวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M มีความคลาดเคลื่อนได้ แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อทางผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ความไวของข้อมูลเพิ่มเติมโดยตัดคนไข่ออก ผลของการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ยังให้ผลเช่นเดียวกับในกลุ่มประชากรรวมทั้งหมด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 5.2 สรุปผลการวิจัย CHULALONGKORN UNIVERSITY

ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์และมีการดำเนินโรคมามากขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ในขณะที่ปัจจัยอื่นๆ รวมถึง ชนิดของการกลายพันธุ์ปฐมภูมิของยีนอีจีเอฟอาร์ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส ระยะเวลาปลอดการลุกลามโรคของการรักษาด้วยยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนส และการใช้ยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสต่อหลังจากที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 5.3 ข้อเด่นของการศึกษา

เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่วิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของ ยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ที่ขนาดไม่เล็กกระยะลุกลาม เฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถให้การรักษาเพื่อให้หายขาดที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจี เอฟอาร์ และมีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่น ที่สอง ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยข้อมูลที่ได้มีประโยชน์ในการช่วย ตัดสินใจเลือกผู้ป่วยรายใดมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากเลือดให้ผลลบซึ่งควรต้องตรวจเพิ่มเติมจากชิ้นเนื้อต่อไป นอกจากนี้ยัง ได้ข้อมูลในแง่ของความชุกและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีและไม่มี การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M เพิ่มเติม

### 5.4 ข้อด้อยของการศึกษา

เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง อาจทำให้ข้อมูลบางส่วนมีความคลาดเคลื่อน และไม่สามารถเก็บข้อมูลบางอย่างได้ครบถ้วน นอกจากนี้อาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่ได้มาตรวจติดตามการ รักษาตามนัด ซึ่งมีอยู่ร้อยละ 10.6 ในการศึกษาวิจัยนี้ อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยได้มีการคำนึงถึงปัจจัยนี้ ตั้งแต่ต้นและเพิ่มปัจจัยนี้เข้าไปในการคำนวณขนาดตัวอย่างที่จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลร่วมด้วย

ในการศึกษาวิจัยนี้พบว่า มีผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมะเร็งขึ้นภายหลังที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สองทั้งหมดจำนวน 411 ราย แต่มีผู้ป่วยจำนวน 181 ราย คิดเป็น ร้อยละ 44.0 ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยเนื่องจากไม่ได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟ อาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M โดยสาเหตุหลักเนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยา osimertinib ได้ และมีผู้ป่วยจำนวน 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.6 ที่ให้ผลการตรวจเป็นสรุปผลไม่ได้ ซึ่งอาจทำให้ผลการ ศึกษาวิจัยนี้มีความคลาดเคลื่อนได้

สุดท้ายนี้ เนื่องจากมีผู้ป่วย 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6 ที่ผลการตรวจการกลายพันธุ์ของ ยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M จากเลือดให้ผลลบและไม่ได้ตรวจยืนยันจากชิ้นเนื้อซ้ำ ซึ่ง อาจมีผลลบลวงและมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูล แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ความไวของข้อมูลโดยตัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไปก็ยังให้ผลในลักษณะเดียวกันกลุ่มประชากรทั้งหมด ดังนั้น ทางผู้วิจัยคิดว่าปัจจัยที่ พบว่าสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในการศึกษาวิจัยนี้จึง ค่อนข้างมีความน่าเชื่อถือ

### 5.5 ข้อเสนอแนะ

พิจารณาทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าซึ่งจะช่วยลดการขาดหายของข้อมูล และทำให้สามารถติดตามผู้ป่วยทำได้ง่ายและเป็นระบบมากขึ้น รวมถึงพิจารณาตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์ชนิดทุติยภูมิแบบ T790M ในผู้ป่วยทุกรายที่มีการดำเนินโรคมะเร็งปอดหลังจากที่ได้รับยาต้านอีจีเอฟอาร์ไทโรซีนไคเนสรุ่นที่หนึ่งหรือรุ่นที่สอง เพื่อให้ข้อมูลที่ได้มีความครบถ้วนมากขึ้น รวมถึงสามารถเพิ่มจำนวนขนาดตัวอย่างที่นำมาศึกษาวิจัยได้ ซึ่งจะทำให้ข้อมูลที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น



## บรรณานุกรม

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018;553(7689):446-54.
3. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist.* 2018;23(7):844-8.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
5. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):205-11.
6. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):169-81.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-39.
8. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-500.
9. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.

11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.
12. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.
13. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
14. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-9.
15. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
16. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.
17. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-89.
18. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-66.

19. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2240-7.
20. Wang ZF, Ren SX, Li W, Gao GH. Frequency of the acquired resistant mutation T790 M in non-small cell lung cancer patients with active exon 19Del and exon 21 L858R: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):148.
21. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40.
22. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
24. Ryan H, Trosclair A, Gfroerer J. Adult current smoking: differences in definitions and prevalence estimates--NHIS and NSDUH, 2008. *J Environ Public Health*. 2012;2012:918368.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
26. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl\_1):i10-i9.
27. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Takeshita J, Tanaka K, Nanjo S, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. *Cancer*. 2013;119(24):4325-32.
28. Ko R, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Wakuda K, Ono A, et al. Frequency of EGFR T790M mutation and multimutational profiles of rebiopsy samples from non-



small cell lung cancer developing acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in Japanese patients. *BMC Cancer*. 2016;16(1):864.

29. Tseng JS, Su KY, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Chen HY, et al. The emergence of T790M mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients having a history of acquired resistance to EGFR-TKI: focus on rebiopsy timing and long-term existence of T790M. *Oncotarget*. 2016;7(30):48059-69.
30. Matsuo N, Azuma K, Sakai K, Hattori S, Kawahara A, Ishii H, et al. Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients. *Sci Rep*. 2016;6:36458.
31. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Shimizu J, Horio Y, Sakao Y, et al. Association Between EGFR T790M Status and Progression Patterns During Initial EGFR-TKI Treatment in Patients Harboring EGFR Mutation. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):698-705 e2.
32. Kawamura T, Kenmotsu H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, et al. Clinical Factors Predicting Detection of T790M Mutation in Rebiopsy for EGFR-Mutant Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):e247-e52.
33. Kaburagi T, Kiyoshima M, Nawa T, Ichimura H, Saito T, Hayashihara K, et al. Acquired EGFR T790M Mutation After Relapse Following EGFR-TKI Therapy: A Population-based Multi-institutional Study. *Anticancer Res*. 2018;38(5):3145-50.
34. Joo JW, Hong MH, Shim HS. Clinical characteristics of T790M-positive lung adenocarcinoma after resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors with an emphasis on brain metastasis and survival. *Lung Cancer*. 2018;121:12-7.
35. Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, Chen KC, Hsu CH, Su KY, et al. The Association of Acquired T790M Mutation with Clinical Characteristics after Resistance to First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1294-303.
36. Dal Maso A, Lorenzi M, Roca E, Pilotto S, Macerelli M, Polo V, et al. Clinical Features and Progression Pattern of Acquired T790M-positive Compared With T790M-negative EGFR Mutant Non-small-cell Lung Cancer: Catching Tumor and Clinical Heterogeneity Over Time Through Liquid Biopsy. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(1):1-14 e3.
37. Chai CS, Liam CK, Poh ME, Ong DB, Pang YK, Cheah PL, et al. Predictors of

- Acquired T790M Mutation in Patients Failing First- or Second-Generation Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Manag Res.* 2020;12:5439-50.
38. Tan DS, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):946-63.
39. NCCN. Non-Small Cell Lung Cancer (version 4.2021) 2021 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)].
40. Jenkins S, Yang JC, Ramalingam SS, Yu K, Patel S, Weston S, et al. Plasma ctDNA Analysis for Detection of the EGFR T790M Mutation in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(7):1061-70.
41. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrence R, Paweletz CP, Cantarini M, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375-82.
42. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
43. Lim SM, Syn NL, Cho BC, Soo RA. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev.* 2018;65:1-10.
44. Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, Gomez-Caraballo M, Siddiqui FM, Mulvey HE, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med.* 2016;22(3):262-9.
45. Lee K, Kim Y, Jung HA, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, et al. Repeat biopsy procedures and T790M rates after afatinib, gefitinib, or erlotinib therapy in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;130:87-92.
46. Lin YT, Chen JS, Liao WY, Ho CC, Hsu CL, Yang CY, et al. Clinical outcomes and secondary epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation among first-line gefitinib, erlotinib and afatinib-treated non-small cell lung cancer patients with activating EGFR mutations. *Int J Cancer.* 2019;144(11):2887-96.
47. Kobayashi N, Katakura S, Kamimaki C, Somekawa K, Fukuda N, Tanaka K, et al.

Resistance mechanisms of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2021;12(7):1096-105.



## แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

## Demographic data

- ## Lung cancer data

- Date at diagnosis (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Age at diagnosis : \_\_\_\_
- Stage at diagnosis    \_\_\_\_ 1    \_\_\_\_ 2    \_\_\_\_ 3    \_\_\_\_ 4
- T stage                \_\_\_\_ T0/Tx/Tmi    \_\_\_\_ T1    \_\_\_\_ T2    \_\_\_\_ T3    \_\_\_\_ T4
- N stage                \_\_\_\_ N0    \_\_\_\_ N1    \_\_\_\_ N2    \_\_\_\_ N3    \_\_\_\_ Nx
- M stage                \_\_\_\_ M0    \_\_\_\_ M1    \_\_\_\_ Mx
- Histology
- \_\_\_\_ Adenocarcinoma                      \_\_\_\_ Squamous cell carcinoma
- \_\_\_\_ Adenosquamous cell carcinoma    \_\_\_\_ NSCLC NOS
- Unknown                                      Others :

- Metastatic site at diagnosis

☐ Lung      ☐ Pleura      ☐ LN      ☐ Liver      ☐ Peritoneum  
☐ Brain      ☐ Leptomeningeal      ☐ Bone  
☐ None      ☐ Others : \_\_\_\_\_

- Metastatic site prior to EGFR-TKI treatment

☐ Lung      ☐ Pleura      ☐ LN      ☐ Liver      ☐ Peritoneum  
☐ Brain      ☐ Leptomeningeal      ☐ Bone      ☐ Others : \_\_\_\_\_

- Site at disease progression to EGFR-TKI

☐ Primary lung      ☐ Metastatic lung  
☐ Pleura      ☐ LN      ☐ Liver      ☐ Peritoneum  
☐ Brain      ☐ Leptomeningeal      ☐ Bone      ☐ Others : \_\_\_\_\_

## EGFR mutation testing data

### Primary EGFR mutation

- Date of specimen collection (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Type of specimen collection \_\_\_\_\_ Plasma \_\_\_\_\_ Tissue biopsy
- Site of specimen collection \_\_\_\_\_ Primary site \_\_\_\_\_ Metastatic site : \_\_\_\_\_
- Type of mutation \_\_\_\_\_ Exon 19 deletion \_\_\_\_\_ L858R mutation

## Secondary EGFR mutation

Number of attempts for specimen collection 1

- Date of specimen collection (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Type of specimen collection      \_\_\_\_\_ Plasma      \_\_\_\_\_ Tissue biopsy
- Site of specimen collection      \_\_\_\_\_ Primary site  
   \_\_\_\_\_ Metastatic site : \_\_\_\_\_
- Primary mutation      \_\_\_\_\_ Positive      \_\_\_\_\_ Negative
- T790M mutation      \_\_\_\_\_ Positive      \_\_\_\_\_ Negative      \_\_\_\_\_ Uninformative

Number of attempts for specimen collection \_\_2\_\_

- Date of specimen collection (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_

- Type of specimen collection \_\_\_\_\_ Plasma \_\_\_\_\_ Tissue biopsy

- Site of specimen collection \_\_\_\_\_ Primary site  
\_\_\_\_\_ Metastatic site : \_\_\_\_\_

- Primary mutation \_\_\_\_\_ Positive \_\_\_\_\_ Negative

- T790M mutation \_\_\_\_\_ Positive \_\_\_\_\_ Negative \_\_\_\_\_ Uninformative

### Treatment data

#### Treatment for curative intent

Surgery \_\_\_\_\_ Yes \_\_\_\_\_ No

- Type of surgery \_\_\_\_\_ Lobectomy \_\_\_\_\_ Wedge resection  
\_\_\_\_\_ Pneumonectomy \_\_\_\_\_ Metastectomy : \_\_\_\_\_

Radiation \_\_\_\_\_ Yes \_\_\_\_\_ No

- Type of radiation \_\_\_\_\_ Neoadjuvant RT \_\_\_\_\_ Neoadjuvant CRT  
\_\_\_\_\_ Definitive CRT \_\_\_\_\_ Adjuvant RT

Chemotherapy for curative intent \_\_\_\_\_ Yes \_\_\_\_\_ No

- CMT regimen \_\_\_\_\_ Neoadjuvant \_\_\_\_\_ Concurrent CRT \_\_\_\_\_ Adjuvant

\_\_\_\_\_ Carboplatin \_\_\_\_\_ Cisplatin

\_\_\_\_\_ Vinorelbine \_\_\_\_\_ Etoposide

\_\_\_\_\_ Paclitaxel \_\_\_\_\_ Pemetrexed \_\_\_\_\_ Other : \_\_\_\_\_

#### Treatment for palliative intent

1L treatment \_\_\_\_\_ Carboplatin \_\_\_\_\_ Cisplatin

\_\_\_\_\_ Paclitaxel \_\_\_\_\_ Docetaxel

\_\_\_\_\_ Pemetrexed \_\_\_\_\_ Gemcitabine

\_\_\_\_\_ Gefitinib \_\_\_\_\_ Erlotinib \_\_\_\_\_ Afatinib \_\_\_\_\_ Dacomitinib

\_\_\_\_\_ Osimertinib \_\_\_\_\_ Other : \_\_\_\_\_

- Date start (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_

- Date stop (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Total cycle : \_\_\_\_\_
- Max response \_\_\_\_\_ CR \_\_\_\_\_ PR \_\_\_\_\_ SD \_\_\_\_\_ PD \_\_\_\_\_ N/A
- Reason to stop treatment \_\_\_\_\_ Complete \_\_\_\_\_ Progression \_\_\_\_\_ Intolerable  
\_\_\_\_\_ N/A \_\_\_\_\_ Others : \_\_\_\_\_
- Date PD (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Treatment beyond PD \_\_\_\_\_ Yes \_\_\_\_\_ No

2L treatment

- 2L treatment
- \_\_\_ Carboplatin      \_\_\_ Cisplatin  
\_\_\_ Paclitaxel      \_\_\_ Docetaxel  
\_\_\_ Pemetrexed      \_\_\_ Gemcitabine  
\_\_\_ Gefitinib      \_\_\_ Erlotinib      \_\_\_ Afatinib      \_\_\_ Dacomitinib  
\_\_\_ Osimertinib      \_\_\_ Other : \_\_\_\_\_
- Date start (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Date stop (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Total cycle : \_\_\_\_\_
- Max response      \_\_\_ CR      \_\_\_ PR      \_\_\_ SD      \_\_\_ PD      \_\_\_ N/A
- Reason to stop treatment      \_\_\_ Complete      \_\_\_ Progression      \_\_\_ Intolerable  
   \_\_\_ N/A      \_\_\_ Others : \_\_\_\_\_
- Date PD (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Treatment beyond PD      Yes      No

3L treatment

- 3L treatment
- |                 |                   |              |                 |
|-----------------|-------------------|--------------|-----------------|
| ___ Carboplatin | ___ Cisplatin     |              |                 |
| ___ Paclitaxel  | ___ Docetaxel     |              |                 |
| ___ Pemetrexed  | ___ Gemcitabine   |              |                 |
| ___ Gefitinib   | ___ Erlotinib     | ___ Afatinib | ___ Dacomitinib |
| ___ Osimertinib | ___ Other : _____ |              |                 |
- Date start (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Date stop (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Total cycle : \_\_\_\_\_
- Max response
- |        |        |        |        |         |
|--------|--------|--------|--------|---------|
| ___ CR | ___ PR | ___ SD | ___ PD | ___ N/A |
|--------|--------|--------|--------|---------|

- Reason to stop treatment    ☐ Complete    ☐ Progression    ☐ Intolerable  
    ☐ N/A            ☐ Others : \_\_\_\_\_
- Date PD (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Treatment beyond PD        ☐ Yes            ☐ No

4L treatment            ☐ Carboplatin            ☐ Cisplatin  
                                  ☐ Paclitaxel            ☐ Docetaxel  
                                  ☐ Pemetrexed            ☐ Gemcitabine  
                                  ☐ Gefitinib    ☐ Erlotinib    ☐ Afatinib    ☐ Dacomitinib  
                                  ☐ Osimertinib            ☐ Other : \_\_\_\_\_

- Date start (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Date stop (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Total cycle : \_\_\_\_\_
- Max response            ☐ CR    ☐ PR    ☐ SD    ☐ PD    ☐ N/A
- Reason to stop treatment    ☐ Complete    ☐ Progression    ☐ Intolerable  
    ☐ N/A            ☐ Others : \_\_\_\_\_
- Date PD (DD/MM/YYYY) : \_\_\_\_\_
- Treatment beyond PD        ☐ Yes            ☐ No



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

ณิชา ชิงสนธิพร

วัน เดือน ปี เกิด

11 สิงหาคม 2534

สถานที่เกิด

สงขลา

วุฒิการศึกษา

พ.ศ. 2558 แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2562 อายุรแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2563-2564 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และนิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ (มะเร็งวิทยา) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY