

การศึกษาการแสดงออกของโรมิติลเทท ซินเทส ในการคาดเดาการได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วย
ยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับการได้ฟลูโอโรยูราซิล
เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม



นางศิยามล มิ่งมาลัยรักษ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREDICTIVE VALUE OF THYMIDYLATE SYNTHASE IN BENEFIT OF ADDING OXALIPLATIN
IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGE III COLORECTAL CANCER

Mrs. Siyamol Mingmalairak



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการแสดงออกของโธมิตีเลท ซินเทส ในการคาดเดาการได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับการได้ฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม
โดย	นางศิยามล มิ่งมาลัยรักษ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตรีธนากุล)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์รัช อธิวิทวัส)

ศิยามล มิ่งมาลัยรักษ์ : การศึกษาการแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทส ในการคาดเดาการได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับการได้ฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม (PREDICTIVE VALUE OF THYMIDYLATE SYNTHASE IN BENEFIT OF ADDING OXALIPLATININ ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGE III COLORECTAL CANCER) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ.สืบพงศ์ ธารสารวิมล , 55 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการแสดงออกของยีนโธมิดิเลท ซินเทสในการคาดเดาประโยชน์จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม โดยดูอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปี

วิธีดำเนินการ: เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน และภาพถ่ายทางรังสีวิทยาย้อนหลังและไม่พบการกระจายไปยังอวัยวะอื่น ในกลุ่มประชากรที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามตั้งแต่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2552 และได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และย้อนขึ้นเนื้อเพื่อหาค่าการแสดงออกของ โธมิดิเลท ซินเทส

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม 128 ราย กลุ่มที่มีการแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทสสูงมีร้อยละ 32.8 จากการติดตาม 5 ปี พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปี ร้อยละ 61.9 เมื่อเทียบกับร้อยละ 65.1 ในกลุ่มที่มีการแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทสต่ำ ($p=0.722$) กลุ่มที่ได้ยาออกซาลิพลาตินร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปีดีกว่าการได้ฟลูโอโรยูราซิลชนิดเดียว (ร้อยละ 70.6 เทียบกับ 59.7, $p=0.21$) เมื่อจำแนกตามการแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทส กลุ่มที่ได้รับออกซาลิพลาตินร่วมด้วยจะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปีดีกว่าได้ฟลูโอโรยูราซิลชนิดเดียวเมื่อมีการแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทสสูงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 71.4 เทียบกับ 52.4, $p=0.204$, แตกต่างกันร้อยละ 19) และจะเห็นความแตกต่างน้อยกว่าถ้ามีการแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทสต่ำ (ร้อยละ 70 เทียบกับ 62.5, $p=0.487$, แตกต่างกันร้อยละ 7.5)

สรุปผลการศึกษา: การแสดงออกของโธมิดิเลท ซินเทสอาจจะเป็นปัจจัยคาดเดาการได้รับประโยชน์ของการเพิ่มออกซาลิพลาตินในสูตรการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2557

5674078130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: THYMIDYLATE SYNTHASE EXPRESSION / STAGE III COLORECTAL CANCER / OXALIPLATIN BASED CHEMOTHERAPY / FLUOROPYRIMIDINE BASE CHEMOTHERAPY / PREDICTIVE VALUES / PROGNOSTIC VALUES

SIYAMOL MINGMALAIRAK: PREDICTIVE VALUE OF THYMIDYLATE SYNTHASE IN BENEFIT OF ADDING OXALIPLATININ ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGE III COLORECTAL CANCER. ADVISOR: SUEBPONG TANASANVIMON, M.D. , 55 pp.

BACKGROUND: Several trials demonstrated prognostic and predictive values of thymidylate Synthase (TS), targeted enzyme of Fluorouracil, in stage III colorectal cancer. We explored these values in correlation with disease free survival of adjuvant treatment in stage III colorectal cancer.

METHODS: We reviewed medical records and collected tissue samples of patients who underwent curative resection for stage III CRC at King Chulalongkorn Memorial Hospital from 1 January 2005 to 31 December 2010. The immunohistochemistry method was used to detect the TS expression in all samples. We compared 5-year disease free survival (DFS) rates between patients receiving Fluoropyrimidine plus oxaliplatin (FU-Ox) and Fluoropyrimidine (FU) and, patients with low and high TS expression.

RESULTS: Among 128 patients with stage III colorectal cancer, the TS expression intensity was high in 32.81%. With median follow up time of 5 years, patients with high TS expression had 5-yr DFS rates of 61.9% compared to 65.1% in patients with TS low expression, $p=0.722$. In FU-Ox group had 5 year DFS rate 70.6% compared to 59.7% in FU group, $p=0.21$. There was a trend toward better 5 year DFS rate for patients receiving FU-Ox compared to FU in patients with high TS expression (71.4% vs 52.4%, $p=0.204$). In low TS expression, it was 70% vs 62.5% in patients receiving FU-Ox and FU alone, ($p=0.487$), respectively.

CONCLUSION: TS expression was a potential predictive factor for benefit of additional oxaliplatin to adjuvant fluorouracil in patients with colorectal cancer stage III.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2014

Student's Signature

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

1. อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้ ข้อคิด และข้อเสนอแนะเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาตลอด
2. อาจารย์ นายแพทย์อนพัช สรรพาวัตร อาจารย์พยาธิแพทย์ผู้อ่านค่าโหมดิเลท ซินเทส และให้คำปรึกษาด้านพยาธิวิทยา
3. อาจารย์ แพทย์หญิงนภา ปริญญาณัติกุล ผู้จัดทำโหมดิเลท ซินเทสแอนติบอดีสำหรับการย้อมชิ้นเนื้อและนำมาจากประเทศสหรัฐอเมริกา
4. นางสาวนิภาพรรณ โชติกาญจนเรือง และ นางสาวเมษวรรณ นิยันทัง ผู้ช่วยด้านเอกสาร และคอมพิวเตอร์
5. เจ้าหน้าที่หน่วยโรคมะเร็งทุกท่าน โดยเฉพาะ นางปัทมา อังสพัทธ์, นางศิริพรรณ โฉมใส, นางสาวบังอร ถานะ ที่ช่วยเหลือด้านการยืมเวชระเบียน และ ค้นหาข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วย
6. อาจารย์แพทย์หน่วยโรคมะเร็งทุกท่าน
7. แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคมะเร็งทุกท่าน
8. ผู้ป่วยทุกท่าน
9. ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มอบเงินทุนสนับสนุน การทำวิทยานิพนธ์ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ท้ายสุดผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดา พี่น้อง ครอบครัวของสามี รวมทั้งสามี และ บุตรอันเป็นที่รักยิ่ง ที่เป็นผู้สนับสนุนช่วยเหลือและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
สารบัญกราฟ.....	ฐ
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ.....	ท
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐาน.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	4
บทที่ 2 ปรวิทัศน์วรรณกรรม.....	5
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	19
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	19
3.2 ระเบียบการวิจัย.....	19
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	20

3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	21
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	22
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล	23
3.7 คำจำกัดความ	23
3.8 ปัญหาทางจริยธรรม.....	23
3.9 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	24
3.10 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	24
3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการแก้ไข	25
บทที่4 ผลการศึกษา	26
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา.....	33
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	36
6.1 ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย.....	36
6.2 ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับวิจัยครั้งต่อไป.....	36
รายการอ้างอิง	37
ภาคผนวก.....	41
ภาคผนวก ก	42
ภาคผนวก ข	44
ภาคผนวก ค	45
ภาคผนวก ง.....	46
ภาคผนวก จ	47
ภาคผนวก ฉ	49
ภาคผนวก ช	51
ภาคผนวก ซ	53

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 55

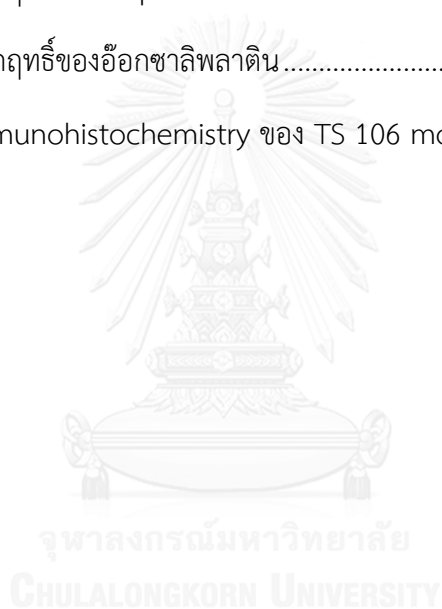


สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ตารางสรุปอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 3 ปี 5 ปีและอัตราการรอดชีวิตรวม จากการศึกษาต่างๆ	8
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาสูตร FU-OX และ สูตร FU	26
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามการแสดงผลของ TS	27
ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของการแสดงผลของ TS กับ disease-free survival.....	28
ตารางที่ 5 แสดง 5 year DFS และ median DFS ในกลุ่ม FU-OX และกลุ่ม FU	30
ตารางที่ 6 ตารางแสดง 5-year DFS และ ค่ามัธยฐานการรอดชีวิตแบบปลอดโรค จำแนกตาม การแสดงผลของ TS	30
ตารางที่ 7 แสดง 5 year DFS rate (%) ตามการแสดงผลของ TS ในกลุ่มที่มีปัจจัยการ พยากรณ์โรคแตกต่างกัน	32

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 การแบ่งระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่.....	5
รูปภาพที่ 2 การแบ่งระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่.....	6
รูปภาพที่ 3 กลไกการทำงานของ ไรมิดิเลท ซินเทส.....	9
รูปภาพที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของฟลูโอโรยูราซิล และการจับเป็น ternary complex กับ TS และ folate co-factor (5,10-methylene-tetrahydro-folate—CH ₂ -THF)	9
รูปภาพที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ capecitabine	10
รูปภาพที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของอ็อกซาลิพลาติน.....	10
รูปภาพที่ 7 การย้อม immunohistochemistry ของ TS 106 monoclonal antibody.	22



สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย.....	3
แผนภูมิที่ 2 Study population (ประชากรที่ใช้ในการศึกษา).....	20



สารบัญกราฟ

กราฟที่ 1 กราฟแสดงการรอดชีวิตโดยพลอตโรค ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS สูงจำแนกตาม กลุ่ม FU-OX และกลุ่ม FU	29
กราฟที่ 2 กราฟแสดงการรอดชีวิตโดยพลอตโรค ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำจำแนกตาม กลุ่ม FU-OX และกลุ่ม FU	29
กราฟที่ 3 กราฟแสดงการรอดชีวิตแบบพลอตโรคของกลุ่ม FU-Ox และ FU	30
กราฟที่ 4 กราฟแสดงการรอดชีวิตโดยพลอตโรคในผู้ป่วยทั้งหมด ตามการแสดงออกของ TS	31



คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

DFS	disease free survival
OS	overall survival
FU-OX	5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin
FU	5-fluorouracil/leucovorin
CRC	colorectal cancer
TS	thymidylate synthase
IHC	immunohistochemistry
LN	lymph node
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin
FLOX	5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin
LV	leucovorin
RT-PCR	reverse transcriptase polymerase chain reaction
mRNA	messenger ribonucleic acid
ERCC1	excision repair cross-complementation group 1
HR	hazard ratio

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งอันดับที่ 3 ที่พบทั่วโลก รองจากมะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม⁽¹⁾ ประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นอันดับหนึ่งในเพศชาย และพบบ่อยเป็นอันดับสามในเพศหญิงรองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งปากมดลูก⁽²⁾ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ ปัจจัยและสภาวะแวดล้อม (การรับประทาน, การออกกำลังกาย, การสูบบุหรี่ และความอ้วน) และ ปัจจัยทางพันธุกรรม

การแบ่งระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในปัจจุบันใช้หลักเกณฑ์ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging 7th edition การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักของมะเร็งลำไส้ใหญ่ การรักษาเสริมหลังผ่าตัดขึ้นอยู่กับระยะของโรค โดยมีคำแนะนำให้การรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สองที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น และ เสี่ยงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม

ในการรักษาเสริมของมะเร็งลำไส้ระยะที่สามนั้น มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบรวม (combination: fluorouracil ร่วมกับ oxaliplatin) ทำให้ค่าอัตราการกลับเป็นซ้ำที่สามปี ห้าปี (3 year disease free survival: 3 year DFS, 5 year disease free survival: 5 year DFS) และค่ามัธยฐานการรอดชีวิตโดยรวม (median overall survival: median OS) ดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียว (single agent Fluorouracil: 5-FU alone) รวมทั้งจะลดความเสี่ยงในการเกิดเป็นโรคซ้ำได้ประมาณร้อยละ 20 แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่ได้ค่า Median Overall Survival เพิ่มขึ้นจากการให้ยา ออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) และเนื่องจากยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงหลายระบบแตกต่างกันไปตามชนิดของยา Oxaliplatin ซึ่งปัจจุบันถือเป็นยามาตรฐานในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามนั้น มีผลข้างเคียงทำให้เกิดภาวะชา (peripheral neuropathy) ดังนั้นถ้าเรามี biomarker ที่สามารถคาดเดา (Predictive Marker) ได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะตอบสนองจากยานี้ จะทำให้เราเลือกผู้ป่วยได้ดีขึ้นและลดการเกิดผลข้างเคียงจากยาในผู้ที่ไม่ได้ประโยชน์จากยานี้

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

การแสดงออกของยีนโรมิดิเลท ซินเทส สามารถคาดเดาประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามได้หรือไม่ โดยที่

ในผู้ป่วยที่มีค่าโรมิดิเลท ซินเทสสูง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลจะมีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี สูงกว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว

คำถามรอง (secondary research Question)

ในผู้ป่วยที่มีค่าโรมิดิเลท ซินเทสต่ำ จะมีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาว่า การแสดงออกของยีนโรมิดิเลท ซินเทส สามารถคาดเดาประโยชน์จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม โดยดูอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี โดยที่

ในผู้ป่วยที่มีค่าโรมิดิเลท ซินเทสสูง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลจะมีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี สูงกว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว

ในผู้ป่วยที่มีค่าโรมิดิเลท ซินเทสต่ำ จะมีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามที่ได้รับการผ่าตัดและตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากพยาธิแพทย์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และ ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด สูตรที่มี อ็อกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิล หรือ ฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2548- 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 และมีชิ้นเนื้อที่สามารถนำมาข้อม immunohistochemistry ได้ รวมทั้งสามารถติดตามการดำเนินโรคจากเวชระเบียนและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาได้

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

Staining intensity ⁽³⁾

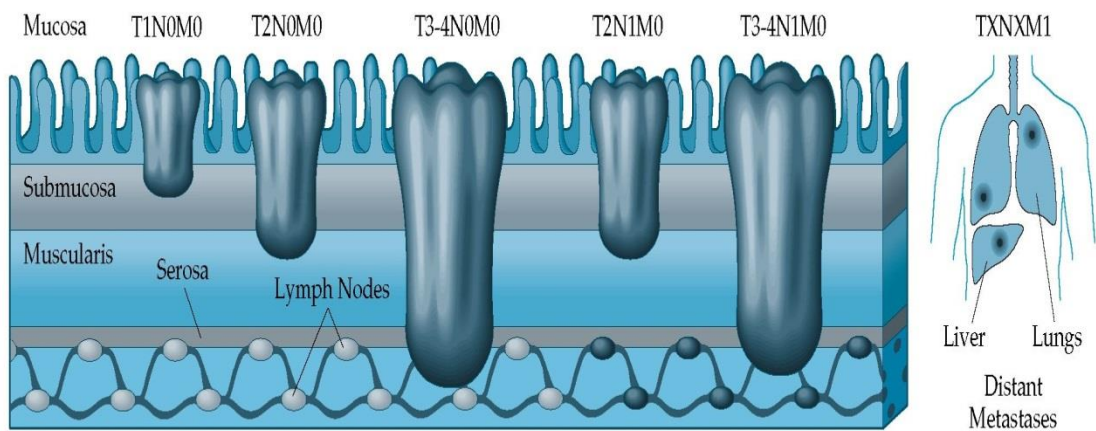
- 0 no staining
- 1 weak staining
- 2 moderate staining
- 3 intense staining
- 0 ถึง 1 = low expression
- 2 ถึง 3 = high expression

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2 ปรีทัศน์วรรณกรรม

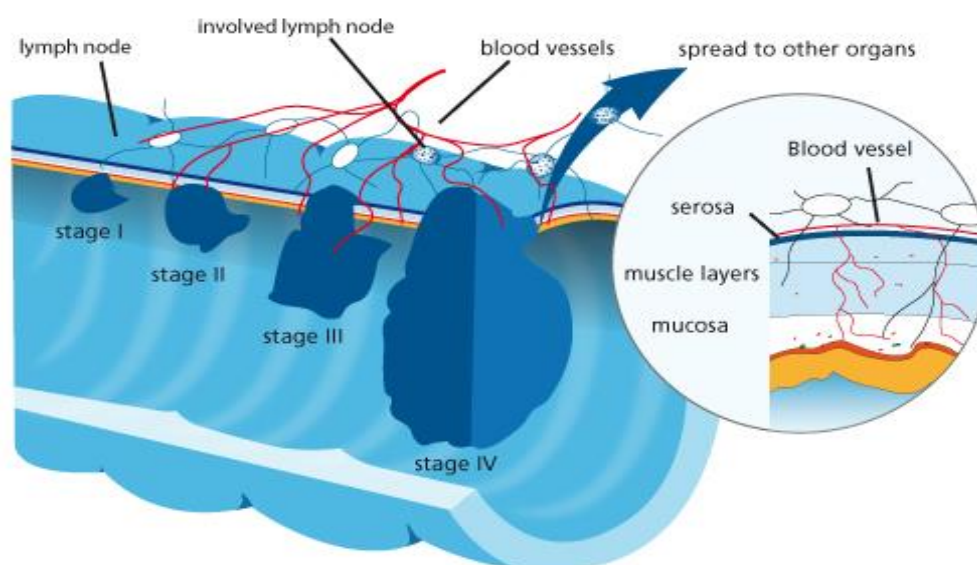
การแบ่งระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่

รูปภาพที่ 1 การแบ่งระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่



<i>TNM Stage</i>	<i>Description</i>
T1N0M0	Infiltration no deeper than submucosa
T2N0M0	Infiltration of muscularis; no penetration through colonic wall; no lymph node involvement
T3-4N0M0	Extension through colonic wall; no lymph node involvement
T2N1M0	Infiltration of muscularis; no penetration through colonic wall; lymph node involvement
T3-4N1M0	Extension through colonic wall; lymph node involvement
TXNXM1	Distant metastases

รูปภาพที่ 2 การแบ่งระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่



มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 พบว่าการให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด หลังการผ่าตัดจะมีอัตราการรอดชีวิตรวมมากกว่าการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว และการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับฟลูโอโรยูราซิลจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 3 ปี และ 5 ปี และอัตราการรอดชีวิตรวมมากกว่าการได้ฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว

O'Connell MJ และคณะ⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สอง ที่มีความเสี่ยง ในการกลับเป็นซ้ำสูงและผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับ ยา fluorouracil (425 mg/m²) ร่วมกับยา leucovorin (LV) (20 mg/m²) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำวัน ละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน หลังจากผ่าตัด 3 ถึง 4 สัปดาห์ ทุก 4 ถึง 5 สัปดาห์ เป็นเวลา 6 รอบ และอีก กลุ่มหนึ่งได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว โดยติดตามเป็นระยะเวลา 72 เดือน พบว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับยาfluorouracil ร่วมกับ ยา leucovorin หลังการผ่าตัด มีระยะการกลับเป็น โรคร้ายกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา ($p < .01$) และอัตราการรอดชีวิตมากกว่า ($p = .02$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว

ผลข้างเคียงจากการได้ยาเคมีบำบัดคือ ปากอักเสบ ท้องเสีย และเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ไม่มี ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษา

Andre T และคณะ⁽⁵⁾ ได้ทำการศึกษาการให้ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin เปรียบเทียบกับการให้ยา fluorouracil และ leucovorin ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่สองและสามที่ได้รับการผ่าตัด 2,246 ราย พบว่า

กลุ่มที่ได้รับยา ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 3 ปี (3 year disease free survival rate) ร้อยละ 78.2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ fluorouracil และ leucovorin มี 3 year disease free survival rate ร้อยละ 72.9 ($p = 0.002$) และยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin สามารถลดความเสี่ยงในการกลับเป็นโรครซ้ำได้ร้อยละ 23 HR 0.77

ผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin คือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิวต่ำ ท้องเสีย และอาเจียน

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิวต่ำระดับที่ 3 และ 4 พบได้ร้อยละ 41.1 ในกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา oxaliplatin ร่วมด้วยคิดเป็นร้อยละ 4.7 แต่ ภาวะไข้และการติดเชื้อเนื่องจากนิวโทรฟิวต่ำ (febrile neutropenia) พบเพียงร้อยละ 1.8 และร้อยละ 0.2 ตามลำดับ

ภาวะปลายมือปลายเท้าจากระดับที่ 3 พบได้ร้อยละ 12.4 เทียบกับร้อยละ 0.2 ในกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin และกลุ่มที่ได้เฉพาะยา fluorouracil และ leucovorin ตามลำดับ ภาวะปลายมือปลายเท้าขาในกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมด้วย ลดลงเหลือร้อยละ 1.1 และ 0.5 เมื่อติดตามไป 12 เดือนและ 18 เดือนตามลำดับ

Andre T และคณะ ได้ศึกษาติดตามต่อเป็นระยะเวลา 6 ปี⁽⁶⁾ พบว่า

อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปี (5 year disease free survival rate) เป็นร้อยละ 73.3 เทียบกับร้อยละ 67.4 ในกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา fluorouracil และ leucovorin โดยไม่ได้ oxaliplatin ร่วมด้วย ลดความเสี่ยงในการกลับเป็นโรครซ้ำที่ 5 ปี ได้ร้อยละ 20 (HR=0.8)

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 6 ปี (6 year overall survival rate) เป็นร้อยละ 78.5 เทียบกับ ร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมกับยา fluorouracil และ leucovorin เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา fluorouracil และ leucovorin โดยไม่ได้ oxaliplatin ร่วมด้วย ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่ 6 ปีได้ร้อยละ 16 (HR 0.84)

J. Philip Kueble และคณะ^(7,8) ได้ทำการศึกษาและออกแบบการศึกษาคล้ายกับ Andre T แต่วิธีการให้ยาแตกต่างกัน พบว่า

3 year และ 5 year disease free survival rate ของกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin ร่วมด้วย ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ median overall survival ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม และพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ไม่ได้ประโยชน์จากการได้รับยา oxaliplatin

ผลข้างเคียงของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา oxaliplatin เป็นเช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Andre T แต่การศึกษานี้พบภาวะท้องเสียมากกว่า

การให้ยา oxaliplatin จึงถือเป็นมาตรฐานของการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามตั้งแต่มีการศึกษาของ Andre T และคณะในปี ค.ศ. 2004 และการศึกษาของ J. Philip Kueble และคณะในปี ค.ศ.2007 ก็สนับสนุนการศึกษาของ Andre T แต่เมื่อติดตามต่อ พบว่าในผู้ป่วยบางกลุ่มการได้ยา oxaliplatin ร่วมด้วยไม่ได้ประโยชน์ในแง่ overall survival เช่นในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี รวมทั้งผลข้างเคียงจากยานี้คืออาการชาปลายมือปลายเท้ามีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ได้สรุปผลการศึกษาต่าง ๆ ไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตารางสรุปอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 3 ปี 5 ปีและอัตราการรอดชีวิตรวม จากการศึกษาต่างๆ

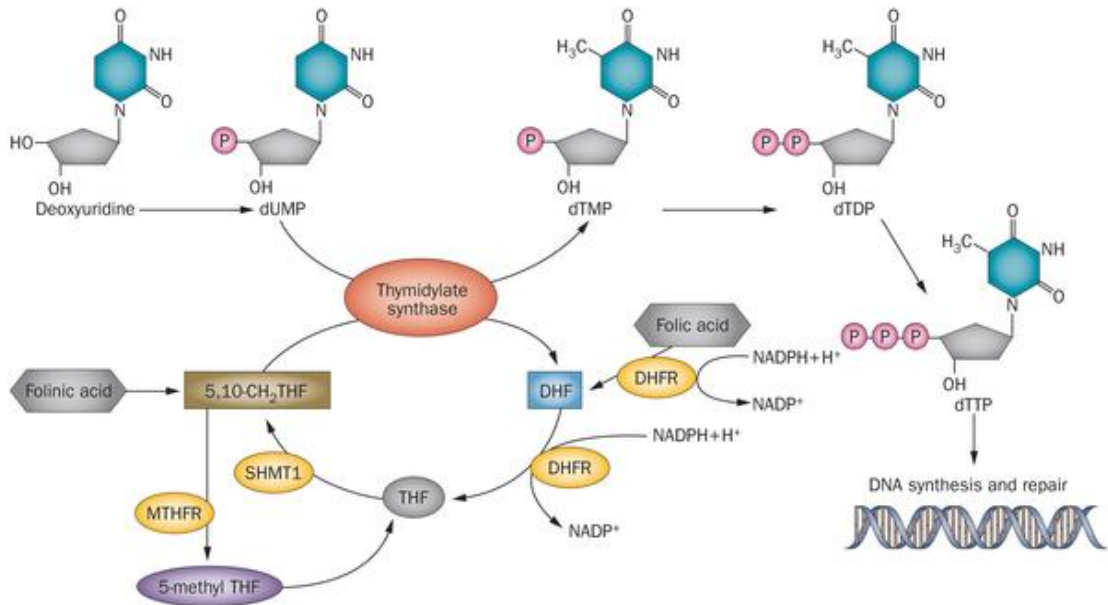
O'Connell MJ ⁽⁴⁾	317 ราย	Stage II, III	Surgery then Mayo 6 month VS surgery alone	Relapse : 27% VS 41% 5-yr relapse free : 0.74 VS 0.54 5-yr OS rate: 0.74 VS 0.63	P=0.01 P=0.02
Andre T ^(5,6)	2246 ราย	Stage II, III	Surgery then FOLFOX VS Surgery then 5FU/LV	3-yr DFS rate: 78.2% VS 72.9% 5-yr DFS rate: 73.3% VS 67.4% 6-yr OS rate: 78.5% VS 76%	HR=0.77, p=0.002 HR=0.80, p=0.003 HR=0.84, p=0.046
JPhillip Kueble ^(7,8)	2409 ราย	Stage II, III	Surgery then FLOX VS Surgery then 5FU/LV	5-yr DFS rate: 69.4% VS 64.2% 5-yr OS rate: 80.2% VS 78.4%	HR=0.82, p=0.002 HR=0.88, p=0.08
H-J Schmoll ⁽⁹⁾	1886 ราย	Stage II, III	Surgery then XELOX VS Surgery then 5 FU/LV	3-yr DFS rate: 70.9% VS 66.5% 5-yr DFS rate: 66.1% VS 59.8%	HR=0.80, p=0.045 HR=0.08, p=0.0038

Mayo regimen คือ ฟลูโอโรยูราซิล ให้ร่วมกับ ลิวโควอลิน (5FU/LV)

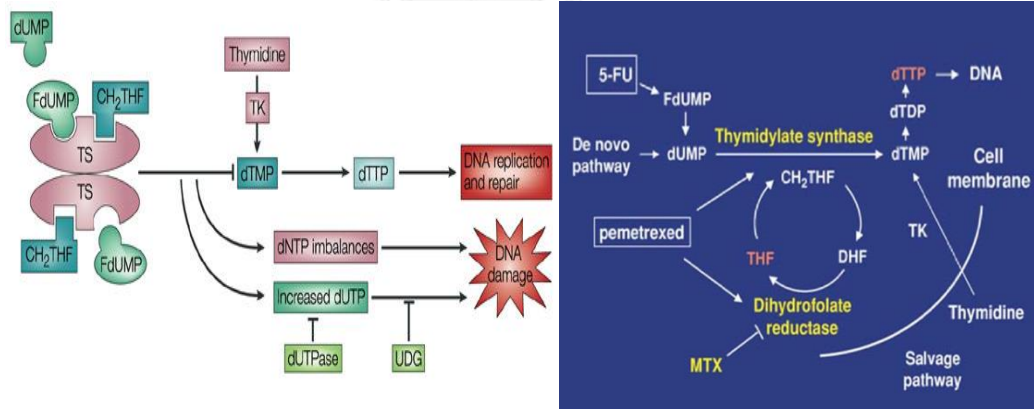
FOLFOX, FLOX regimen คือ ฟลูโอโรยูราซิล ให้ร่วมกับ ลิวโควอลิน (5FU/LV) และอ็อกซาลิฟลาติน

XELOX regimen คือ เคปไซตาบิน (capecitabine) ให้ร่วมกับ อ็อกซาลิฟลาติน

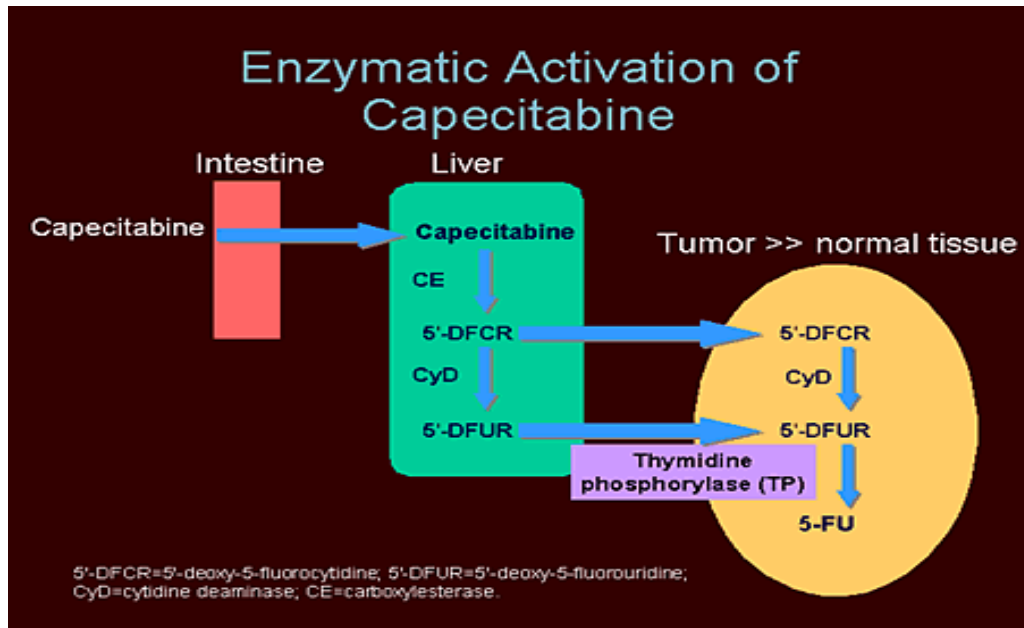
รูปภาพที่ 3 กลไกการทำงานของ ไรมิดิเลท ซินเทส



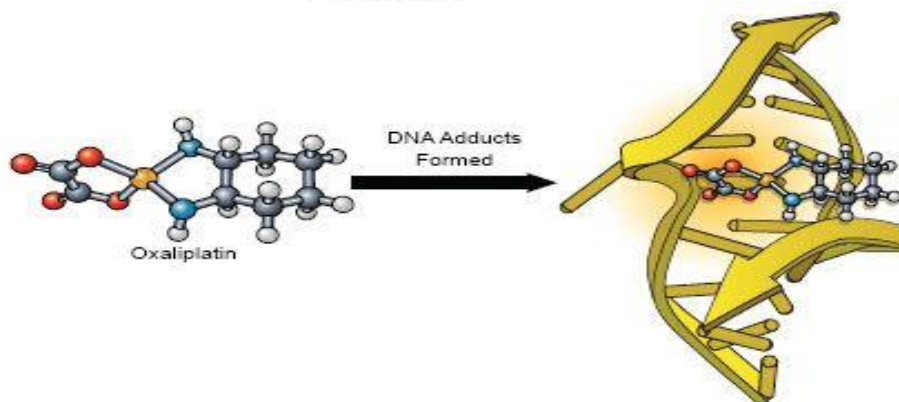
รูปภาพที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของฟลูโอโรอูราซิล และการจับเป็น ternary complex กับ TS และ folate co-factor (5,10-methylene-tetrahydro-folate—CH₂-THF)



รูปภาพที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ capecitabine



รูปภาพที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของอ็อกซาลิพลาติน



Thymidylate synthase (TS) เป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นขบวนการ de novo synthesis ของ 2'-deoxy-thymidine-5'-monophosphate (dTMP) จาก 2'-deoxy-uridine-5'-monophosphate (dUMP) เพื่อ supply thymidine สำหรับการสร้าง DNA⁽¹⁰⁻¹²⁾ การยับยั้งการทำงานของ TS เป็นหนึ่งในกลไกหลักของการทำงานของ fluoropyrimidines โดยเฉพาะ 5-fluorouracil (5-FU) โดยที่ active metabolite of 5-FU, 5-fluoro-deoxy-uridine-monophosphate (FdUMP) จะจับกับ TS และ folate co-factor (5,10-methylene-tetrahydro-folate—CH₂-THF) เป็น ternary complex ซึ่ง ternary complex นี้จะเสถียรและยับยั้งการทำงานของ TS

Capecitabine ⁽¹³⁾ เป็น 5-FU ในรูปแบบรับประทานดูดซึมผ่านลำไส้ในรูปแบบยาที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงโดยมี oral bioavailability ถึงร้อยละ 80 จากนั้นจะผ่านขบวนการเปลี่ยนแปลงยา Capecitabine ให้เป็น active 5-fluorouracil (5-FU) ซึ่งเป็นตัวยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง ขบวนการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้ยาออกฤทธิ์อาศัยเอนไซม์ 3 ชนิดได้แก่ carboxy esterase (CE), cytidine deaminase (CyD) และ thymidine phosphorylase (TP) เอนไซม์ดังกล่าวพบเป็นจำนวนมากในเซลล์มะเร็งเมื่อเทียบกับเซลล์ปกติของร่างกาย ดังนั้นจึงเป็นข้อดีของยา Capecitabine โดยหลักการคือทำให้ระดับของ active 5-fluorouracil (5-FU) ที่เป็นตัวยาออกฤทธิ์ในก้อนมะเร็งสูงกว่าเซลล์ปกติของร่างกาย จึงเพิ่มประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งได้โดยมีผลต่อเซลล์ปกติของร่างกายน้อย

Oxaliplatin เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum ที่มี 1,2-diaminocyclohexane (DACH) carrier ligand โดยมีประสิทธิภาพต่อเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ cisplatin และ carboplatin การมี bulky DACH ring โดย activated oxaliplatin ทำให้มีการ form platinum-DNA adducts ซึ่งมีประสิทธิภาพในการ block DNA replication และมี cytotoxic มากกว่า adducts formed ของ cisplatin Oxaliplatin ออกฤทธิ์ทำลาย DNA และยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

ในระยะแรกมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง TS expression และการรอดชีวิตในมะเร็งลำไส้ใหญ่พบว่า ผู้ป่วยที่มี higher TS expression จะมีการรอดชีวิต และ ภาวะปลอดโรคต่ำ

Sanjay Popat และคณะ ⁽¹⁶⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อดูว่า TS expression เป็นปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factor) ของมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไม่โดยรวบรวมข้อมูลจาก 20 การศึกษา มีผู้ป่วย 887 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ advanced และ 2,610 รายที่เป็นระยะ localized มี high TS expression ร้อยละ 51 (range, ร้อยละ 4-80) พบว่า combined HR estimate สำหรับการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival (OS)) 1.74 (95% CI, 1.34 to 2.26) และ 1.35 (95% CI, 1.07 to 1.80) ใน advanced และ localized ตามลำดับ แต่มีหลักฐานของ heterogeneity และ publication bias

ในการศึกษา meta-analysis นี้ ดูการแสดงออกของ TS โดยใช้ IHC และ reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) แต่ใช้ IHC เป็นส่วนใหญ่ (13 จาก 20 การศึกษา) และ 9 จาก 13 การศึกษาใช้ TS106 monoclonal antibody บางการศึกษาแบ่งการตัดสินของ TS แบ่งเป็น grade เป็น 0-4 โดยที่ 0-2 แปลผลเป็น low TS expression และ 3-4 เป็น high

TS expression บางการศึกษาแบ่งการติดสีของ TS เป็น 0-3 ในจำนวนนี้บางการศึกษาให้ค่า 2-3 เป็น high TS expression บางการศึกษาให้เพียงค่า 3 เท่านั้นเป็น high TS expression ซึ่งการแบ่งการติดสีที่แตกต่างกันทำให้เกิดความแตกต่างของการแปลผลได้

มี 6 การศึกษา โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย ใช้วิธี RT-PCR ในการหาค่า TS expression โดยที่ cutoff อยู่ที่ 3.0×10^{-3} ถึง 7.5×10^{-3}

สรุปได้ว่าขึ้นเนื้อที่มีระดับของ TS express สูงจะมีการรอดชีวิตโดยรวมต่ำกว่ามี TS express ต่ำแต่ยังต้องศึกษาต่อว่าสามารถใช้เป็น prognostic factor ได้หรือไม่

S. Aguiar Jr และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้ทำการศึกษาว่า thymidylate synthase (TS) expression สามารถใช้คาดเดา (predictive factor) ประสิทธิภาพของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้หรือไม่ และสามารถเป็นปัจจัยพยากรณ์ (prognostic factor) สำหรับการรอดชีวิตได้หรือไม่โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สองที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นโรคซ้ำ และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม 114 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (61ราย) อีกกลุ่มหนึ่งได้รับการผ่าตัดและ ตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด 5-FU-based (53 ราย) มีการตรวจ TS protein expression ในชิ้นเนื้อด้วยวิธี immunohistochemistry โดยใช้ TS-106 monoclonal antibody แบ่งการติดสีเป็น 0-3 โดยวิธีของ Johnston และคณะ⁽³⁾ โดยที่ 0 -1 แปลผลเป็น low TS expression 2-3 เป็น high TS expression การอ่านผลทำโดยพยาธิแพทย์เพียงท่านเดียว และมีผู้ป่วยที่มี high TS expression ร้อยละ 36 การศึกษานี้ มีผลการศึกษาคือ

กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวมีค่าการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival (OS)) ที่ 5 ปีร้อยละ 77.5 สำหรับผู้ป่วยที่มี low TS expression และร้อยละ 57.7 สำหรับผู้ป่วยที่มี high TS expression ($p=0.006$)

ผู้ป่วยที่มี low TS ค่าการรอดชีวิตโดยรวมไม่มีความแตกต่างกันไม่ว่าจะได้รับยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดหรือไม่ (65.8 vs. 77.5%, $p = 0.29$)

ผู้ป่วยที่มี high TS ค่าการรอดชีวิตโดยรวมดีกว่าในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด (87.8 vs. 57.7%, $p = 0.04$)

เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate พบว่า TS expression ไม่สามารถใช้เป็น prognostic factor สำหรับ survival ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า การตรวจ TS expression ด้วยวิธี immunohistochemistry สามารถใช้เลือกผู้ป่วยที่ให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดได้ แต่ไม่สามารถใช้เป็น prognostic factor สำหรับ survival ได้

David Edler และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้ทำการศึกษาว่าการมี thymidylate synthase expression สามารถคาดการณ์ได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 5-FU-based ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ Ducks' B และ C หรือไม่ จากการศึกษาในผู้ป่วย 862 ราย การดูการแสดงผลของ TS ใช้ IHC โดยใช้ TS 106 monoclonal antibody แบ่งการติดสีเป็น 0-3 โดยวิธีของ Johnston และคณะ⁽³⁾ โดยที่ 0 -1 แปลผลเป็น low TS expression 2-3 เป็น high TS expression การอ่านผลทำโดย independent observer 2 ท่าน และได้ผลตรงกันมากกว่าร้อยละ 90 และถ้าการแปลผลไม่ตรงกันจะใช้วิธี consensus ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยที่มี high TS expression ร้อยละ 72 การศึกษานี้ มีผลการศึกษาคือ

ผู้ป่วยที่มี TS สูง ดูเหมือนว่าจะได้ประโยชน์จากการได้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังจากผ่าตัด (ไม่มีนัยสำคัญ ทางสถิติ)

ผู้ป่วยที่มี TS สูงที่สุด (grade 3) (พบร้อยละ 34) มีค่า DFS ยาวกว่าเมื่อได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อเทียบกับได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว (multivariate analysis, $p=0.02$)

ผู้ป่วยที่มีค่า TS ต่ำ (พบร้อยละ 28) มี outcome ที่ไม่ดีเมื่อได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (multivariate analysis: DFS, $p=0.01$; overall survival, $p=0.01$)

สรุปได้ว่า TS expression สามารถ predict survival ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดอย่างเดียว ผู้ป่วยที่มีค่า TS สูง จะได้รับประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 5-FU-based แต่ผู้ป่วยที่มีค่า TS ต่ำดูเหมือนว่าจะมี outcome ที่ไม่ดีเมื่อได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

M. Karlberg และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้ทำการศึกษาว่า thymidylate synthase (TS) expression ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่สามารถใช้พยากรณ์โรค และ คาดเดาประสิทธิภาพของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดได้หรือไม่ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยระยะที่สองและสาม จำนวน 1,389 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว แต่อีกกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 5-FU-based IHC ของ TS ใช้ TS 106 monoclonal antibody และ แบ่งการติดสีโดยวิธีของ Johnston และคณะ⁽³⁾ โดยแบ่งเป็น grade 0-1 แปลผลเป็น low TS

expression และ grade 2-3 แปลผลเป็น high TS expression และยังแบ่งเพิ่มอีกแบบโดยให้ TS grade 0-2 เป็น low TS expression และ TS grade 3 แปลผลเป็น high TS expression การอ่านผลทำโดย 4 ท่าน ซึ่งให้ผลตรงกันมากกว่าเท่ากับร้อยละ 90 ถ้าอ่านผลแล้วไม่ต้องกันจะต้องมีการตรวจซ้ำ และ ดูความคิดเห็นส่วนใหญ่ (consensus) พบว่าถ้าใช้ grade 2-3 เป็น high TS expression จะมีผู้ป่วย high TS ร้อยละ 71 แต่ถ้าใช้ grade 3 เป็น high TS expression จะมีผู้ป่วย high TS ร้อยละ 33 การศึกษานี้ มีผลการศึกษาคือ

TS expression (immunohistochemistry) สามารถใช้เป็น prognostic factor ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว เมื่อใช้ค่า TS 0-1 versus 2-3 ($p=0.045$) และเมื่อใช้ค่า TS 0-2 versus 3 ($p=0.002$)

high TS expression สัมพันธ์กับ overall survival ที่สั้น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า TS grade 3 คนที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดจะมีค่า overall survival ยาวกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$)

M. Ciaparrone และคณะ⁽²⁰⁾ ได้ทำการศึกษาว่า thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) และ thymidine phosphorylase (TP) gene expressions ในชิ้นเนื้อ primary ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ สามารถคาดเดา (predict) ประสิทธิภาพการรักษาด้วย 5-fluorouracil (5-FU) โดยการตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry ใน primary tumor ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ Dukes' stage B and C ที่ได้รับการผ่าตัดและตามด้วยการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด 5-FU 62 ราย โดยติดตามเป็นระยะเวลา 90 เดือน (range 17–127) IHC ของ TS ใช้ TS 106 monoclonal antibody และแบ่งการตีสีโดยวิธีของ Johnston และคณะ⁽³⁾ โดยแบ่งเป็น grade 0-1 แปลผลเป็น low TS expression และ grade 2-3 แปลผลเป็น high TS expression การอ่านผลทำโดย investigator 3 ท่าน พบว่า

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ Dukes' stage C cancer ที่มี TS expression สูง จะเป็น independent markers สำหรับ poor prognosis for disease-free survival (DFS; $p = 0.0009$ และ $p = 0.007$, respectively) และ overall survival (OS; $p = 0.0005$ และ $p = 0.011$, ตามลำดับ)

ผู้ป่วยที่มี DPD expression สูง จะมี ค่า DFS ($p = 0.007$) และ OS ($p = 0.005$) สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี DPD expression ต่ำ

มีการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ใหญ่ระยะแพร่กระจายพบว่า TS expression เป็นทั้ง prognostic และ predictive factor ในการรักษาด้วยฟลูโอโรไพริมิดีน มีการศึกษาดังนี้

Bertino และคณะ⁽²¹⁾ ศึกษาใน preclinical study ว่า TS expression เป็นทั้ง prognostic และ predictive factor ในการรักษาด้วยฟลูโอโรไพริมิดีน คือ ชั้นเนื้อที่มีระดับของ intratumoral TS สูงจะดีต่อการรักษาด้วยฟลูโอโรไพริมิดีน โดย high TS จะมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 0-24 ในขณะที่ low TS จะมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 49-67

Aschele และคณะ⁽²²⁾ ได้ทำการตรวจ TS protein expression ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ใหญ่และรังไข่ตรงระยะแพร่กระจาย เพื่อศึกษาว่าค่านี้สามารถใช้คาดเดาผลการรักษาด้วยยา leucovorin-modulated 5-FU แบบ bolus หรือ infusion แต่ไม่สามารถคาดเดาผลการรักษาด้วยยา methotrexate-modulated bolus 5-FU ได้

ในการศึกษานี้ ย้อม TS โดยวิธี IHC ใช้ rabbit polyclonal antibody to recombinant human TS ในผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย, local recurrence และ locally advanced จำนวน 124 ราย (liver, 79; lung, 12; other, eight; pelvic mass, 4; peritoneum, 18; abdominal wall, 1; locally advanced, 2)

TS expression แบ่งการตีตสีเป็น 0-4 โดยที่ 0-2 เป็น low expression และ 3-4 เป็น high expression มีการอ่านค่า TS โดย observer สองท่าน โดยที่ต้องมีความเห็นตรงกันมากกว่าร้อยละ 90 ถ้ามีความเห็นไม่ตรงกัน ต้องมีการย้อนซ้ำ และตกลงโดย consensusในการศึกษานี้มี high TS expression ร้อยละ 52

มีการแบ่งให้ยาเคมีบำบัด 3 แบบดังนี้

(A) leucovorin (LV)-modulated infusional 5-FU จำนวน 48 ราย

(B) LV-modulated bolus 5-FU จำนวน 41 ราย

(C) methotrexate (MTX)-modulated bolus 5-FU จำนวน 35 ราย

พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) และ ค่ามัธยฐานของการอยู่รอดโดยโรคไม่กำเริบ (median progression free survival time: mPFS) และ มัธยฐานของการรอดชีวิตรวม (median overall survival time: mOS) ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำและสูง เมื่อได้ยาเคมีบำบัดสูตร leucovorin-modulated 5-FU แบบ bolus หรือ infusion กล่าวคือ

กลุ่ม A

มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาใน TS ต่ำ ร้อยละ 66 และ TS สูง ร้อยละ 24 ($P = 0.003$)

ค่า mPFS ใน TS ต่ำ 9 เดือน TS สูง 6 เดือน ($P = 0.009$)

ค่า mOS ใน TS ต่ำ 19 เดือน TS สูง 14 เดือน (0.035)

กลุ่ม B

มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาใน TS ต่ำ ร้อยละ 50 และ TS สูง ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาเลย ($P = 0.0001$)

ค่า mPFS ใน TS ต่ำ 8 เดือน TS สูง 2 เดือน ($P = 0.002$)

ค่า mOS ใน TS ต่ำ 12 เดือน TS สูง 6 เดือน (0.0006)

สำหรับ กลุ่ม C ระดับของ TS ไม่สามารถใช้คาดการณ์การตอบสนองต่อการรักษา เนื่องจากมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกันทั้ง TS ต่ำและสูง (ร้อยละ 21 ใน TS ต่ำ และ ร้อยละ 13 ใน TS สูง) ($P = 0.50$) และ mPFS และ mOS ไม่แตกต่างกันทั้ง TS ต่ำและสูง

ค่า mPFS ใน TS ต่ำ 3 เดือน TS สูง 2 เดือน ($P = 0.14$)

ค่า mOS ใน TS ต่ำ 12 เดือน TS สูง 13 เดือน ($P = 0.74$)

สรุปได้ว่า ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ intratumoral TS และการตอบสนองต่อการรักษาด้วย 5-FU ขึ้นกับวิธีการให้ 5-FU และ biochemical modulators ที่ใช้

มีการศึกษาที่สนับสนุนการศึกษาข้างต้นคือ Sung-Hyun Kim และคณะ⁽²³⁾ ได้ทำการศึกษา ERCC1 และ TS และ glutathione S-transferase (GST) expression ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจายว่าสามารถใช้คาดการณ์ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร fluorouracil (5-FU)/ oxaliplatin ได้หรือไม่ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 70 ราย ทำการตรวจ expression ของ ERCC1, TS, และ GST ใน primary tumor โดยใช้ IHC ซึ่งพบผลเป็นบวกร้อยละ 55.7, 68.1 และ 71.4 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ไม่มี TS expression มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อ ยาเคมี ($P = 0.009$) และไม่มี ความแตกต่างในผู้ป่วยที่มีความแตกต่างของ ERCC1 หรือ GST expression pattern ($P = 0.768$, $P = 0.589$) ตามลำดับ ค่า mos ในกลุ่มที่ไม่มี ERCC1 expression มีค่ายาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.0474$) ผู้ป่วยที่มีค่า ERCC1 และ TS เป็นบวก หรือ ทั้ง ERCC1, TS และ GST เป็นบวกจะมีค่า OS ที่แยกกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.0017$,

P=0.0323) ตามลำดับ และจาก Multivariate analysis แสดงให้เห็นว่า ทั้ง ERCC1 และ TS expression มีผลต่อ OS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 1.72, P=0.023)

กล่าวโดยสรุปคือ IHC ของ ERCC1 และ TS สามารถคาดเดาประโยชน์จากการรักษาด้วย 5-FU และ oxaliplatin

แต่มีข้อมูลที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ERCC1 และ TS กับ ค่า disease free survival ในผู้ป่วยในประเทศจีนที่ได้รับการรักษาเสริมด้วย oxaliplatin และ 5-FU ⁽²⁴⁾ พบว่า ERCC1 และ TS ไม่สามารถคาดเดาการได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมนี้ได้

เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เกี่ยวกับ TS expression เป็นการย้อม IHC ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา อีกทั้งการแปลผลยังขึ้นกับผู้อ่าน ต่อมาจึงมีการใช้วิธีการตรวจ TS expression โดยการหา mRNA โดยวิธี RT-PCR แทน และมีหลายการศึกษาที่หาค่า cutoff โดยพิจารณาตามความสัมพันธ์กับค่า survival time

Shirota และ คณะ ⁽²⁵⁾ ได้ทำการศึกษาค่า cutoff ของไรโบดีเลท ซินเทสโดยการดู mRNA expression ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย 50 ราย พบว่า median TS expression มีค่าเท่ากับ 3.4×10^{-3} (minimum expression, 0.18×10^{-3} ; maximum expression, 11.5×10^{-3}) และเมื่อใช้ค่า cutoff ของไรโบดีเลท ซินเทสเป็น 7.5×10^{-3} ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของไรโบดีเลท ซินเทสต่ำจะมีค่า median survival ที่ 10.2 เดือนและ 1.5 เดือนในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของไรโบดีเลท ซินเทสสูง (p < 0.001; log-rank test) และค่า probability of survival ที่ 6 เดือนคิดเป็นร้อยละ 77 ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของไรโบดีเลท ซินเทสต่ำ เทียบกับร้อยละ 0 ในกลุ่มที่มีการแสดงออกสูง โดยวิธี univariate analysis (P < 0.001)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytic Study) แบบ Retrospective study

3.2 ระเบียบการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม ที่แผนกพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2552 โดยมีการรวบรวมและทบทวนภาพถ่ายทางรังสีวิทยาแล้วไม่พบการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น

2. ได้รับการผ่าตัดแบบ curative intent ตามด้วยการรักษาเสริมด้วย ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี oxaliplatin ร่วมกับ fluorouracil หรือ ได้รับ fluorouracil เพียงชนิดเดียว โดยได้รับยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3. ได้รับเคมีบำบัดภายใน 8 สัปดาห์หลังการผ่าตัด

4. มีข้อมูลการตรวจติดตามจากเวชระเบียน และมีข้อมูลทางรังสีวิทยา

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

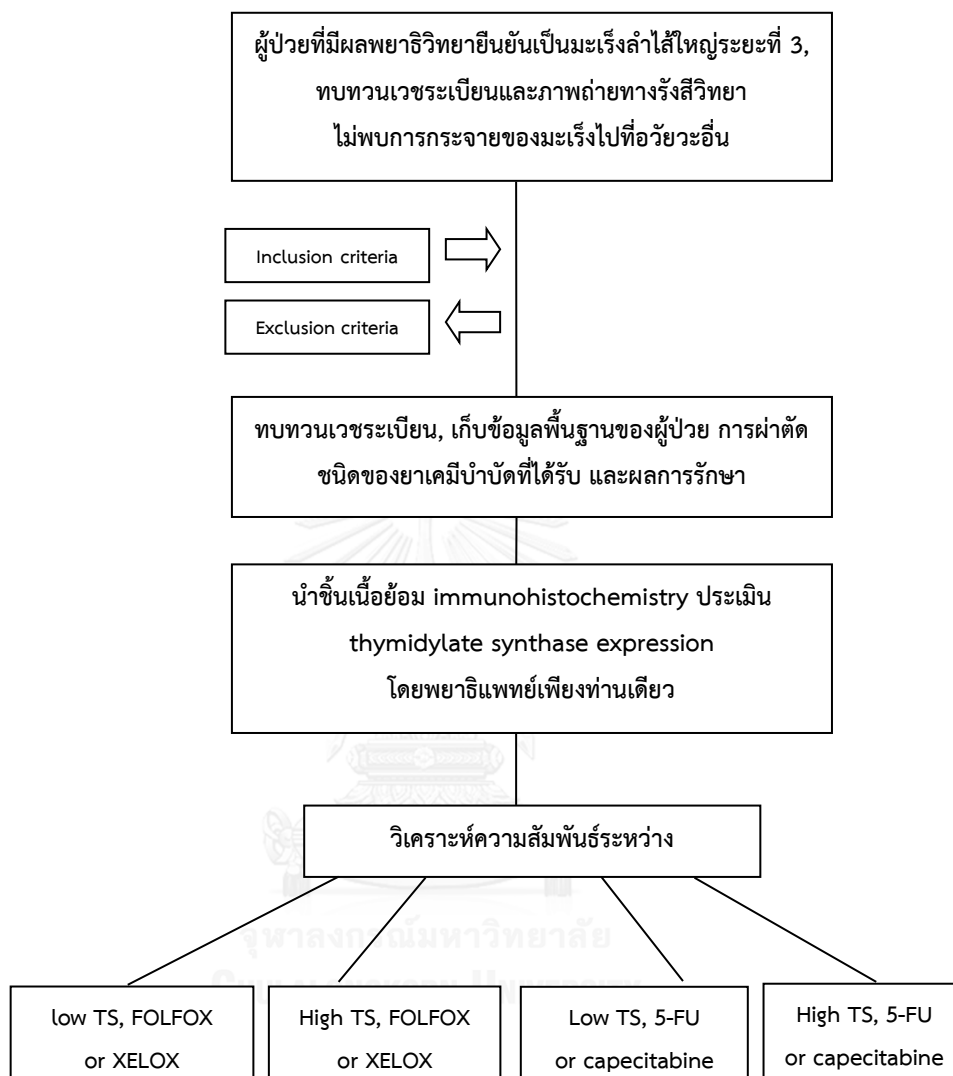
1. มีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาเคมีบำบัดระหว่างรักษา

2. มีโรคมะเร็งหลายชนิด

Target population (ประชากรเป้าหมาย)

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3

แผนภูมิที่ 2 Study population (ประชากรที่ใช้ในการศึกษา)



Study population (ประชากรที่ใช้ในการศึกษา)

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ที่รักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2552 และภาพถ่ายทางรังสีวิทยาไม่พบการกระจายของมะเร็งไปที่อวัยวะอื่น

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร Inference for Proportions: Comparing Two Independent Samples

$$n = \frac{2(\bar{p})(1-\bar{p})(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยที่มี high TS expression จะมีค่าอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรฟลูโอโรยูราซิล โดยที่ไม่มีอ็อกซาลิพลาตินร่วมด้วยร้อยละ 31(3) ส่วนการศึกษาที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีฟลูโอโรยูราซิลร่วมกับอ็อกซาลิพลาตินยังไม่มีมาก่อน จึงใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ Andre T และคณะ(6) ที่มีค่าอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี ร้อยละ 73.3 และเมื่อแทนค่าในสูตรข้างต้น โดยกำหนด statistical power of 80% , 2 sided alpha values =0.05 จะได้ขนาดตัวอย่าง กลุ่มละ 21 คน รวมสองกลุ่ม เป็น 42 คน

3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ค้นหาผู้ป่วยจากฐานข้อมูลของแผนกพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และทบพวณ เวชระเบียน ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่อวัยวะอื่น
2. นำชิ้นเนื้อของผู้ป่วย มาย้อม immunohistochemistry ดู TS expression จำแนกเป็น TS low หรือ high โดยพยาธิแพทย์เพียงท่านเดียวเป็นผู้อ่าน
3. ทบทวนประวัติการได้ยาเคมีบำบัดจากบัตรผู้ป่วยนอกและใน
4. ตรวจสอบการดำเนินของโรคจากเวชระเบียน และ ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา
5. วิเคราะห์ survival analysis โดย time to event กำหนด event คือ โรคลกลับเป็นซ้ำ เสียชีวิต หรือพบเป็นมะเร็งชนิดอื่น

IMMUNOHISTOCHEMICAL (IHC) STAINING

ชิ้นเนื้อของผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการย้อม IHC โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. ใช้ 3- μ M paraffin-embedded tissue sections
2. นำชิ้นเนื้อ deparaffinized โดยใช้เครื่อง Ventana Benchmark® XT จากนั้นย้อมด้วย

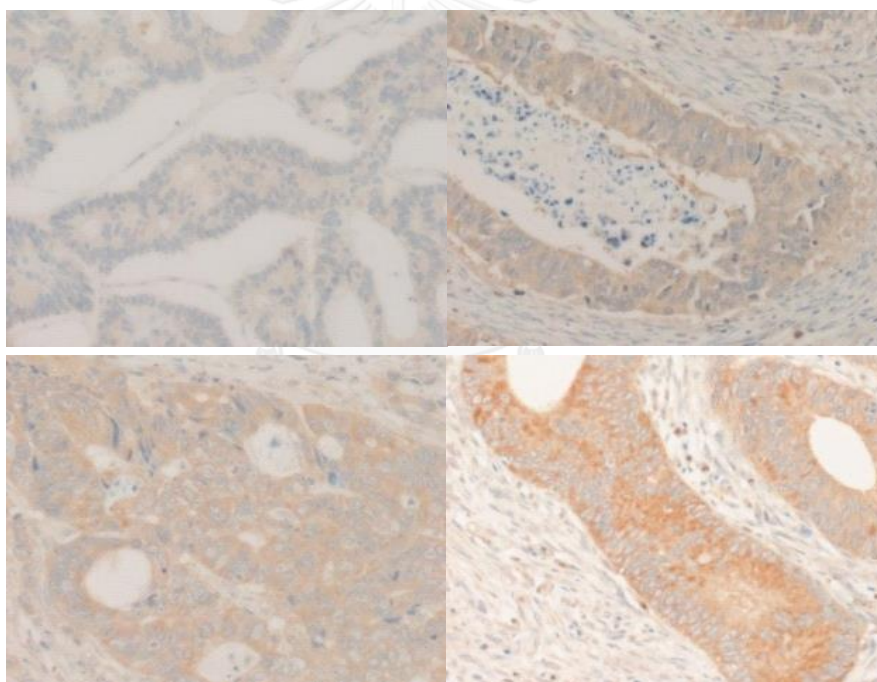
commercial TS 106 monoclonal antibodies (mouse anti-Thymidylate Synthase, IgG1: Invitrogen Corporation, CA) แอนติบอดีที่จะถูก detected โดย ULTRAVIEW detection DAB kit (Ventana)

TISSUE EVALUATION

จะมีการอ่านผลชิ้นเนื้อ และ ดูระดับการติดสีของชิ้นเนื้อ โดยพยาธิแพทย์เพียงท่านเดียว และแบ่งการติดสีเป็น 0-3 โดยชิ้นเนื้อที่ติดสี 0-1 แปลผลเป็น มีการแสดงออกของ TS ต่ำ และ ชิ้นเนื้อที่ติดสี 2-3 แปลผลเป็น มีการแสดงออกของ TS สูง⁽³⁾

รูปภาพที่ 7 การย้อม immunohistochemistry ของ TS 106 monoclonal antibody.

รูปบนซ้าย TS = 0, รูปบนขวา TS = 1+, รูปล่างซ้าย TS = 2+, รูปล่างขวา TS = 3+



3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากแผนกพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย การเก็บข้อมูลและบันทึกใน case record form (ภาคผนวก ก)

1. ค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สาม จากภาควิชาพยาธิวิทยา และ ทบทวนภาพถ่ายทางรังสีวิทยา
2. นำชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมาย้อมทำการแสดงออกของโรคมิตติเลท ซินเทสและจำแนกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม
3. ทบทวนประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วย
4. ทบทวนเวชระเบียน ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา เพื่อดูระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ใหญ่ การเกิดมะเร็งชนิดใหม่ และการเสียชีวิต

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเช่นลักษณะทางประชากรจะนำเสนอในรูปแบบตาราง แผนภูมิแท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงค่าเป็นร้อยละหรือความถี่
2. ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐาน โดยใช้ chi square หรือ Fisher's Exact test
3. วิเคราะห์การอยู่รอด (survival analysis) โดยรายงานด้วย Kaplan Meier curve และ วิเคราะห์ความแตกต่างด้วย log-rank test

3.7 คำจำกัดความ

อัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคที่ 5 ปี (5 year disease free survival rate) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ได้รับการผ่าตัดจนถึงวันที่วินิจฉัยว่ากลับมาเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ซ้ำหรือพบมะเร็งชนิดอื่น หรือเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม โดยใช้ระยะเวลาที่ถึงก่อน

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี (5 year overall survival rate) ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ได้รับการผ่าตัดจนถึงวันที่เสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม การวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำทำโดย ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา และ/หรือ มีการตัดชิ้นเนื้อส่งพยาธิวิทยาหรือการส่งเซลล์วิทยา

3.8 ปัญหาทางจริยธรรม

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อได้แก่

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect of person)

คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อหรือเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยรวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ข้อมูลทั้งหมดในการศึกษาไม่สามารถย้อนกลับไปสู่การระบุตัวผู้ป่วยได้

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาขั้นเนื้อเนื้อออก ไม่มีความเสี่ยงต่อผู้ป่วย

3. หลักความยุติธรรม (justice)

คือ มีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

3.9 ข้อจำกัดทางการวิจัย

1. การวิจัยเป็นแบบ retrospective cohort ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตั้งแต่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2552 ขึ้นนี้อาจจะไม่ได้เก็บไว้แล้ว หรือขึ้นเนื้อเสียคุณภาพ

2. ข้อมูลจากเวชระเบียนอาจไม่ครบถ้วน และไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนได้ เช่นผู้ป่วยไม่ได้ตรวจโดยแพทย์คนเดียว การนัดตรวจติดตามเป็นระยะเวลาต่างกัน อาจทำให้การประเมินการกลับเป็นโรคซ้ำแตกต่างกัน

3.10 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

Thymidylate synthase expression จากการตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry อาจเป็น potential predictive biomarker เพื่อใช้คาดการณ์การตอบสนองต่อการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และสามารถเลือกยาได้เหมาะกับผู้ป่วย เพื่อลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด อันมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดค่าใช้จ่ายของการรักษาได้

การที่ผู้ป่วยมีการแสดงออกของโรคมิติลิท ซินเทสสูง อาจมีภาวะดีต่อการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว การให้ออกซาลิพลาตินร่วมด้วยน่าจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปีได้ ในทางกลับกันถ้าผู้ป่วยมีการแสดงออกของโรคมิติลิท ซินเทสต่ำ ซึ่งมีพยากรณ์โรคดีกว่า และการเพิ่มออกซาลิพลาตินอาจจะไม่แตกต่างกับการได้รับการรักษาด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว

3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการแก้ไข

ถ้าชั้นเนื้อไม่สามารถหาได้เพียงพอ วิธีแก้ไข คือ เพิ่มระยะเวลาของการศึกษา จากสิ้นสุดที่ 31 ธันวาคม 2552 เป็นสิ้นสุดนานกว่านั้น

เนื่องจากการศึกษาย้อนหลัง ชั้นเนื้อที่ใช้เป็นชั้นเนื้อเก่าเมื่อยอมแล้วอาจจะไม่ติดสีย้อม อาจต้องใช้วิธีในการตัดชั้นเนื้อให้หนาขึ้น



บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามจำนวน 128 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดแบบหวังผลหายขาด (curative resection) (ภาคผนวกข-ง)

และได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2552 โดยยาเคมีบำบัดที่ได้รับมีสองสูตรที่แตกต่างกัน คือกลุ่มที่หนึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมกับ ฟลูโอโรยูราซิล มีจำนวน 51 ราย และกลุ่มที่สองได้รับฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว มีจำนวน 77 ราย ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโดยผลชิ้นเนื้อ และชิ้นเนื้อดังกล่าวจะได้รับการย้อม IHC เพื่อการแสดงผลของ TS ลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาสูตร FU-OX และ สูตร FU

Characteristics	FU-Ox(n=51)	FU (n = 77)	p value
Age (year)			0.013
Mean	57.2+/- 10.3	62.37 +/- 12.1	
Sex -- no.			0.64
Male	25 (49.0%)	36 (46.8%)	
Female	26 (51.0%)	41 (53.2%)	
Depth of invasion			0.37
T1	2 (5.4%)	0	
T2	3 (2.7%)	6 (7.8%)	
T3	39 (78.4%)	63 (81.8%)	
T4	7 (13.5%)	78(10.4%)	
No. of LN involved			0.09
1-3 (N1)	23 (45.1%)	46 (59.7%)	
>=4 (N2)	28 (54.9%)	30(39.0%)	
No. of LN examined			1.0
<12	4 (8.1%)	6 (7.8%)	
>= 12	47 (91.9%)	70 (90.9%)	

จากการย้อม IHC พบว่าในกลุ่มประชากรที่ศึกษามีค่าการแสดงออกของ TS ต่ำ มีจำนวน 86 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.18 และผู้ป่วยที่มีค่าการแสดงออกของ TS สูงมีจำนวน 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.81 ลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่มีการแสดงออกของ TS สูง จะมี N2 มากกว่ากลุ่มที่มี TS ต่ำ (ร้อยละ 54.8 และ 40.7 ตามลำดับ) และมีผู้ป่วยที่มีค่าการแสดงออกของ TS สูงได้รับ FU-OX มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าการแสดงออกของ TS ต่ำ (ร้อยละ 50 เทียบกับ ร้อยละ 34.9, $p=0.10$) ลักษณะพื้นฐานอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามการแสดงออกของ TS

TS status	Low (0-1)(86/128)	High (2-3)(42/128)	p value
Age (year)			0.646
Mean	60.35(+/-10.94)	60.36(+/-13.01)	
Sex -- no.			0.80
Male	45 (52.3%)	21 (50.0%)	
Female	41 (47.7%)	21 (50.0%)	
Depth of invasion			0.73
T1	2 (2.7%)	0	
T2	7 (8.0%)	2 (4.8%)	
T3	66 (78.7%)	36 (85.7%)	
T4	11 (10.7%)	4 (9.5%)	
No. of LN involved			0.15
1-3	50 (58.1%)	19 (45.2%)	
>=4	35 (40.7%)	23 (54.8%)	
Chemotherapy			
FU-Ox	30 (34.9%)	21 (50.0%)	0.10
FU	56 (65.1%)	21 (50.0%)	
Node examined			0.73
<12	6(7%)	4(9.5%)	
>= 12	79(91.9%)	38(90.5%)	

เมื่อพิจารณา 5-year DFS rate ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด FU-OX และ FU เมื่อแยกตามการแสดงออกของ TS พบว่า

ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS สูงพบว่ากลุ่ม FU-Ox มี 5-year DFS rate ร้อยละ 71.4 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 52.4 ในกลุ่ม FU ($p=0.204$) (ต่างกันร้อยละ 19) ดังตารางที่ 4 กราฟที่ 1

ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำพบว่ากลุ่ม FU-Ox มี 5-yr DFS rate ร้อยละ 70.0 เมื่อเทียบกับร้อยละ 62.5 ในกลุ่ม FU ($p=0.487$) (ต่างกันร้อยละ 7.5) ตารางที่ 4 กราฟที่ 2

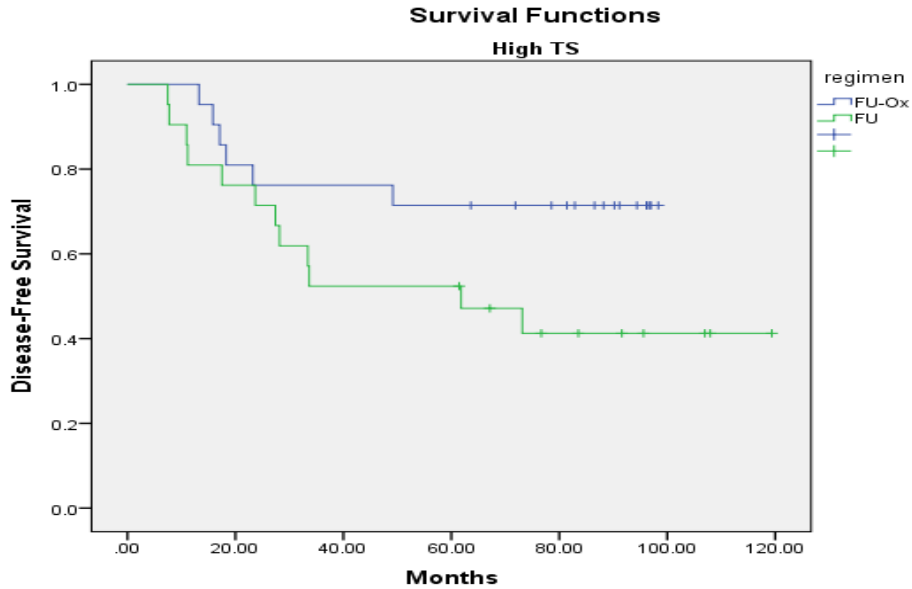
ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของการแสดงออกของ TS กับ disease-free survival

	% 5 year DFS		P value
	TS Low	TS High	
FU-Ox group	70.0	71.4	0.912
FU group	62.5	52.4	0.42
p value	0.487	0.204	

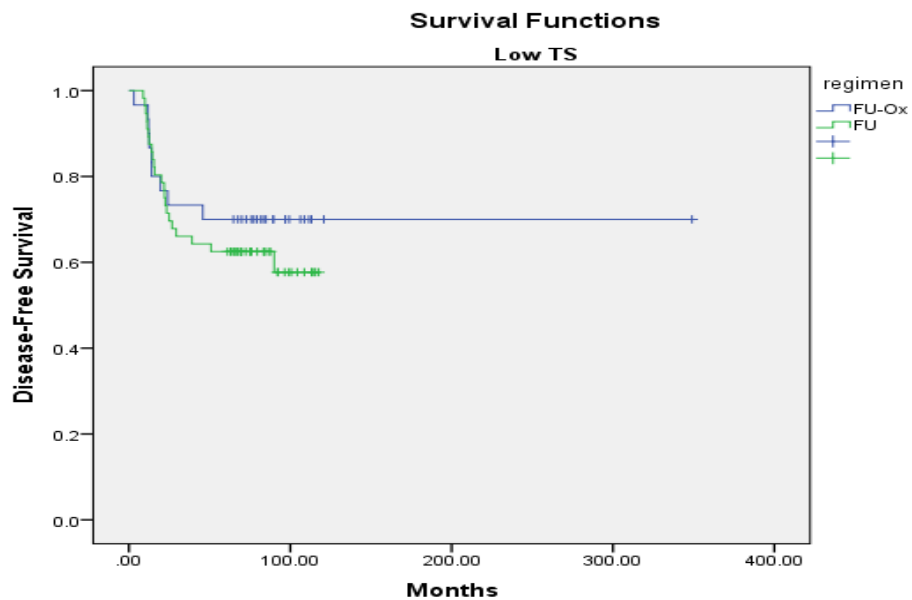
ในกลุ่มที่มีการแสดงออกของ TS สูงนั้น มีแนวโน้มว่า กลุ่ม FU-Ox จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ดีกว่ากลุ่ม FU โดยมีค่า median DFS 114.033 (74.70-153.36) เทียบกับ 73.133 (18.91-127.39) $HR = 0.422$ $p = 0.085$

ในกลุ่มที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำ พบว่ากลุ่ม FU-Ox และกลุ่ม FU **ยังไม่สามารถประมาณ**ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปลอดโรคได้ (ค่า median DFS not reach ทั้งสองกลุ่ม) แต่จากการคำนวณโดย COX proportional harzard model พบ HR ของกลุ่ม FU-Ox เทียบกับกลุ่ม FU = 0.55, $p = 0.985$

กราฟที่ 1 กราฟแสดงการรอดชีวิตโดยปลอดโรค ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS สูงจำแนกตามกลุ่ม FU-OX และกลุ่ม FU



กราฟที่ 2 กราฟแสดงการรอดชีวิตโดยปลอดโรค ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำจำแนกตามกลุ่ม FU-OX และกลุ่ม FU



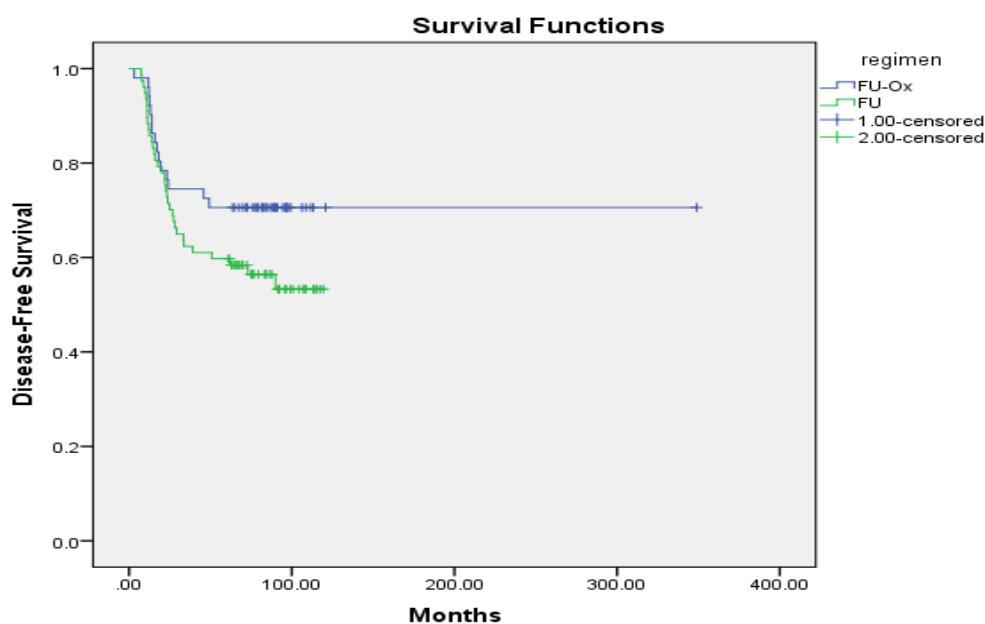
อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปี (5 year disease free survival rate) ในกลุ่ม FU-Ox คิดเป็นร้อยละ 70.6 และในกลุ่ม FU คิดเป็นร้อยละ 59.7, $p = 0.21$ มีแนวโน้มว่าค่ามัธยฐานของ

การรอดชีวิตในกลุ่ม FU-Ox จะยาวกว่ากลุ่ม FU แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (not reach ในทั้งสองกลุ่ม โดยมีค่า HR ของกลุ่ม FU-Ox เทียบกับ กลุ่ม FU = 0.615, $p=0.113$), ดังแสดงในตารางที่ 5 กราฟที่ 3

ตารางที่ 5 แสดง 5 year DFS และ median DFS ในกลุ่ม FU-OX และกลุ่ม FU

	FU-OX group	FU group	HR	p value
5 year DFS rate (%)	70.6	59.7		0.21
Median DFS (month)	NR	NR	0.615	0.113

กราฟที่ 3 กราฟแสดงการรอดชีวิตแบบปลอดโรคของกลุ่ม FU-Ox และ FU

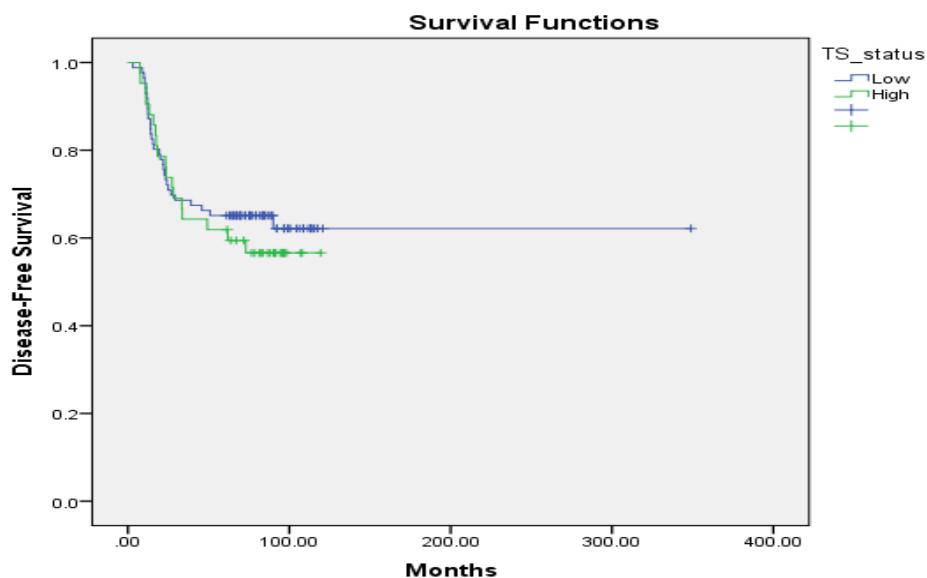


ตารางที่ 6 ตารางแสดง 5-year DFS และ ค่ามัธยฐานการรอดชีวิตแบบปลอดโรค จำแนกตามการ แสดงออกของ TS

	Low TS	High TS	HR	p value
5 year DFS rate (%)	65.1	61.9		0.722
Median DFS (month)	NR	NR	0.293	0.588

เมื่อพิจารณาตามการแสดงผลของ TS พบว่า ผู้ป่วยที่มีการแสดงผลของ TS สูง จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปี (ร้อยละ 61.9 เทียบกับ ร้อยละ 65.1) น้อยกว่า TS ต่ำ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.722$ ดังตารางที่ 6 และกราฟที่ 4

กราฟที่ 4 กราฟแสดงการรอดชีวิตโดยปลอดโรคในผู้ป่วยทั้งหมด ตามการแสดงผลของ TS เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยดูตามปัจจัยพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันพบว่า



เมื่อวิเคราะห์ตามอายุของผู้ป่วยพบว่าในกลุ่มอายุมากกว่า 70 ปี มีความแตกต่างกันของ 5-year DFS rate ในการแสดงผลของ TS สูงและต่ำ กล่าวคือ ถ้ามีการแสดงผลของ TS สูง จะมี 5 year DFS rate น้อยกว่ามีการแสดงผลของ TS ต่ำ (ร้อยละ 84.6 เทียบกับ 44.4, $p = 0.047$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าเท่ากับ 70 ปี

เมื่อวิเคราะห์ตาม T stage พบว่า ผู้ป่วยที่ T stage น้อย (T1-2) มีแนวโน้มจะมีค่า 5 year DFS rate แตกต่างกันกล่าวคือกลุ่มที่มีการแสดงผลของ TS ต่ำจะดีกว่า TS สูงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไปที่จะสรุปได้ ส่วนในกลุ่ม T stage สูง (T3-4) ไม่มีความแตกต่างกัน

เมื่อวิเคราะห์ตาม nodal involvement โดยแบ่งเป็น N1 (nodal involved 1-3 LNs) และ N2 (nodal involved ≥ 4 LNs) พบว่า ค่า 5 year DFS rate ไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสอง

กลุ่มแต่ได้ผลที่ตรงกันข้ามกัน โดยพบว่าถ้ากลุ่ม N1 ถ้ามีการแสดงออกของ TS ต่ำ จะดีกว่าสูง แต่ในกลุ่ม N2 ถ้ามีการแสดงออกของ TS สูงจะดีกว่า

ตารางที่ 7 แสดง 5 year DFS rate (%) ตามการแสดงออกของ TS ในกลุ่มที่มีปัจจัยการพยากรณ์โรคแตกต่างกัน

	N LOW TS	N HIGH TS	%5yr LOW TS	%5 yr HIGH TS	p value
AGE					
<= 70 years	72	33	62.5	66.7	0.68
> 70 years	13	9	84.6	44.4	0.047
T staging					
T1-2	9	2	77.8	50	0.491
T3-4	77	40	63.6	62.5	0.9
Nodal involvement					
N1 (1-3 nodes)	50	18	82	61.1	0.105
N2 (>=4 nodes)	36	24	41.7	62.5	0.114

บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาย้อนหลังฉบับนี้ เราได้ทบทวนและพิจารณาบทบาทของ การแสดงออกของไซ มิติเลท ซินเทส ในการเป็นปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factor) และความสามารถในการคาดเดา ประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (predictive factor) ในสูตรที่มีอ็อกซาลิพลาติน ร่วมกับ ฟลูโอโรยูราซิล และสูตรที่มี ฟลูออโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ สามที่ได้รับการผ่าตัดแบบหวังผลหายขาด และถึงแม้ว่ากลุ่มตัวอย่างจะมีขนาดเล็ก แต่ก็พบว่า ผู้ป่วย มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามที่มีการแสดงออกของ TS ที่แตกต่างกัน อาจได้รับประโยชน์จากการให้ ยาสูตร FU-Ox แตกต่างกัน

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ที่มีการแสดงออกของ TS สูงพบร้อยละ 32.81 และ จากการศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษาพบว่าเมื่อทำการย้อม IHC ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ ใหญ่ระยะที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย จะพบความชุกของการแสดงออกของ TS สูง แตกต่างกันไป เป็น ร้อยละ 14-77⁽¹⁶⁾ ซึ่งความแตกต่างของความชุกนี้อาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น ความแตกต่างของกลุ่ม ประชากร, ระยะของมะเร็งลำไส้ใหญ่ และความแตกต่างของเทคนิคการย้อม IHC รวมทั้งการแปลผล และค่า cut-off ของ TS

มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ได้พยายามหาความสัมพันธ์ระหว่าง TS gene หรือ protein expression กับ การรอดชีวิตในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งรวมถึง การศึกษาแบบ meta-analysis ขนาด ใหญ่ ได้รายงานไว้ว่า กลุ่มที่มีการแสดงออกของ TS สูง จะมีอัตราการรอดชีวิตที่น้อยกว่าทั้งในระยะที่ ไม่แพร่กระจาย และแพร่กระจายไปแล้ว⁽¹⁷⁻²⁰⁾ และโดยเฉพาะผู้ป่วยในระยะที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย ที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวโดยไม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่มีการ แสดงออกของ TS สูงจะมีอัตราการรอดชีวิตที่น้อยกว่า⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตามความสามารถในการพยากรณ์ โรคโดยการแสดงออกของ TS นี้มีความขัดแย้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาฟลูโอโรยูราซิล ในงานวิจัยฉบับนี้ได้ผลที่แตกต่างจากการศึกษาก่อน กล่าวคือ เมื่อวิเคราะห์ 5 year DFS rate ใน กลุ่มที่มีการแสดงออกของ TS สูงและต่ำ พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน (ร้อยละ 65.1 ในกลุ่ม TS ต่ำ และ ร้อยละ 61.9 ในกลุ่ม TS สูง, $p = 0.722$) อาจเป็นเพราะการศึกษาก่อนหน้านี้ทำการศึกษา เฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียว ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา

สูตรที่มีออกซาลิพลาตินร่วมด้วยมาก่อน โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำได้รับ ยาสูตร FU-Ox เพียงร้อยละ 35 เปรียบเทียบกับครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS ต่ำ ซึ่ง อาจทำให้ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ TS สูงมีอัตราการรอดชีวิตแบบปลอดโรคดีขึ้น อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้ป่วยที่ค่อนข้างน้อย รวมทั้งในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน เช่น มี tumor biology และ tumor aggressiveness แตกต่างกัน ก็คงเป็นเหตุผลสำคัญด้วยเช่นกัน

เมื่อพิจารณาจากค่าการแสดงออกของ TS ในกรณีที่มีการแสดงออกของ TS สูง มีแนวโน้มว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับ FU-OX จะมี DFS ที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ FU เพียงอย่างเดียว (5 year DFS rate ร้อยละ 71.4 เทียบกับร้อยละ 52.4, $p= 0.204$, แตกต่างกันร้อยละ 19) แต่ดูเหมือนการได้ออกซาลิพลาตินร่วมด้วยจะได้ประโยชน์น้อยกว่าถ้ามีการแสดงออกของ TS ต่ำ (5 year DFS rate ร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 62.5, $p= 0.487$, แตกต่างกันร้อยละ 7.5) มีการศึกษาว่าผู้ป่วยที่มี TS สูงจะได้รับประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด 5-FU based ภายหลังการผ่าตัด⁽¹⁷⁻²⁰⁾ แต่ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายนั้น มีการศึกษาทั้ง preclinical และ clinical รายงานว่าในผู้ป่วยที่มี TS สูงจะมีการตอบสนองที่ไม่ดีต่อฟลูโอโรยูราซิล และไม่มีการตอบสนองเลยถ้าบริหารฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus^(21-22,26) ดังนั้น การรักษาเสริมด้วยฟลูโอโรยูราซิลเพียงชนิดเดียวอาจจะไม่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งมีการศึกษาในระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรรวมระหว่าง oxaliplatin และ 5-FU/LV (FOLFOX) พบว่าค่า TS อาจเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการคาดเดาประโยชน์จากการรักษาด้วย 5-FU และ oxaliplatin⁽²³⁾

และจากผลการศึกษาของเราดูเหมือนว่าการแสดงออกของ TS จะมีแนวโน้มที่จะใช้เป็น predictive factor ในการคาดเดาการรักษาเสริมด้วยยาฟลูโอโรยูราซิลได้

เมื่อพิจารณาตามสูตรเคมีบำบัดที่ได้รับพบว่า ในกลุ่มที่ได้ FU-OX มีค่า 5 year DFS rate ที่ไม่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะ เป็น TS ต่ำ หรือ TS สูง (5 year DFS rate ร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 71.4 , $p= 0.912$) และในกลุ่ม FU นั้น ในกลุ่มที่ TS สูงมีค่า 5 year DFS rate ที่แย่กว่า TS ต่ำ ถึงประมาณร้อยละ 10 แม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ(5 year DFS rate ร้อยละ 52.4 เทียบกับร้อยละ 62.5 , $p= 0.42$) ซึ่งอาจแปลผลได้ว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ที่มีการแสดงออกของ TS สูงมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าทำให้ต้องได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมที่มากกว่า หรือการเพิ่มยา oxaliplatin เข้าไปอาจสามารถเอาชนะการดื้อยาฟลูโอโรยูราซิลได้ ดังนั้น TS จึงอาจเป็นตัวบ่งชี้ทาง

ชีวภาพทั้งในแง่ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factor) หรือปัจจัยคาดเดาประโยชน์ของการรักษา (predictive factor) ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ใหญ่ระยะที่ 3 ได้

ในการศึกษานี้ พบว่าในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปีมี 5-year DFS rate ที่ดีกว่าถ้ามีการแสดงออกของ TS ต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุผลสำคัญคงเป็นเพราะผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่ได้รับยาสูตร FU-Ox ดังนั้น จึงอาจเป็นการยืนยันยืนยันความเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคของ TS ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ใหญ่ระยะที่ 3 ที่ได้รับยาฟลูโอโรยูราซิลเพียงอย่างเดียว

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และขนาดตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อย ซึ่งเกิดความไม่สมดุลของปัจจัยพยากรณ์โรคในแต่ละกลุ่มเปรียบเทียบ และการพิจารณาการรักษาเสริม รวมถึงการตรวจติดตามผู้ป่วยย่อมมีความแตกต่างกันในแพทย์แต่ละท่าน นอกจากนี้ การตรวจการแสดงออกของ TS โดยใช้วิธี IHC การแปลผลนั้นขึ้นกับผู้อ่านผลด้วยและปัจจุบันยังไม่มีค่า cut-off จึงอาจเกิดความแตกต่างกันได้ในแต่ละการศึกษา โดยถ้าใช้การตรวจ mRNA แทนวิธีการย้อม IHC อาจจะได้ค่าการแสดงออกของ TS ได้แม่นยำมากกว่า เนื่องจากเป็นการตรวจด้วยวิธี RT-qPCR ซึ่งให้ผลเป็นค่าปริมาณของ mRNA โดยไม่ต้องอาศัยคนแปลผลเหมือนวิธี IHC ซึ่งอาจมีทั้ง inter- และ intraobserver variation ได้มากกว่า โดยการศึกษาที่ดูการแสดงออกของ TS ด้วยการตรวจ mRNA พบว่า TS เป็นตัวพยากรณ์โรคที่สำคัญในมะเร็งรังไข่ใหญ่^(25,27, 28)

บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

6.1 ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และ จากผลการศึกษาพบว่า การแสดงออกของ TS อาจจะเป็น predictive factor สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งคงต้องศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่มากกว่านี้

จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี อ็อกซาลิพลาติน ร่วมกับ ฟลูโอโรยูราซิลเพียงร้อยละ 40 จึงเป็นข้อจำกัดในการแปลผลว่า การแสดงออกของ TS เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในการรักษาเสริมด้วยสูตรดังกล่าวหรือไม่

การแสดงออกของ TS สูงและต่ำ พบว่า 5 year DFS rate ไม่มีความแตกต่างกันซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นอาจเป็นเพราะตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนน้อยเกินไปหรือระยะเวลาในการติดตามผลยังไม่ยาวนานเนื่องจากเป็นการรักษาในระยะที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย รวมทั้งในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน เช่น มี tumor biology และ tumor aggressiveness แตกต่างกัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายเดียวกันอาจจะมี tumor heterogeneity ซึ่งอาจแก้ไขได้โดยเพิ่มจำนวนประชากรในการศึกษา ติดตามผลการศึกษาให้นานขึ้น และเพิ่มปัจจัยเกี่ยวกับ tumor ให้ละเอียดขึ้น และการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสองสูตรที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงสูตรเดียวคือฟลูโอโรยูราซิล จึงทำให้ผลการศึกษานี้ออกมาแตกต่างกันได้

6.2 ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรเก็บข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อยืนยันผลการศึกษา
2. การย้อม IHC รวมทั้งการแปลผล และค่า cut-off ของ TS ยังมีความแตกต่างกัน อาจใช้การตรวจ mRNA และ โปรตีนแทนวิธีการย้อม IHC

รายการอ้างอิง

1. Amangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clinical Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24:2137-50.
2. Hospital-based cancer registry Bangkok: union ultraviolet company limited; 2011 [cited 2014 23 Jan]. 1:[Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Hospitalbase2011.pdf].
3. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, et al. The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clinical Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12:2640-7.
4. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15:246-50.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New Engl J Med*. 2004;350:2343-51.
6. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27:3109-16.
7. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and

III colon cancer: results from NSABP C-07. *Jo Clin Oncol* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25:2198-204.

8. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29:3768-74.

9. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:1465-71.

10. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6:1653-64.

11. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clinical pharmacokinetics*. 1989;16:215-37.

12. Carreras CW, Santi DV. The catalytic mechanism and structure of thymidylate synthase. *Annual review of biochemistry*. 1995;64:721-62.

13. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott Williams; 2015; 10e

14. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity *Semin Oncol*. 1998 Apr; 25:4-12.

15. T. Alcindor, N. Beauger, Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*. 2011 Feb; 18: 18–25.

16. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22:529-36.

17. Aguiar S, Jr., Lopes A, Soares FA, et al. Prognostic and predictive value of the thymidylate synthase expression in patients with non-metastatic colorectal cancer.

Eur J Surg Oncol : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2005;31:863-8.

18. Edler D, Glimelius B, Hallstrom M, et al. Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: a prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. J Clin Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20:1721-8.

19. Karlberg M, Ohrling K, Edler D, et al. Prognostic and predictive value of thymidylate synthase expression in primary colorectal cancer. Anticancer research. 2010;30:645-51.

20. Ciaparrone M, Quirino M, Schinzari G, et al. Predictive role of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. Oncology. 2006;70:366-77.

21. Bertino JR, Banerjee D (2003) Is the measurement of thymidylate synthase to determine suitability for treatment with 5-fluoropyrimidines ready for prime time? Clin Cancer Res. 2003; 9:1235– 1239

22. Aschele C, Lonardi S, Monfardini S. Thymidylate synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. Cancer Treat Rev. 2002; 28:27–47

23. Sung-Hyun Kim, Hyuk-Chan Kwon, Sung Yong Oh , et al. Prognostic Value of ERCC1, Thymidylate Synthase, and Glutathione S-Transferase for 5-FU/Oxaliplatin Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer. American Journal of Clinical Oncology. 2009;32: 38-43

24. Sheng Li, Liangjun, Li Yao et al. Association between ERCC1 and TS mRNA levels and disease free survival in colorectal cancer patients receiving oxaliplatin and fluorouracil (5-FU) adjuvant chemotherapy. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 154

25. Yoshinori Shirota, Jan Stoehlmacher, Jan Brabender et al. ERCC1 and Thymidylate Synthase mRNA Levels Predict Survival for Colorectal Cancer Patients Receiving Combination Oxaliplatin and Fluorouracil Chemotherapy J Clin Oncol. 2001; 19: 4298-4304.
26. Peters GJ, Backus HH, Freemantle S, et al. Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. Biochimica et biophysica acta. 2002; 1587: 194– 205.
27. PP Grimminger, M Shi, C Barrett , et al. TS and ERCC-1 mRNA expressions and clinical outcome in patients with metastatic colon cancer in CONFIRM-1 and -2 clinical trials. The Pharmacogenomics Journal. 2012; 12, 404 – 411.
28. Dennis Salonga, Kathleen D. Danenberg, Martin Johnson, et al. Colorectal Tumors Responding to 5-Fluorouracil Have Low Gene Expression Levels of Dihydropyrimidine Dehydrogenase, Thymidylate Synthase, and Thymidine Phosphorylase. Clin Cancer Res 2000;6:1322-1327.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

DATA COLLECTION FORM

NO.....

สิทธิการรักษา 1. เบิกราชการ 2. ประกันสุขภาพถ้วนหน้า
3. ประกันสังคม 4. other.....

Sex: 1. Female 2. Male ECOG: 0 1 2 3 4

Date of birth

Underlying disease

Date of Dx Wt..... kg. Ht cm.

Staging T.....N.....(number.....)M..... stage.....

First diagnosis

Location of tumor 1. Rt. Side colon 2. Lt. Colon 3. Sigmoid colon
4. rectosigmoid colon 5. Rectum 6. Other

CT/MRI (..../..../....).....

Treatment

Type of surgery 1. Half colectomy 2. Sigmoidectomy

Date..... 3. APR 4. LAR

5. other.....

Chemotherapy regimen 0. No 1. 5FU+LV 2. FOLFOX

3. XELOX 4. Other.....

Date to total Cycle(s)

Response (post chemotherapy): 1.CR 2.PR 3.SD 4.PD 5.NA

Side effect 1. Mucositis gr..... 2. Diarrhea gr..... 3. Hand-foot syndrome gr....

4. neutropenia gr..... 5. Other.....

Dose reduction 1. No. 2. Yes

Date of recurrence or progression after 5-FU based (..../..../....)

Date of recurrence or progression after oxaliplatin-based (..../..../....)

ภาคผนวก ข

ข้อแนะนำในการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่แบบหวังผล Curative resection

1. ควรตัดลำไส้ใหญ่ห่างจากเนื้อมะเร็งไม่น้อยกว่า 5 ซม. ทั้ง Proximal และ Distal margin
2. ตัด Venous และ Lymphatic drainage จากส่วนของมะเร็งออกให้เพียงพอ
3. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Caecum หรือ Ascending colon ควรผ่าตัดแบบ Right hemicolectomy
4. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Hepatic flexure ควรผ่าตัดแบบ Extended right hemicolectomy โดยตัดที่ขั้วของ Middle colic artery
5. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Transverse colon
 - 5.1 ถ้าอยู่ใกล้ Hepatic flexure ควรผ่าตัดแบบ Extended right hemicolectomy
 - 5.2 ถ้าอยู่ระหว่าง Hepatic และ Splenic flexure ควรผ่าตัดแบบ Transverse colectomy หรือ Extended right hemicolectomy
 - 5.3 ถ้าอยู่ใกล้ Splenic flexure ควรผ่าตัดแบบ Left segmental colectomy หรือ Subtotal colectomy
6. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Splenic flexure ควรผ่าตัดแบบ Left hemicolectomy หรือ Segmental resection ของ Transverse / Descending colon หรือพิจารณาทำผ่าตัดแบบ Subtotal colectomy
7. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Descending colon ควรผ่าตัดแบบ Left hemicolectomy หรือ Limited resection (ตัดบริเวณที่เลี้ยงด้วย Left colic artery ออก)
8. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Sigmoid colon ควรผ่าตัดแบบ Sigmoid colon resection
9. ควรเลาะ Regional lymph node ออกให้มากที่สุด เนื่องจากการยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น stage II (T3-4, No) จำเป็นต้องได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองเป็น Negative จากการเลาะต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 12 ต่อขึ้นไป
10. การทำ Anastomosis สามารถทำได้โดยการเย็บด้วยมือ หรือการใช้เครื่องมือตัดเย็บอัตโนมัติ (Staple)
11. การผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยใช้วิธี Laparoscopic colectomy เป็นวิธีการรักษาที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง

ภาคผนวก ค

ข้อแนะนำในการทำผ่าตัดเรคตัม (Rectum) แบบหวังผล curative resection

1. การผ่าตัดมะเร็งเรคตัม ส่วนบน (Upper rectum) ควรตัดส่วนเหนือต่อมะเร็งอย่างน้อย 5 ซม. และส่วนปลายล่างห่างจากมะเร็งประมาณ 5 ซม. ร่วมกับการตัดหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองออกแบบ Adequate mesorectal excision
2. การผ่าตัดมะเร็งเรคตัมส่วนกลางและส่วนล่าง (Middle and Lower rectum) ควรตัดส่วนเหนือเนื้อมะเร็งอย่างน้อย 5 ซม. และส่วนปลายต่อเนื้อมะเร็ง 2 ซม. หรือได้ระยะ free margin ร่วมกับการตัดหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองออกทั้งหมด (Total mesorectal excision)
3. สำหรับมะเร็งเรคตัมที่ไม่สามารถผ่าตัดให้ได้ Distal free margin เพราะจะเกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหูรูดหรือไม่สามารถเก็บกล้ามเนื้อหูรูดได้ด้วยเหตุอื่น ควรผ่าตัดแบบ Abdominoperineal resection
4. มะเร็งเรคตัมส่วนปลายขนาดเล็ก ระยะเริ่มแรกอาจพิจารณาทำ Transanal total local excision แล้วพิจารณารักษาต่อตามผลทางพยาธิที่ได้
5. การตัดต่อเรคตัมด้วยอุปกรณ์ตัดต่ออัตโนมัติ (Stapler) ถือเป็นวิธีมาตรฐานวิธีหนึ่ง
6. การผ่าตัดมะเร็งเรคตัมโดยการส่องกล้อง (Laparoscopic colectomy) เป็นการรักษาที่ได้มาตรฐานวิธีหนึ่ง
7. การยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น Rectal cancer stage II (T3-4 N0M0) จำเป็นต้องได้ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของ ต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาเป็น Negative จากการเลาะต่อมน้ำเหลืองได้ตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป

ภาคผนวก ง

Transanal Total Local Excision for Rectal Cancer

ข้อบ่งชี้ในการทำผ่าตัด Transanal Total Local Excision ต้องเป็นมะเร็งเรคตัม ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

- ขนาดก้อนน้อยกว่า 30 % ของเส้นรอบวงของเรคตัม
- ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนน้อยกว่า 3 ซม.
- สามารถตัดได้ Free margin มากกว่า 3 มม.
- ก้อน Mobile, ไม่ Fix
- ก้อนอยู่ห่างจาก Anal verge ไม่เกิน 8 ซม.
- Clinical staging T1 หรือ T2 บางรายเฉพาะที่เหมาะสม
- Clinical staging No
- Malignant polyp ที่ตัดออกไม่สมบูรณ์ หรืออ่านผลทางพยาธิวิทยาไม่ชัดเจน
- ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่มี Lymphovascular หรือ Perineural invasion
- ผลการตรวจหาพยาธิวิทยาเป็น Well หรือ Moderately differentiated adenocarcinoma

ภาคผนวก จ

การแบ่งระยะโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Staging of Colon Cancer)

การแบ่งระยะมะเร็งลำไส้ใหญ่ตาม American Joint Committee of Cancer (AJCC) โดยใช้ TNM system Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

To No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma : intraepithelial or invasion of lamina propria

T1 Tumor invades submucosa

T2 Tumor invades muscularis propria

T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into non – peritonealized pericolic or perirectal tissues

T4 Tumor directly invades other organs or structures, and /or perforates viscera peritoneum

Regional Lymph Nodes (N)

No regional lymph node metastasis

N 1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes

N 2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

ผู้ป่วยที่เป็น No จำนวนของ lymph nodes ที่ผ่าตัดออกมาตรวจ ต้องมีจำนวนไม่น้อยกว่า 12 nodes หากน้อยกว่านี้จะถือว่าเป็น suboptimally staged และจัดเป็น high risk group

Distant Metastasis (M)

MX Distant metastasis cannot be assessed

Mo No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Histologic Grade (G)

GX Grade cannot be assessed

G1 Well differentiated

G2 Moderately differentiated

G3 Poorly differentiated

G4 Undifferentiated

Stage Grouping of colon cancer

stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
I	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T3-T4	N1	M0
IIIC	Any T	N2	M0
IV	Any T	Any N	M1

ภาคผนวก ฉ

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งเรกติ้ม (staging of rectal cancer)

การแบ่งระยะของมะเร็งเรกติ้มใช้ตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) โดยใช้ TNM system

Primary Tumor (T)

- TX Primary tumor cannot be assessed
- To No evidence of primary tumor
- Tis Carcinoma: intraepithelial or invasion of lamina propria
- T1 Tumor invades submucosa
- T2 Tumor invades muscularis propria
- T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues
- T4 Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum

Regional Lymph Nodes (N)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- No No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes
- N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

ผู้ป่วยเป็นที่ N0 จำนวนของ lymph node ที่ผ่าตัดออกมาตรวจต้องมีจำนวนไม่น้อยกว่า 4 nodes หากน้อยกว่านี้จะถือว่าเป็น suboptimally staged

Distant Metastasis (M)

- MX Distant metastasis cannot be assessed
- Mo No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

Histologic Grade (G)

- GX Grade cannot be assessed
- G1 Well differentiated
- G2 Moderately differentiated
- G3 Poorly differentiated
- G4 Undifferentiated

Stage Grouping of rectal cancer

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
I	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T3-T4	N1	M0
IIIC	Any T	N2	M0
IV	Any T	Any N	M1



ภาคผนวก ข

Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer

การรักษาเสริมด้วย Adjuvant chemotherapy ใน Colon cancer นั้น ควรให้ใน Stage III colon cancer และ High-risk stage II colon cancer ควรเริ่มภายในประมาณ 6-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด โดยอาจให้เป็น Regimen อันใดอันหนึ่งตามข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

Regimen/stage	II high risk	III	IV post metastectomy
Mayo	+	+	+*
Roswell-Park	+	+	+*
Capecitabine	+*	+	+*
Uracil/Tegafur/Leucovorin	+*	+	+*
FOLFOX4	+*	+	+*
de Gramont (LV5FU2)	+*	+	+*
FOLFIRI	-	-	+*

หมายเหตุ + พิจารณาใช้ได้

-ไม่แนะนำให้ใช้

*คำแนะนำระดับ 2B

Bolus or infusional 5-FU/leucovorin

1. Mayo Regimen

- Leucovorin 20 mg/m²/day IV bolus, days 1-5
- 5FU 375-425 mg/ m²/day IV bolus after Leucovorin , days 1-5
- Repeat every 4-5 weeks for 6 cycles

2. Roswell – Park regimen

- Leucovorin 500 mg/ m²/ day IV bolus once a week, for 6 weeks, followed by 2 weeks rest
- 5FU 500 mg/ m²/ day IV bolus after Leucovorin
- Repeat every 8 weeks for 4 cycles

Capecitabine

- 2,500 mg/ m² /day divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Repeat every 3 weeks for 8 cycles

Uracil/Tegafur/ Leucovorin⁽³⁾

- Tegafur 300 mg/m²/day in 3 divided doses, day 1-28, followed by 7 days rest
- Leucovorin 60-90 mg/d in 3 divided , day 1-28, followed by 7 days rest
- Repeat every 5 weeks for 5 cycles.

FOLFOX 4

- Oxaliplatin 85 mg/ m²/ day IV over 2 hour, day 1 simultaneously with
- Leucovorin 200 mg/ m²/ day IV over 2 hours, days 1 and 2
- 5FU 400 mg/ m²/ day IV bolus, then 600 mg/ m²/ day IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks for 12 cycles

de Gramont (LV 5 FU2)(5)

- Leucovorin 200 mg/ m²/day IV infusion over 2 hours , days 1 and 2
- 5FU 400 mg/m² IV bolus, then 600 mg/m² IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks for 12 cycles

FOLFIRI

- 1) Irinotecan 180 mg/ m²/day IV infusion over 2 hours, day 1
 - Leucovorin 200mg/ m² IV infusion over 2 hours prior to 5FU, days 1 and 2
 - 5FU 400 mg/ m² IV bolus, then 600 mg/ m² IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
 - Repeat every 2 weeks for 12 cycles
- 2) Irinotecan 180 mg/ m²/day IV infusion over 90 minutes, day 1
 - Leucovorin 200mg/ m² IV infusion over 2-hour infusion during irinotecan, day 1
 - 5FU 400 mg/ m² IV bolus, then 2.4-3 g/m² IV over 46 hours continuous infusion
 - Repeat every 2 weeks for 12 cycles

หมายเหตุ การเลือกจะให้ยา Regimen ไตหรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ

ภาคผนวก ช

Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer

1. Preoperative chemoradiotherapy หรือ Neoadjuvant chemoradiotherapy

1.1) 5FU 1000 mg/ m²/ day IV continuous IV x 5 days during 1st and 5th week of Radio therapy

1.2) 5 FU 400 mg/ m²/ day IV ± after leucovorin 20 mg/ m²/ day IV for 4 days during 1st and 5th week of radiotherapy

1.3) 5 FU 225 mg/m²/day over 24 hours, 7 days per week during radiotherapy 1.4) 5 FU 350 mg/ m²/ day IV and leucovorin 20 mg/ m²/ day IV for 5 days during 1st and 5th week of radiotherapy⁽¹⁰⁾

1.4) Capecitabine 1650 mg /m²/day during radiotherapy (ระดับคำแนะนำ 2B)

2. Postoperative adjuvant chemotherapy for patients receiving preoperative chemoradiotherapy

2.1) 5FU 500 mg/ m²/ day IV bolus, days 1-5, every 28 days for 4 cycles

2.2) 5FU 380 mg/ m²/ day IV bolus, days 1-5 ± after Leucovorin 20 mg/ m²/ day IV bolus, days 1-5 every 28 days for 4 cycles

2.3) 5FU 500 mg/ m²/ day IV bolus after Leucovorin 500 mg/ m²/ day infusion over 2 hours once a week, for 6 weeks, followed by 2 weeks rest, every 8 weeks for 3 cycles⁽¹³⁾

2.4) Capecitabine 2500 mg /m²/day in two divided doses, days 1-14, followed by 7 days Rest Repeat every 3 weeks for 4 cycles.(ระดับคำแนะนำ 2B)

3. Postoperative adjuvant regimens for patients not receiving preoperative therapy

3.1) 5FU ± Leucovorin 2 cycles then Concurrent chemoradiotherapy, followed by 5FU ± Leucovorin 2 cycles โดยมี dose ดังนี้

3.1.1) 5FU 425 mg/ m²/ day IV bolus ± after Leucovorin 20 mg/ m²/ day IV bolus, days 1-5 and days 29-33⁽⁸⁾

3.1.2) followed by Concurrent chemoradiotherapy โดยลดขนาดของ chemotherapy ซึ่งมี 2 แบบ คือ

a.) 5 FU 400 mg/ m²/day+leucovorin 20 mg/ m²/day for 4 days during 1st and 5th week of radiotherapy

b) 5 FU 225/m²/day continuous infusion for 24 hours 7 days /week during radiation

c) เมื่อเสร็จแล้วตามด้วย FOLFOX 4 เช่นเดียวกับข้อ 3.3.1

หมายเหตุ การเลือกจะให้ยา Regimen ใดหรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและ ดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางศิยามล มิ่งมาลัยรักษ์ เกิดเมื่อวันที่ 10 สิงหาคม 2515 ที่อำเภอเมือง จังหวัดจันทบุรี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิต จากคณะวิทยาศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2536 จากนั้นเข้าศึกษาในคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และจบแพทยศาสตรบัณฑิต ในปี พ.ศ. 2542 ได้ปฏิบัติงานเป็นแพทย์เพิ่มพูนทักษะ 1 ปี ที่โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา จังหวัดชลบุรี ต่อมาได้ทำงานเป็นแพทย์ใช้ทุนในสังกัดสำนักงานบรรเทาทุกข์และประชานามัยพิทักษ์ สภากาชาดไทยเป็นเวลา 2 ปี

ระหว่างปี พ.ศ. 2545-2548 ได้เข้ารับการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสอบผ่านวุฒิปัตรมุ้มีความรู้ความชำนาญทางวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพ.ศ. 2548 หลังจากนั้นได้กลับไปทำงานเป็นอายุรแพทย์ประจำที่สำนักงานบรรเทาทุกข์และประชานามัยพิทักษ์ สภากาชาดไทยเป็นเวลา 1 ปี จากนั้นทำงานเป็นอายุรแพทย์ประจำหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลเซนต์หลุยส์ กรุงเทพมหานคร ปัจจุบันอยู่ระหว่างการฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคมะเร็ง ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

