

Chulalongkorn University

## Chula Digital Collections

---

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

---

2021

### รูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็ง ปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามและบทบาททางคลินิก

อจิรา ณ สวัสดิ์  
คณะ แพทยศาสตร์

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



Part of the [Medical Sciences Commons](#)

---

#### Recommended Citation

ณ สวัสดิ์, อจิรา, "รูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามและบทบาททางคลินิก" (2021). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 5707.  
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/5707>

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).

รูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก  
ระยะลุกลามและบทบาททางคลินิก



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2564  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

In vitro drug sensitivity landscape of advanced non-small cell lung cancer patients  
from malignant pleural effusion and clinical implication



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 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	รูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะลูกกลมและบทบาททางคลินิก
โดย	น.ส.อจิรา ณ สวัสดิ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงชนิดา วินะยานุวัติคุณ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ ดร.ปิติ จันทรรวัชิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปิรญา สุสันทิตพวงษ์)  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงชนิดา วินะยานุวัติคุณ)  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ ดร.ปิติ จันทรรวัชิต)  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย)  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไวยรัฐ ประสงค์สุข)

อจิรา ณ สวัสดิ์ : รูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่  
 เล็กระยะลุกลามและบทบาททางคลินิก. ( In vitro drug sensitivity landscape of advanced non-small cell  
 lung cancer patients from malignant pleural effusion and clinical implication) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ.  
 พญ.ชนิดา วินะยานุวัติคุณ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. ดร.ปิติ จันทรรโฆติ

ที่มา: มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม (Advanced stage non-small cell lung cancer; NSCLC) เป็น  
 มะเร็งปอดชนิดที่พบบ่อยที่สุด โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ประมาณ 10% การรักษาแบบแม่นยำและจำเพาะบุคคล  
 (Personalized medicine) จะกำหนดวิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ข้อมูลก่อนหน้าพบว่าการทดสอบการ  
 ตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยสามารถช่วยเลือกการรักษาที่เหมาะสมเฉพาะบุคคลได้ แต่อย่างไรก็ตาม ณ  
 ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นการทดสอบมาตรฐานในทางคลินิก

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้า ณ ช่วงเวลาหนึ่ง ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก  
 และมีการลุกลามไปยังเยื่อหุ้มปอด โดยเก็บน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อทดสอบการตอบสนองต่อยารักษามะเร็งปอดในหลอดทดลอง  
 แพทย์ที่ทำการรักษาจะได้รับการแจ้งผลการทดสอบยาก่อนเริ่มการรักษาตามมาตรฐาน และเปรียบเทียบกับข้อมูลของผู้ป่วยที่แพทย์  
 ทำการรักษาไม่ทราบผลการทดสอบยา ตัวชี้วัดหลักของการศึกษาคืออัตราการยวบตัวของเนื้องอกที่สูงสุดในช่วง 6 เดือน โดยประเมิน  
 ด้วยภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และตัวชี้วัดรองของการศึกษาคือมุมมองของแพทย์ต่อผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาใน  
 หลอดทดลอง

ผลการศึกษา: ตั้งแต่เดือน 1 กุมภาพันธ์ 2561 ถึง 30 เมษายน 2565 ผู้ป่วยทั้งหมด 27 ราย (ผู้ป่วย 16 รายในกลุ่ม  
 ทดลองและผู้ป่วย 11 รายในกลุ่มควบคุม) ผู้ป่วย 14 ราย (87.50%) ในกลุ่มทดลอง และ 8 ราย (72.72%) ในกลุ่มควบคุมได้รับการ  
 รักษาด้วยยาต้านมะเร็งปอด ผลลัพธ์สุดท้ายผู้ป่วย 22 ราย พบว่าอัตราการยวบตัวของเนื้องอกที่สูงสุดในช่วง 6 เดือน คือ 27.17% ในกลุ่ม  
 ทดลอง และ 25.42% ในกลุ่มควบคุม แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.876$ ) ผลการทดสอบการตอบสนองของยาใน  
 หลอดทดลองสามารถให้ความมั่นใจแก่แพทย์และช่วยในการตัดสินใจในการรักษาประเมินเป็นคะแนนได้ค่าเฉลี่ย 4.61 จาก 10

สรุปผล: ผู้ป่วยที่ได้รับยาพบว่าอัตราการยวบตัวของเนื้องอกที่สูงสุดในช่วง 6 เดือนแรกในกลุ่มที่ได้รับการแจ้งผลการ  
 ตอบสนองของยาในหลอดทดลองไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ผลลัพธ์จากการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมี  
 อิทธิพลปานกลางต่อการตัดสินใจในการรักษาของแพทย์

สาขาวิชา      อายุรศาสตร์  
 ปีการศึกษา      2564

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6370115930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: In vitro drug sensitivity, Non-small cell lung cancer, Malignant pleural effusion

Ajira Nasawat : In vitro drug sensitivity landscape of advanced non-small cell lung cancer patients from malignant pleural effusion and clinical implication. Advisor: Assoc. Prof. CHANIDA VINAYANUWATTIKUN, M.D. Co-advisor: Prof. PITHI CHANVORACHOTE, Ph.D.

Background: Advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer, has a 5-year survival rate of approximately 10%. Personalized medicine determines the optimal therapy for each patient. In vitro drug sensitivity can significantly improve the selection of individualized therapies for each patient. However, it is not currently recommended as a predictive testing in clinics.

Objectives: To evaluate the clinical application and outcome of treatment based on in vitro drug sensitivity testing of pleural effusion of patients with advanced NSCLC.

Material and Methods: A retro-prospective study was conducted to recruit participants who were diagnosed with advanced NSCLC with malignant pleural effusion. Pleural effusions from patients were collected for in vitro drug sensitivity testing. Physicians were informed of the results before starting systemic treatment and compared to the previously collected pleural effusion as control group. The primary outcome was the best 6-month imaging tumor shrinkage rate. The secondary outcome was the perspective of physicians on in vitro drug sensitivity.

Results: A total of 27 patients were included in the study (16 patients in the intervention group and 11 patients in the control group). Fourteen (87.50%) and eight (72.72%) patients in the intervention and control groups had received systemic treatment. The final results included 22 patients. The best 6-month imaging tumor shrinkage rate was 27.17% and 25.42% in the intervention and control groups, respectively ( $p=0.876$ ). In vitro drug sensitivity results can provide physicians with confidence and assist in making treatment decisions. According to the questionnaires, the mean was 4.61 out of 10.

Conclusion: The best 6-month imaging tumor shrinkage rate in the group that notified the result of in vitro drug sensitivity had no difference from the control group. The results from in vitro drug sensitivity testing moderately influenced the physician's treatment decisions.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2021

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ชนิตา วินะยานุวัติคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณดร. พวรรณ์ คงคาวิฑูร เจ้าหน้าที่วิจัยทุกท่าน คณาจารย์และพยาบาลหน่วยโรคปอด สำหรับการเก็บตัวอย่างน้ำในเนื้อหุ้มปอดและขั้นตอนการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลอง

สุดท้ายขอขอบคุณคณาจารย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้การสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด รวมทั้งเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขามะเร็งวิทยาที่ช่วยรวบรวมเก็บข้อมูลผู้ป่วย และขอบคุณอาสาสมัครและญาติของอาสาสมัครทุกท่าน ที่ให้ข้อมูลต่างๆ สำหรับงานวิจัยทำให้งานวิจัยสามารถสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

อจีรา ณ สวัสดิ์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	3
1.4 สมมุติฐาน .....	3
1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย .....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย .....	4
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ.....	4
1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	5
1. หลักในการเคารพในตัวบุคคล .....	5



2. หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย .....	5
1.11 หลักความยุติธรรม .....	5
1.12 ข้อจำกัดทางการวิจัย .....	6
1.13 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	6
1.14 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข.....	6
บทที่ 2 .....	7
ปรัชญาบรรณกรรม.....	7
ทบทวนบรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
อาการวิทยาและอาการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งปอด .....	8
ระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก .....	9
การรักษา มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม .....	9
การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง .....	13
บทที่ 3 .....	18
วิธีดำเนินการวิจัย .....	18
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	18
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย .....	18
เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา .....	18
3.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง .....	18
ประชากรเป้าหมาย .....	18
ประชากรที่ใช้ในการศึกษา.....	18
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	19
3.4 การสังเกตและการวัด.....	20
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย .....	20
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	21

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
3.8 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	22
3.9 งบประมาณ.....	22
บทที่ 4.....	23
ผลการศึกษา.....	23
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	23
4.2 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ.....	28
อัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือน.....	28
การประเมินผลรูปแบบการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง.....	29
บทที่ 5.....	34
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	34
5.1 อภิปรายผล.....	34
5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	37
5.3 ข้อเสนอสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย.....	37
5.4 ข้อเสนอแนะ.....	38
ภาคผนวก.....	39
แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	42
ตัวอย่างการรายงานผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง.....	46
เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย.....	48
หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย.....	50
บรรณานุกรม.....	51
ประวัติผู้เขียน.....	55

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 อาการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งปอด.....	9
ตารางที่ 2 ข้อมูลการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กด้วย targeted therapy.....	11
ตารางที่ 3 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	22
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร .....	25
ตารางที่ 5 ข้อมูลแสดงผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในกลุ่มควบคุม .....	26
ตารางที่ 6 ข้อมูลแสดงผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในกลุ่มทดลอง .....	27
ตารางที่ 7 แบบสอบถามเกี่ยวกับผลการทดสอบ In vitro drug sensitivity.....	30
ตารางที่ 8 สรุปผลจากแบบสอบถามประเมินการรักษาของแพทย์ตามผลการทดสอบการตอบสนอง ของยาในหลอดทดลองแบ่งตามช่วงคะแนน.....	31
ตารางที่ 9 TNM staging system for lung cancer (8th edition).....	40
ตารางที่ 10 เกณฑ์การประเมิน target lesions โดย RECIST criteria version 1.1 .....	41

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย.....	3
ภาพที่ 2 ชนิดของมะเร็งปอดแบ่งตามผลชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา.....	7
ภาพที่ 3 การส่งตรวจ biomarker testing ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหาร.....	10
ภาพที่ 4 ข้อมูลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กเมื่อตรวจไม่พบยีนกลายพันธุ์.....	13
ภาพที่ 5 รูปร่างของเซลล์มะเร็งปอดภายใต้กล้องจุลทรรศน์.....	15
ภาพที่ 6 วิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์จากงานวิจัยของ Papp และคณะ.....	16
ภาพที่ 7 แบบจำลองวิธีการเลี้ยงเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยวิธีต่างๆ.....	17
ภาพที่ 8 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	19
ภาพที่ 9 รูปแบบงานวิจัย.....	22
ภาพที่ 10 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	23
ภาพที่ 11 อัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือนของผู้ป่วยทั้งหมด.....	28
ภาพที่ 12 อัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือนเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยามุ่งเป้าชนิด EGFR tyrosine kinase inhibitors.....	29
ภาพที่ 13 ผลจากแบบสอบถามประเมินการรักษาของแพทย์ตามผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลอง.....	30
ภาพที่ 14 ผลจากแบบสอบถามประเมินความเชื่อมั่นของแพทย์ต่อผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลอง.....	32
ภาพที่ 15 ผลจากแบบสอบถามประเมินการเข้าถึงการรักษาผู้ป่วย.....	33
ภาพที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ที่มีชีวิต (cell viability; %), ความเข้มข้นของยา (various drug concentration) และการคำนวณหา IC50, พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC).....	41

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคมะเร็งถือเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ทั่วโลกมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดรายใหม่ประมาณ 1.5 ล้านรายต่อปี ซึ่งมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ จากโรคมะเร็งทั่วโลก(1) โดยที่มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลาม (advanced stage non-small cell lung cancer; NSCLC) เป็นชนิดที่พบได้บ่อย และอัตราการรอดชีวิต 5 ปี อยู่ที่ประมาณ 10%(2) ณ ปัจจุบันการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลามมียาที่สามารถใช้รักษาได้เพิ่มมากขึ้น ได้แก่ ยาเคมีบำบัด (chemotherapy), ยามุ่งเป้า (targeted therapy) และยากระตุ้นภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ซึ่งช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตที่ดีมากขึ้นของผู้ป่วยมะเร็งปอด

ปัจจุบันพบว่าการวิเคราะห์ระดับโมเลกุลของมะเร็งมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาและยาแตกต่างกัน ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการรักษามะเร็งที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงของยาที่ลดลง การตอบสนองต่อยาสำหรับผู้ป่วยที่เฉพาะเจาะจงถือเป็นการรักษาเฉพาะบุคคล (personalized medicine) ดังนั้นการตรวจเพิ่มเติมเพื่อคาดการณ์การตอบสนองของยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจึงเป็นความท้าทาย และเข้ามามีบทบาทในทางคลินิกมากขึ้นโดยเฉพาะการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลาม(3)

การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity testing) เป็นแบบจำลองการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบสองมิติ (2D) ที่ได้รับการพัฒนามาเป็นเวลาหลายสิบปี ซึ่งสามารถทำได้บนเซลล์มะเร็งหรือเนื้อเยื่อที่ได้รับจากผู้ป่วย เพื่อดูความไวต่อยาแต่ละตัวที่ใช้รักษามะเร็ง(4) การทดสอบนี้สามารถทำได้ง่าย ทราบผลการทดสอบได้รวดเร็ว และราคาถูก การทดสอบช่วยเลือกการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้จำเพาะมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามวิธีการจำลองการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบสองมิติไม่ใช่ตัวแทนทั้งหมดของเซลล์มะเร็งภายในร่างกายมนุษย์ เพราะขาดความเชื่อมโยงในสภาพแวดล้อมระหว่างเซลล์ (tumor microenvironment) และค้นพบว่ามะเร็งมีความหลากหลาย (tumor heterogeneity) ปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองเป็นการทดสอบมาตรฐานทางคลินิก(5)

การศึกษาก่อนหน้าที่สนับสนุนว่าการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีความสำคัญและมีบทบาททางคลินิก ได้แก่ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Samson และคณะ(6) ที่จัดทำในปีพ.ศ. 2547 เป็นการรวบรวม 10 การศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาที่มีตัว

ชี้แนะโดยดูการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในหลอดทดลองของผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าการรักษาตามผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในหลอดทดลองมีอัตราการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าในบางการศึกษา แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เช่น การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)

นอกจากนี้ยังการศึกษาที่สนใจการเพาะเลี้ยงเซลล์และดูผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในผู้ป่วยมะเร็งปอดโดยเฉพาะ เช่น การศึกษาของ Kawamura และคณะ(7) การศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) เป็นการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก จากผลการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวน 22 คนที่ทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทดสอบการตอบสนองต่อยาจำนวน 11 คน พบว่ากลุ่มที่รักษาตามผลการทดสอบอัตราการตอบสนองสูงกว่าที่ 72.2% และ 0% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าที่ 15 เดือน และ 6 เดือน ประกอบกับการศึกษาของ Papp และคณะ(8) การศึกษาของ Roscilli และคณะ(9) เป็นการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามและมีน้ำในเยื่อหุ้มปอด พบว่าการรักษาตามผลการทดสอบในหลอดทดลองสอดคล้องกับการตอบสนองการรักษาทางคลินิก

การศึกษานี้ครั้งนี้ผู้วิจัยต้องการแสดงให้เห็นว่าการรักษาตามผลการทดสอบยาในหลอดทดลองมีการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงกว่าการรักษาแบบมาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งปอด ทั้งนี้สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยวิธีที่ทำได้ง่าย รวดเร็ว และคุ้มค่า ดังนั้นจึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ในการศึกษาผลลัพธ์และผลกระทบทางคลินิกจากการรักษาตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กเทียบกับการรักษามาตรฐาน ณ ปัจจุบัน โดยติดตามอัตราการยุบตัวของเนื้องอกที่ดีที่สุดในช่วงเวลา 6 เดือนแรก

## 1.2 คำถามของการวิจัย (research question)

### คำถามหลัก (primary research question)

การรักษาตามการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็ก สามารถเพิ่มการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ที่เพิ่มมากขึ้นในแต่ละบุคคลหรือไม่

### คำถามรอง (secondary research question)

การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม ส่งผลต่อการตัดสินใจของแพทย์ที่ทำการรักษาหรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

#### วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการรักษาตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจะสามารถเพิ่มอัตราการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็ง ประเมินโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

#### วัตถุประสงค์รอง (secondary objective)

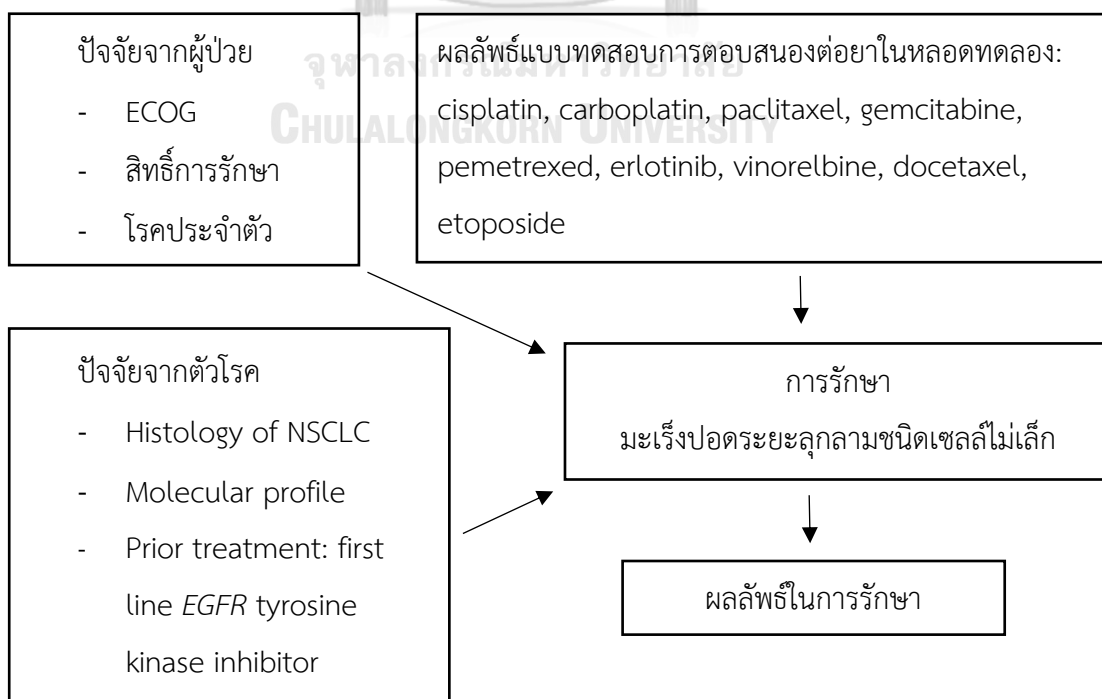
เพื่อศึกษาผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจะส่งผลต่อการตัดสินใจของแพทย์ที่ทำรักษาผู้ป่วย

### 1.4 สมมุติฐาน (hypothesis)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็ก ตามผลลัพธ์จากการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง สามารถเพิ่มการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ในการประเมินหลังรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน

### 1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (conceptual framework)

ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย



## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่เข้าร่วมทำการวิจัย เป็นชนิด non-small cell lung cancer ที่มีระยะแพร่กระจายไปยังเยื่อหุ้มปอด, อวัยวะอื่นๆได้แก่ ตับ กระดูก สมอง ต่อมหมวกไต ต้องเป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยากระตุ้นภูมิมาก่อนหน้านี้ แต่สามารถผ่านการรักษาด้วยยามุ่งเป้า ชนิด *EGFR* tyrosine kinase inhibitor อย่างน้อย 1 ชนิด ในระหว่างทำการวิจัยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือ ยามุ่งเป้า ตามมาตรฐานการรักษา ณ ปัจจุบัน

## 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

การประเมินตัวโรคมะเร็งปอดหลังจากได้รับการรักษา ใช้การประเมินด้วย imaging (CT, MRI) ตามตำแหน่งที่เป็นรอยโรคหลักและตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายไป จะติดตามหลังเริ่มการรักษา 2-3 เดือน และประเมินโรคตาม RECIST criteria version 1.1 (แสดงในภาคผนวก ตารางที่ 10) ในการศึกษาที่น่าสนใจ ศึกษาอัตราการยุบตัวของก้อนเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) อ่านผลโดย radiologist ที่ไม่ทราบผลการรักษา ซึ่งจะทำการประเมิน ณ จุดที่มีการยุบตัวของก้อนมะเร็งสูงสุด ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรกของการรักษา

## 1.8 รูปแบบการวิจัย (research Design)

Retro-prospective cohort study เป็นการเก็บข้อมูล ณ ช่วงเวลาหนึ่ง โดยแบ่งกลุ่มประชากรตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มประชากรเป้าหมายได้รับการเก็บน้ำในเยื่อหุ้มปอดไปเพาะเลี้ยงเซลล์ในห้องทดลอง เพื่อตรวจสอบตอบสนองต่อยาแต่ละชนิดและแจ้งผลต่อแพทย์ที่ทำการรักษา ก่อนเริ่มการรักษาผู้ป่วย เปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุม ซึ่งศึกษาผลย้อนหลังกลับไปผู้ป่วยที่เคยเก็บน้ำในเยื่อหุ้มปอดเพื่อตรวจสอบเป็นอัตราการยุบตัวของก้อนเนื้อมะเร็ง (maximum imaging tumor shrinkage rate) ภายในระยะเวลา 6 เดือน หลังจากรับการรักษา

## 1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ

1. ทางผู้ทำวิจัยจะเก็บน้ำในเยื่อหุ้มปอดในเวลาเดียวกันกับช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการเจาะปอดเพื่อวินิจฉัยโรคหรือบรรเทาอาการเหนื่อย และนำน้ำจากเยื่อหุ้มปอด 500 ml มาดำเนินการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity)
2. การตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจะถูกทดสอบโดยใช้วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับยา 9 ตัวที่ใช้รักษามะเร็งปอด ซึ่งประกอบด้วยยา cisplatin, carboplatin, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine, docetaxel, etoposide และ erlotinib เมื่อได้รับผลมาจากห้องปฏิบัติการจะนำมาคำนวณพื้นที่ใต้เส้นกราฟ (area under



the curve; AUC) หลังจากนั้นจะทราบผลการตอบสนองต่อยาแต่ละตัว โดยใช้เวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ซึ่งเป็นเวลาก่อนที่แพทย์จะเริ่มทำการรักษาผู้ป่วย

3. แพทย์ผู้รักษาจะได้รับการแจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองและแพทย์จะทำการรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานการรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองโดยไม่แจ้งผลการทดสอบให้แพทย์ผู้รักษาทราบ นอกจากนี้แพทย์ผู้ทำการรักษาที่ได้ทราบผลของการทดสอบยาในหลอดทดลองจะได้รับการทำแบบสอบถามประเมินผลและความคาดหวังต่อผลการทดสอบของยาในหลอดทดลอง
4. ติดตามผลการรักษามะเร็งปอดของผู้ป่วย โดยดูอัตราการยุบตัวของก้อนเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) อ่านผลโดย radiologist ที่ไม่ทราบผลการรักษา โดยจะทำการประเมิน ณ จุดที่มีการยุบตัวของก้อนมะเร็งสูงสุดในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรกของการรักษา

#### 1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical consideration)

1. หลักในการเคารพในส่วนบุคคล (respect for person)

ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้เข้ารับการวิจัยทางผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วนทั้งวิธีการทางวิจัย และความปลอดภัยจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย ทุกคนที่เข้าร่วมให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) พร้อมกับตอนที่เก็บน้ำในปอดส่งตรวจตอนเริ่มต้นการวินิจฉัยโรค โดยทางผู้วิจัยจะขอเก็บเฉพาะน้ำในเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วย และติดตามดูแลผลการรักษาของผู้ป่วย

2. หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence)

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อตัวอย่าง ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ณ ปัจจุบัน (standard of treatment) เนื่องจากยารักษามะเร็งปอดในปัจจุบันมีเพิ่มมากขึ้น ทำให้สามารถเลือกยารักษามะเร็งปอดได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน สามารถที่จะควบคุมโรคมะเร็งปอดได้ยาวนานมากขึ้น และลดผลข้างเคียงโดยไม่จำเป็นจากยา

ในเรื่องของการเก็บบันทึกข้อมูลจะรักษาเป็นความลับของผู้ป่วยจะไม่มีการบันทึกข้อมูลใด ๆ ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

#### 1.11 หลักความยุติธรรม (justice)

ทางผู้วิจัยมีเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าและออกอย่างชัดเจน และผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทุกท่านได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติม (molecular testing) และรักษาตามมาตรฐาน

### 1.12 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation)

การวิจัยนี้เป็นการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองจำนวน 9 ตัวอย่าง มีข้อจำกัดในจำนวนยาที่ใช้ทดสอบ และนอกจากนี้มีโอกาสที่แพทย์ที่ทราบผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดสอบจะไม่รักษาตามผลการทดสอบได้

### 1.13 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefit and application)

เนื่องจากยารักษามะเร็งปอดในปัจจุบันมีเพิ่มมากขึ้น ทำให้สามารถเลือกยารักษามะเร็งปอดได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน สามารถที่จะควบคุมโรคมะเร็งปอดได้ยาวนานมากขึ้น และลดผลข้างเคียงโดยไม่จำเป็นจากยา

### 1.14 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากงานวิจัยนี้ต้องเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อในห้องปฏิบัติการมีโอกาสที่จะเพาะเลี้ยงเซลล์ไม่สำเร็จ ถ้าเซลล์ที่ได้มามีจำนวนน้อยและต้องรอผลทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง นอกจากนี้การติดตามผลการรักษาและประเมินโรคต้องใช้ระยะเวลาในการติดตามที่นานกว่าเวลาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จึงไม่สามารถทราบผลอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ได้ ทางผู้ทำการวิจัยจึงติดตามการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

## บทที่ 2

### ปรีทัศน์วรรณกรรม

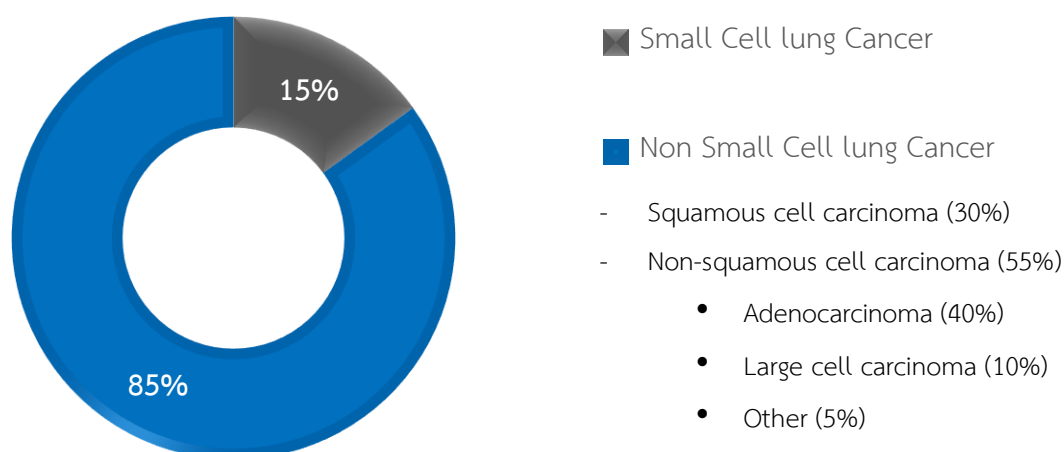
#### ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (review literature)

โรคมะเร็งถือเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โดยรวมแล้วทั่วโลกมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดรายใหม่ประมาณ 1.5 ล้านรายต่อปี ซึ่งมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ จากโรคมะเร็ง(1)

จากรายงานสถิติทะเบียนมะเร็งในประเทศไทยปี ช่วงปี พ.ศ. 2564 ในเพศชายมีอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดเป็นอันดับสอง รองจากมะเร็งตับและท่อน้ำดี โดยพบว่ามีอัตราการอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุ (age standardized incidence rate; ASR) ของมะเร็งปอดในเพศชาย คือ 27.4 ต่อแสนคน ส่วนเพศหญิงพบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดเป็นอันดับห้า (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับและท่อน้ำดีตามลำดับ) โดยอัตราการอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุของมะเร็งปอดในเพศหญิง คือ 11.9 ต่อแสนคน และยังพบว่ามะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายอันดับสองรองจากมะเร็งตับและท่อน้ำดี โดยอัตราการตายปรับตามมาตรฐานอายุ คือ 15.9 คนต่อแสนคน(10)

มะเร็งปอดสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามผลชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา (histology) แสดงดังภาพที่ 2 โดยดูจากขนาดของเซลล์ผ่านกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งความแตกต่างของขนาดเซลล์นี้มีความสำคัญต่อการรักษา เนื่องจากมะเร็งทั้งสองชนิดมีวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน

ภาพที่ 2 ชนิดของมะเร็งปอดแบ่งตามผลชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา



จากภาพที่ 2 แสดงชนิดของมะเร็งปอด ชนิดแรกคือมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer) พบได้ประมาณ 10-15% เซลล์จะเจริญเติบโตและแพร่กระจายได้รวดเร็วกว่าทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว ส่วนมากมะเร็งชนิดนี้รักษาด้วยการใช้ยาหรือฉายรังสี และอีกชนิดคือมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ซึ่งเป็นชนิดที่สนใจศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นชนิดที่พบได้บ่อยกว่ามะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (พบได้ประมาณ 85-90%) แต่แพร่กระจายได้ช้ากว่าและในกลุ่มมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กนี้ยังแบ่งแยกย่อยตามลักษณะเนื้อพยาธิวิทยา (histology) ออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ squamous cell carcinoma และ non-squamous cell carcinoma เช่น adenocarcinoma, large cell carcinoma และอื่นๆ โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กอยู่ที่ประมาณ 10%(2)

### อาการวิทยาและอาการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งปอด

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดระยะแรกมักจะไม่มีอาการ แต่เมื่อโรคดำเนินไปมากขึ้นก็จะมีอาการ แต่ก็มักไม่จำเพาะ ทำให้เกิดการวินิจฉัยที่ล่าช้ามีผลต่อระยะของโรคที่ลุกลามหรือแพร่กระจายไปมาก ตารางที่ 1 แสดงอาการที่นำผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดมาพบแพทย์ ส่วนมากแล้วผู้ป่วยมักเริ่มด้วยอาการทางหายใจที่เกิดขึ้นใหม่และเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ส่วนน้อยลงไปแล้วจะไม่มีอาการและจากการที่มีเอ็กซเรย์ปอดผิดปกติบางครั้งก็พบว่าผู้ป่วยมาด้วยอาการข้างเคียงที่ไม่จำเพาะของโรคมะเร็ง เช่น อาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย เป็นต้น หรืออาจจะมาพบแพทย์จากอาการของการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ

อาการที่เกิดจากมะเร็งปอดที่อยู่ที่หลอดลมส่วนกลาง (central airway) สามในสี่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดจะเกิดโรคในหลอดลมใหญ่โดยเฉพาะมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma อาการที่อาจเกิดขึ้นคือ อาการไอ อาการไอเป็นเลือด อาการเหนื่อยจากการที่ก้อนมะเร็งไปอุดกั้นบางส่วนของหลอดลมหรืออุดหลอดลมของปอดบางกลีบ และอาการเจ็บหน้าอกที่จะเป็นการเจ็บตื้อๆไม่สามารถบอกตำแหน่งที่แน่นอนได้ แต่พบได้มากถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยโรคนี้อาการไอจะเป็นอาการที่เกิดได้บ่อยที่สุด

อาการที่เกิดจากมะเร็งปอดที่อยู่ที่หลอดลมส่วนปลาย (peripheral airway) มะเร็งชนิด adenocarcinoma หรือ large cell carcinoma มักเป็นบริเวณชายปอด ดังนั้นจะไม่มีโอกาสที่จะทำให้เกิดการอุดกั้นหลอดลมใหญ่ทำให้มีอาการเหนื่อย อาการที่เกิดได้จะพบในกรณีที่มะเร็งมีการกระจายไปยังท่อน้ำเหลืองในปอดในบริเวณกว้างทำให้มีผลต่อการแลกเปลี่ยนก๊าซหรือมีการกระจายของมะเร็งเข้าไปในเยื่อหุ้มปอดทำให้เกิดสารน้ำไปกดเนื้อปอด ถ้ามะเร็งลุกลามเข้าไปยัง parietal pleura หรือผนังทรวงอกจะทำให้เกิดอาการปวด

### ตารางที่ 1 อาการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งปอด

อาการ	สัดส่วนของผู้ป่วย (%)
อาการไอ	45-75
น้ำหนักลด	8-68
อาการเหนื่อย	37-58
อาการไอเป็นเลือด	27-57
เจ็บหน้าอก	27-49
เสียงแหบ	2-18

### ระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

การที่สามารถบอกระยะของโรคได้อย่างแม่นยำ จะทำให้เลือกวิธีที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยได้ และเป็นสิ่งที่ยกการทำนายโรค ปัจจุบันได้แบ่งระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก การบอกระยะของโรคของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition, 2017 (11) ซึ่งอาศัย The international system for staging lung cancer TNM system (T=tumor, N=regional nodes, M=metastasis) ในการแยกผู้ป่วยออกเป็นระยะต่างๆ 4 ระยะ ดังแสดงในภาคผนวก ตารางที่ 9

### การรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม

ในช่วงระยะเวลาสิบกว่าปีที่ผ่านมาได้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาโรคมะเร็งอย่างมากมาย และรวดเร็ว จากการศึกษาหลายการศึกษาถึงผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่แข็งแรง (ECOG PS 0-1) พบว่ายาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาประคับประคองตามอาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เริ่มตั้งแต่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) สูตรยาที่ใช้เป็นมาตรฐาน คือ ยาเคมีบำบัดชนิดแพลตินัมสองตัว (platinum-doublet chemotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อยู่ที่ประมาณ 25% โดยที่อัตราการรอดชีวิตในช่วงปีแรกสูงถึง 30% เมื่อเปรียบเทียบกับในอดีต(12)

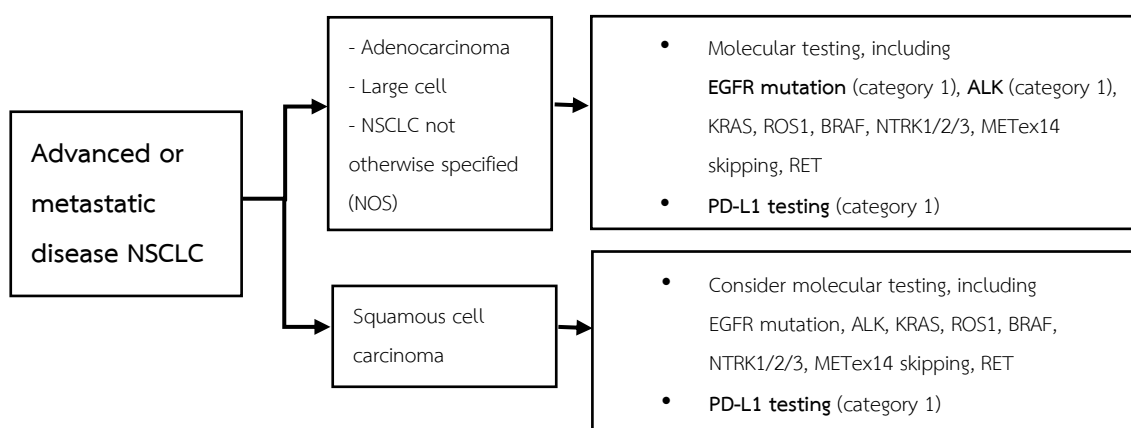
ยาเคมีบำบัดกลุ่มใหม่ ได้แก่ paclitaxel, vinorelbine, docetaxel, gemcitabine และ pemetrexed มีการนำมาศึกษาในการรักษาโรคมะเร็งปอดระยะลุกลาม โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยปอดระยะที่สามหรือสี่พบว่าการรักษาด้วยสูตร cisplatin ร่วมกับ paclitaxel, gemcitabine, docetaxel หรือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการตอบสนองและระยะเวลาการรอด

ชีพ(13) ปัจจุบันจึงถือว่าการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum (cisplatin หรือ carboplatin) ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด ชนิดใดชนิดหนึ่งดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลามเป็นการรักษามาตรฐานและให้ประโยชน์ในการรักษาเท่าเทียมกัน แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังคงค่อนข้างต่ำกว่ามะเร็งชนิดอื่นๆ

ปัจจุบันมีความรู้ความเข้าใจในระดับชีวภาพโมเลกุลของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น ในโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลามมีการคิดค้นยากกลุ่มใหม่ๆ ที่สามารถรักษามะเร็งได้ประสิทธิภาพที่ดีมากขึ้นและออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งนั้นๆได้ตรงจุด ในขณะที่เซลล์ปกติอื่นๆจะถูกผลกระทบจากการรักษาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ส่งผลให้ผลข้างเคียงจากการรักษาลดน้อยลงจากเดิม อันได้แก่ การรักษาแบบกำหนดเป้าหมาย (targeted therapy) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าที่ตรงกันสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดได้ถึง 30-36 เดือน(14) เป็นที่น่าสังเกตว่าการกำหนดการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายอาจเป็นประโยชน์ในแง่ของประสิทธิภาพในการรักษา และการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาที่ไม่จำเป็น ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำในการส่งตรวจระดับโมเลกุล (molecular testing) เพื่อดูการกลายพันธุ์ของยีนเพิ่มมากขึ้นในโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลาม

สำหรับยา molecular targeted therapy ที่ปัจจุบันมีบทบาทในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลาม ได้แก่ epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs), anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor เป็นต้น ซึ่งปัจจุบันมีการส่งตรวจเพิ่มเติม (biomarker testing) ดังแสดงในภาพที่ 3(15) ในชนิดของ non squamous cell carcinoma 1แนะนำให้ส่งตรวจ EGFR mutation, ALK และ PD-L1 ส่วนชนิด squamous cell carcinoma แนะนำส่งตรวจย้อมโปรตีนที่อยู่บนเซลล์เมมเบรนชนิด PDL-1 (PD-L1 expression)

ภาพที่ 3 การส่งตรวจ biomarker testing ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลาม



เมื่อผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติม (biomarker testing) ตามภาพที่ 3 แล้ว ถ้าตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนตัวต่างๆ ณ ปัจจุบันมีการรักษาด้วยยา มุ่งเป้าชนิดต่างๆกันเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2(15)

ตารางที่ 2 ข้อมูลการรักษา มะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กด้วย targeted therapy

Biomarker testing	Alternation	Drug
<i>EGFR</i>	Exon 19 deletion L858R mutation other sensitizing mutations	gefitinib, erlotinib afatinib, dacomitinib osimertinib
	Exon20 insertion	amivantamab mobocertinib
<i>ALK</i>	fusion	crizotinib, ceritinib alectinib, brigatinib lorlatinib
<i>ROS1</i>	fusion	crizotinib, entrectinib
<i>BRAF</i>	V600E mutation	dafrafenib/trametinib
<i>MET</i>	Exon 14 skipping mutation	capmatinib, tepotinib
<i>NTRK</i>	fusion	entrectinib, larotrectinib
<i>RET</i>	fusion	salpercatinib, pralsetinib
<i>KRAS</i>	G12C mutation	sotorasib, adagrasib
<i>HER2</i>	mutation	Trastuzumab deruxtecan

การกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* เป็นปัจจัยพยากรณ์ทางชีวภาพ (biomarker) ที่สำคัญที่สุดของการรักษาด้วยยา *EGFR* TKIs ยกตัวอย่างยา *EGFR* TKIs ในปัจจุบันมีอยู่ 3 รุ่น ได้แก่ รุ่นแรก (first generation) คือ ยา gefitinib และ erlotinib, รุ่นที่สอง (second generation) คือ afatinib และ dacomitinib ส่วนรุ่นที่สาม คือ osimertinib ทุกรุ่นสามารถใช้รักษาเป็นสูตรแรก (first line) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก พบว่าการให้ยา *EGFR* TKIs ควรให้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* เท่านั้นจึงจะมีประสิทธิภาพที่ดี ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบยา *EGFR* TKIs กับยาเคมีบำบัด platinum doublet ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามที่มีการ



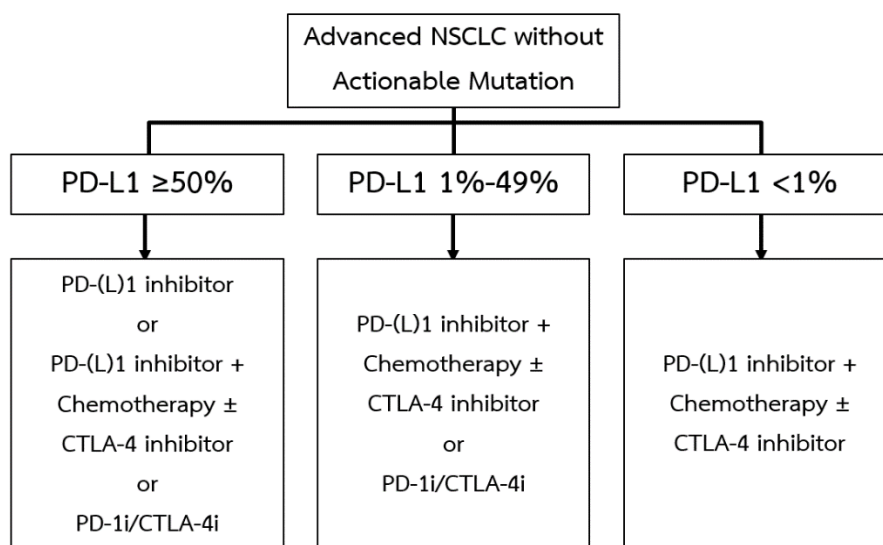
กลายพันธุ์ของยีน *EGFR* โดยไม่ว่าจะเป็นการศึกษาของยา gefitinib หรือ การศึกษาของยา erlotinib รวมถึงยา afatinib ต่างก็พบว่ายา *EGFR* TKIs ทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการควบคุมโรคยาวนานกว่ายาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมไม่แตกต่างกัน รวมทั้งผลข้างเคียงต่ำกว่ายาเคมีบำบัดอย่างชัดเจน(16) และยังมีการศึกษาเพิ่มเติมในปีพ.ศ. 2561 ของ Soria และคณะ(17) เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบยา osimertinib และยา gefitinib หรือยา erlotinib พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหารและมีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* เมื่อได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib มีประสิทธิภาพที่สูงกว่ายา *EGFR* TKI รุ่นแรก โดยที่ระยะเวลาการควบคุมโรคอยู่ที่ 18.9 เดือน และ 10.2 เดือนตามลำดับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการตอบสนองต่อยา osimertinib อยู่ที่ 80% พบผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ ผื่น, สิว และถ่ายเหลว ซึ่งสามารถจัดการและควบคุมได้ จากการศึกษาทำให้ยา osimertinib ใช้เป็นการรักษาสูตรแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหารที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR*

ยา *ALK* inhibitor ที่มีการศึกษายืนยันผลการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหารที่มี *ALK* rearrangement ได้แก่ ยา crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib และ lorlatinib ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็น adenocarcinoma และไม่สูบบุหรี่คล้ายกับที่พบในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* แต่ความผิดปกติทั้งสองอย่างนี้จะไม่พบร่วมกันในผู้ป่วยคนเดียวกัน (mutually exclusive) โดยในการศึกษาข้างต้นพบ *ALK* rearrangement เพียงร้อยละ 5-7 จากตรวจคัดกรองในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหารที่จะเข้าร่วมการศึกษา และเช่นเดียวกันคือแนะนำให้ตรวจ *ALK* เฉพาะในผู้ป่วย non squamous cell carcinoma

แต่ถ้าผู้ป่วยมะเร็งปอดตรวจไม่พบยีนกลายพันธุ์ชนิดต่างๆ ดังที่กล่าวในตารางที่ 2 การรักษาหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและยากระตุ้นภูมิบำบัด (immunotherapy) โดยตัวที่บ่งบอกการตอบสนองต่อยากระตุ้นภูมิบำบัด (predictive biomarker) คือการส่งตรวจย้อมโปรตีนที่อยู่บนเซลล์เมมเบรนชนิด PD-L1 (PD-L1 expression) (18) เซลล์มะเร็งปอดมีความสามารถในการหลบหนีการตรวจจับของเม็ดเลือดขาวในร่างกายมนุษย์ ยากระตุ้นภูมิบำบัด (immune checkpoint inhibitors) มีหน้าที่ไปยับยั้งกลไกการหลบหนีเพื่อกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว (cytotoxic T cells) เพื่อให้เซลล์มะเร็งตาย ยากระตุ้นภูมิบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหารมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ได้แก่ จับโดยตรงกับ PD1 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว เช่นยา nivolumab, pembrolizumab และ cemiplimab หรือจับโดยตรงบนผิวเซลล์มะเร็งที่ตำแหน่ง PD-L1 เช่นยา atezolizumab และ durvalumab นอกจากนี้ยังมียาที่จับตรงตำแหน่ง CTLA-4 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว คือยา ipilimumab และยา tremelimumab(19) ซึ่งถ้าตรวจพบ PD-L1 ในระดับสูงมากกว่าร้อยละ 50 สามารถใช้ยากระตุ้นภูมิเป็นการรักษาเดี่ยวหรือใช้เป็นการรักษาควบคู่กับยาเคมีบำบัดได้ ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 ข้อมูลการรักษา มะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กเมื่อตรวจไม่พบยีนกลายพันธุ์



### การรักษาเฉพาะบุคคล (personalized medicine)

ปัจจุบันพบว่า การวิเคราะห์ระดับโมเลกุลของมะเร็งมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาและยาแตกต่างกัน ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการรักษามะเร็งที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงของยาที่ลดลง การตอบสนองต่อยาสำหรับผู้ป่วยที่เฉพาะเจาะจงถือเป็นการรักษาเฉพาะบุคคล (personalized medicine) ดังนั้นการจำลองแบบคาดการณ์การตอบสนองของยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจึงเป็นความท้าทายที่สำคัญและเข้ามามีบทบาทในทางคลินิกมากขึ้น โดยเฉพาะการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม(3)

### การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity testing)

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองเพื่อทดสอบความไวของยาในหลอดทดลอง และการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก พบบทความของ Patricia Cortazar and Bruce E. Johnson(20) ที่ตีพิมพ์ในช่วงปีพ.ศ. 2542 มีวัตถุประสงค์ของการตีพิมพ์เพื่อทบทวนประสิทธิภาพของการใช้ยาเคมีบำบัดเฉพาะบุคคลโดยรักษาตามความไวของยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity testing; DST) โดยเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐาน (empiric regimens) ในมะเร็งชนิดต่างๆ ซึ่งทางผู้ศึกษาของบทความนี้ได้ค้นหาคำว่าที่เกี่ยวข้องกับการรักษาตามผลการทดสอบความไวของยาในหลอดทดลองจากแหล่งข้อมูล MEDLINE และ CANCERLIT พบว่ามีบทความที่เกี่ยวข้อง 12 ฉบับ ที่ดูประโยชน์ของการเลือกการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามผลการทดสอบยาในหลอดทดลอง จากงานวิจัยนี้รวบรวมคนไข้มะเร็งปอดจำนวน 484 คน (31.2%) สรุปงานวิจัยว่ามีผู้ป่วย 506 คน (33%) ได้รับการรักษาด้วยยา

เคมีบำบัดตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง อัตราการตอบสนองต่อยาเฉลี่ยอยู่ที่ 27% เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานอยู่ที่ 18% และจากการศึกษาทั้งหมด 5 ฉบับ (มี 1 ฉบับที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม) ประเมินแล้วว่าการเลือกการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่เพิ่มมากขึ้น 1-4 เดือน บทความนี้แสดงถึงการรักษามะเร็งจะได้ประสิทธิภาพที่ดีของการรักษาเมื่อเลือกยาเคมีบำบัดตามผลการทดสอบความไวต่อยาในหลอดทดลอง

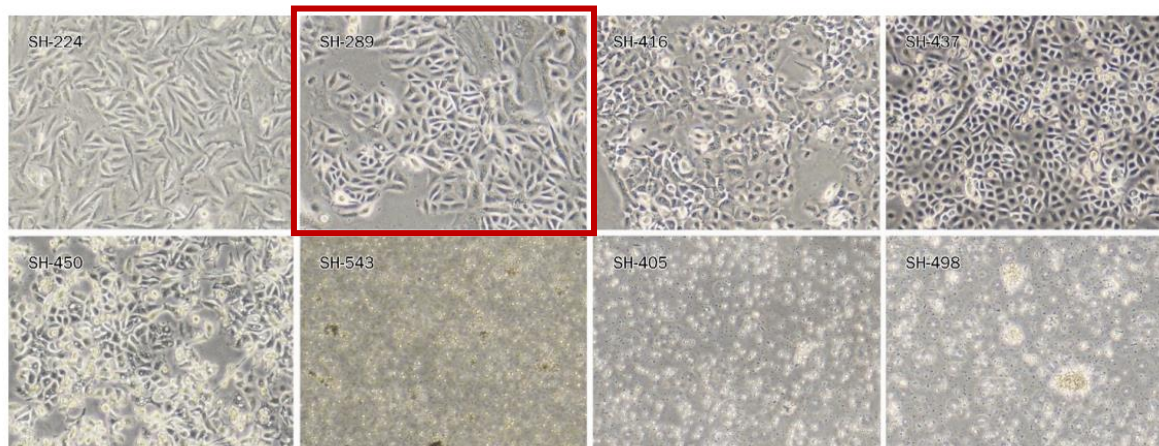
การศึกษาของ Xu และคณะ(21) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ปี พ.ศ. 2535-2538 สนใจศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามจำนวน 156 คน โดยนำเนื้อเยื่อของผู้ป่วยมาเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยวิธี MTT assay ก่อนที่จะเริ่มรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พบว่าผู้ป่วยจำนวน 73 คนที่ผลการทดสอบมีความไวต่อยาในหลอดทดลองและได้รับการรักษาตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ 76.7% (56/73 คน) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลการทดสอบคือต่อยาในหลอดทดลองอัตราการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ 0% (0/10 คน) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหากเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานไม่ทราบผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจำนวน 73 คน อัตราการตอบสนองอยู่ที่ 43.8% (32/73 คน) มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ทราบผลการทดสอบและมีความไวต่อยาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้กลุ่มที่มีความไวต่อยามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มอื่นๆ

ประกอบกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Samson และคณะ(6) ที่จัดทำในปีพ.ศ. 2547 เป็นการรวบรวม 10 การศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาที่มีตัวชี้นำโดยดูการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในหลอดทดลองของผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าการรักษาตามผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในหลอดทดลองมีอัตราการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าในบางการศึกษา แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เช่น การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)

มีการศึกษาที่สนใจการเพาะเลี้ยงเซลล์และดูผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในผู้ป่วยมะเร็งปอดโดยเฉพาะ เช่น การศึกษาของ Kawamura และคณะ(7) ในปีพ.ศ. 2550 เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ดูการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก จำนวนประชากรทั้งหมด 80 คน นำมาเพาะเลี้ยงเซลล์สำเร็จ 49 คน (61.3%) และจากผลการทดสอบมีความไวต่อยาจำนวน 22 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทดสอบการตอบสนองต่อยา 11 คน พบว่ากลุ่มที่รักษาตามผลการทดสอบอัตราการตอบสนองสูงกว่าที่ 72.2% และ 0% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าที่ 15 เดือน และ 6 เดือน

การศึกษาของ Zheng และคณะ(22) ในปีพ.ศ. 2554 เป็นการศึกษาที่แสดงให้เห็นการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งปอดหรือน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากผู้ป่วยในประเทศจีน จำนวน 8 คน โดย 7 คนเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก และอีก 1 คนเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก โดยใช้สารเพาะเลี้ยงชนิดต่างกัน และสามารถเพาะเลี้ยงเซลล์ได้สำเร็จดังรูปภาพที่ 5 ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 1 คนที่สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์จากน้ำในเยื่อหุ้มปอดได้สำเร็จ คือ รหัส SH-289 ในกรอบสีแดง รูปภาพที่ 5 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma และตรวจพบ *EGFR* mutation ชนิด exon 19 deletion ทั้งจากในเซลล์มะเร็งที่เป็นการตรวจมาตรฐานและสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* ได้จากเซลล์ไลน์ที่เพาะเลี้ยง ทั้งนี้ผลการตอบสนองต่อการรักษาสอดคล้องกับผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง

ภาพที่ 5 รูปร่างของเซลล์มะเร็งปอดภายใต้กล้องจุลทรรศน์



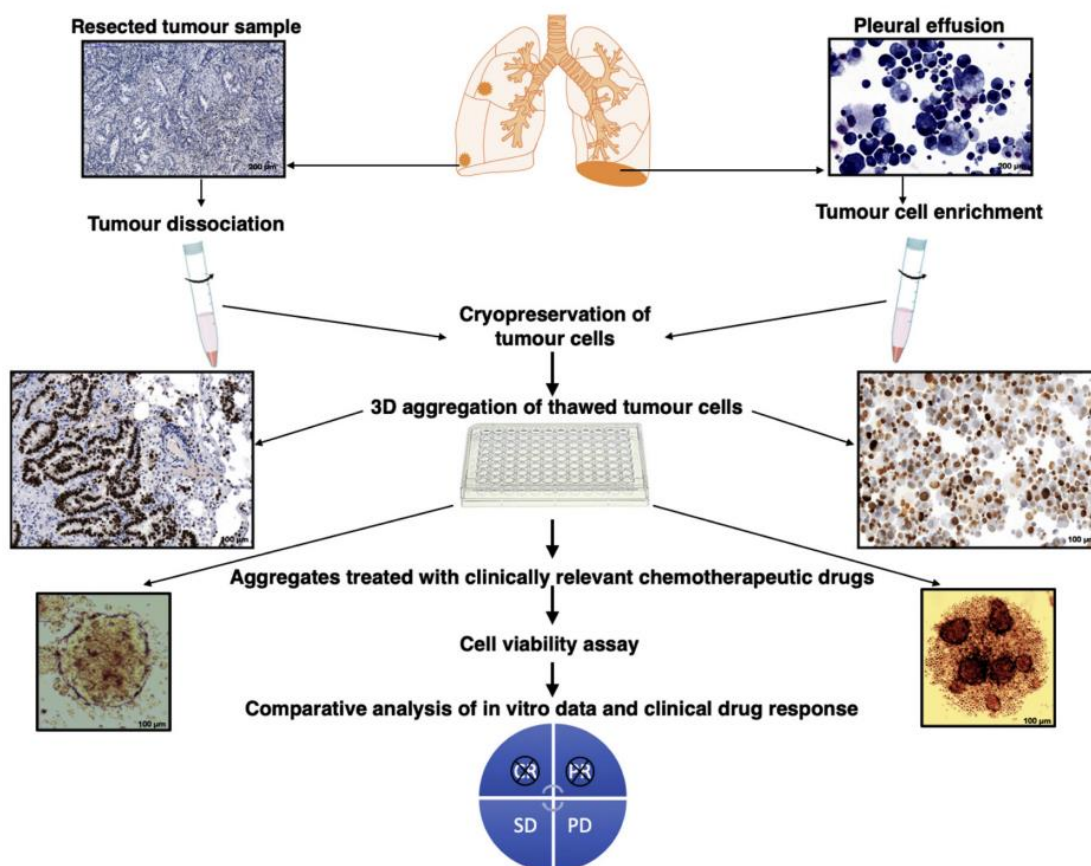
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การศึกษาของ Roscilli และคณะ(9) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ที่ประเทศอิตาลีในปีพ.ศ. 2559 ศึกษาการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามชนิด adenocarcinoma และมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมีผู้ป่วยทั้งหมด 16 คนในการศึกษา โดยมีการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลองและการตอบสนองต่อยาประกอบกับการส่งตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติมระดับโมเลกุล (next generation sequencing) ในผู้ป่วย 6 คนที่ได้รับการเพาะเลี้ยงเซลล์ดูผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองผลการตอบสนองและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก พบว่าผลการรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยแต่ละรายที่สนใจสอดคล้องกับผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามผู้จัดทำ

ในงานวิจัยนี้แนะนำว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์และการตอบสนองของยามีส่วนช่วยในการตัดสินใจการรักษา ร่วมกับการส่งตรวจเพิ่มเติมระดับโมเลกุล

จากบทความการศึกษาของ Papp และคณะ(8) ที่ศึกษาในประเทศฮังการี ในปีพ.ศ. 2563 เป็นการศึกษาการทดสอบความไวในหลอดทดลองของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการลุกลามหรือมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง จำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยทั้งหมด 120 คน แต่ที่ครบตามเกณฑ์การคัดเลือกของงานวิจัยเหลือผู้ป่วย 14 คน ซึ่งเป็นการเก็บชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมาเลี้ยงในหลอดทดลองด้วยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบสามมิติ (3D) แล้วทดสอบการตอบสนองของยาในแต่ละชนิดในหลอดทดลองดังแสดงในภาพที่ 5 ซึ่งผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองเอามาเปรียบเทียบกับผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยคนนั้นๆ ทุก 2-3 เดือน นาน 18 เดือน พบว่าทดสอบความไวต่อยาในหลอดทดลองสามารถบ่งบอกถึงผลการตอบสนองทางคลินิกในทิศทางเดียวกัน และเป็นวิธีที่สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์ได้ง่ายและรวดเร็ว แต่พบปัญหาในการเลือกผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยบางคนได้รับการรักษาก่อนหน้าแล้ว จึงมีปัญหาในการเลี้ยงเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็ง

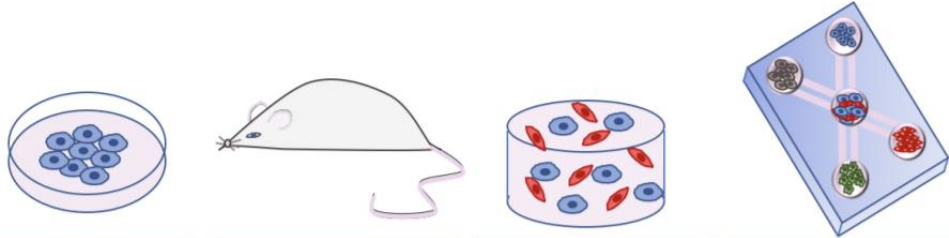
ภาพที่ 6 วิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์จากงานวิจัยของ Papp และคณะ





ข้อดีและข้อด้อยของแต่ละวิธีในการเพาะเลี้ยงเซลล์แสดงให้เห็นดังภาพที่ 7(23)

ภาพที่ 7 แบบจำลองวิธีการเลี้ยงเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยวิธีต่างๆ



	2D cell culture	In-vivo model	3D cell culture model	Microfluidic Device
<b>Advantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low Cost</li> <li>• Ease of use</li> <li>• Highly reproducible</li> <li>• Can be used for high-throughput drug screening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Living organism</li> <li>• Heterogeneity present</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High throughput</li> <li>• Co-culture possible</li> <li>• Cell-ECM interactions</li> <li>• More physiologically relevant than 2D models</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Can be humanized</li> <li>• Physiologically relevant</li> <li>• Cell-cell and cell-ECM can be analysed in real time</li> <li>• Can incorporate a vascular like component</li> </ul>
<b>Disadvantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not representative of in-vivo interactions</li> <li>• No TME/ECM</li> <li>• Often not clinically relevant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not human</li> <li>• High Cost</li> <li>• Require skilled individuals</li> <li>• Ethical limitations</li> <li>• Large scale experiments not possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not highly reproducible</li> <li>• Long term culture is complex/ lacks stability</li> <li>• Optimisation required for different cell types</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Can have high cost</li> <li>• Low throughput</li> <li>• Optimisation required for different cell types</li> </ul>

การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity testing) เป็นแบบจำลองการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบสองมิติ (2D) สามารถทำได้บนเซลล์มะเร็งหรือเนื้อเยื่อที่ได้รับจากผู้ป่วย เพื่อดูความไว (sensitivity) หรือความต้านทาน (resistance) ต่อยาแต่ละตัวที่ใช้รักษามะเร็ง (4) การทดสอบนี้สามารถช่วยเลือกการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้จำเพาะมากขึ้น และเป็นวิธีการทดสอบที่สามารถทำได้ง่าย รวดเร็ว แต่อย่างไรก็ตามวิธีการจำลองการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบสองมิติไม่ใช่ตัวแทนทั้งหมดของเซลล์มะเร็งภายในร่างกายมนุษย์ เพราะขาดความเชื่อมโยงในสภาพแวดล้อมระหว่างเซลล์ (tumor microenvironment) (5) และปัจจุบันเราก็ค้นพบว่ามะเร็งมีความหลากหลาย (tumor heterogeneity) เมื่อได้รับการรักษาด้วยยา หลังจากนั้นก็จะมีการดื้อต่อยาด้วยกลไกต่าง ๆ กัน (mechanism of resistance) และจากผลการศึกษาที่ตีพิมพ์พบว่าการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง โดยติดตามอัตราการอยู่รอดในระยะยาวของผู้ป่วย มีผู้ป่วยเพียงประมาณ 25-35% เท่านั้นที่การทดสอบความไวต่อยาในหลอดทดลองมีอิทธิพลต่อการกำหนดหรือเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม (5) และนอกจากนี้ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองเป็นการทดสอบมาตรฐานทางคลินิก

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

###### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดและตรวจพบเซลล์มะเร็งจากน้ำในเยื่อหุ้มปอด
2. มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กชนิด squamous cell carcinoma หรือ non-squamous cell carcinoma ได้แก่ adenocarcinoma, large cell carcinoma หรือ NSCLC not otherwise specified (NOS)
3. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale 0-2
5. ยังไม่เคยได้รับการรักษามะเร็งปอดด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) มาก่อนหน้า ยกเว้นเคยได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้า ชนิด EGFR tyrosine kinase inhibitor มาแล้วอย่างน้อย 1 ชนิด
6. มีรอยโรคที่สามารถประเมินการตอบสนองได้ (measurable lesion at target site)
7. มีค่าการทำงานของเม็ดเลือด ดับ ไต ในเกณฑ์ปกติ

###### เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีประวัติโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วยในช่วงเวลา 5 ปีที่ผ่านมา
2. มีโรคอย่างอื่นร่วมด้วยจนเป็นเหตุผลการไม่สามารให้การรักษาโรคมะเร็งปอดได้

##### 3.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

ประชากรเป้าหมาย (target Population)

- ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า หรือยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

- ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า หรือยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย จนครบ 6 เดือน

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของค่าสัดส่วนตัวแปร 2 ตัว ที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent sample) ประชากร 2 กลุ่ม คำนวณแบบสถิติ 2-sided alpha เพื่อคำนวณ primary end point ที่เป็นอัตราการยุบตัวของชิ้นเนื้อ ประเมินโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

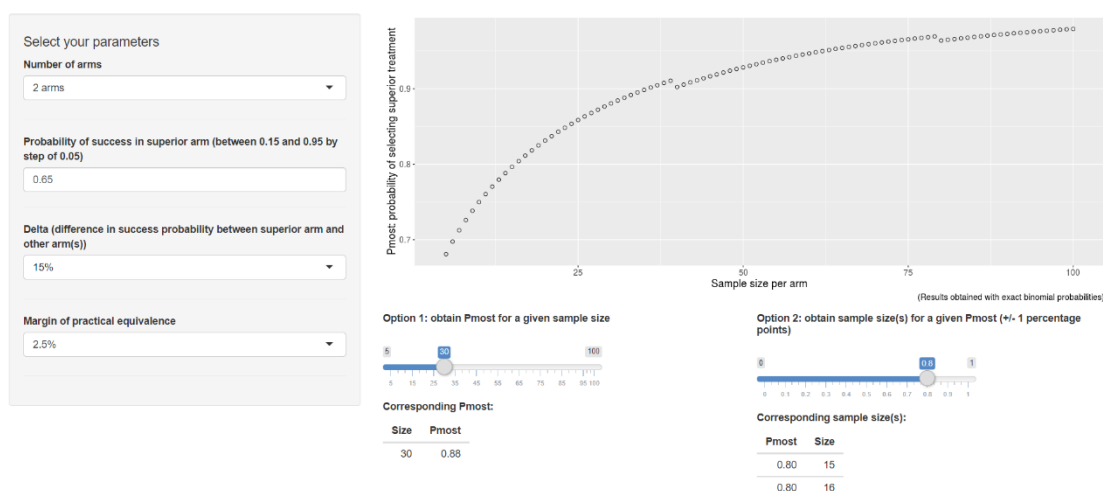
คำนวณอ้างอิงจากการศึกษาของการศึกษา Hakim-Moulay Dehbi และคณะ (24) เป็นการศึกษาแบบ “pick-the-winner” design ศึกษาอัตราการตอบสนองของยา 2 กลุ่ม ในผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อดูประสิทธิภาพการรักษาแต่ละวิธีที่แตกต่างกัน ดูผลการรักษาที่มีแนวโน้มดีที่สุด มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าและต้นทุนในการรักษาที่ต่ำกว่า โดยการกำหนดระยะขอบของความเท่าเทียมกันในทางปฏิบัติ และคาดว่าหากเราทราบผลการทดสอบความไวของยาในห้องปฏิบัติการ และรักษาตามผลการตอบสนองของยา เมื่อประเมิน imaging tumor shrinkage rate จะเพิ่มมากขึ้นร้อยละ 15 ซึ่งจากข้อมูลการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกลุกลามไปที่เยื่อหุ้มปอดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ณ ปัจจุบัน imaging tumor shrinkage rate อยู่ที่ร้อยละ 50 (25) จึงเอามาอ้างอิงตามสูตร statistical design of selection trial ตามรูปภาพที่ 8

- การรักษา A:  $\pi_a$  = อัตราการตอบสนองของ A = 65%
- การรักษา B:  $\pi_b$  = อัตราการตอบสนองของ B = 50%

คิดว่า d คือ margin of practical equivalence, และสันนิษฐานว่าการรักษา A มีอัตราการตอบสนองที่สูงกว่า (superior) การรักษา B;  $\pi_a > \pi_b + \delta$ , Margin d = 2.5%

- $\delta$  คือค่าความแตกต่างกันของอัตราการตอบสนองในแต่ละการรักษา ในที่นี้คือ 15%

ภาพที่ 8 การคำนวณขนาดตัวอย่าง



ดังนั้นเมื่อนำตัวเลขดังกล่าวไปเข้าตามสูตรที่อ้างอิงจากการศึกษา Hakim-Moulay Dehbi และคณะ (24) จึงคิดจำนวนประชากรตัวอย่าง (n) ได้กลุ่มละ 16 คน รวมทั้งหมด 32 คน และเมื่อรวม drop out rate 10% จึงวางแผนในการศึกษาวิจัยจากประชากรทั้งหมด 36 คน

### 3.4 การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

- ตัวแปรอิสระ คือ รูปแบบของการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองของผู้ป่วยแต่ละคน
- ตัวแปรตาม คือ การยุบตัวของก้อนเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate)
- ตัวแปรที่ควบคุม คือ ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ภาพเอกซเรย์ (CT scan, MRI, or chest X-RAY) ประเมินตำแหน่งโรคหลักในปอดและตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายที่สามารถวัดได้จากภาพถ่าย (measurable lesion) หลังจากรับการรักษา 2-3 เดือน ประเมินการรักษาตาม RECIST criteria version 1.1 (แสดงในภาคผนวกตารางที่ 10) อ่านผลโดย radiologist ที่ไม่ทราบผลการรักษา และการศึกษาวัดผลโดยดูอัตราการยุบตัวของก้อนเนื้อมะเร็งสูงสุดในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรกของการรักษา และใช้แบบสอบถามแพทย์ที่ทำการรักษาเกี่ยวกับความคาดหวังต่อผลแบบทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง

### 3.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. ทางผู้ทำวิจัยจะเก็บน้ำในเยื่อหุ้มปอดในเวลาเดียวกันกับช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการเจาะปอดเพื่อวินิจฉัยโรคหรือบรรเทาอาการเหนื่อย และนำน้ำจากเยื่อหุ้มปอด 500 ml มาดำเนินการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity)
2. การตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจะถูกทดสอบโดยใช้วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับยา 9 ตัวที่ใช้รักษามะเร็งปอด ซึ่งประกอบด้วยยา cisplatin, carboplatin, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine, docetaxel, etoposide และ erlotinib ความเข้มข้นต่างๆ (0.5-4 เท่า) ของยาแต่ละชนิดถูกนำไปใช้ในการสอบวิเคราะห์ (แสดงในภาคผนวก รูปภาพที่ 16) ความเข้มข้นหนึ่งเท่า หมายถึงความเข้มข้นในพลาสมาเฉลี่ยของขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษามะเร็งปอด เมื่อได้รับผลมาจากห้องปฏิบัติการจะนำมาคำนวณพื้นที่ใต้เส้นกราฟ (area under the curve; AUC) ซึ่งสามารถบอกประสิทธิภาพของยาเพื่อแสดงความไวของยาได้ดีกว่า IC50 (inhibitory concentration of compound that reached 50% reduction in cell viability) ถูกดำเนินการโดยใช้แพ็คเกจ PharmacGx R (26) หลังจากนั้นจะทราบผลการตอบสนองต่อยาแต่ละตัว โดยใช้เวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ซึ่งเป็นเวลาก่อนที่แพทย์จะเริ่มทำการรักษาผู้ป่วย



3. แพทย์ผู้รักษายังได้รับการแจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองและแพทย์จะทำการรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานการรักษา เปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองโดยไม่แจ้งผลการทดสอบให้แพทย์ผู้รักษาทราบ นอกจากนี้แพทย์ผู้ทำการรักษาที่ได้ทราบผลของการทดสอบยาในหลอดทดลองจะได้รับการทำแบบสอบถามประเมินผลและความคาดหวังต่อผลการทดสอบของยาในหลอดทดลอง
4. ติดตามผลการรักษามะเร็งปอดของผู้ป่วย โดยดูอัตราการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) อ่านผลโดย radiologist ที่ไม่ทราบผลการรักษา โดยจะทำการประเมิน ณ จุดที่มีการยุบตัวของก้อนมะเร็งสูงสุดในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรกของการรักษา
5. สรุปผลการวิจัย วิเคราะห์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล

1. สถานที่เก็บข้อมูล: ตึกภูมิสิริชั้น 10 หน่วยโรคปอด และตึกภูมิสิริชั้น 6 หน่วยโรคมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ผู้วิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมผู้ป่วยที่จะเข้าโครงการวิจัย โดยจะอธิบายข้อมูลวิจัย, วิธีการปฏิบัติ, ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจได้รับและบันทึกเอกสารขอความยินยอมภายในวันนั้น โดยผู้วิจัยเป็นผู้ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญเข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามเข้าร่วมการวิจัย
3. พยาบาลหน่วยโรคปอดจะเก็บน้ำในเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยหลังจากได้รับการเจาะปอด และนำส่งน้ำในเยื่อหุ้มปอดมาเพาะเลี้ยงเซลล์ที่หน่วยโรคมะเร็ง โดยเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการและแจ้งผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองต่อผู้วิจัย
4. ผู้วิจัยแจ้งผลการทดสอบยาและแบบประเมินต่อแพทย์ผู้ทำการรักษา
5. การรวบรวมข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 28.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์

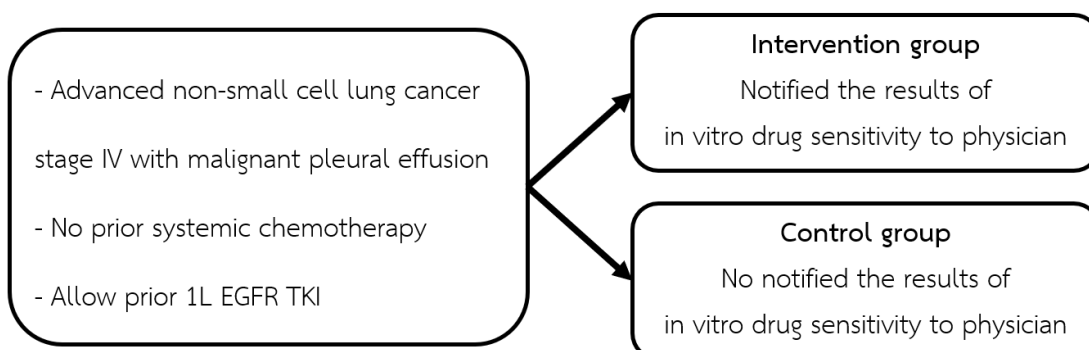
### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. นำเสนอข้อมูลเชิงคุณภาพใช้สถิติพรรณนา (descriptive) แสดงค่าความถี่ (frequency) ร้อยละ (percentage) ของข้อมูล และข้อมูลเชิงปริมาณแสดงค่ามัธยฐาน (median) ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าพิสัย (range)

2. วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษา (efficacy analysis) ในกลุ่มที่แพทย์ได้รับแจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองและกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการแจ้งผลการทดสอบ โดยข้อมูลทั้งสองกลุ่มเป็นอิสระต่อกัน ทดสอบโดยใช้สถิติ independent T-test และ Mann-Whitney U test แสดงผลเป็น two-sided alpha กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ (significant) ที่  $\leq 0.05$  ในการทดสอบสมมติฐาน

### ภาพที่ 9 รูปแบบงานวิจัย

Retro – Prospective study, At King Chulalongkorn Memorial Hospital



### 3.8 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (administration and time schedule)

ตารางที่ 3 แสดงแผนการปฏิบัติงาน

เดือน/ปี	พ.ศ. 2562			พ.ศ. 2563												พ.ศ. 2564			
กิจกรรม	ตค	พย	ธค	มค	กพ	มีค	เมย	พค	มิย	กค	สค	กค	ตค	พย	ธค	มค	กพ	มีค	เมย
การเตรียมงาน	x	x	x	x															
รวบรวมข้อมูล					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
วิเคราะห์ข้อมูล																	x	x	x
สรุปผล																			x
รายงานผล																			x

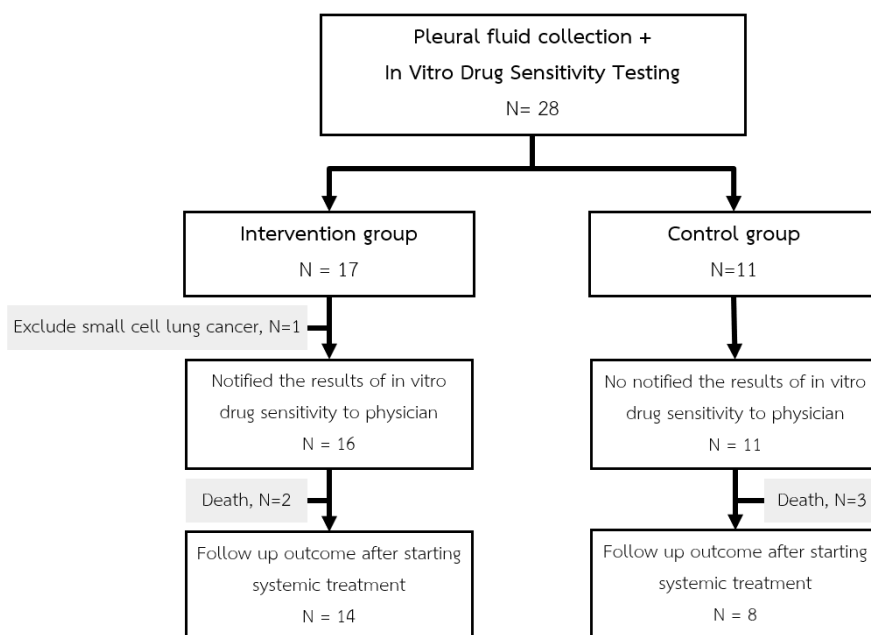
### 3.9 งบประมาณ (budget)

ไม่มี

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

ภาพที่ 10 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย



#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristic)

จากผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พุทธศักราช 2561 จนถึง 30 เมษายน พุทธศักราช 2565 มีผู้ป่วยทั้งหมด 27 คนที่ตรงกับเกณฑ์ในการคัดเลือก (inclusion criteria) โดยในกลุ่มทดลอง (intervention group) แจ้งผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองต่อแพทย์ที่นำการรักษาผู้ป่วย (n = 16) มีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนเริ่มการรักษาจำนวน 2 คน และระหว่างการติดตามการรักษาไม่มีผู้ป่วยไม่ได้มารับการประเมินหลังจากเริ่มการรักษาหรือปฏิเสธการรักษาหรือขอยกจากการวิจัย 14 คน (87.5%) และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (control group) 11 คน เสียชีวิตก่อนเริ่มการรักษาจำนวน 3 คน ได้รับการรักษาและติดตามการรักษา 8 คน (72.7%) ดังแผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยแสดงในภาพที่ 10

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัยดังแสดงในตารางที่ 4 โดยเปรียบเทียบในกลุ่มทดลองที่แจ้งผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองต่อแพทย์ที่นำการรักษาผู้ป่วย (n = 16) กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับแจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (n = 11) ผลที่ได้ดังนี้

ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 65 ปี ในทั้งสองกลุ่ม, เป็นเพศหญิง 8 คน (50.0%) เทียบกับ 7 คน (63.6%) ส่วนใหญ่ไม่สูบบุหรี่ 11 คน (68.8%) เทียบกับ 7 คน (63.6%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสภาวะร่างกายประเมินตามระดับสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (eastern cooperative oncology group (ECOG) score) อยู่ในระดับที่ 1 คิดเป็น 8 คน (50.0%) เทียบกับ 9 (81.8%) ในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมตามลำดับ

ข้อมูลพื้นฐานของเนื้องอกมะเร็งเป็นดังนี้ ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กอยู่ในระยะที่ 4 โดยแบ่งเป็นการแพร่กระจายไปยังปอด, เยื่อหุ้มปอด, เยื่อหุ้มหัวใจ หรืออวัยวะนอกทรวงอกไม่เกิน 1 อวัยวะ (Stage IVa) ในกลุ่มทดลอง 9 คน (56.3%) เทียบกับ 5 คน (45.5%) นอกจากนี้เป็นการแพร่กระจายไปยังอวัยวะนอกทรวงอกอย่างน้อย 1 อวัยวะ (Stage IVc) ในกลุ่มทดลอง 7 คน (43.8%) เทียบกับ 6 คน (54.5%) ในกลุ่มควบคุม

ชนิดของเนื้องอกแบ่งตามชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาเป็นชนิด adenocarcinoma 15 คน (93.8%) เทียบกับ 10 คน (90.9%) ในกลุ่มควบคุม และพบชนิดของเนื้องอกแบบ squamous cell carcinoma กลุ่มละ 1 คน เท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม การตรวจเพิ่มเติมระดับโมเลกุลพบการกลายพันธุ์ของยีนแบบ *EGFR* (*EGFR* mutation) ในกลุ่มทดลอง 9 คน (56.3%) เทียบกับ 7 คน (63.6%) ส่วนใหญ่เป็นชนิดการกลายพันธุ์แบบ deletion in exon 19 (Exon19del) 56% เท่ากันทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ในกลุ่มทดลองมีการตรวจพบความผิดปกติของยีน *ALK* rearrangement จำนวน 1 คน (6.3%) ผู้ป่วย 16 คน (59.3%) ไม่ได้รับการตรวจย้อมโปรตีนที่อยู่บนเซลล์เมมเบรนชนิด PD-L1 (PD-L1 expression)

การรักษามะเร็งปอดในสูตรที่ 1 ส่วนใหญ่เป็นยามุ่งเป้า (targeted therapy) อยู่ที่ 10 คน (62.5%) เทียบกับ 7 คน (63.6%) ในกลุ่มทดลอง และได้รับยาเคมีบำบัด (chemotherapy) อยู่ที่ 4 คน (25%) และ 1 คน (9.1%) ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับ ยังพบว่าในกลุ่มทดลองมีผู้ป่วยได้รับยากระตุ้นภูมิ (immunotherapy) เป็นสูตรแรก อยู่ที่ 2 คน (12.5%) ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเยื่อหุ้มปอด (pleurodesis) 15 คน (55.6%) โดยในกลุ่มทดลอง 12 คน (75%) เทียบกับ 3 คน (27.3%) ในกลุ่มควบคุม (p-value =0.022) จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงร่วมด้วย 6 คน (p-value =0.027)

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร

		All N=27	Intervention N=16	Control N=11	P- value
Age	Median (Range)	65 (31-90)	65 (48-87)	65 (31-90)	0.389
Sex	Male	12 (44.4%)	8 (50.0%)	4 (36.4%)	0.696
	Female	15 (55.6%)	8 (50.0%)	7 (63.6%)	
Smoking	Never	18 (66.7%)	11 (68.8%)	7 (63.6%)	0.782
	Former/Current	9 (33.3%)	5 (31.3%)	4 (36.4%)	
ECOG	0	1 (3.9%)	1 (6.3%)	0	0.222
	1	17 (63.0%)	8 (50.0%)	9 (81.8%)	
	2	9 (33.3%)	7 (43.8%)	2 (18.2%)	
Stage	IVa	14 (51.9%)	9 (56.3%)	5 (45.5%)	0.581
	IVc	13 (48.1%)	7 (43.8%)	6 (54.5%)	
Histology	Adenocarcinoma	25 (92.6%)	15 (93.8%)	10 (90.9%)	1.000
	Squamous cell	2 (7.4%)	1 (6.3%)	1 (9.1%)	
EGFR mutation	Positive	16 (59.3%)	9 (56.3%)	7 (63.6%)	0.120
	- Exon 19 del	9 (56.3%)	5 (55.6%)	4 (57.1%)	
	- L858R	5 (31.3%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	
	- L861Q	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	
	- S768I	1 (6.3%)	0	1 (14.3%)	
	No mutation	9 (33.3%)	7 (43.8%)	2 (18.2%)	
ALK rearrangement	Not done	2 (7.4%)	0	2 (18.2%)	0.556
	Positive	1 (3.7%)	1 (6.3%)	0	
	Negative	17 (63.0%)	9 (56.3%)	8 (72.7%)	
	Not done	9 (33.3%)	6 (37.5%)	3 (27.3%)	
PD-L1 expression	TPS $\geq$ 1 %	4 (14.8%)	3 (18.8%)	1 (9.1%)	0.785
	Negative	7 (25.9%)	4 (25.0%)	3 (27.3%)	
	Not done	16 (59.3%)	9 (56.3%)	7 (63.6%)	
Pleurodesis		15 (55.6%)	12 (75.0%)	3 (27.3%)	0.022
1L Chemotherapy		5 (18.5%)	4 (25.0%)	1 (9.1%)	0.618
1L Target therapy		17 (63.0%)	10 (62.5%)	7 (63.6%)	1.000
1L Immunotherapy		2 (7.4%)	2 (12.5%)	0	0.499
Radiotherapy		6 (22.2%)	1 (6.3%)	5 (45.5%)	0.027

1L = การรักษามะเร็งปอดสูตรแรก

P-value ถูกคำนวณโดยใช้ Chi-square test ในข้อมูลที่จัดเป็นกลุ่มและใช้ independent T-test ในข้อมูลต่อเนื่อง

ผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในผู้ป่วยแต่ละราย แสดงดังตารางที่ 5 และ 6 ในตารางแสดงให้เห็นถึงความไวต่อยาแต่ละตัว ยาทั้งหมด 9 ชนิด ระดับความไวของยาในหลอดทดลองถูกกำหนดโดยใช้พื้นที่ใต้เส้นโค้ง และแสดงเป็นตารางสี (Heatmap) โดยกำหนด AUC ตามการวิจัยก่อนหน้านี้ (25)

- AUC < 10 แสดงถึงการไม่ตอบสนองต่อยา (resistance)
- AUC 10-25 แสดงถึงการตอบสนองระดับปานกลาง (intermediate)
- AUC > 25 แสดงถึงการตอบสนองต่อยา (sensitivity)

นอกจากนี้จากตารางที่ 5 และ 6 ยังแสดงให้เห็นถึงผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนแบบ *EGFR*, การรักษามะเร็งสูตรแรกของผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับ และอัตราการยุบตัวสูงสุดของก้อนเนื้อในช่วงเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 5 ข้อมูลแสดงผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในกลุ่มควบคุม

No	Result of in vitro drug sensitivity (AUC)									EGFR mutation	1L treatment	Best 6-month imaging tumor shrinkage rate
	Gem	Pem	Doc	Vin	Cis	Carbo	Pac	Eto	Erlo			
ELC06	0	0	0	0	0	0	0	0		Positive	Gefitinib	8.33%
ELC09	17.8	0	15.5	0	3.4	0	4.7	1.7		Positive	Erlotinib	11.69%
ELC12	64.5	27	31.9	29.4	58.9	33.3	54.8	0		NE	Death	NE
ELC16	0	5.8	8.1	0	0	0	4.9	0		Positive	CK101	38.89%
ELC18	0	0	0	0.6	0	10.4	28.7	0.8		Positive	Osimertinib	12.50%
ELC20	0	0	0	1.3	0	0.8	8.8	4.6		Positive	Gefitinib	64.06%
ELC21	0	0	0.8	0	0	0.4	9.6	0	14.3	NE	Death	NE
ELC25	0	0	0	0	0	0	10	0	12.2	Positive	Erlotinib	13.46%
ELC26	0.9	2.1	27.1	30.4	12.9	0	34.5	30	2.7	Positive	Gefitinib	19.15%
ELC28	0	1	17.6	32.2	2.8	0	41.1	24.1	0	Negative	Death	NE
ELC33	22.4	14.5	13.1	16	0	0	9	0	0	Negative	Carbo/Pac	35.29%

ตารางที่ 5 แสดงผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมทั้งหมด 11 คน มีคนเสียชีวิต 3 คน (27.3%) ก่อนเริ่มการรักษา ผู้ป่วย 7 คนได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าชนิด *EGFR* tyrosine kinase inhibitor ได้แก่ CK-101 1 คน (14.3%), osimertinib 1 คน (14.3%), erlotinib 2 คน (28.6%), และ gefitinib 3 คน (42.9%) ซึ่งมีผู้ป่วยเพียง 5 รายที่ขึ้นเนื้อได้รับการทดสอบการตอบสนองต่อยามุ่งเป้าชนิด erlotinib ในหลอดทดลอง และใน 5 คนมีผู้ป่วยได้รับยา erlotinib ผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองอยู่ในระดับปานกลาง พบว่าอัตราการยุบตัวสูงสุดในช่วง 6 เดือนเมื่อประเมินด้วยภาพ

เอกซเรย์อยู่ที่ 13.46% ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมี 1 คน (12.5%) ในผู้ป่วยรหัส ELC33 แพทย์ผู้รักษาเริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก เป็นยา carboplatin และ paclitaxel ซึ่งจากผลการตอบสนองของยาในหลอดทดลองอยู่ที่ระดับไม่ตอบสนองต่อยา และระดับการตอบสนองระดับปานกลางตามลำดับ พบว่าอัตราการยุบตัวสูงสุดเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนอยู่ที่ 35.29%

ตารางที่ 6 ข้อมูลแสดงผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองในกลุ่มทดลอง

No	Result of in vitro drug sensitivity (AUC)									EGFR mutation	1L treatment	Best 6-month imaging tumor shrinkage rate
	Gem	Pem	Doc	Vin	Cis	Carbo	Pac	Eto	Erlo			
MLC21_15	3.1	5.8	9.2	2.4	2.2	9.5	39.9	11.3	22.7	Positive	Erlotinib	45.95%
MLC21_16	14	15	12	16	18	15		20	20	Positive	Erlotinib	47.06%
MLC21_17	5	10	22	7	0	18	15	20	37	Positive	Erlotinib	34.38%
MLC21_19	22	14	3	22	0.6	0.5	0	7	21	Negative	Carbo/ Pac	1.27%
MLC21_20	33	21	16	25	39	47	36	30	12	Negative	Carbo/Gem/Atezo	-19.27%
MLC21_21	17	23	32	31	30	44	0	3	12	Positive	Osimertinib	65.52%
MLC21_23	3	0.4	7	1	0	0	20	16	18	Negative	Alectinib	75.00%
MLC21_24	0	3	2	2	0	0.8	0	0	0	Positive	Osimertinib	33.33%
MLC21_25	31	25	23	28	24	11	17	25	17	Positive	Afatinib	18.42%
MLC21_26	22.6	36.6	57.7	20.4	40.4	43.3	14.4	12.6	12.6	Negative	Death	NE
MLC21_27	5.9	0	26.3	32.4	18.3	15.6	6.8	33.9	24.9	Positive	Osimertinib	28.57%
MLC21_28	18.4	14.5	21.7	16.6	0	12.3	6.6	12	2	Negative	Carbo/Gem	-12.50%
MLC21_29	23.5	18.5	41.4	34.1	21.5	30.7	37	29.7	33.3	Negative	Death	NE
MLC21_31	35.3	33	41.6	34.2	30.1	32.5	28.9	28.8	22.9	Positive	Erlotinib	0.00%
MLC21_32	31	25.5	23	28.8	24.2	11.4	17.2	25.5	17.8	Positive	Afatinib	18.42%
MLC21_36	38.6	37.3	26.9	41.3	39.8	35.9	37.8	4.6	2.5	Negative	Carbo/Pac/Nivo/Ipi	25.85%

CHULALONGKORN UNIVERSITY

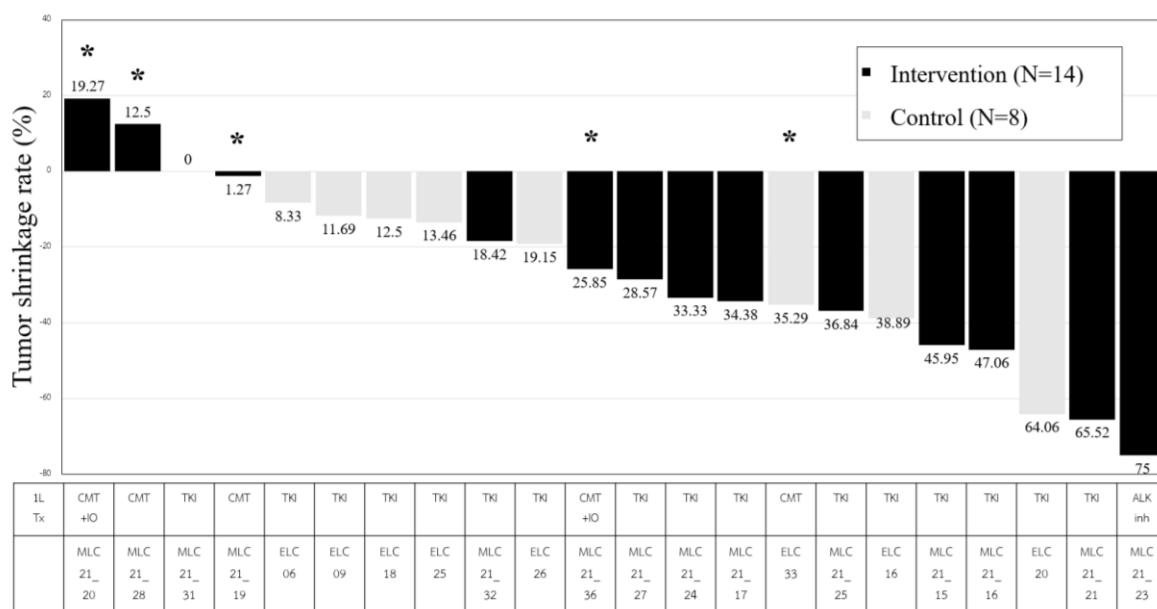
ตารางที่ 6 แสดงผู้ป่วยในกลุ่มทดลองทั้งหมด 16 คน มีคนเสียชีวิต 2 คน (12.5%) ก่อนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าชนิด EGFR tyrosine kinase inhibitor เช่นเดียวกับกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจ EGFR mutation ตรวจพบการกลายพันธุ์ทั้งหมด 9 คน พบว่าเมื่อตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR แพทย์จะเลือกการรักษาสูตรแรกด้วยยามุ่งเป้า ได้แก่ ยา afatinib 2 คน (22.2%), osimertinib 3 คน (33.3%), และ erlotinib 4 คน (44.4%) ส่วนในกลุ่มที่ไปพบการกลายพันธุ์ของยีน จะไปได้รับยาเคมีบำบัดและยากระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็นสูตรแรก มีทั้งหมด 4 คน โดย 2 คนได้เฉพาะยาเคมีบำบัด และอีก 2 คนได้ยาเคมีบำบัดและยากระตุ้นภูมิคุ้มกันร่วมด้วย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการติดตามหลังเริ่มการรักษา ค่ามัธยฐานการติดตามของกลุ่มทดลอง คือ 7 เดือน (ช่วง 2-14 เดือน)

## 4.2 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (Efficacy analysis)

### อัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือน

จากผู้ป่วยทั้งหมด 27 คน แต่มีผู้ป่วยได้รับการรักษามะเร็งปอดทั้งหมด 22 คน โดยมีจำนวน 14 คนในกลุ่มทดลอง และ 8 คนในกลุ่มควบคุม พบว่าการประเมินอัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนอยู่ที่ 27.17% [ช่วง -19.27 ถึง 75.00] ในกลุ่มทดลองและ 25.42% [ช่วง 8.33 ถึง 64.06] ในกลุ่มควบคุมตามลำดับ ( $p=0.876$ ) ตามภาพที่ 11

ภาพที่ 11 อัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือนของผู้ป่วยทั้งหมด



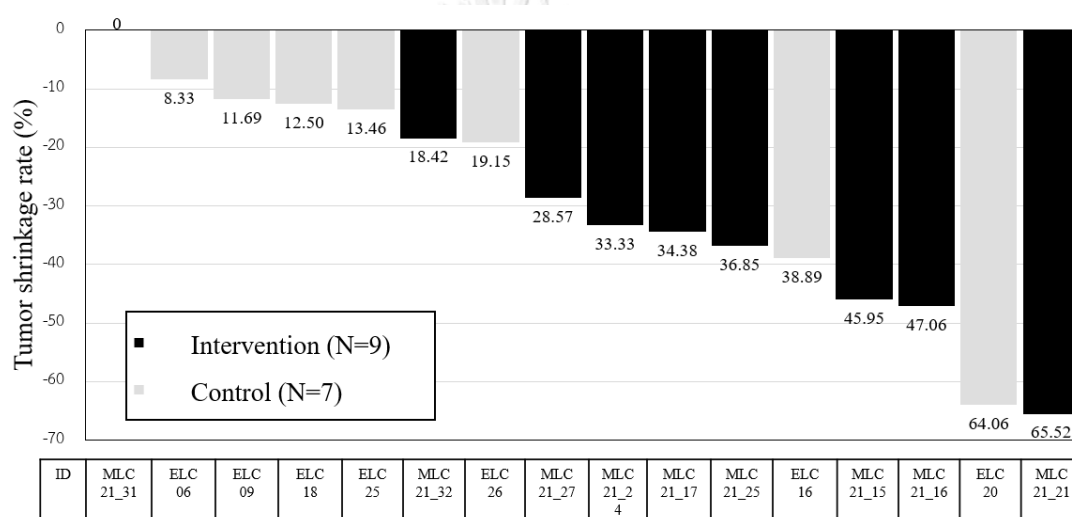
\* ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มทดลองและควบคุม (n=5)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งปอดสูตรแรกด้วยยาเคมีบำบัด พบว่าอัตราการยุบตัวของเนื้องอกเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนอยู่ที่ 1.16% [ช่วง -19.27 ถึง 25.28] และ 35.29% ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับ ( $p=0.200$ ) และยังพบผู้ป่วย 1 คนในกลุ่มทดลองที่ตรวจพบความผิดปกติของยีนแบบ ALK rearrangement ในรหัส MLC 21\_23 ผู้ป่วยได้รับยามุ่งเป้าชนิด ALK inhibitor ประเมินอัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือนอยู่ที่ 75.00%



นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* (*EGFR* mutation) จะได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าชนิด Tyrosine kinase inhibitor เป็นสูตรการรักษาแรก จำนวน 16 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 9 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 7 คน พบว่าอัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนแรกอยู่ที่ 34.45% [ช่วง 0 ถึง 65.52] และ 24.01% [ช่วง 8.33 ถึง 64.06] ในกลุ่มควบคุม ( $p=0.032$ ) ดังแสดงในภาพที่ 12

ภาพที่ 12 อัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกในช่วง 6 เดือนเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยามุ่งเป้าชนิด *EGFR* tyrosine kinase inhibitors



### การประเมินผลรูปแบบการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง

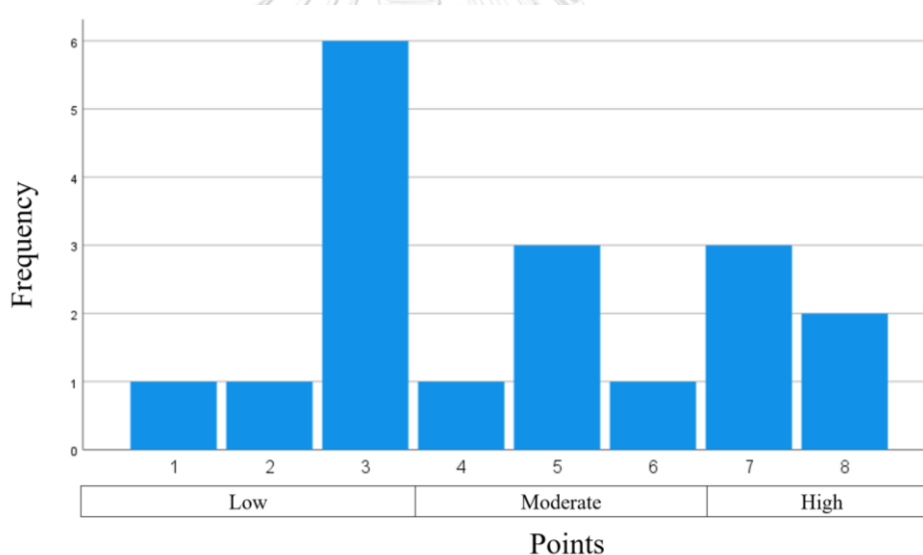
ผู้ทำวิจัยได้ประเมินมุมมองของแพทย์ที่รักษาผู้ป่วยในโครงการวิจัยเกี่ยวกับแบบทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองโดยใช้แบบสอบถาม (questionnaires) ดังแสดงในตารางที่ 7 แพทย์ที่ได้รับแจ้งผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจะได้รับแบบสอบถามให้ประเมินก่อนเริ่มการรักษาผู้ป่วย ในผู้ป่วย 1 ราย จะมีแพทย์ที่ทำการประเมินแบบสอบถามอย่างน้อย 1 คน ประกอบไปด้วยอาจารย์หรือแพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยอายุรกรรมมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยแบบประเมินจะประเมินในหัวข้อการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองสามารถช่วยแพทย์ในการตัดสินใจในการรักษาได้หรือไม่ รวมทั้งแพทย์มีความเชื่อถือในแบบทดสอบหรือไม่ และผู้ป่วยของท่านสามารถเข้าถึงการรักษาได้หรือไม่ เป็นการให้คะแนนในช่วง 0-10 คะแนน โดย 0-3 แสดงถึงผลกระทบต่ำ, 4-6 แสดงถึงระดับกลาง, และ 7-10 แสดงถึงผลกระทบสูงของการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองต่อการเลือกการรักษา

ตารางที่ 7 แบบสอบถามเกี่ยวกับผลการทดสอบ *In vitro drug sensitivity*

แบบสอบถาม
1. ท่านมีความมั่นใจในผลลัพธ์จากการทดสอบยาในหลอดทดลองหรือไม่
2. ผลลัพธ์จากการทดสอบยาในหลอดทดลองมีผลต่อการตัดสินใจการรักษาผู้ป่วยของท่านหรือไม่
3. ท่านรักษาผู้ป่วยตามผลการทดสอบยาในหลอดทดลองหรือไม่
4. ผู้ป่วยของท่านสามารถเข้าถึงการรักษาตามผลการตอบสนองต่อยาหรือไม่

โดยแสดงผลการประเมินจากแบบสอบถามเป็นกราฟดังภาพที่ 13, 14 และ 15

ภาพที่ 13 ผลจากแบบสอบถามประเมินการรักษาของแพทย์ตามผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลอง



ค่าทางสถิติ (n=18)

คะแนนเฉลี่ย (mean)	4.61 คะแนน
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)	2.14583
คะแนนต่ำสุด (minimum)	1.00 คะแนน
คะแนนสูงสุด (maximum)	8.00 คะแนน

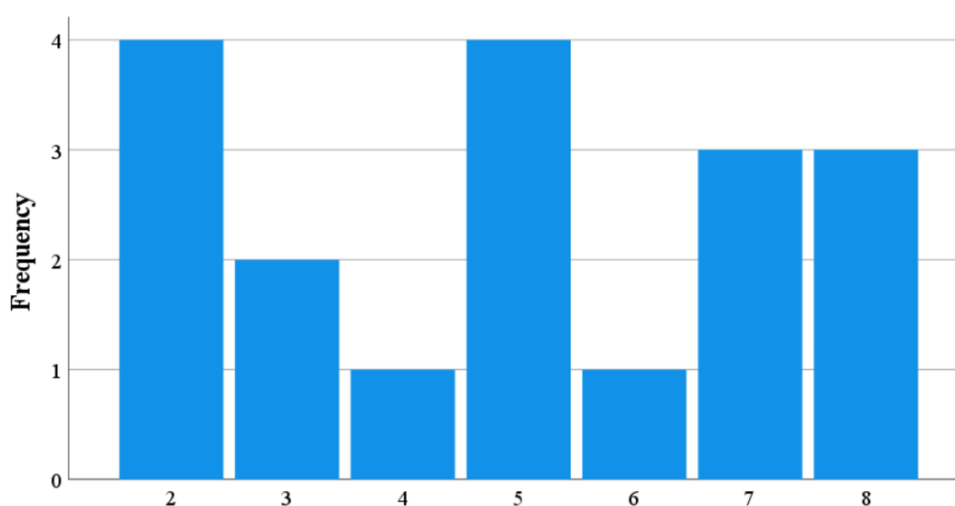
ตารางที่ 8 สรุปผลจากแบบสอบถามประเมินการรักษาของแพทย์ตามผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองแบ่งตามช่วงคะแนน

ผลกระทบของการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองต่อการเลือกการรักษาของแพทย์	ทั้งหมด (n=18)	ประเมินโดย อาจารย์แพทย์ (n=12)	ประเมินโดย แพทย์ประจำบ้านต่อยอด (n=6)
1-3 คะแนน (ต่ำ)	8 (44.4%)	6 (50%)	2 (33.3%)
4-6 คะแนน (ปานกลาง)	5 (27.8%)	3 (25%)	2 (33.3%)
7-10 คะแนน (สูง)	5 (27.8%)	3 (25%)	2 (33.3%)

จากภาพที่ 13 และตารางที่ 8 แสดงผลจากแบบสอบถามประเมินการรักษาของแพทย์ตามผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลอง จากแพทย์ทั้งหมด 18 คน ประกอบด้วยอาจารย์แพทย์ 12 ท่าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอด 6 ท่าน จากผลการประเมินค่าเฉลี่ย (mean) อยู่ที่ 4.61 คะแนน จาก 10 คะแนน คะแนนต่ำสุด (minimum) 1 คะแนน และสูงสุด (maximum) 8 คะแนน เมื่อแบ่งคะแนนเป็นช่วงดังที่กล่าวข้างต้น พบว่าแพทย์ 8 คน (44.4%) คิดว่าการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีผลกระทบต่อการตัดสินใจการรักษาผู้ป่วยระดับต่ำ, 5 คน (27.8%) ระดับปานกลาง, และ 5 คน ระดับสูง ซึ่งเมื่อดูตามกลุ่มแพทย์ผู้ประเมินพบว่าอาจารย์แพทย์ให้คะแนนค่อนข้างไปทางระดับต่ำ แต่แพทย์ประจำบ้านต่อยอดให้คะแนนเท่ากันทุกระดับ

ทางผู้วิจัยได้ไปศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มที่แพทย์ให้ความเห็นว่าการทดสอบมีผลต่อการตัดสินใจระดับสูง ซึ่งมีแพทย์เพียง 5 คน (27.8%) เท่านั้น พบว่าในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 4 รายที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* (*EGFR* mutation-negative) และผู้ป่วยทั้ง 4 ท่านได้รับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐานเพื่อรักษามะเร็งปอด และผู้ป่วยอีกหนึ่งรายตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* (*EGFR* mutation) ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้ามาแล้ว 1 สูตร ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาสูตรที่สอง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยรายหนึ่งที่ได้รับเคมีบำบัดแล้วคะแนนการประเมินจากแพทย์อยู่ในระดับปานกลาง

ภาพที่ 14 ผลจากแบบสอบถามประเมินความเชื่อมั่นของแพทย์ต่อผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลอง

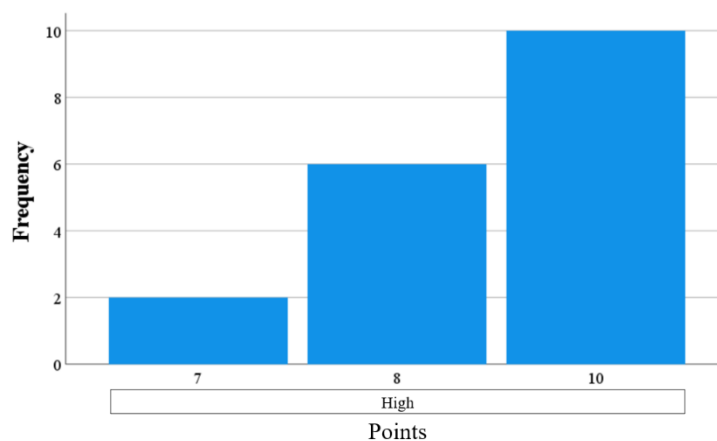


ค่าทางสถิติ (n=18)

คะแนนเฉลี่ย (mean)	4.94 คะแนน
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)	2.235
คะแนนต่ำสุด (minimum)	2.00 คะแนน
คะแนนสูงสุด (maximum)	8.00 คะแนน

จากภาพที่ 14 แสดงผลจากแบบสอบถามประเมินความเชื่อมั่นของแพทย์ต่อผลการทดสอบการตอบสนองของยาในหลอดทดลองจากการประเมินแพทย์ทั้งหมด 18 คน จากผลการประเมินค่าเฉลี่ย (mean) อยู่ที่ 4.94 คะแนน จาก 10 คะแนน คะแนนต่ำสุด (minimum) 2 คะแนน และสูงสุด (maximum) 8 คะแนน เมื่อแบ่งคะแนนตามช่วงที่มีความเชื่อมั่นจากต่ำไปสูง พบว่าแพทย์ 6 คน (33.3%) คิดว่าการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีความน่าเชื่อมั่นระดับต่ำ, 6 คน (33.3%) ระดับปานกลาง, และ 6 คน ระดับสูง ซึ่งเท่าๆกันในทุกกลุ่ม

ภาพที่ 15 ผลจากแบบสอบถามประเมินการเข้าถึงการรักษามะเร็งปอดของผู้ป่วย



ค่าทางสถิติ (n=18)

คะแนนเฉลี่ย (mean)	9.00 คะแนน
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)	1.188
คะแนนต่ำสุด (minimum)	7.00 คะแนน
คะแนนสูงสุด (maximum)	10.00 คะแนน

ภาพที่ 15 แสดงผลจากแบบสอบถามประเมินการเข้าถึงการรักษามะเร็งปอดของผู้ป่วย โดยประเมินจากแพทย์ทั้งหมด 18 คน จากผลการประเมินค่าเฉลี่ย (mean) อยู่ที่ 9 คะแนน จาก 10 คะแนน ซึ่งคะแนนต่ำสุด (minimum) 7 คะแนน และสูงสุด (maximum) 10 คะแนน เมื่อแบ่งคะแนนเป็นช่วงต่ำไปสูง พบว่าแพทย์ทั้ง 18 คน ประเมินให้คนไข้ที่รักษาสามารถเข้าถึงยาได้ในระดับสูงทุกคน จากงานวิจัยนี้จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้และรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สามารถเข้าถึงการรักษาของยารักษามะเร็งปอดได้ทุกคน

## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พุทธศักราช 2561 จนถึง 30 เมษายน พุทธศักราช 2565 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 27 คน และมีผู้ป่วยทั้งหมด 22 คนที่ได้รับการรักษา มะเร็งปอดด้วยยา โดยมีจำนวน 14 คนในกลุ่มทดลอง และ 8 คนในกลุ่มควบคุม การศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่แจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองแก่แพทย์ผู้รักษาสามารถเพิ่มอัตราการ ยับตัวสูงสุดของเนื้องอกเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนจากร้อยละ 25.42 เป็นร้อยละ 27.17 อย่างไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.876$  two-side alpha) เมื่อเทียบกับการไม่แจ้งผลการทดสอบการ ตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าการรักษาตามแบบทดสอบ การตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองไม่มีความแตกต่างกับการรักษาแบบมาตรฐาน (empirical therapy) ดังเช่นการศึกษาของ Xu และคณะ(21) และการการทบทวนวรรณกรรมของSamson และ คณะ(6) จึงยังไม่ได้นำการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมาใช้เป็นมาตรฐานทางคลินิก ทางผู้วิจัยมีความเห็นว่าการใช้ผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองประกอบกับข้อมูล จากการตรวจระดับโมเลกุล (molecular testing) ของผู้ป่วยร่วมด้วย สามารถช่วยให้แพทย์เลือกการ รักษาที่เหมาะสมและสามารถพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด เซลล์ไม่เล็กได้มากขึ้นเช่นเดียวกับการศึกษาของ Roscilli และคณะ(9)

การทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity testing) เป็น แบบจำลองการเพาะเลี้ยงเซลล์แบบสองมิติ (2D) ในห้องทดลอง โดยการเลี้ยงเซลล์ด้วยเทคนิคนี้เป็น การเซลล์มะเร็งที่ง่าย เซลล์สามารถเจริญเติบโตได้ในชั้นเดียวรวมทั้งมีความคุ้มค่าในด้านราคา เมื่อ เลี้ยงเซลล์แล้วสามารถนำเซลล์เหล่านี้มาทดสอบกับยาที่ใช้รักษามะเร็งปอดและดูผลการตอบสนองต่อ ยาแต่ละตัวในหลอดทดลองได้ ซึ่งเทคนิคการเพาะเลี้ยงเซลล์วิธีนี้มีการพัฒนามาเป็นเวลานานหลาย สิบปีและจากการศึกษาก่อนหน้าหลายๆการศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลกระทบทางคลินิก แต่อย่างไรก็ ตามแบบจำลองการเลี้ยงเซลล์แบบนี้ยังมีข้อจำกัดบางประการจึงไม่สามารถนำมาใช้เป็นมาตรฐานทาง คลินิก เช่น เซลล์ที่เลี้ยงไม่สามารถสรุปลักษณะทั้งหมดของมะเร็งได้ รวมถึงรูปแบบการเติบโตของ มะเร็งในผู้ป่วยรายนั้นและไม่สามารถดูการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายมนุษย์ได้ ในการศึกษา นี้ทางผู้วิจัยใช้เทคนิคการเลี้ยงเซลล์และการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองสามารถที่จะทราบผลการ ทดสอบได้ภายใน 1 สัปดาห์ และจากการศึกษาก่อนหน้าการเลี้ยงเซลล์ในห้องทดลองด้วยเทคนิคนี้

สามารถเลี้ยงเซลล์และดูการตอบสนองต่อยาได้สำเร็จร้อยละ 90 จากชิ้นเนื้อทั้งหมด (25) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Kawamura และคณะ(7) การเพาะเลี้ยงเซลล์จากน้ำในเยื่อหุ้มปอดได้สำเร็จ 20 คนจากผู้ป่วย 25 คน คิดเป็นร้อยละ 80 ซึ่งต่ำกว่าในงานวิจัยนี้ จากการศึกษาพบว่าโอกาสที่เพาะเลี้ยงเซลล์ไม่สำเร็จเป็นมากกว่าน้ำในเยื่อหุ้มปอดไม่มีเซลล์มะเร็งหรือมีเซลล์มะเร็งที่น้อย

การศึกษารังนี้ผู้วิจัยพบปัญหาการเลี้ยงเซลล์ในห้องทดลองบางประการ เช่น น้ำในเยื่อหุ้มปอดจากผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ได้จากการเจาะปอดผู้ป่วย ซึ่งเก็บภายใต้ระบบปลอดเชื้อ และนำมาเพาะเลี้ยงเซลล์ทันทีพบว่าน้ำในเยื่อหุ้มปอดประกอบไปด้วยเซลล์หลายประเภท เช่น เซลล์มะเร็ง เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ เซลล์เม็ดเลือดแดง รวมถึงเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) (27) ส่งผลให้การเพาะเลี้ยงเซลล์มีการปนเปื้อนจากเซลล์อื่นๆ ที่ไม่ใช่เซลล์มะเร็งที่ต้องการศึกษา ทางผู้จัดทำและเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการในงานวิจัยเรื่องนี้ได้พยายามแก้ปัญหาโดยการเจือจางความหนาแน่นของเซลล์เพื่อระบุเซลล์มะเร็งได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น และทำให้เซลล์มะเร็งสามารถเจริญเติบโตในหลอดทดลองได้ดี รวมทั้งได้เสนอวิธีการเลี้ยงเซลล์เพิ่มเติมคือก่อนที่จะทดสอบการตอบสนองต่อยาแต่ละชนิดควรมีการแบ่งเซลล์มะเร็งที่เพาะเลี้ยงแล้วเป็นสองกลุ่ม เพื่อจะได้มีกลุ่มควบคุมไว้สำหรับเปรียบเทียบดูการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Xu และคณะ(21) ที่มีกลุ่มควบคุมและเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วย MTT assay เช่นเดียวกับงานวิจัยนี้

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กส่วนใหญ่ในการศึกษามีการกลายพันธุ์ของยีนส์ *EGFR* (*EGFR* mutation) อยู่ที่ร้อยละ 59.3 (ร้อยละ 56.3 ในกลุ่มทดลองและร้อยละ 63.6 ในกลุ่มควบคุม) พบว่าสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาของ Wu และคณะ (28) เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลัง (retrospective cohort) ที่ได้หวั่น โดยศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากผู้ป่วย 136 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังเยื่อหุ้มปอดจำนวน 91 คน การศึกษานี้ตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* อยู่ที่ร้อยละ 60 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด และพบสูงมากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังเยื่อหุ้มปอดที่ร้อยละ 50 นอกจากนี้การพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* ยังพบได้เพิ่มมากขึ้นในเพศหญิงและประชากรในเอเชีย ซึ่งในกลุ่มที่พบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* พบว่ากลุ่มที่แจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองแก่แพทย์ผู้รักษาสภาพเพิ่มอัตราการยุบตัวสูงสุดของเนื้องอกเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนจากร้อยละ 24.01 เป็นร้อยละ 34.34 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.032$  two-side alpha) เมื่อศึกษาเพิ่มเติมดูจำนวนคนที่ตอบสนองต่อยา (objective response rate; complete response และ partial response) พบว่ากลุ่มทดลองอยู่ที่ร้อยละ 66.67 และ 28.57 ในกลุ่มควบคุม เมื่อเปรียบเทียบกับศึกษาทางคลินิกของยามุ่งเป้าชนิด *EGFR* tyrosine kinase inhibitor ของ Soria และคณะ (14) พบว่าประชากรในกลุ่มที่ศึกษามีอัตราการตอบสนองที่น้อยกว่าการศึกษา



ก่อนหน้านี้ทางผู้วิจัยพบว่าผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีผลกระทบทางคลินิกและผลต่อการตัดสินใจในการรักษาของแพทย์น้อยกว่าผลการตรวจทางระดับโมเลกุล ซึ่งหากผู้ป่วยตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* แพทย์จะให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยามุ่งเป้าชนิด *EGFR* tyrosine kinase inhibitors จากแบบสอบถามแพทย์ที่ให้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าส่วนใหญ่ให้ความเห็นเกี่ยวกับผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองที่มีผลกระทบต่อการตัดสินใจระดับต่ำถึงปานกลาง

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ระดับโมเลกุลจำนวน 5 คน (4 คนในกลุ่มทดลองและ 1 คนในกลุ่มควบคุม) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา มะเร็งปอดด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก มีผู้ป่วยบางคนในกลุ่มทดลองได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา กระตุ้นภูมิ (immunotherapy) พบว่ากลุ่มที่แจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองแก่แพทย์ผู้รักษาสภาพการเพิ่มอัตราการอยู่รอดสูงสุดของเนื้องอกเฉลี่ยในช่วง 6 เดือนจากร้อยละ 1.16 และร้อยละ 35.29 ในกลุ่มควบคุม อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.20$  two-side alpha) ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีขนาดตัวอย่างที่เล็กและไม่สมดุลกันใน 2 กลุ่มทำให้เป็นข้อจำกัดในการแปลผล จากแบบสอบถามที่ให้แพทย์ที่รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีผลกระทบทางคลินิกและผลต่อการตัดสินใจเลือกการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอยู่ในระดับปานกลางถึงสูง

จุดแข็งของงานวิจัยนี้คือ การเพาะเลี้ยงเซลล์และการทดสอบยาในหลอดทดลองสามารถทำได้ง่าย มีความคุ้มค่า และทราบผลการทดสอบรวดเร็วภายใน 1 สัปดาห์ก่อนที่จะแพทย์จะเริ่มการรักษา ซึ่งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองสามารถนำมาประกอบการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมและแม่นยำได้มากขึ้นในผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามที่ตรวจไม่พบยีนส์กลายพันธุ์ (no actionable mutation) และแพทย์ผู้รักษาวางแผนจะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด



## 5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. ในช่วงสถานการณ์โควิด-19 (Covid-19 outbreak) ทำให้เริ่มรวบรวมผู้ป่วยได้น้อยและช้ากว่าคาดการณ์ไว้ในช่วงต้น และในวันที่วิเคราะห์ข้อมูลยังคงมีผู้ป่วยที่ได้รับยาและยังไม่ครบตามกำหนดการประเมินการรักษาที่ 6 เดือน เป็นผู้ป่วยจำนวน 3 คน อยู่ในกลุ่มทดลองทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทุกคนได้รับการประเมินตัวโรคด้วยภาพเอกซเรย์อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 3 เดือนแรก
2. การศึกษานี้มี ผู้ป่วย 5 คนในการศึกษา จากทั้งหมด 27 คน แบ่งเป็นผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 12.5) ในกลุ่มทดลอง และผู้ป่วย 3 คน (ร้อยละ 27.2) ในกลุ่มควบคุมเสียชีวิตก่อนเริ่มการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Morgensztern และคณะ (29) ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังเยื่อหุ้มปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 5.3 ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย

จากผลการศึกษาวิจัยในช่วงเวลาหนึ่ง (retro-prospective study) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดและได้รับการรักษาด้วยยา พบว่าอัตราการยุบตัวของเนื้องอกที่ต่ำสุดในช่วง 6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการแจ้งผลการตอบสนองของยาในหลอดทดลองไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมซึ่งไม่แจ้งผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองให้แพทย์ที่รักษาทราบ อยู่ที่ร้อยละ 27.17 และ 25.42 ตามลำดับ ( $p\text{-value} = 0.876$ ) นอกจากนี้จากแบบสอบถามเพื่อประเมินผลลัพธ์จากการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีอิทธิพลระดับปานกลางต่อการตัดสินใจในการรักษาของแพทย์

ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด พบว่ามีความชุกสูงในการตรวจพบการกลายพันธุ์ระดับโมเลกุล โดยเฉพาะ *EGFR* mutation ทำให้แบบทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองมีข้อจำกัดในการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก

#### 5.4 ข้อเสนอแนะ

1. เวลาในการเก็บวิจัยครั้งนี้ค่อนข้างจำกัด ส่งผลให้เก็บจำนวนประชากรที่เข้าร่วมศึกษาในงานวิจัยได้จำนวนน้อยกว่าที่กำหนดไว้ และติดตามผู้ป่วยได้ไม่ครบตามที่กำหนดไว้ที่ 6 เดือน ทำให้มีผลต่อการแปลผลงานวิจัยในครั้งนี้
2. กลุ่มควบคุมในงานวิจัยนี้ควรเป็นกลุ่มที่เก็บข้อมูลในช่วงเวลาเดียวกัน เนื่องจากการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด ณ ปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษา การส่งตรวจเพิ่มเติม และผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะการรักษาด้วยยาพุ่งเป้าชนิด *EGFR* tyrosine kinase inhibitor
3. ศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กและมีน้ำในเยื่อหุ้มปอด โดยอาจศึกษาเปรียบเทียบแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รักษาตามผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองและเลือกยาที่มีความไว (sensitivity) ตามผลการทดสอบเปรียบเทียบ กับกลุ่มที่ไม่รักษาตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง ซึ่งแพทย์ที่รักษาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มทราบผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง และหลังจากนั้นติดตามอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม
4. ศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ระดับโมเลกุล และในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* ได้รับการรักษาด้วยยาพุ่งเป้าหลังจากนั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพุ่งเป้าอย่างน้อย 1 ชนิด ทั้งตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของ *EGFR* ชนิด T790M ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีแผนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy) ซึ่งการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองสามารถที่จะช่วยเลือกการรักษาที่เหมาะสมและแม่นยำได้มากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

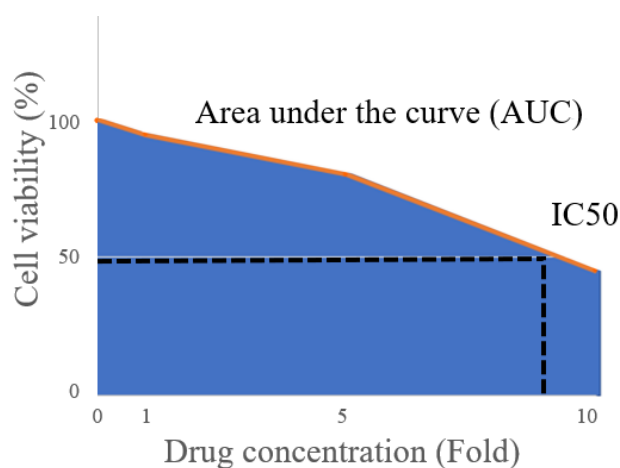
### ภาคผนวก (appendix)

Primary tumor (T)	Definition
Tx	Tumor that is proven histopathologically (malignant cells in bronchopulmonary secretions/washings) but cannot be assessed or is not demonstrable radiologically or bronchoscopically
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: Squamous cell carcinoma in situ. Adenocarcinoma in situ (pure lepidic pattern and 3 cm in greatest dimension)
T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Size: 3 cm.</li> <li>- Airway location: in or distal to the lobar bronchus.</li> <li>- Local invasion: none (surrounded by lung or visceral pleura). Subdivisions: T1mi: Minimally invasive adenocarcinoma (pure lepidic pattern, 3 cm in greatest dimension and 5 mm invasion)</li> <li>- T1a (size 1 cm)</li> <li>- T1b (1 cm &lt; size 2 cm)</li> <li>- T1c (2 cm &lt; size 3 cm)</li> </ul>
T2	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Size: &gt;3 cm but 5 cm.</li> <li>- Airway location: invasion of the main bronchus (regardless the distance to the carina) or presence of atelectasis or obstructive.</li> <li>- Pneumonitis that extends to hilar region (whether it is involving part or the entire lung).</li> <li>- Local invasion: visceral pleura (PL1 or PL2).</li> </ul> Subdivisions: <ul style="list-style-type: none"> <li>- T2a (3 cm &lt; size 4 cm or cannot be determined)</li> <li>- T2b (4 cm &lt; size 5 cm)</li> </ul>
T3	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Size: &gt;5 cm but 7 cm</li> <li>- Local invasion: direct invasion of chest wall (including superior sulcus tumors), parietal pleura (PL3), phrenic nerve, or parietal pericardium</li> <li>- Separate tumor nodule(s) in the same lobe of the primary tumor</li> </ul>
T4	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Size &gt;7 cm</li> <li>- Airway location: invasion of the carina or trachea</li> <li>- Local invasion: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, esophagus or vertebral body</li> <li>- Separate tumor nodule(s) in an ipsilateral different lobe of the primary tumor</li> </ul>

Regional lymph nodes (N)	Definition
Nx	Regional lymph nodes cannot be evaluated
N0	No regional lymph nodes involvement
N1	Involvement of ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes (includes direct extension to intrapulmonary nodes)
N2	Involvement of the ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes
N3	Involvement of any of the following lymph node groups: contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular nodes
Distant metastasis (M)	Definition
M0	No distant metastasis
M1	Presence of distant metastasis. Subdivisions: - M1a (separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe to that of the primary tumor or tumors with pleural or pericardial nodules or malignant effusion) - M1b (single extrathoracic metastasis) - M1c (multiple extrathoracic metastases to one or more organs).
Stage groupings	
Occult carcinoma	TxN0M0
Stage 0	TisN0M0
Stage IA1	T1a-T1miN0M0
Stage IA2	T1bN0M0
Stage IA3	T1cN0M0
Stage IB	T2aN0M0
Stage IIA	T2bN0M0
Stage IIB	T1-2N1M0, T3N0M0
Stage IIIA	T1-2N2M0, T3N1M0, T4N0-1M0
Stage IIIB	T1-2N3M0, T3-4N2M0
Stage IIIC	T3-4N3M0
Stage IVA	Any T, Any N, M1a,b
Stage IVB	Any T, Any N, M1c

ตารางที่ 9 TNM staging system for lung cancer (8th edition)

ภาพที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ที่มีชีวิต (cell viability; %), ความเข้มข้นของยา (various drug concentration) และการคำนวณหา IC50, พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC)



ตารางที่ 10 เกณฑ์การประเมิน target lesions โดย RECIST criteria version 1.1

Complete response (CR)	การที่ target lesions หายไปหมด และถ้าเป็นต่อมน้ำเหลืองต้องมีขนาดลดลงเหลือ short axis ไม่เกิน 10 มม.
Partial response (PR)	การที่มีการลดลงของผลรวมของ target lesions อย่างน้อย 30%
Stable disease (SD)	การที่มีการเพิ่มขึ้นหรือการลดลงของ target lesion ไม่เข้าเกณฑ์ของ PR หรือ PD
Progressive disease (PD)	การที่มีการเพิ่มขึ้น ของผลรวมของเส้นผ่าศูนย์กลางของ target lesions เมื่อเปรียบเทียบกับผลรวมของ target lesions ที่มีค่าน้อยที่สุดเมื่อเริ่มต้นรักษา แล้วมีการเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 20% ขึ้นไป และต้องมีการเพิ่มขนาด ของ target lesion อย่างน้อย 5 มม. หรือมีรอยโรคที่เกิดขึ้นใหม่ อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

# แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (case record form)

Subject No .....

Part A: Demographic characteristic at the first visit	
1. Age =	<input type="text"/> <input type="text"/> years old
2. Gender:	<input type="checkbox"/> 1. Male <input type="checkbox"/> 2. Female
3. Weight:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg. Height: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm.
4. Comorbidity	<input type="checkbox"/> 1. Yes ..... ..... <input type="checkbox"/> 2. No
5. History of smoking exposure:	<input type="checkbox"/> 1. Yes pack-year ..... <input type="checkbox"/> 2. No
Part B: Diagnosis	
6. Date of first diagnosis lung cancer (1 <sup>st</sup> pathology date)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7. Cytology result	<input type="checkbox"/> 1. Positive for malignancy <input type="checkbox"/> 2. negative
8. Tumor histology	<input type="checkbox"/> 1. Adenocarcinoma <input type="checkbox"/> 2. Squamous cell carcinoma <input type="checkbox"/> 3. Others .....
9. Molecular testing	<input type="checkbox"/> EGFR mutation ..... Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> ALK ..... Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Other ..... Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
10. Imaging	

<input type="checkbox"/> CT Scan part .....	Date <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> MRI Scan part .....	Date <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> PET/CT .....	Date <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Plain Film part .....	Date <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

11. Target lesion as initial <input type="checkbox"/> 1. Yes ..... <input type="checkbox"/> 2. No	
12. Nontarget lesion <input type="checkbox"/> 1. Yes ..... <input type="checkbox"/> 2. No	

13. Initial staging 8 <sup>th</sup> AJCC T= <input type="text"/> N= <input type="text"/> M= <input type="text"/> stage= <input type="text"/>	
---	--

14. ECOG PS before start treatment <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	
--	--

15. In vitro drug sensitivity	Date <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Gemcitabine <input type="checkbox"/> Pemetrexed <input type="checkbox"/> Docetaxel <input type="checkbox"/> Vinorelbine <input type="checkbox"/> Cisplatin <input type="checkbox"/> Carboplatin <input type="checkbox"/> Paclitaxel <input type="checkbox"/> Etoposide <input type="checkbox"/> Erlotinib	

Part C: Treatment start date	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
------------------------------	---





Reason of stop treatment

- ☐ Progressive treatment
- ☐ Toxicity from drug
- ☐ Death from .....
- ☐ Loss follow up
- ☐ Others .....

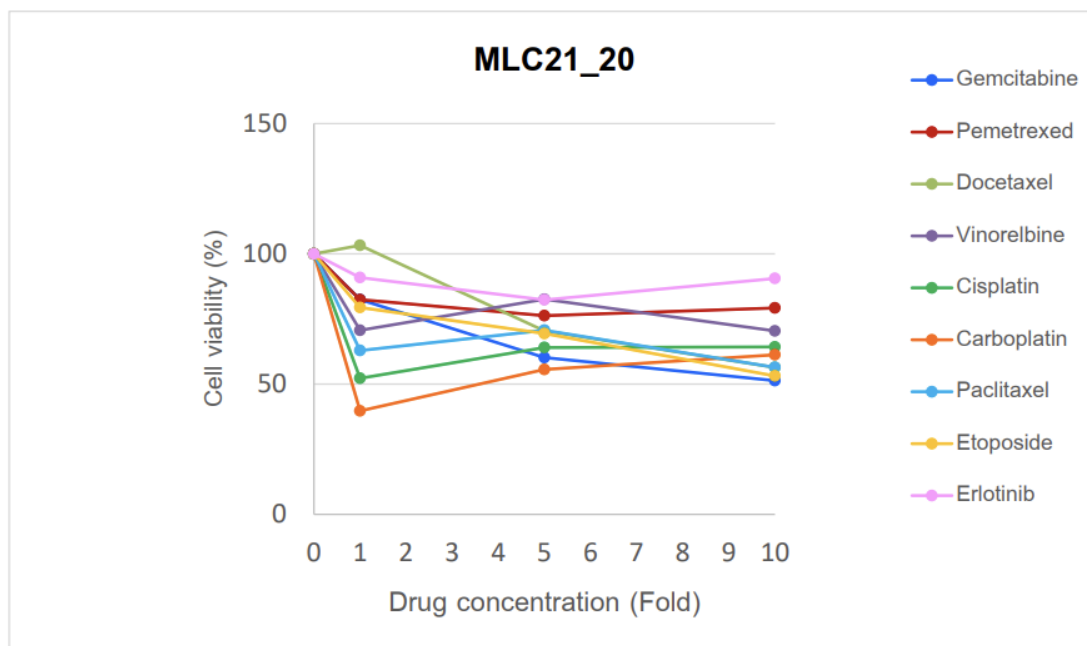
23. Subsequent treatment date / /

- ☐ Chemotherapy .....
- ☐ Targeted therapy .....
- ☐ Immunotherapy .....
- ☐ Others .....



ตัวอย่างการรายงานผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง

The result of In vitro drug sensitivity from malignant pleural effusion



ผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง

Drug	AUC	Predict
Gemcitabine	33.17852	responsive
Pemetrexed	21.68803	intermediate
Docetaxel	16.82723	intermediate
Vinorelbine	25.45932	responsive
Cisplatin	39.82002	responsive
Carboplatin	47.80652	responsive
Paclitaxel	36.67042	responsive
Etoposide	30.23363	responsive
Erlotinib	12.97188	intermediate

ผลตรวจ EGFR mutation \_\_\_\_\_ ALK \_\_\_\_\_

- อาจารย์เจ้าของไข้

○ Fellow1

Fellow2

สูตรยาที่ท่านเลือกใช้สำหรับผู้ป่วยรายนี้ \_\_\_\_\_

แบบสอบถามเกี่ยวกับผลการทดสอบ In vitro drug sensitivity

[illegible]

## เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (information)

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่องรูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลามและบทบาททางคลินิก (In vitro drug sensitivity landscape of advanced non-small cell lung cancer patients from malignant pleural effusion and clinical implication)

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ                      พญ. อจิรา ณ สวัสดิ์  
อาจารย์ที่ปรึกษา                      รศ. ดร. พญ. ชนิตา วินะยานุวัติกุล  
หน่วยอายุรกรรมมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 6  
โซน C

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อประเมินผลกระทบทางคลินิก และติดตามการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ตามผลการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กในระยะเวลา 6 เดือน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะ ต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด และมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดที่สามารถตรวจได้ น้ำในเยื่อหุ้มปอดจะถูกเก็บในเวลาเดียวกันกับเวลาเจาะปอดเพื่อวินิจฉัยโรคในปอดหรือบรรเทาอาการเหนื่อย และดำเนินการต่อไปในขั้นตอนการทดสอบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง (in vitro drug sensitivity) การตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจะถูกทดสอบสำหรับยา 9 ตัว ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยแพทย์เจ้าของไข้ ตามมาตรฐานการรักษา ณ ปัจจุบัน และติดตามผลการรักษามะเร็งปอดของผู้ป่วยนาน 6 เดือน โดยคู่อัตราการยุบตัวของชิ้นเนื้อมะเร็งโดยภาพถ่ายเอกซเรย์ (imaging tumor shrinkage rate) ประเมินโดยใช้ภาพทางรังสีหลังเริ่มการรักษา

ท่านจะได้รับการรักษาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐานการรักษา โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำการรักษา มาตรวจตามนัดอย่างสม่ำเสมอ แจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาทราบ

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

เนื่องจากยารักษามะเร็งปอดในปัจจุบันมีเพิ่มมากขึ้น ทำให้สามารถเลือกยารักษามะเร็งปอดได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน สามารถที่จะควบคุมโรคมะเร็งปอดได้ยาวนานมากขึ้น และลดผลข้างเคียงโดยไม่จำเป็นจากยา ซึ่งสามารถที่จะนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนต่อไป

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน จึงไม่มีความเสี่ยงในด้านการรักษา แต่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียน้ำในเยื่อหุ้มปอดบางส่วนที่อาจจะต้องใช้ตรวจเพิ่มเติมในอนาคต แต่ทั้งนี้ น้ำในเยื่อหุ้มปอดของท่านจะได้ตรวจเพิ่มเติมถึงผลการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง และทางแพทย์ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของท่านอยู่ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล

### คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

## หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (inform consent)

โครงการวิจัยเรื่อง รูปแบบการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามและบทบาททางคลินิก  
(In vitro drug sensitivity landscape of advanced non-small cell lung cancer patients from malignant pleural effusion and clinical implication)

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว ..... ได้อ่าน  
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม  
โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์การวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการ  
วิจัย ความเสี่ยงหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นได้จากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย โดย  
ผู้วิจัยได้ ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความสมัครใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะ  
บอกเลิกเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วม  
การวิจัยนี้จะไม่มีการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ  
จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ  
วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน  
อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....  
..... ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัยตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....  
..... ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยานตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

## บรรณานุกรม

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement\_4):iv192-iv237.
3. De Niz C, Rahman R, Zhao X, Pal R. Algorithms for Drug Sensitivity Prediction. *Algorithms.* 2016;9(4).
4. Kapalczyńska M, Kolenda T, Przybyła W, Zajaczkowska M, Teresiak A, Filas V, et al. 2D and 3D cell cultures - a comparison of different types of cancer cell cultures. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):910-9.
5. Popova AA, Levkin PA. Precision Medicine in Oncology: In Vitro Drug Sensitivity and Resistance Test (DSRT) for Selection of Personalized Anticancer Therapy. *Advanced Therapeutics.* 2020;3(2).
6. Samson DJ, Seidenfeld J, Ziegler K, Aronson N. Chemotherapy Sensitivity and Resistance Assays: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3618-30.
7. Kawamura M, Gika M, Abiko T, Inoue Y, Oyama T, Izumi Y, et al. Clinical evaluation of chemosensitivity testing for patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) using collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59(4):507-13.
8. Papp E, Steib A, Abdelwahab EM, Meggyes-Rapp J, Jakab L, Smuk G, et al. Feasibility study of in vitro drug sensitivity assay of advanced non-small cell lung adenocarcinomas. *BMJ Open Respiratory Research.* 2020;7(1):e000505.
9. Roscilli G, De Vitis C, Ferrara FF, Noto A, Cherubini E, Ricci A, et al. Human lung adenocarcinoma cell cultures derived from malignant pleural effusions as model system to predict patients chemosensitivity. *J Transl Med.* 2016;14(1).
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.

11. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23(7):844-8.
12. Group NM-AC. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617-25.
13. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
14. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
15. Non-Small Cell Lung cancer. National Comprehensive Cancer Network 2022.
16. Hsu WH, Yang JC, Mok TS, Loong HH. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl\_1):i3-i9.
17. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;378(2):113-25.
18. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847-56.
19. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2021(41):e105-e27.
20. Cortazar P, Johnson BE. Review of the Efficacy of Individualized Chemotherapy Selected by In Vitro Drug Sensitivity Testing for Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1625-.
21. Xu JM, Song ST, Tang ZM, Jiang ZF, Liu XQ, Zhou L, et al. Predictive chemotherapy of advanced breast cancer directed by MTT assay in vitro. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53(1):77-85.
22. Zheng C, Sun Y-H, Ye X-L, Chen H-Q, Ji H-B. Establishment and characterization of primary lung cancer cell lines from Chinese population. *Acta Pharmacol Sin*.



2011;32(3):385-92.

23. Reidy E, Leonard NA, Treacy O, Ryan AE. A 3D View of Colorectal Cancer Models in Predicting Therapeutic Responses and Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):227.
24. Dehbi HM, Hackshaw A. Sample size calculation in randomised phase II selection trials using a margin of practical equivalence. *Trials*. 2020;21(1):301.
25. Vinayanuwattikun C, Prakhongcheep O, Tungsukruthai S, Petsri K, Thirasastr P, Leelayuwatanakul N, et al. Feasibility Technique of Low-passage In Vitro Drug Sensitivity Testing of Malignant Pleural Effusion from Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer for Prediction of Clinical Outcome. *Anticancer Res*. 2019;39(12):6981-8.
26. Petr Smirnov ZS, Benjamin Haibe-Kains. *PharmacGx: An R Package for Analysis of Large Pharmacogenomic Datasets*. Bioconductor. 2021.
27. MARC NOPPEN, MARC DE WAELE, RONG LI KVG, JAN D'HAESE, ERIK GERLO, VINCKEN aW. Volume and Cellular Content of Normal Pleural Fluid in Humans Examined by Pleural Lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1023–6.
28. Wu SG, Gow CH, Yu CJ, Chang YL, Yang CH, Hsu YC, et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Eur Respir J*. 2008;32(4):924-30.
29. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(10):1485-9.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Ajira Nasawat
วัน เดือน ปี เกิด	25 April 1991
สถานที่เกิด	Phatthalung, Thailand
วุฒิการศึกษา	Chulalongkorn University
ที่อยู่ปัจจุบัน	108 Apartment, Sarasin Rd, Lumpini, Pathumwan, Bangkok, 10330

